

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Methodische Bildanalyse von mpMRT-Bildern der Prostata im Rahmen des  
onkologischen Follow-up von Patienten mit fokaler Therapie des Prostatakarzinoms  
mittels HIFU Focal One ®

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Johannes Matthias Oetzel  
aus Heidelberg

Mainz, 2025

Diese Dissertation ist lizenziert unter einer Creative Commons  
Namensnennung - Keine Bearbeitungen 4.0 International Lizenz (CC-BY-ND 4.0)

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 30.10.2025

Ich widme diese Dissertation meiner Familie und meiner Verlobten.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>I</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>III</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>VI</b>
<b>1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG DER DISSERTATION</b> .....	<b>1</b>
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Ziel der Dissertation .....	1
<b>2 LITERATURDISKUSSION</b> .....	<b>2</b>
2.1 Prostatakarzinom - Epidemiologische Angaben .....	2
2.2 Prostatakarzinom - Risikofaktoren und Prävention .....	2
2.3 Prostatakarzinom - Sekundärprophylaxe und Früherkennung .....	3
2.4 Prostatakarzinom - Diagnostik .....	4
2.4.1 Aufbau der Prostata und histologische Einteilung des Prostatakarzinoms .....	5
2.4.2 Bildgebende Diagnostik – Einführung .....	6
2.4.3 Das multiparametrische MRT und das PI-RADS System.....	6
2.5 Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms .....	8
2.5.1 Active Surveillance – Die Aktive Überwachung.....	8
2.5.2 Die radikale Prostatektomie.....	9
2.5.3 Die perkutane Strahlentherapie .....	10
2.5.4 Die fokalen Therapien .....	10
2.5.5 Die Kryotherapie.....	11
2.5.6 Weitere fokale Verfahren.....	11
2.6 Die hochfokussierte-intensive Ultraschall (HIFU) Therapie .....	11
2.7 Texturanalyse und Radiomics.....	15
2.7.1 Texturanalyse und Texturparameter .....	15
2.7.2 Radiomics und Texturanalyse Forschung zum Prostatakarzinom .....	16
2.7.3 HIFU und das postinterventionelle MRT.....	18
2.7.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit: .....	22
<b>3 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>22</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	22
3.2 Die multiparametrischen MRT-Untersuchungen .....	23
3.3 Die Stanzbiopsien.....	24
3.4 Die PSA-Untersuchungen .....	24
3.5 Die HIFU-Operation.....	24

<b>3.6</b>	<b>Das Follow-up .....</b>	<b>25</b>
<b>3.7</b>	<b>Die Texturanalyse .....</b>	<b>25</b>
3.7.1	Der Export der MRT-Schnittbildserien und die Analysesoftware.....	25
3.7.2	Die Definierung der Region of Interest im präoperativen MRT-Schnittbild der T2W 26	
3.7.3	Die Definition der Region of Interest im präoperativen MRT-Schnittbild in der DWI-ADC .....	33
3.7.4	Die Definierung der Region of Interest im postoperativen MRT-Schnittbild der T2W 35	
3.7.5	Die Texturanalyse und ihre einzelnen Parameter .....	39
3.7.6	Die Dokumentation der erhobenen Texturparameter und Datenschutzkonzept ..	39
<b>3.8</b>	<b>Zonale Zuordnung der Stanzbiopsien und der MRT-Schnittbilder .....</b>	<b>40</b>
<b>3.9</b>	<b>Validierung der ROI und der zonalen Zuordnung der MRT-Schnittbilder .....</b>	<b>40</b>
<b>3.10</b>	<b>Statistische Auswertung .....</b>	<b>40</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>40</b>
<b>4.1</b>	<b>Das Patientenkollektiv und die HIFU-Therapie .....</b>	<b>40</b>
<b>4.2</b>	<b>Präoperative klinische Parameter .....</b>	<b>42</b>
4.2.1	Präoperative PI-RADS Scores .....	42
4.2.2	Präoperativer Gleason Score .....	43
4.2.3	Präoperative positive Zielbiopsien und positive randomisierte Biopsien .....	45
4.2.4	Präoperativer PSA-Wert .....	46
<b>4.3</b>	<b>Postoperative klinische Parameter .....</b>	<b>47</b>
4.3.1	Postoperative PSA-Werte.....	47
4.3.2	Postoperative Schrumpfung der Prostata.....	49
4.3.3	Lokalisation eines Prostatakarzinom Rezidivs nach einem Jahr .....	51
4.3.4	Nebenwirkungsrate nach Clavien Dindo .....	52
4.3.5	Texturparameter – Allgemeine Analyse .....	53
<b>4.4</b>	<b>Die Texturparameter in der T2W und DWI-ADC .....</b>	<b>54</b>
4.4.1	Vergleich der Signifikanz aller Texturparameter der T2W .....	54
4.4.2	Vergleich der Signifikanz aller Texturparameter der DWI-ADC.....	56
<b>4.5</b>	<b>Analyseergebnisse der einzelnen Texturparameter im Überblick .....</b>	<b>57</b>
4.5.1	Area .....	57
4.5.2	Mean.....	59
4.5.3	Standard Deviation ( <i>Std.Dev.</i> ).....	61
4.5.4	Modal .....	63
4.5.5	Minimum (Min.).....	65
4.5.6	Maximum (Max.).....	67
4.5.7	Integrated Density (Int.Density.) .....	69
4.5.8	Median .....	70
4.5.9	Skewness .....	72
4.5.10	Kurtosis.....	74
4.5.11	Zusammenfassung und Überblick der Ergebnisse für die einzelnen Texturparameter .....	76
<b>4.6</b>	<b>Spearman Rangkorrelation für Gleason Score und Texturparameter .....</b>	<b>77</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>79</b>

<b>5.1</b>	<b>Überblick über die Ergebnisse .....</b>	<b>79</b>
<b>5.2</b>	<b>Allgemeine Ergebnisse der HIFU-Therapie im Studienkollektiv .....</b>	<b>79</b>
<b>5.3</b>	<b>Texturanalyse.....</b>	<b>82</b>
5.3.1	Allgemeine Diskussion .....	82
5.3.2	Veränderungen der Textur durch die HIFU-Therapie .....	85
5.3.3	Vergleich Rezidivfrei vs. Rezidiv .....	86
5.3.4	Rangkorrelation der postoperativen Texturparameter und des Gleason Scores .....	88
5.3.5	Limitationen .....	88
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>89</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>91</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>101</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>107</b>
<b>10</b>	<b>TABELLARISCHER LEBENSLAUF.....</b>	<b>108</b>

## Abkürzungsverzeichnis

mpMRT = multiparametrische Magnetresonanztomographie

HIFU = Hochintensiver fokussierter Ultraschall

PSA = Prostataspezifisches Antigen

ZfKD = Zentrum für Krebsregisterdaten

RKI = Robert Koch Institut

MRT = Magnetresonanztomographie

z.B. = Zum Beispiel

ggf. = gegebenenfalls

ng = Nanogramm

ml = Milliliter

bzw. = Beziehungsweise

ISUP = International Society of Urological Pathology

mm = Millimeter

WHO = World Health Organisation

Sog. = sogenannte/m

MHz = Megahertz

T = Tesla

PI-RADS = Prostate Imaging – Reporting Data System

T2W = T2-weighted MRI scan

DWI = Diffusion weighted imaging

DCE = Dynamic contrast enhanced

ADC = Apperent diffusion coefficient

DWI-ADC = Diffusion weighted imaging - Apperent diffusion coefficient

cc = Kubikzentimeter

DRU = Digital-Rektale Untersuchung

IMRT = Intensity modulated radiotherapy

IGRT = Image guided radiotherapy

Gy = Gray

ADT = Androgendeprivierende Therapie

HDR = high dose radiatio

i.d.R. = in der Regel

GLCM = Grey-level co-occurrence matrix

GLRLM = Grey-level run length matrix

IQR = Interquartilsabstand

AUROC = Area under the Curve in Receiver Operating Characteristic

KI = Künstliche Intelligenz

TCM = Tissue Control Monitoring

LWI = Luminale Wasserfraktion

PSMA-PET CT = Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography  
Computed Tomography

PI-FAB = Prostate Imaging after Focal Ablation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zonales Modell der Prostata mit 41 Sektoren, Gliederung in Apex, Mitte (Mid) und Basis; PZ= Peripheral Zone, CZ= Central Zone, TZ=Transitional Zone, US=Urethra, AFS= Anterior Fibromuscular Stroma (PI-RADS-V2.1 – 2019).....	7
Abbildung 2:Konzept der HIFU-Ablation mittels HIFU Focal One ® - Firma EDAP TMS .....	12
Abbildung 3: Flow Chart - Ausgeschlossene Patienten und deren Kriterien für den Ausschluss .....	23
Abbildung 4:Prostata eines 68-jährigen Patienten mit PI-RADS 4 Läsion am kranialen Apex anterior rechts .....	27
Abbildung 5: Eingezeichnete Prostatakapsel (gelb).....	27
Abbildung 6: Eingezeichnete PI-RADS 4 Läsion (rot).....	28
Abbildung 7: Definierte fokale Läsion (rot) mit Sicherheitsabstand (gelb) und Prostatakapsel (gelb) .....	28
Abbildung 8: Eingezeichnete Region of Interest (blau), fokale Läsion (rot) und Prostatakapsel (gelb) .....	29
Abbildung 9: ROI (blau) als HIFU-Ablationsareal und Prostatakapsel (gelb).....	29
Abbildung 10: Ergebnisse der Texturanalyse in der ersten Spalte für die ROI und in der zweiten Spalten der gesamten Prostata innerhalb der Kapsel.....	30
Abbildung 11: Prostata eines 66-jährigen Patienten mit insgesamt vier positiven Stanzbefunde (>Gleason Score 6) auf der linken Seite vom Apex bis zur Basis.....	30
Abbildung 12: Eingezeichnete Prostatakapsel (gelb).....	31
Abbildung 13: Eingezeichnete Prostatakapsel (gelb), Abstand zum Rektum von vier Millimeter (gelb) und Aussparung der Urethra (gelb).....	31
Abbildung 14: : Eingezeichnete ROI (blau) als Hemiablationsgebiet.....	32
Abbildung 15: ROI (blau) für die Hemiablation unter Aussparung von Urethra und dem rektalen Sicherheitsabstand.....	32
Abbildung 16: Ergebnisse der Texturanalyse in der ersten Spalte für die ROI und in der zweiten Spalten der gesamten Prostata innerhalb der Kapsel.....	33
Abbildung 17: Streckenmessung T2W.....	33
Abbildung 18: Streckenmessung DWI-ADC.....	33
Abbildung 19: Fokale Läsion in T2W & Kapsel .....	34
Abbildung 20: Übertragung ROI aus T2W auf DWI-ADC & Definition der Prostatakapsel in DWI-ADC.....	34
Abbildung 21: ROI (rot) für die fokale Ablation und die Prostatakapsel (gelb).....	34
Abbildung 22: Ergebnisse der Texturanalyse in der ersten Spalte für die ROI und in der zweiten Spalten der gesamten Prostata innerhalb der Kapsel.....	35
Abbildung 23: T2W Präoperativ .....	36
Abbildung 24: T2W postoperativ nach einem Jahr.....	36
Abbildung 25: Postoperativ nach einem Jahr.....	36
Abbildung 26: T2W Präoperativ T2W.....	36
Abbildung 27: T2W postoperative Prostata nach einem Jahr mit eingezeichneter Prostatakapsel (gelb) .....	37
Abbildung 28: Lagekorrektur der projizierten im präoperativen MRT definierten ROI (blau) mittels Lagekorrektur um 3,9 mm nach links (gelb) und 4,2mm (gelb) nach unten für die neue korrigierte Lage der ROI (rot) .....	37
Abbildung 29: Die Areale der lagekorrigierten ROI (rot) außerhalb der Prostatakapsel (gelb) werden exkludiert .....	38
Abbildung 30: Lagekorrigierte und intraprostatiche ROI (rot) – zur Darstellung des HIFU-Ablationsareals im postoperativen MRT und die Prostatakapsel (gelb).....	38
Abbildung 31: Ergebnisse der Texturanalyse in der ersten Spalte für die ROI und in der zweiten Spalten der gesamten Prostata innerhalb der Kapsel.....	39
Abbildung 32: Boxplot Alter .....	41
Abbildung 33: Boxplot Prostatavolumen .....	42
Abbildung 34: Boxplot Behandlungsvolumen.....	42
Abbildung 35: Diagramm der Verteilung der präoperativen PI-RADS Scores .....	43

Abbildung 36: Diagramm der Verteilung der präoperativen Gleason Scores .....	44
Abbildung 37: Diagramm der Verteilung der Anzahl an präoperativen positiven Zielbiopsien .....	45
Abbildung 38: Diagramm der Verteilung der Anzahl an präoperativen randomisierten Zielbiopsien .....	46
Abbildung 39: Boxplot präoperativer PSA-Wert .....	47
Abbildung 40: Boxplot des postoperativen PSA-Wertes nach drei Monaten .....	48
Abbildung 41: Boxplot des postoperativen PSA-Nadir .....	48
Abbildung 42: Boxplot Post-OP PSA-Abfall in % .....	49
Abbildung 43: Geschätzte prozentuale Schrumpfung des Prostatavolumens in drei Gruppen .....	50
Abbildung 44: Diagramm zur Verteilung der Lokalisationen der Rezidive nach einem Jahr..	51
Abbildung 45: Diagramm der Verteilung der Nebenwirkungsrate nach Clavien Dindo .....	52
Abbildung 46: Trenddiagramm Area- T2W.....	57
Abbildung 47: Trenddiagramm Area- DWI-ADC .....	58
Abbildung 48: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Area; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt.....	58
Abbildung 49: Trenddiagramm Mean- T2W .....	59
Abbildung 50: Trenddiagramm Mean- DWI-ADC .....	59
Abbildung 51: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Mean; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt.....	60
Abbildung 52: Trenddiagramm Std.Dev.- T2W .....	61
Abbildung 53: Trenddiagramm Std.Dev.- DWI-ADC .....	61
Abbildung 54: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Std.Dev.; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt.....	62
Abbildung 55: Trenddiagramm Modal- T2W .....	63
Abbildung 56: Trenddiagramm Modal- DWI-ADC .....	63
Abbildung 57: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Modal; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt.....	64
Abbildung 58: Trenddiagramm Min.- T2W .....	65
Abbildung 59: Trenddiagramm Min.- DWI-ADC .....	65
Abbildung 60: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Minimum; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt.....	66
Abbildung 61: Trenddiagramm Max.- T2W .....	67
Abbildung 62: Trenddiagramm Max.- DWI-ADC .....	67
Abbildung 63: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Maximum; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt.....	68
Abbildung 64: Trenddiagramm Int.Density- T2W .....	69
Abbildung 65: Trenddiagramm Int.Density- DWI-ADC.....	69
Abbildung 66: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Integrated Density; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt .....	70
Abbildung 67: Trenddiagramm Median-T2W .....	70
Abbildung 68: Trenddiagramm Median- DWI-ADC .....	71
Abbildung 69: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Median; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt.....	71
Abbildung 70: Trenddiagramm Skewness- T2W.....	72
Abbildung 71: Trenddiagramm Skewness- DWI-ADC.....	72

Abbildung 72: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Skewness; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt.....	73
Abbildung 73: Trenddiagramm Kurtosis- T2W .....	74
Abbildung 74: Trenddiagramm Kurtosis- DWI-ADC .....	74
Abbildung 75: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Kurtosis; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt.....	75
Abbildung 76: T2W ROI Boxplot Prä- vs. Postoperativ im Vergleich Patienten ohne vs. mit Rezidiv.....	87

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Angaben zum Patientenkollektiv und der HIFU-Therapie</i> .....	41
Tabelle 2: Präoperative PI-RADS Scores .....	43
Tabelle 3: Präoperative Gleason Scores.....	44
Tabelle 4: Präoperative positive Zielbiopsien und positive randomisierte Biopsien.....	45
Tabelle 5: Präoperativer PSA-Wert.....	46
Tabelle 6: Postoperative PSA-Werte nach drei Monaten, PSA-Nadir und prozentualer PSA- Abfall nach drei Monaten.....	47
Tabelle 7: Postoperative prozentuale Schrumpfung .....	50
Tabelle 8: Lokalisation Prostatakarzinom Rezidiv nach einem Jahr .....	51
<i>Tabelle 9: Verteilung der Nebenwirkungen nach Clavien Dindo</i> .....	52
Tabelle 10: Allgemeine Verteilung der einzelnen Texturanalysen .....	53
<i>Tabelle 11: Verteilung der Einzelmessungen</i> .....	53
Tabelle 12: Vergleich der Texturparameter in T2W der gesamten Prostata bezüglich des p - Wert-Signifikanzniveaus zwischen prä- und postoperativer Analyse .....	55
Tabelle 13: Vergleich der Texturparameter in DWI-ADC der ROI bezüglich des p -Wert- Signifikanzniveaus zwischen prä- und postoperativer Analyse.....	56
Tabelle 14: Vergleich der Texturparameter in DWI-ADC der gesamten Prostata bezüglich des p -Wert-Signifikanzniveaus zwischen prä- und postoperativer Analyse.....	56
Tabelle 15: Spearman Rangkorrelation für die Analyse der T2W.....	78
Tabelle 16: Spearman Rangkorrelation für die Analyse DWI-ADC.....	78
Tabelle 17: Texturparameter T2W in der Analyse aller Patienten.....	101
Tabelle 18: Texturparameter T2W in der Analyse der Patienten ohne Rezidiv .....	102
Tabelle 19: Texturparameter T2W in der Analyse der Patienten mit Rezidiv.....	103
Tabelle 20: Texturparameter DWI-ADC in der Analyse aller Patienten .....	104
Tabelle 21: Texturparameter DWI-ADC in der Analyse der Patienten ohne Rezidiv .....	105
Tabelle 22: Texturparameter DWI-ADC in der Analyse der Patienten mit Rezidiv .....	106

---

# 1 Einleitung und Zielsetzung der Dissertation

## 1.1 Einleitung

Das Prostatakarzinom stellt als häufigstes Karzinom bei Männern in Deutschland interdisziplinär große Herausforderungen an diagnostische, therapeutische und präventive Bereiche der Medizin. Neben immer besseren und präziseren diagnostischen Verfahren, vor allem im bildgebenden Bereich, sind in den letzten Jahren auch zunehmend gewebeschonendere Verfahren als therapeutische Option aus der Forschung in die direkte Patientenversorgung implementiert worden. Als Resultat besserer Screeninguntersuchungen wie der PSA Testung und genauerer diagnostischer Verfahren werden Prostatakarzinome immer öfter in frühen Stadien diagnostiziert. Die klassischen Therapieoptionen beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom sind die radikale Prostatektomie oder die perkutane Strahlentherapie der gesamten Prostata sowie das wachsame Abwarten (Watchful-Waiting) bei Karzinomen des alten Mannes mit geringer Lebenserwartung. Als neue Therapieoptionen stehen nun die fokalen Therapien im Rahmen von klinischen Studien zur Verfügung. Diese Therapien behandeln gezielt nur jenen Teil der Prostata, der von Tumorzellen befallen ist. Die Fokaltherapien als Alternativen zur klassischen operativen Prostatektomie oder perkutanen Ganzdrüsenbestrahlung sollen vor allem Patienten mit Prostatakarzinomen niedrigen oder mittleren Risikos einen Vorteil durch weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu den herkömmlichen Therapieverfahren bringen.

Die Therapie eines lokalisierten Prostatakarzinom mittels hoch fokussierten Ultraschalls (HIFU) ist eine dieser fokalen Therapien.

In der Nachsorge (Follow-up) aller fokalen Therapien sehen die deutschen und europäischen Leitlinien zum Prostatakarzinom eine Mischung aus bildgebenden Verfahren, Laborkontrollen und erneuten Stanzbiopsien der behandelten Drüsen vor. Neben biochemischer Kontrolle über Monitoring des PSA-Wertes wird eine Kontrollbiopsie nach sechs bis zwölf Monaten gefordert. Geplante Biopsien aus dem behandelten Areal und eine systematische Biopsie, die nicht behandeltes Areal miteinschließt, sollen dabei gewonnen werden. Vor den Biopsien wird mittels multiparametrischer Magnetresonanztomographie (mpMRT) die postinterventionelle Prostata dargestellt. Die Leitlinien unterscheiden in ihren Empfehlungen zum Follow-up allerdings nicht zwischen den einzelnen fokalen Therapien.

## 1.2 Ziel der Dissertation

In der Regel werden sowohl vor einer HIFU-Therapie als auch im Follow-up mindestens jeweils ein mpMRT angefertigt. Die Befundung der prostatistischen Areale nach HIFU- Therapie gestaltet sich allerdings schwierig und ist bisher nicht standardisiert. Ein strukturiertes Schema für eine radiologische Befundung gibt es nur für nicht vorbehandelte Gewebe/Areale der Prostata. Radiologische Befundberichte geben deshalb häufig an, dass eine Evaluation der HIFU behandelten Areale nach Thermoablation nicht möglich ist. Die Kontrolle über möglicherweise vorliegende Rezidive innerhalb des mittels fokaler Therapie vorbehandelten Areals ist deshalb aktuell nur valide über die Histologie/erneute Biopsien möglich.

Dieser Ausgangspunkt bildet die Basis der klinischen Fragestellung der Dissertation. Die vorliegende Arbeit beansprucht ein tieferes Verständnis für die Zusammenwirkung beider Verfahren zu schaffen. Sie beschäftigt sich in Zuge dessen mit der Frage, inwiefern eine Veränderung objektiver Parameter in der Textur der MRT- Bilder durch die HIFU-Behandlung vorliegen kann. Es werden Vergleiche angestellt, die mögliche signifikante Unterschiede in der Textur zweier HIFU-Patientengruppen untersuchen. Dazu zählen jene Patienten, die ein Rezidiv innerhalb eines HIFU-Therapierten Areal haben (Infield Rezidiv), und Patienten ohne ein lokales Rezidiv.

---

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Prostatakarzinom - Epidemiologische Angaben

In Deutschland steht das Prostatakarzinom bei Männern an der Spitze der bösartigen Neoplasien (1). Es gilt als die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache und macht mit rund 25,4% ein Viertel aller neu diagnostizierten Krebsarten deutschlandweit aus. Nach einer Schätzung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch Institut waren im Jahr 2018 etwa 65.200 Männer betroffen. Dabei liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 71 Lebensjahren. Das mittlere Sterbealter bei 80 Lebensjahren, sodass die Männer vor allem in ihrem letzten Lebensdrittel erkranken (Stand 2018). Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 89%, zählt das Prostatakarzinom zu den Krebserkrankungen mit den höchsten 5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland. Allerdings ist das Prostatakarzinom demgegenüber ebenfalls für etwa 12% aller Krebstode in Deutschland verantwortlich. Nach der Lungenkrebserkrankung fällt das Prostatakarzinom somit auf Platz zwei der häufigsten Krebstode in Deutschland bei den Männern (1,2). Die Diskrepanz, zwischen einer hohen 5-Jahres-Überlebensrate und der gleichzeitig großen Zahl an Todesfällen, liegt die hohe Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung zugrunde. Das Lebenszeitrisiko eines Mannes an Prostatakrebs zu erkranken beträgt 12,3% (1) Dadurch sorgt das Prostatakarzinom für viel Aufmerksamkeit innerhalb klinisch- medizinischer Tätigkeiten. Viele Kliniker\*innen der unterschiedlichsten medizinischen Fachdisziplinen kommen regelmäßig mit Prostatakrebs diagnostizierten Patienten in Kontakt. Der wohl wichtigste Einflussfaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms ist nach derzeitigem wissenschaftlichen Konsens das Alter. Als Grundlage dieser Feststellung dienen epidemiologische Daten aus verschiedenen Krebsregistern (2). In Deutschland zeigen sich die größten Inzidenzen mit 653,7/100.000 bei den 70-74 -jährigen Männern. Bei den über 85- Jährigen liegt sie bei 692,7/100.000. Zusammenfassend sind fast 90% der an Prostatakarzinom diagnostizierten Patienten über 60 Jahre alt (1). Ein weiterer Einflussfaktor stellt nach epidemiologische Daten die Ethnie des Patienten dar. Im internationalen Vergleich liegt die weltweit höchste Inzidenz für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms bei den afroamerikanischen Männern der Vereinigten Staaten mit 185,4/100.000. Auch in Europa gibt es epidemiologische Unterschiede in der Verteilung. Besonders sichtbar sind diese an einem Nord-Süd-Gefälle, verzeichnet durch beispielsweise eine Inzidenz von 175,2 Erkrankten/100.000 Männern in Schweden zu vergleichsweise nur 34,2 Erkrankte/100.000 in Griechenland (1, 2). Die Ursachen für die Entstehung eines Prostatakarzinoms sind bisher nicht bekannt. Allerdings lassen sich potenzielle Einflussfaktoren festhalten. Dazu zählen chronische Entzündung, die Ernährung und Lebensgewohnheiten. In den Vereinigten Staaten zeigen asiatische Zuwanderer der zweiten Generation ähnlich hohe Krebsraten für ein Prostatakarzinom, wie die restliche Bevölkerung und das obwohl die Prävalenz im asiatischen Raum deutlich niedriger ist (3). Die Autor\*innen dieser Studie führen eine derartige Beobachtung auf die Anpassung des eigenen Lebensstils der Zuwanderer zurück. Vor allem die Übernahme von Ernährungsgewohnheiten einer westlichen Industrienation werteten Sie als Risikofaktor für diese Auffälligkeit der Karzinomraten.

### 2.2 Prostatakarzinom - Risikofaktoren und Prävention

Konkrete Ansätze zur Primärprävention sind bisher nicht vorhanden. Primär kausale Noxen konnten noch nicht identifiziert werden. Dennoch lassen sich diverse gesicherte Risikofaktoren grundlegend festhalten. Das Alter des Patienten ist in Deutschland der wichtigste Risikofaktor (1). Zudem sind familiäre Häufung ebenfalls von Bedeutung. Zu sehen ist dies an zwei Metaanalysen, die eine Assoziation zwischen positiver Familienanamnese und Diagnose

---

eines Prostatakarzinoms darstellen (4,5). Das relative Risiko eines Patienten erhöht sich somit um 2,5 - 4,3%, wenn Vater oder Bruder betroffen sind.

Als direkte Vorstufe kann die intraepitheliale Neoplasie das Risiko der Entstehung des Prostatakarzinoms erhöhen. Ein weiterer Aspekt der Theorien, die chronische lokale Entzündungen der Prostata als Risikofaktor für ein Prostatakarzinom identifizieren, ist eine Verknüpfung zwischen sexuell übertragbaren Erkrankungen und Prostatitiden. Diverse epidemiologische Studien und Metaanalysen stellen eine signifikante Zunahme an Patienten mit Prostatakarzinom heraus, die bereits eine oder mehrere sexuell übertragbare Krankheiten hatten, im Vergleich zu Patienten, ohne solcher Erkrankungen (6–8).

### 2.3 Prostatakarzinom - Sekundärprophylaxe und Früherkennung

Ab dem 45. Lebensjahr haben alle gesetzlich krankenversicherten Männer jährlich einen Anspruch auf eine digital-rektale Untersuchung im Zuge der Sekundärprävention. Zusätzlich wird nach der deutschen Leitlinie die Bestimmung des PSA-Wertes empfohlen. Allerdings muss der Patient eigeninitiativ die Bestimmung des PSA-Wertes fordern (9). Sowohl positive als auch negative Testergebnisse verlangen nach einer individuellen Interpretation. Deshalb muss noch vor der Abnahme ein Aufklärungsgespräch mit dem Patienten stattfinden. Das prostataspezifische Antigen ist eine Serinprotease, die zur enzymatischen Verflüssigung des Samensekrets dient. Das Gesamt-PSA muss differenziert betrachtet werden, da es sowohl in freier als auch in gebundener Form vorkommt (10).

Dank dem Einbezug des PSA-Wertes in aktuellere Forschung zählt die Bestimmung des PSA-Wertes zu einer der Früherkennungsmaßnahmen. Ein Systematic Review mit von 2018 zeigt mittels Metaanalyse von fünf randomisiert kontrollierte Studien den Einfluss von frühen PSA-Screenings bei 721 718 Männern (11). Der Systematic Review betrachtet für die Auswertung der Ergebnisse die krankheitsspezifische Mortalität und Gesamtmortalität. Die krankheitsspezifische Mortalität umfasst die Anzahl der Tode, deren Ursache in der Ursache der untersuchten Krankheit liegt. Dafür werden grundlegend 1000 Personen einer Population gewählt, die innerhalb eines bestimmten Zeitraumes beobachtet werden. Die Gesamtmortalität hingegen schließt in der gewählten Population zusätzlich jegliche Form der Todesursache mit ein. Das Heranziehen der PSA-Screenings wurde in einem Zeitraum von zehn Jahren beobachtet. In Bezug auf die krankheitsbezogene Mortalität stellten die Ergebnisse eine Reduktion um lediglich einen Todesfall auf 1000 beobachtete Männer fest. Für die Gesamtmortalität konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Dementgegen zeigen zwei europaweite multizentrische Studien aus 2014 bzw. 2019, dass eine Senkung der prostatabezogenen Mortalität durch PSA-Screening zunehmen kann, sofern das Screening über einen längeren Zeitraum erfolgt. Im Kontext dieser Studien vollzogen sich die Follow-ups über 13 bzw. 16 Jahren hinweg (12,13). Die Autor\*innen schlussfolgern, dass ein einmaliger Screening Test nur geringen Nutzen zeigt. Erst bei wiederholten Testungen, die längere Nachbeobachtung inkludieren, kann eine signifikante Reduktion der prostatakrebsbezogenen Mortalität erreicht werden. Ein weiterer Aspekt der wissenschaftlichen Auseinandersetzung, um den klinischen Nutzen des PSA-Screenings zur Früherkennung, stellt die signifikante Rate an Überdiagnosen innerhalb großer randomisiert kontrollierter Studien zur Früherkennung mittels PSA-Screening dar. Im Jahr 1994 wurden in der randomisiert-populationsbasierten Studie von Göteborg insgesamt 10.000 Patienten in ein PSA-Screening im Alter zwischen 50-64 Lebensjahren eingeschlossen. Demgegenüber stand eine Kontrollgruppe von ebenfalls 10.000 eingeschlossenen Patienten ohne PSA-Screening. Nach 14 Jahren Nachbeobachtungszeit wurden in der Screeninggruppe 420 Prostatakarzinome mehr diagnostiziert, als in der Kontrollgruppe. Die absolute Inzidenzrate in der Screeninggruppe betrug 12,7% und in der Kontrollgruppe 8,2%. Die Number needed to screen, also die Zahl an Patienten, die nötig zu untersuchen sind um den Tod durch ein Prostatakarzinom zu verhindern, wird in dieser Studie nach 14 Jahren mit 293 angegeben. In einer Subgruppenanalyse dieser Studie stehen demgegenüber in der Screeninggruppe auf

---

10.000 gescreente Patienten 120 mehr impotente Männer als in der Kontrollgruppe. Auch sind 25 mehr Männer in der Screeninggruppe von einer Harninkontinenz betroffen, wie in der Kontrollgruppe. Diese Steigerungen an Beeinträchtigungen sind direkt auf die Nebenwirkungen der vermehrten operativen Therapien der Prostatakarzinome in der Screeninggruppe zurückzuführen (14).

Auf der Datenlage dieser und ähnlicher großangelegter Screeningstudien resümiert das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020 in einem Bericht, dass der Nutzen des PSA-Screening den Schaden durch Überdiagnose und somit Übertherapie nicht überwiegt (15). Ein personalisiertes Screening, welches das individuelle Risiko (Früh-PSA) berücksichtigt und das mpMRT mit einschließt, ist nach heutiger Sicht der Schlüssel zur Optimierung der Früherkennung. Männer mit erhöhtem Risiko für signifikante Karzinome sollten intensiver überwacht werden, während bei geringem Risiko opportunistisches Screening vermieden werden sollte. Die mögliche Implementierung neuer moderner Biomarker wie 4-K Score und Stockholm-3 Risikoscore stellen dabei vielversprechende Ansätze zur Optimierung der Früherkennung dar (16).

In der deutschen „Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ liegt der aktuelle Schwellenwert des PSA-Wert bei 4 ng/ml (2). Werte unterhalb dieser Schwelle gelten als unauffällig. Bei erhöhten Werten, einem auffälligen Tastbefund oder auch bei einer auffällig ansteigenden Dynamik im PSA-Wert, bei gleichbleibendem Bestimmungsverfahren, wird eine anschließende Stanzbiopsie der Drüse empfohlen. Die Anstiegsgeschwindigkeit, der Quotient aus freien PSA und Gesamt-PSA und volumen- und alterskorrigierte PSA-Werte stellen weitere Ansätze in der Auswertung dar. Dies gilt besonders bei der Interpretation von absoluten Werten im Graubereich von 4-10 ng/ml (2). Das PSA gilt weniger als Tumormarker, sondern mehr als Organmarker und wird ausschließlich in der Prostata gebildet. Bei der Interpretation müssen mögliche Störfaktoren, wie adenomatöse Veränderungen im Rahmen einer Benigen Prostata Hyperplasie (BPH), Entzündungen und Manipulationen an der Drüse selbst, wie z.B. durch lange Fahrradfahrten vor der Blutentnahme berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Dissertation war die Indikation zur PSA-Bestimmung bei den eingeschlossenen Patienten allerdings keine Früherkennung, sondern diente zur Diagnostik und Therapiekontrolle bzw. Nachsorge der Patienten bei lokalisiertem Prostatakarzinom.

## 2.4 Prostatakarzinom - Diagnostik

Der Goldstandard für die Diagnose eines Prostatakarzinoms, bei klinischen Verdacht auf ein solches, ist der histologische Nachweis. Mittel der Wahl ist laut deutscher Leitlinie und europäischer Leitlinie bei Erstbiopsie ein kombiniertes Vorgehen aus systematischer Biopsie und MRT Fusionsbiopsie. Vor der Biopsie sollte bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom ein mpMRT angefertigt werden. Dessen Ergebnis bahnt den weiteren Weg der diagnostischen Gewebssicherung. Läsionen der Prostata im MRT sollten nach PI-RADS, Prostate Imaging – Reporting Data System, erhoben werden. Eine detaillierte Erläuterung dazu findet sich im Kapitel 2.4.3 „Das multiparametrische MRT und das PI-RADS System“ weiter unten. Bei einem PI-RADS Score über drei Punkte sollte eine kombinierte MRT-gesteuerte und systematische Biopsie erfolgen. Systematische Biopsie heißt, dass mindestens zwölf Stanzbiopsien ungezielt und systematisch aus unterschiedlichen Arealen der Prostata entnommen werden. Die gezielte Biopsie sollte etwa 3-5 Stanzkerne pro Karzinomverdächtigen Areal umfassen. Bei Patienten mit Läsionen unter drei Punkten im PI-RADS Score, was einem unauffälligen MRT Befund entspricht, empfiehlt die deutsche Leitlinie sowohl eine systematische Biopsie als auch eine Überwachung mittels PSA-Kontrollen. Die europäische Leitlinie empfiehlt bei unauffälligen MRT Befund und erhöhten klinischen Verdacht auf ein Prostatakarzinom, z.B. bei suspekter PSA-Dynamik, dass dem Patienten im Rahmen einer Partizipativen Entscheidungsfindung eine systematische Biopsie angeboten werden sollte. Bei negativem

---

Befund und niedrigen Risiko für ein Prostatakarzinom dagegen, sollte Zurückhaltung vor weiteren Biopsien bestehen (17).

#### 2.4.1 Aufbau der Prostata und histologische Einteilung des Prostatakarzinoms

Die Prostata ist eine unpaarige Drüse, die extraperitoneal, direkt unter der Harnblase im Spatium infraperitoneale pelvis liegt und von einer festen fibrösen Kapsel umgeben ist (10). Nach dem amerikanischen Urologen McNeal wird sie unterteilt in periphere Zone, Transitionszone, zentrale Zone und anteriores fibromuskuläres Stroma (18). Die meisten Karzinome entstehen in der Peripheren Zone mit etwa 85%, während sich in der Transitionalzone etwa 15% befinden (2, (19). Verdächtige Gewebeproben werden nach dem Gleason Score differenziert. Dieser ist eine international anerkannte, prognostische Einteilung, die einer histologischen Differenzierung in fünf Stufen folgt. Während die erste Stufe für eine geringe Entartung der Drüse steht, kann in der fünften Stufe bereits nicht mehr die Herkunft des Ursprungsgewebes festgestellt werden. Demzufolge spricht ein hoher Gleason Score für einen hohen Malignitätsgrad. Die Architektur der Drüse in der Probe, entscheidet über die Zuordnung zu einem bestimmten Gleason Muster. Der Score wird aus mindestens zwei Gleason-Mustern errechnet, wobei das primäre Muster das häufigste Gleason-Muster und das sekundäre Muster, den höchsten Grad darstellt: *the most and the worst*. Um den Score zu erhalten, werden beide Gleason-Muster addiert. Sofern ein Muster nur einmal vorkommt, wird es im Präparat zweimal verwendet. Die niedrigste mögliche Malignität beträgt den Gleason Score 2 (1+1), während der höchste Wert, die aggressivste Malignität, einen Score von 10 (5+5) erreicht. Die International Society of Urological Pathology (ISUP) hat eine angepasste Nomenklatur zur Bewertung des Gleason Score vorgeschlagen. 2016 wurde diese als WHO-Standard zur Klassifizierung des Prostatakrebs(20,21).

- Graduierung 1 - bisheriger Gleason- Score 6 (3+3)
- Graduierung 2 - bisheriger Gleason- Score 7a (3+4)
- Graduierung 3 - bisheriger Gleason- Score 7b (4+3)
- Graduierung 4 - bisheriger Gleason- Score 8
- Graduierung 5 - bisheriger Gleason- Score 9- 10

Die Graduierung in fünf Stufen soll ein vereinfachtes Bewertungssystem der histopathologischen Befunde darstellen. Den Behandler\*innen wird dadurch ein Schema an die Hand geben, welches ihnen ermöglicht prognostischen Aussage zu treffen.

Die Risikostratifizierung nach D`Amico setzt die Eigenschaften eines lokalen Tumorbefalls voraus. Dazu zählen eine Ausdehnungsgrad T < 3, keine Fernmetastasen (M0) und tumorfreie Lymphknoten (L0). Dabei werden aus Gleason-Score und PSA-Wert zusammen drei Risikogruppen differenziert (22,23):

- Ein geringes Risiko liegt vor bei: PSA <10ng/ml und Gleason <6 und <T2a
- Ein mittleres Risiko liegt vor bei: PSA 10-20ng/ml oder Gleason-Score=7 oder c
- Ein hohes Risiko liegt vor bei: PSA >20ng/ml oder Gleason-Score >8 oder cT2c

Die S3-Leitlinie gibt anhand dieser Einteilung in „low-risk“, „intermediate risk“ und „high risk“ evidenzbasierte Handlungsempfehlungen für die Therapie des lokalisierten, nicht-metastasierten Prostatakarzinoms.

---

## 2.4.2 Bildgebende Diagnostik – Einführung

Der transrektale Ultraschall und die MRT-Bildgebung sind wichtigen bildgebende Verfahren im Rahmen der Diagnostik und Therapieplanung bei Prostatakarzinom. Zur primären Detektion ist der konventionelle, niedrig auflösende transrektale Ultraschall allerdings weniger geeignet (24). Dieser spielt mehr in der Therapieplanung des diagnostizierten Prostatakarzinoms durch Ausmessen der Drüse oder der Steuerung von Stanzbiopsien eine Rolle. Neuere Verfahren, die unter dem Begriff multiparametrischer Ultraschall zusammengefasst sind und unter anderem erweiterbare Verfahren wie Elastografie, hochauflösender Mikro Ultraschall oder Mikro-Doppler umfassen, zeigen erste positive Ergebnisse in der Detektion von Prostatakarzinomen, sind aber noch Gegenstand aktueller Studien. Bisher ist die klinische Anwendbarkeit eher eingeschränkt unter anderem durch fehlende Standardisierung oder große Variabilität in der Interpretation durch Untersucher\*innen (25–27).

Das MRT hingegen zeigt je nach Studie Sensitivitäten von >90% bei Prostatakarzinomen ab einem ISUP Grad > 2 und einem zusätzlichen Durchmesser über 10 mm (28–30).

## 2.4.3 Das multiparametrische MRT und das PI-RADS System

Die klinische Einteilung von Karzinomverdächtigen Läsionen im MRT erfolgt nach einem strukturierten Befundungsschema: PI-RADS, Prostate Imaging – Reporting Data System, in dem die aktuellste Version 2.1 aus dem Jahr 2019 (31). 2012 wurde PI-RADS von einer Expertengruppe der European Society of Urogenital Radiology (EUSR) publiziert. Grundlage zur Befundung nach PI-RADS sind Schnittbildserien mittels multiparametrischen MRT (mpMRT). Das mpMRT folgt einer Zusammensetzung aus drei unterschiedlichen Sequenzen:

1. Die T2-gewichtete MRT-Sequenz (T2W)
2. Die Diffusionsgewichtete MRT-Sequenz (DWI)
3. Die dynamische kontrastmittelangehobene MRT-Sequenz (DCE)

Je nach Sequenz werden unterschiedliche Gewebseigenschaften ausgenutzt, um das prostatistische Gewebe darzustellen. Die T2W dient vor allem der präzisen morphologischen Darstellung. Früheren Systemen mit 1,5-Tesla-Tomographen, mussten die MRT-Bilder noch mittels einer speziellen Endorektalspule generieren. Diese ist heute bei den meisten Geräten obsolet. In der T2-Wichtung wird flüssigkeitsreiches Gewebe hell dargestellt. Gewebträume mit stationärer Flüssigkeit, wie Zysten oder ödematöses Gewebe sind hyperintens bzw. hell abgebildet, während solides, zellreiches Gewebe ein dunkles bzw. hypointenses Signal abgibt. Die erhöhte Zelldichte des Prostatakarzinoms sorgt für eine hypotense Darstellung in der T2W. Die diffusionsgewichtete MRT-Sequenz stellt die Molekularbewegung des freien Wassers in den Interzellularräumen dar, sie erfasst die Brownsche Molekularbewegung. Diese Bewegung ist im Interzellularraum deutlich freier möglich, als vergleichsweise innerhalb der Zellen, die diese unter anderem durch Zellorganellen behindern. In DWI-Sequenzen werden der Summenvektor mittels Puls, um 90° aus der Longitudinal- in die Transversalebene gekippt. Zuerst werden die Protonenspins durch ein erstes geschaltetes Magnetfeld dephasiert und anschließend durch ein identisches gegenläufiges Magnetfeld rephasiert. In Geweben mit hoher Diffusion, einer demnach großen Brownschen Molekularbewegung kommt es zu Signalverlusten, die detektiert werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind vor allem abhängig von der Wahl des entsprechenden b-Wertes. Dieser b- Wert ist ein veränderbarer Sequenzparameter und bezieht sich auf die Schaltdauer der Messung. Der Magnetfeldgradient wird vom Hersteller vorgegeben und ist daher nicht von Untersucher\*innen beeinflussbar. B-Werte haben die Einheit  $s/mm^2$ . Aus mehreren Messungen mit verschiedenen b-Werten lässt sich ein weiterer Parameter ermitteln, der eine quantitative Beurteilung erlaubt. Der ADC (apparent diffusion coefficient), zusammengefasst unter der Einheit  $mm^2/s$ , wird durch eine lineare Regression von Einzelmessdaten mehrerer b-Werten

bestimmt. Dieser scheinbare Diffusionskoeffizient umschreibt eine Diffusionsstrecke pro Zeit. In vivo präsentiert sich Diffusionseingeschränktes Gewebe, wie Tumorgewebe in der ADC-Karte hypotenser, dunkler gegenüber gesundem Gewebe. Die DCE (dynamic contrast enhanced) MRT ist eine Untersuchungssequenz mit Kontrastmittel, die über Kontrastmitteldistribution bei vermehrter Gefäßbildung Tumore detektieren soll. Mehrere Softwaresysteme, die auch vermehrten Austritt von Kontrastmittel ins Interstitium zeigen, kommen hier zum Einsatz. Dieser Austritt ist ein Hinweis auf insuffiziente Gefäße, welche charakteristisch für Tumorangiogenese ist (32,33).

Das PI-RADS System erlaubt es jede einzelne Läsion über eine Likert Skala von 1-5 mittels eines Scores einzuteilen:

- PI-RADS v2.1 Score 1: das Vorliegen eines klinisch signifikanten PCa ist sehr unwahrscheinlich
- PI-RADS v2.1 Score 2: das Vorliegen eines klinisch signifikanten PCa ist unwahrscheinlich
- PI-RADS v2.1 Score 3: das Vorliegen eines klinisch signifikanten PCa ist fragwürdig
- PI-RADS v2.1 Score 4: das Vorliegen eines klinisch signifikanten PCa ist wahrscheinlich
- PI-RADS v2.1 Score 5: das Vorliegen eines klinisch signifikanten PCa ist sehr wahrscheinlich

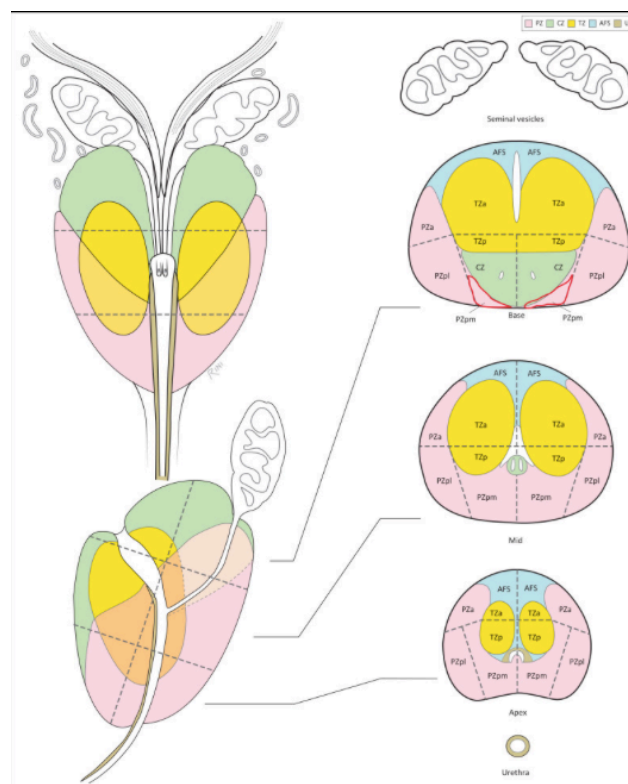


Abbildung 1: Zonales Modell der Prostata mit 41 Sektoren, Gliederung in Apex, Mitte (Mid) und Basis; PZ= Peripheral Zone, CZ= Central Zone, TZ=Transitional Zone, US=Urethra, AFS= Anterior Fibromuscular Stroma (PI-RADS-V2.1 – 2019)

Jede suspekte Läsion wird mit einem eigenen PI-RADS Score versehen. Innerhalb des Systems kommt den drei Sequenzen des mpMRT unterschiedliche Gewichtung zu, je nachdem welche Zone der Drüse beurteilt werden soll. Die DWI ist die zentrale Sequenz zur Beurteilung der peripheren Zone, während Transitionalzone und zentrale Zone primär mittels T2W beurteilt werden. Die DCE dient in der derzeitigen aktuellen PI-RADS-V2.1 nur noch der

---

Einschätzung von PI-RADS 3 Läsionen in der peripheren Zone, deren früher Kontrastmittelanstieg zu einer Erhöhung auf PI-RADS 4 führt. Die Größe der suspekten Läsion spielt sowohl für die Beurteilung in der DWI als auch in der T2W eine Rolle, denn Befunde mit einem Durchmesser von über 1,5 cm, werden in beiden Sequenzen von PI-RADS 4 auf PI-RADS 5 gestuft (31). Gute Sensitivität für einen positiven Befund entsprechend einem höhergradigen Befund in der Histopathologie, wird vor allem ab einem PI-RADS v2.1 Score 3 erreicht (34).

## 2.5 Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms

Grundsätzlich stehen der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms, welches nicht die Organkapsel überschreitet und nicht metastasiert ist, verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung. In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels werden zunächst die etablierten, klassischen Behandlungsoptionen aufgeführt, um dann anschließend die neueren fokalen Methoden, insbesondere die HIFU-Therapie zu erläutern.

### 2.5.1 Active Surveillance – Die Aktive Überwachung

Alle Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom sollten bei entsprechendem Risikoprofil neben interventionellen Therapieoptionen mit kurativen Ansatz über die Möglichkeit einer Aktiven Überwachung (Active Surveillance) aufgeklärt werden (2,19) Neben einer geschätzten Lebenserwartung von über zehn Jahren und einem Karzinom niedrigen Risikos, empfiehlt die aktuelle europäischen Leitlinie bei folgenden Kriterien eine Active Surveillance: Bei einer Graduierung von 1 nach den Kriterien der International Society of Urological Pathology (ISUP), in einem klinischen Stadium von cT1c oder cT2a, bei einem PSA < 10 ng/mL und einem PSA-Delta von < 0.15 ng/mL/cc (19).

Die deutsche Leitlinie unterscheidet sich etwas in den Einschlusskriterien für eine Aktive Überwachung. Zusätzlich zu PSA-Wert, klinischen Stadium und Gleason Score, werden eine Stanzinfiltration von <50 % pro Zylinder und eine Anzahl von unter zwei positiven von zwölf systematisch entnommenen Stanzungen für eine Empfehlung zur Aktiven Überwachung definiert (2). Einen Konsensus bezüglich einer maximalen Anzahl an positiven Stanzbiopsien und eines maximalen Infiltrationsgrades von Stanzbiopsien gibt es in der europäischen Leitlinie bisher nicht. Auch ein ausgedehnter MRT-Befund sollte Männer von einer Active Surveillance eher ausschließen. Eine systematische Überprüfung zeigte, dass Männer mit einem positiven Ausgangs MRT im Sinne einer suspekten Läsion ein dreifach erhöhtes Risiko für eine Erhöhung des ISUP Grades >2 hatten, vergleichsweise zu Männern mit einem negativen Ausgangs MRT (35). Wird sich für eine aktive Überwachung entschieden, sollte nach Vorschlag der europäischen Leitlinie, die Nachuntersuchung eine jährliche Digital-rektale Untersuchung (DRU), eine mindestens halbjährliche PSA-Spiegel Bestimmung, sowie wiederholte Biopsien umfassen (19). Bei isolierten PSA-Anstieg oder Änderungen in der Dynamik des PSA-Spiegels wird das Karzinom erst dann neu klassifiziert, wenn auch Änderungen in der Histologie der Re-Biopsien auftreten. Somit bleibt der histologische Gewebefund, im Falle einer Erhöhung des Gleason Scores, die ausschlaggebende Komponente in der möglichen Änderung des Therapieregimes. Änderungen beziehungsweise Auffälligkeiten im PSA-Wert und der DRU führen eher zu einer vorgezogenen Re-Biopsie besser noch zu Re-MRT und einer MRT-gesteuerten Re-Biopsie (17). Die deutsche Leitlinie spricht sich für einen engeren Zeitraum zur Überwachung des PSA-Spiegels und der DRU aus. In den ersten beiden Jahren soll im dreimonatlichen Intervall der PSA-Spiegel bestimmt werden und eine DRU durchgeführt werden. Erst nach unauffälligen Befunden in den ersten beiden Jahren kann ein nur halbjährliches Intervall angestrebt werden. MRT und Re-Biopsien werden entweder systematisch oder gezielt, nach einem Jahr nach initialem MRT und Stanzbiopsie empfohlen. Danach sollte in den ersten drei Jahren alle zwölf bis 18 Monate eine

---

Wiederholung dessen erfolgen. Bleiben die Befunde weiterhin stabil ergibt sich ein Wiederholungsschema der Prozedur für alle drei Jahr(2). Die aktive Überwachung hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen, da sie das vorbekannte Ausmaß an Übertherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms deutlich reduzieren kann. Sie ist damit das Hauptverfahren, mit dem sich jede Art der fokalen Therapie des Prostatakarzinoms vergleichen muss, auch die in dieser Arbeit eingesetzte HIFU-Therapie. Eine alleinige Überwachung des Karzinoms ist natürlich gleichbedeutend mit einem Nicht-Eintreten der Komplikation irgendeiner Art durchgeführter aggressiverer Therapie, damit per definitionem nebenwirkungsärmer als die Standardtherapien, aber auch der fokalen Therapien. Dennoch besteht eine erhöhte psycho-onkologische Belastung für die Patienten unter alleiniger aktiver Überwachung, da das Karzinomleiden den Patienten permanent bekannt ist und diese gegebenenfalls darunter leiden, dass dieser keiner aggressiveren Therapie zugeführt wird und dadurch ein „gedachtes“ Risiko für Sie besteht (36,37).

## 2.5.2 Die radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie stellt für Patienten, deren Karzinom noch nicht die Organkapsel überschritten hat, in allen Stadien eine Therapieoption mit primärer kurativer Intention dar. Es ließ sich feststellen, dass die radikale Prostatektomie gegenüber einer Watchful Waiting den lokalen Fortschritt eines Prostatakarzinoms, Fernmetastasen und die Gesamtmortalität nach 12,8 Jahren statistisch signifikanter senkt (38)(39). Primäre Zielsetzung für die Operation ist die lebenslange Tumorfreiheit, die Erhaltung der Harnkontinenz und der erektilen Funktion. Die operative Technik der radikalen Prostatektomie hat sich in den letzten Jahrzehnten von offen perineal und offen retropubisch, um die laparoskopisch und die robotisch-assistierte Technik erweitert. Standard ist dabei die Prostatovesikulektomie, bei der die Prostata mit Kapsel inklusive Samenblasen und Harnleiterendstücken entfernt wird. Grundsätzlich wird bei allen Verfahren nach Absetzen der Prostatakapsel, eine Anastomose zwischen dem verbleibenden Harnröhrenstumpf und dem Blasenhal mit resorbierbaren Fäden geschaffen, um einen direkten Harnabfluss unterhalb der Harnblase zu ermöglichen. Das neurovaskuläre Bündel, welches beidseits kapselnah an der Prostata verläuft, wird nach Möglichkeit in Abhängigkeit von der Lokalisation und Ausbreitung des Tumors belassen, um die Rückgewinnung der erektilen Funktion zu unterstützen und die Fähigkeit zur Harnkontinenz zu erhalten. Primäres Ziel ist die R0 Resektion, welche tumorfreien Schnitträndern entspricht. Weitere wichtige anatomische Kernstrukturen sind unter anderem der, dorsal der Prostata verlaufende Plexus venosus prostaticus (Santorini-Plexus), dessen blutreiche Venengeflechte mit Durchstechungsligaturen unterbunden werden. Der Beckenboden mit Schließmuskel und die Fascia retroprostatica (Denonvillierscher Faszie) sind gleichermaßen erwähnenswert. Die pelvinen Lymphknoten können im Rahmen der Prostatovesikulektomie entfernt werden. Es lässt sich vermuten, dass die Wahl des Zugangsweges bzw. des operativen Verfahrens in erfahrenen Händen keinen Unterschied in Bezug auf das Tumorergebnis hat. In einer Phase-III Studie ließ sich zeigen, dass die robotisch-assistierte Prostatektomie zwar Vorteile im intraoperativen Blutverlust und einen verkürzten Krankenhausaufenthalt brachte, im Vergleich zur offenen Prostatektomie jedoch, sowohl funktionelle als auch onkochirurgische Ergebnisse nach zwölf Monaten gleich aussahen. Es zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf Harnfunktion, sexuelle Funktion und der Rate an karzinompositiven Schnitträndern in den Operationspräparaten (40). Entscheidende Einflussgrößen auf die perioperative Mortalität und Morbidität, sowie die Komplikationsrate, sind die Anzahl an jährlich durchgeführten Prostatektomien an einem Zentrum und die Erfahrung der Operateur\*innen. Zentren, in denen erfahrene Operateur\*innen tätig sind, weisen eine niedrigere perioperative Mortalität und Morbidität und niedrigere Komplikationsraten auf (41,42) Die deutsche Krebsgesellschaft schreibt für die Zertifizierung zum Prostatakarzinomzentrum demnach einen Mindestsatz vor. Dieser legt fest, dass jede/r Prostataoperateur\*in die Behandlung von mindestens 25 Prostatektomien jährlich oder 75 Prostatektomien in 5 Jahren nachweisen kann (43). Die beiden Hauptkomplikationen nach einer radikalen Prostatektomie sind Harninkontinenz und Erektionsstörungen. Eine prospektiv kontrollierte, nicht-randomisierte Untersuchung in

---

über 14 Zentren zeigte, dass nach zwölf Monaten 21,3% der Patienten nach robotisch-assistierter laparoskopischer Prostatektomie und 20,2% nach radikaler retropubischer Prostatektomie harninkontinent waren. Eine erektile Dysfunktion wurde bei 70,4 % nach robotisch-assistierter laparoskopischer Prostatektomie und bei 74,7% nach radikaler retropubischer Prostatektomie festgestellt (44).

### 2.5.3 Die perkutane Strahlentherapie

Wie die radikale Prostatektomie, kann eine Bestrahlung der Prostata mittels Linearbeschleuniger als Therapie primärer kurativer Intention erfolgen. Das Angebot der Bestrahlung bezieht sich auf Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom in allen Stadien. Die Therapie sollte intensitäts-moduliert (IMRT – intensity modulated radiotherapy) erfolgen. Dabei wird die Strahlendosis innerhalb des bestrahlten Areals angepasst. Die Anpassung bzw. Modulation erlaubt es in Arealen mit ausgeprägter Tumormasse die Strahlendosis verstärkt zu erhöhen. Um möglichst kleine Lageänderungen erfassen zu können, sollte die Technik mit der bildgeführten Strahlentherapie (IGRT – image guided radiotherapy) kombiniert werden.

### 2.5.4 Die fokalen Therapien

Die Grundlage der fokalen Therapien bildet die Indexläsionstheorie (45). Die Kernaussage dieser Theorie beschreibt die Ausbreitung organübergreifende Ausbreitung des Prostatakarzinoms von einer primären Läsion, einem ursprünglichen Krebsherd, ausgehend. Diese gilt es frühestmöglich und mit ausreichendem Sicherheitsabstand zu eliminieren. Die Therapiekonzepte der fokalen Therapien unterscheiden sich grundlegend von den etablierten Therapien, sprich der radikalen Prostatektomie und den Bestrahlungstherapien. Nur ein Teil der Drüse wird mit Hilfe eines minimal-invasiven Konzeptes behandelt. Die Intention der Therapie bleibt kurativ. Voraussetzung für eine fokale Therapie ist ein lokal begrenztes Tumoreareal, sodass eine vorangehende exakte Diagnostik der Lokalisation essenziell wird. Die aktuelle Evidenz zu den fokalen Therapien ist im Vergleich zu den etablierten oben genannten Standardtherapien schlechter. Größere Datensätze aus prospektiv randomisiert kontrollierten Studien gibt es fast nicht. Vorwiegende Publikationen sind Fallserien oder Kohortenstudien. Die randomisiert kontrollierte Studie von *Azzouzi et al.* stellt eine Ausnahme dar. In dieser wurde das onkologische Ergebnis zwischen Männern mit einem Prostatakarzinom niedrigen Risikos und fokaler Therapie mittels Padeliporfin basierter gefäßgerichteter Photodynamischer Therapie mit Männern mit Aktiver Surveillance verglichen. Hierbei zeigte sich nach zwölf Monaten im primären Endpunkt der karzinomnegativen Stanzbiopsie, eine Rate von 47,6% negativen Stanzbiopsien in der Gruppe mit Photodynamischer Therapie. In der Gruppe der Aktiven Überwachung hingegen hatten lediglich 19,8% eine negative Stanzbiopsie (46). Da das langfristige onkologische Outcome der einzelnen fokalen Therapien noch nicht endgültig bewertet werden kann, muss der Patient darüber aufgeklärt werden. In der aktuellen deutschen Leitlinie, deren Empfehlungen zu den fokalen Therapien erst 2021 aktualisiert wurden, werden verschiedene Kriterien für das Angebot einer fokalen Therapie genannt. Zunächst sollte der Patient sowohl über die Standardverfahren als auch eine Active Surveillance informiert worden sein und diese eigenwillig ablehnen. Des Weiteren müsse ein unauffälliger rektaler Tastbefund und ein pathologischer Befund mit einem Gleason Score 6 vorliegen. Auch bei einer systematischen Biopsie sollten maximal 50% karzinompositive Stanzstücke auf einer Prostatahälfte liegen und laborchemisch ein PSA < 10ng/ml vorhanden sein. Zudem wird die Diagnose mittels eines mpMRT, einer Fusionsbiopsie und einer systematischen Biopsie gesichert (2). Nach einer fokalen Behandlung folgt idealerweise eine Nachsorge, die ähnlich der Intervalle und Modus der Aktiven Überwachung durchgeführt wird. Dafür werden im Abstand von sechs bis zwölf Monaten sowohl gezielte Biopsien aus dem behandelten Areal, als auch systematische Biopsien aus der Restdrüse entnommen. Bereits im Vorfeld der Therapie müssen Patienten

---

darüber aufgeklärt werden, dass im Falle eines Therapieversagens der fokalen Therapie eine anschließende konventionelle Therapie schlechtere Ergebnisse haben kann. Sowohl im onkologischen Follow-up als auch im jeweiligen Nebenwirkungsprofil.

### 2.5.5 Die Kryotherapie

Die Kryotherapie ist eine beispielhafte fokale Therapie und zerstört durch Temperatursonden, die auf  $-40^{\circ}\text{C}$  heruntergekühlt werden, gezielt lokalisierte Tumoreareale in der Prostata. Die Nadeln werden perineal eingeführt. Nach der Lokalisation werden Helium- und Argongas abwechselnd mit hohen Drücken über die Nadeln in das Gewebe insuffliert. Dabei wird das tumoröse Gewebe unmittelbar durch Eiskristallbildung im extra- und intrazellulär Raum geschädigt. Die umgebende Gefäßversorgung wird durch Mikrothrombenbildung dabei ausgeschaltet. Die Kryotherapie der dritten und vierten Generation ermöglicht es die ganze Drüse primär bei lokalisierten Prostatakarzinom zu therapieren. Versagen etablierte Therapien, kann diese als eine weitere Option herangezogen werden. Die bisherige Studienlage lässt keine Aussage zu einer Verbesserung des krankheitsspezifischen Überlebens durch Kryotherapie, im Vergleich zu einer der etablierten Therapien zu. Das krankheitsspezifische Überleben beschreibt den Anteil der Patienten, die in einem definierten Zeitraum versterben und deren Tod nicht an der jeweiligen Erkrankung, hier dem lokalisierten Prostatakarzinom, zugrunde liegt (47). In einem Vergleich zwischen der Kryotherapie und der etablierten Strahlentherapie zeigte eine Studie, dass sich keine Verbesserung im Gesamtüberleben oder Krankheitsspezifische Überleben nach 100 Monaten Nachbeobachtungszeit beobachten ließ. Die Beobachtungen bezogen sich dabei auf eine randomisiert kontrollierte Studie mit 244 Patienten (48). Eine systematische Überprüfung zur Studienlage bei fokalen Therapien identifizierte bei der Kryotherapie insgesamt 14 Fallserien, eine randomisiert-kontrollierte Studie und vier nicht-randomisierte Vergleichsstudien. Auch hier wurde in der Übersichtsarbeit auf einen hohen Bias der einzelnen Studien hingewiesen. Es konnte keine Empfehlung für die Kryotherapie der ganzen Prostata als Option für eine kurative Therapie bei lokalisierten Prostatakarzinom abgegeben werden. Begründet wurde die durch einen Mangel an prospektiven Daten, dem kurzen onkologischen Nachbeobachtungszeitraum und der Datenlage, die vorwiegend aus Fallserien ohne Vergleichsarm besteht (19,49).

### 2.5.6 Weitere fokale Verfahren

Neben der HIFU-Therapie und der Kryoablation existieren weitere fokale Verfahren, die alle aktuell den Status einer experimentellen Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms einnehmen. Zu erwähnen sind die vaskuläre gezielte photodynamische Therapie mittels Padeliporfin, die fokale irreversible Elektroporation, die fokale Laserablation, die fokale Radiofrequenzablation, die fokale stereotaktische Bestrahlung, die fokale Mikrowellentherapie, die Brachytherapie und die fokale transurethrale Ultraschallablation.

## 2.6 Die hochfokussierte-intensive Ultraschall (HIFU) Therapie

1942 beschrieben *Lynn et al.* erstmals die Möglichkeit mit Hilfe von hochfokussierten Ultraschallwellen Gewebe abzutragen. Sie untersuchten die Wirkung an Parafinblöcken, Gewebeproben und im Tierversuch, mit dem Fokus auf die Wirkung an dem Hirngewebe (50). Weitere frühe Arbeiten der 1950er und 1960er Jahren beschäftigen sich vor allem mit der klinischen Anwendung des HIFU in der Ablation von Hirngewebe (51). Anfang der 1990er Jahre fokussierte sich die HIFU-Forschung unter anderem auf die Ablation von Prostata Gewebe. Die Möglichkeit durch die sonographische Bildgebung über eine simultane

---

Darstellung der Prostata während der Ablation zu verfügen, ermöglichte eine sicherere und präzisere Anwendung. Mitte der 1990er Jahre entwickelten zeitgleich ein Team der Universität Indiana in den USA mit der Firma SONABLATE und ein europäisches Team mit der Firma EDAP ein HIFU-Ablationssystem. Beide Systeme sind bis heute Bestandteil der marktführenden Ablationssysteme. Der erste Patient wurde 2001 in den USA durch ein System von SONABLATE des Teams der Universität Indiana um Dr. Gardner und Dr. Koch mit einer Ganzdrüsenablation bei Prostatakarzinom behandelt (52). Im Oktober 2015 erhielten die beiden HIFU-Systeme von SONABLATE und EDAP in den USA die Zulassung der US-amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) zur Ablation von prostatistischem Gewebe. Diese basieren auf einer Fusion aus MRT und sonographischer Bildgebung. Damit inkludiert die Zulassung auch Eingriffe ohne onkologische Fragestellung. In Deutschland ist seit Anfang 2014, im Rahmen von klinischen Studien, die HIFU-Behandlung mit Fusionsultraschall und MRT-Bildgebung bei Prostatakarzinom zugelassen. Die vorherige HIFU-Therapie der Prostata erfolgte ohne diese spezielle MRT-Bildgebung und umfasste eine meist großflächige Ablation der Drüse. Durch die verbesserte Technik der Bildgebung und der Möglichkeit der Fusion von präoperativen MRT und intraoperativen Ultraschallbild lassen sich immer gewebeschonendere und genauere Ablationen durchführen. Dieser Entwicklungsschritt erhöhte die Eignung des MRT fusionierten HIFU zur fokalen Ablation. Zum einen durch die präzisere Ablation lokaler Regionen und einer verbesserten Schonung nicht betroffener Regionen. Die Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms zählt jedoch bisher in Deutschland und auch ganz Europa noch nicht zu den Standardtherapien. Die deutsche und europäische Leitlinie empfiehlt den Einsatz des HIFU bei lokalisierten Prostatakarzinoms ausdrücklich nicht. Sie beschränkt sich auf eine Anwendung, die nur im Rahmen klinischer Studien auftritt. Grund dafür ist ein noch zu niedriger Evidenzgrad. Einen Einschluss in eine prospektive Datenbank wie z.B. AT-REGISTRY wird von den Autor\*innen der deutschen Leitlinie empfohlen (2). Seit 2009 gibt es die internetbasierte Datenbank der Firma EDAP TMS (Frankreich)/ IOMTech GmbH, die epidemiologische und klinische Daten im Follow-up erfasst (53).

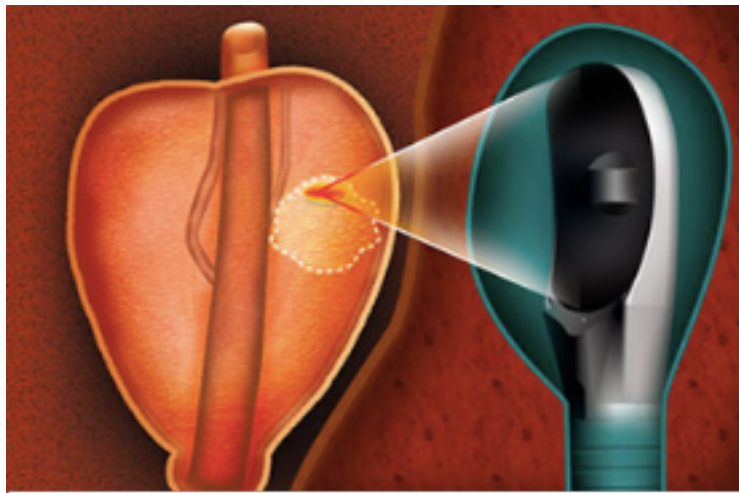


Abbildung 2: Konzept der HIFU-Ablation mittels HIFU Focal One® - Firma EDAP TMS

Die Technik des HIFU basiert auf der Applikation von Ultraschallwellen im niedrigen Megahertz Bereich. Die Schallwellen werden durch einen Ultraschallwellengeber (Transducer) mittels piezoelektrischer Kristalle erzeugt. Die Frequenz richtet sich dabei nach der angelegten Spannung und beträgt bei HIFU-Ablation der Prostata 3-4 MHz. Die Schallwellen werden im Behandlungsareal gebündelt. Dies wird entweder durch eine zeitversetzte Applikation oder durch die Krümmung des Transducers erreicht. In dem Brennpunkt der gebündelten Ultraschallwellen erhitzt sich das Gewebe durch Absorption einer Energie von 1300 bis 2200 Watt pro Kubikzentimeter (W/cm<sup>3</sup>) auf 75-90°C innerhalb von einer Sekunde und erzeugt im

---

lokalisierten Tumorgewebe eine Nekrose. Die Koagulationsnekrose breitet sich elliptisch aus und erreicht Ausdehnungen von 0,5 bis drei Zentimeter. Der Transducer wird rektal eingeführt und unter simultaner endorektaler Sonographie platziert. Geschützt wird die rektale Schleimhaut durch eine kühlende Schicht aus Wasser oder Gel, die kontinuierlich auf etwa 5°C gekühlt wird.

Die Lokalisation des Ablationsareals ist im Laufe der Jahre immer präziser geworden. Dadurch lassen sich die Ultraschallbilder mit mpMRT-Bilder der Prostata in den Geräten der neueren Generationen fusionieren. Diese Technik erlaubt eine dreidimensionale Darstellung der Prostata und des Behandlungsareals. Darüber hinaus kann vor der OP das Behandlungsareal in den MRT-Bildern markiert werden, sodass mit der Fusion der „real-time“ Sonographie eine genauere Abgrenzung des Ablationsareals möglich ist. Der Eingriff wird unter Vollnarkose oder Spinalanästhesie in der Seiten- oder Rückenlage durchgeführt. Das lokalisierte Prostatakarzinom kann mit dem HIFU sowohl als Hemiablation, sowohl als lokalisierte Therapie der Indexläsion durchgeführt werden. Bei der Hemiablation wird eine ganze Prostatahälfte unter Aussparung der Harnröhre behandelt. Dabei ist die Indexläsion ist jenes Areal der Prostata, das den angenommenen Hauptbefund des Prostatakarzinoms beinhaltet und somit vermeintlich die Prognose bestimmt. In der deutschen Leitlinie wird auf begriffliche Probleme der Indexläsion hingewiesen. Maßgebliche Parameter wie Volumen, Gleason Score der Pathologie und die anatomische Lage, die eine Läsion als Indexläsion identifizieren sollen, können bei mehreren Befunden zu Problemen bei der Festlegung der Indexläsionen führen. Der HIFU-Therapie kann eine transurethrale Resektion der Prostata vorausgehen. Dadurch sollen Harnröhrenkonstriktoren, Blasenaustrittstenosen und postoperative Harnretentionen verhindert werden. In den meisten Fällen ist dies nicht notwendig und Einzelfällen vorbehalten (54,55)

Eine weitere Therapieoption ist die die Ablation der gesamten Drüse durch HIFU. In einer Studie aus 2019 verglichen *Rosenhammer et al.* über etwa zehn Jahre die onkologische Langzeiteffektivität zwischen einer Gruppe aus 469 Patienten mit einer HIFU-Therapie der gesamten Prostata und einer Gruppe aus 418 Patienten, die radikal prostatektomiert wurden. Die Auswertung zeigte, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapien im nachbehandlungsfreien Zeitraum im Sinne einer Salvage-Therapie (Rettungstherapie) bei Patienten mit einem Niedrigrisiko Karzinom gab. Bei den Patienten mit einem Prostatakarzinom des mittleren und höheren Risikos, war im Vergleich zur Gruppe mit radikaler Prostatektomie sowohl das krebspezifische Überleben als auch der Zeitraum, frei von einer Salvage-Therapie bei Ganzdrüsen HIFU-Therapie signifikant reduziert,. Die Autor\*innen schlussfolgern für die Patientengruppe mit einem Prostatakarzinom niedrigen Risikos, dass die HIFU-Ablation der gesamten Drüse eine Therapiemöglichkeit mit vergleichbaren Ergebnissen, wie die Standardtherapie der radikalen Prostatektomie darstellt. Bei Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos scheint die HIFU-Ganzdrüsenablation allerdings keine ausreichende Tumorkontrolle über einen langfristigen Zeitraum zu gewährleisten (56). *Bründl et al.* bestätigten in einer Studie aus 2022, dass die HIFU-Therapie der gesamten Drüse nicht routinemäßig bei Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos angewendet werden sollte. Dabei wurden die Follow-Up Daten von 560 Patienten, die sich an einer universitären Klinik in einem medianen Zeitraum von 15,1 Jahren mit einer Spanne von 21,4 Jahren einer HIFU-Ablation der ganzen Drüse unterzogen hatten, eingeschlossen und analysiert. Bestätigt dagegen wurden die guten Langzeit Ergebnisse bei Patienten mit einem Prostatakarzinom niedrigen Risikos mit HIFU-Behandlung der gesamten Drüse. Patienten mit einem Karzinom mittleren Risikos erreichten ebenso hohe Raten an krebsfreien (89%) und metastasefreien (85%) Überleben. Jedoch muss hier eine höhere Rate an Salvage-Therapien mittels erneuten HIFU (67%) oder ohne HIFU (77%) miteinberechnet werden (57).

Bisher gibt es wenig Daten, die das onkologische und funktionale Outcome zwischen der HIFU-Ablation der gesamten Prostata-drüse mit der lokalisierten HIFU-Ablation vergleicht. Eine retrospektive Studie aus 2019 vergleicht 25 Patienten mit fokalem HIFU, mit 61 Patienten mit

---

Ganzdrüsenablation. In einem Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr wurden keine Unterschiede im histologischen Outcome beobachtet. Das funktionale Outcome zeigte mit niedrigeren Raten an Harnverhalt, einem durchschnittlich niedrigeren IPSS nach einem Monat und einer deutlich niedrigeren Rate an Harnröhrenstrikturen einen Vorteil für die fokale Behandlung. Allerdings wurde in der Studie weder die histologische Differenzierung in Niedrig, Mittel- und Hochrisikokarzinom genauer erläutert, noch die Lokalisation der fokalen Therapien genauer dargestellt. Es ist nicht ersichtlich, ob es bei den Nicht-Ganzdrüsen HIFU-Therapien noch eine weitere Differenzierung in Patienten mit Hemiablation und/oder fokaler Therapie gibt oder nicht (58).

Die EU-Leitlinie bezieht sich in den prozentualen Angaben der häufigsten Nebenwirkungen des HIFU auf eine systematische Übersichtsarbeit, die bereits weiter oben zitiert wurde (41, 59). Diese Studie von *Ramsay et al.* aus dem Jahr 2015, analysiert die Daten von 3997 Patienten aus 21 Studien, von denen alle bis auf eine Studie, Fallstudien waren. Die Ausnahme bildet eine nicht randomisierte Studie, die HIFU-Therapie mit Brachytherapie, Kryotherapie und Photodynamischer Therapie vergleicht. Aus dem Appendix geht hervor, dass eine sehr heterogene Gruppe an HIFU-Therapie Studien in die Analyse inkludiert wurden. Zwischen Ganzdrüsenbehandlung, fokaler Therapie und Hemiablation wurde nicht unterschieden. Zudem zählen Studien, in denen Patienten vor der HIFU-Therapie eine transurethrale Resektion der Prostata erhielten. Zusammenfassend werden als häufigsten Nebenwirkungen der HIFU-Therapie erektile Dysfunktion mit 23%, rektale Schmerzen oder Blutung mit 11%, der akute Harnverhalt mit 10%, Urininkontinenz mit 10%, Harnröhrenkonstrikturen mit 8% und rektourethrale Fisteln mit 0-5% angegeben (49).

Die deutsche Leitlinie bezieht sich in der prozentualen Angabe der Nebenwirkungen auf eine Übersichtsarbeit von 2017. *Golan et al.* schließen ebenfalls Studien mit Ganzdrüsenablation (zwei Vergleichsstudien), Hemiablationen (acht Studien) und fokaler Therapie der Inzidenzen (drei Studien) in die Gesamtauswertung ein. Die Daten aus 13 Studien mit 543 inkludierten Patienten umschreiben ein medianes Follow-up von sechs Monaten bis 10,6 Jahren. Die statistischen Angaben zu Nebenwirkungen der HIFU-Therapie sind sehr heterogen. Erektile Dysfunktionen werden von 0 – 48% und Urininkontinenz von 0 - 50% angegeben. Über die Studien hinweg erhielten insgesamt 14% der Patienten auch eine vorherige onkologische Therapie, sodass die HIFU-Therapie als Salvage-Therapie nach Rezidiv angewandt wurde (2, 67).

Eine weitere Studie aus 2020 mit Daten aus insgesamt 16 Fallstudien bzw. Fallserien mit über 5094 inkludierten Patienten und einem 11-76 Monaten langen Follow-up, zeigt ebenfalls ein heterogenes Verteilungsmuster der prozentualen Angaben der Nebenwirkungen. Urininkontinenz wird mit 4-34% angegeben. Die erektile Dysfunktion mit 13-90%. Diese wurde allerdings nur in elf Studien erhoben. Weitere Nebenwirkungen wie Harnwegsinfektionen mit 0,8-26 %, akute Harnverhalte mit 3,9-28 %, rekto-urethrale Fisteln mit 0-1,6 % und Harnröhrenstrikturen mit 0-30 % ließen sich festhalten. Es muss jedoch beachtet werden, dass 0-66 % der Patienten eine neoadjuvante Hormonablation und 0-100 % eine vorausgehende TUR-P erhielten. Auch bemängelten die Autor\*innen der Studie, dass die Häufigkeit von Re-HIFU im Follow-up nicht immer deutlich herausgearbeitet wurde (2, 68).

Eine präzise Aussage über die Häufigkeit der Nebenwirkung und des onkologischen Outcomes bei ausschließlich primärer Anwendung des HIFU mit kurativer Behandlungsentention ohne Re-Ablation lässt sich auf Grund der aktuellen Studienlage schwer tätigen.

---

## 2.7 Texturanalyse und Radiomics

### 2.7.1 Texturanalyse und Texturparameter

Die Texturanalyse ist ein relativ neues Verfahren in der Auswertung bildgebender Verfahren. Sie zielt darauf ab, objektivierbare Informationen aus der Textur von medizinischen Bildern aus Analysesoftware zu ermitteln und statistisch einzuordnen. Diese Informationen können als definierbare Parameter sehr unterschiedlich in sowohl der Art ihrer Erhebung als auch in ihrer Aussagekraft sein. Es gibt beispielsweise Texturparameter, die auf der Basis eines Histogramms eine Aussage über die Intensität eines Grauwertes oder den mittleren Grauwert eines bestimmten Abschnitts eines Bildes machen. Zudem gibt es Texturparameter, die sich Statistik zweiter oder höherer Ordnung bedienen. Das Herausarbeiten welche Texturparameter für bestimmte klinische Fragestellungen eine signifikante Aussagekraft besitzen, ist weitestgehend noch Bestandteil aktueller Studien und der Forschung. Bereiche, die innerhalb eines Bildes analysiert werden sollen, sind auch unter der Bezeichnung der Region of interest (ROI) bekannt. Verschiedene Modelle existieren, welche die Analyse der Textur eines medizinischen Bildes zulassen.

First-order features/ Texturparameter erster Ordnung:

Texturparameter, die auf der Basis einer Histogramm Analyse generiert werden, sind technisch relativ einfach und bei guter Reproduzierbarkeit bestimmbar. Sie gehören zu den basalen Parametern einer quantitativen Texturanalyse. Dieses Histogramm trägt zweidimensional auf der X-Achse den Grauwert und auf der Y-Achse die Anzahl an Pixel im gewünschten Graubereich des angewählten Bildausschnitts auf. Aus dem Histogramm des definierten Bereichs eines MRT-Bildes lassen sich z.B. der Mittelwert (*Mean*), der Durchschnittsgrauwert bestimmen. Texturparameter auf Basis der Grauwerte werden auch first-order features oder Texturparameter statistischer erster Ordnung genannt. Eine räumliche Beziehung der Pixel untereinander in einer definierten ROI wird dabei nicht mit einbezogen (61).

Second-order features/ Texturparameter zweiter Ordnung:

Eine weitere Kategorie von Texturparametern bilden die Texturparameter der zweiten statistischen Ordnung. Diese second-order features beschreiben statistische Eigenschaften benachbarter Pixel. *Haralick et al.* schlagen vor, bestimmte Merkmale aus der Graustufen-Co-Occurrence-Matrix (GLCM) zu analysieren. Damit wird ein Maß für die räumliche Aufteilung von Pixeln angegeben. Somit kann deren Auftretswahrscheinlichkeiten bei gleicher Intensität, in einem definierten Abstand und entlang einer fixen Richtung ermittelt werden. Texturparameter, die anhand der GLCM bestimmt wurden, werden in der Literatur auch als Haralick Parameter bezeichnet (62,63). Die Graustufenlauflängenmatrix (GLRLM) gibt Auskunft über die Menge an Pixeln gleicher Intensitäten entlang einer bestimmten Richtung(64).

Higher-order features/ Texturparameter höherer Ordnung:

Bei Texturparametern höherer statistischer Ordnung werden vorab Filter über Texturen gelegt, um ein Rauschen zu filtern oder Teilbereiche hervorzuheben. Auch mathematische Transformationen kommen zum Einsatz. Je nach verwendeten Verfahren sollen z.B. repetitive Muster in der Textur von nicht-repetitiven Mustern unterschieden werden. Bekannte Verfahren sind z.B. die Wavelet Transformation, die Laplace Transformation und die Fraktalanalyse (65).

---

## 2.7.2 Radiomics und Texturanalyse Forschung zum Prostatakarzinom

Das wissenschaftliche Interesse an der Bestimmung von objektivierbaren Parametern aus MRT-Bildern der Prostata besteht seit Anfang der 2000er. Der Fokus liegt dabei auf der Prädiktion von Tumormalignität und möglichen objektivierbaren Parametern in der Textur der MRT-Bilder. Diese objektivierbaren Parameter können sich relativ einfach ermitteln lassen. Über die Größe und das Volumen einer verdächtigen Läsion, über Histogramm bezogenen Daten bis hin zu Parametern sogenannter zweiter und höherer statistischer Ordnung. Unter dem Begriff Radiomics stellte 2012 *Lambin et al.* ein Konzept vor, welches mit Unterstützung von künstlicher Intelligenz und anderer höherer digitaler Analysewerkzeuge, objektivierbare Informationen aus Bilddaten in großer Zahl extrahieren können soll (66).

Ein beispielhaftes Projekt aktueller Forschung mit Radiomics Ansatz ist das *ReIMAGINE Multimodal Warehouse* einer englischen Forschungsgruppe. Ziel dieses Projektes ist es, für die verschiedensten Rohdaten von Männern mit Prostatakrebsverdacht, ein multimodales Risikostratifizierungskonzept zur Erkennung und stadiengerechten Therapie von Prostatakrebs zu entwickeln. Umgesetzt soll dies mit Hilfe einer Plattform bzw. eines digitalen „Warenhaus(es)“ werden. (67). Die erste Kohorte bestehend aus 1000 Männern, mit einem Verdacht auf ein Prostatakarzinom, unterzog sich einem mpMRT und spendete Blut-, Urin- und Gewebeproben. Darüber hinaus wurden gesundheitsbezogene und epidemiologische Daten erfasst. Aus den mpMRT-Bildern ließen sich objektivierbare Bilddaten herausarbeiten und eingeschlossen werden, sodass 350 Einzelparameter pro Studienteilnehmer eingeschlossen und mit Hilfe künstlicher Intelligenz katalogisiert und statistisch korreliert wurden. Das Projekt schloss zudem alle Follow-up Daten im Anschluss an eine Intervention(68) mit ein. Für eine zweite Kohorte aus 300, zufällig eingeladenen Männer zwischen 50 und 75 Jahren, erfolgte die Untersuchung mittels eines biparametrischen MRT (T2W- und DWI-Sequenz). Da die Patienten dieser Kohorte ohne Verdacht auf ein Prostatakarzinom kamen, sollte die Untersuchung die Prävalenz innerhalb einer gefährdeten Gruppe vorhersagen. Auch durch diese Gruppe kann eine große Menge an Bilddaten und epidemiologischer Informationen(69) erzeugt werden. Allerdings ist das Projekt bis zum heutigen Stand noch nicht abgeschlossen.

Welche objektivierbaren Bildparameter die Autoren\*innen in der prospektiven Kohorten Studie mit Prostatakrebsverdacht untersucht haben bzw. welche Texturparameter möglicherweise herangezogen ist noch nicht eindeutig feststellbar. Im Rahmen einer Veröffentlichung wurde bisher nur die Methodik der Screening Prävalenz Studie etwas genauer erläutert. In der Screening Studie für Männer ohne Verdacht auf ein Prostatakrebsrisiko werden vor allem die Lokalisation und das Volumen von verdächtigen Läsionen dokumentiert. Innerhalb der Methode der Screening Bildgebung verwendeten die Untersucher\*innen auch eine explorative Sequenz, die eine Karte der luminalen Wasserfraktion (LWI) der gescannten Prostata aufzeigt. Dies wurde in Sequenzen mit T2-Wichtung und Diffusionswichtung mit unterschiedlichen b-Werten erstellt. Kanzeröse Areale zeigen hierbei eine niedrigere luminal Wasserfraktion als umgebendes gesundes Gewebe. *Devine et al.* untersuchten 2019 zudem in einer prospektiven Studie, ob die Technik der luminalen Wasserfraktion genauso gut oder gar besser die PI-RADS-V2.1 Klassifikation histopathologisch bestätigter Tumore ermittelt als der Apparente Diffusionsquotient in der DWI. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die LWI ähnlich gut die PI-RADS-V2.1 Klassifikationen von verdächtigen Läsionen t ohne die Einschränkungen der DWI, mit ihrer Anfälligkeit für Artefakte vorhersagt. Die explizite Interpretation der LWI auf biophysikalischer Grundlage wurde als Vorteil hervorgehoben(70).

Auch wenn die Ergebnisse noch ausstehen, zeigt die Struktur des *ReIMAGINE Multimodal Warehouse* Projekts, welches Potenzial aktuelle Radiomics Forschung hat. Die KI und Software basierte Erfassung und Katalogisierung unterschiedlichster Datentypen erlaubt neue Horizonte durch deren Analysen und möglicher Korrelationen.

Die Texturanalyse ist ein Teilbereich der Radiomics Forschung. Bisher gibt es noch keine regelhafte Implikation von Texturanalyse im Kontext der Diagnose und Therapieüberwachung des Prostatakarzinoms im klinischen Alltag bzw. in die nationalen oder internationalen

---

Leitlinien der radiologischen oder urologischen Gesellschaften. Studiendaten weisen allerdings darauf hin, dass sie bei richtiger Indikation und Anwendung einen möglichen Vorteil in Diagnostik und Nachsorge erbringen könnten. Im Bereich der Prostatakarzinomdiagnostik gibt es eine Vielzahl von Studien der letzten Jahre, die mit unterschiedlichen Fragestellungen, mittels Werkzeugen der Texturanalyse und unter dem Oberbegriff der Radiomics Forschung publiziert wurden. Beispielsweise zeigten *Ginsburg et al.* 2016 in einer multizentrischen Studie mit 80 Patienten, dass sich Texturparameter und radiomische Merkmale, die nützlich in der Diagnose für ein Prostatakarzinom sind, unterscheiden, je nachdem, ob sie für ein Karzinom in der Transitionalzone oder in Peripheren Zone definiert wurden (71).

2019 führten *Hameed et al.* eine Studie bei 26 Patienten durch. Die Patienten hatten einen sichtbaren Tumor der Prostata und wurden anschließend einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Anhand dieser Studie ließ sich feststellen, dass Histogramm basierte Texturparameter, die aus Bildern der ADC-Sequenz analysiert wurden, negativ mit dem Gleason Score korrelieren und solche aus Bildern der T2W-Sequenz negativ mit dem D'Amico Score (72).

Neben der Diagnose legt die Forschung einen weiteren Fokus auf die Einschätzung der Aggressivität von Prostatakarzinomen. Ein Ziel dieser Studien ist es, mittels Werkzeugen der Texturanalyse und höheren Analysealgorithmen der Radiomics Forschung, klinisch signifikante von klinisch nicht-signifikanten Prostatakarzinomen zu unterscheiden. Dies könnte zukünftig einer nicht-invasiven Diagnostik von Prostatakarzinomen ohne Biopsien, den Vorschub geben.

Dafür lieferten auch *Wimber et al.* in einer Studie 2015 eindeutige Ergebnisse. 147 Patienten wurden hinsichtlich der Unterscheidung zwischen eines klinisch signifikanten und eines klinisch nicht-signifikanten Prostatakarzinoms im mpMRT mit Hilfe spezifischer Texturparameter, der sog. Haralick Klasse, untersucht.

Ein besonderes Augenmerk galt dabei den Bildern in der T2-Sequenz und in der ADC-Sequenz. In den peripheren Zonen karzinompositiver Prostatae waren die Texturparameter *Entropie* und *Trägheit* sowohl in den T2W Bildern als auch in den DWI Bildern der ADC-Sequenz signifikant höher als in kreisfreien Zonen. Die Parameter *Homogenität*, *Energie* und *Korrelation* dagegen zeigten sich als signifikant niedriger in karzinompositiven Bereichen (73).

*Nketiah et al.* deutete 2017 in einer Studie mit 23 Patienten darauf hin, dass bestimmte Texturparameter, wie Entropie und Homogenität, in T2W MRT-Bildern mit dem Gleason Score korrelieren und sich signifikant bei den Gleason Mustern 3+4 und 4+3 untereinander unterscheiden (74). 2021 veröffentlichten *Nketiah et al.* eine weitere Studie zu dem Themenkomplex Aggressivität von Prostatakarzinomen und mögliche korrelierende Texturparameter. In dieser multizentrisch durchgeführten Studie mit 87 Patienten mit Prostatakarzinom wurden sowohl klassische Histogramm basierte Texturparameter als auch second- und higher-order Texturparameter aus T2W und DWI-ADC MRT-Bildern analysiert. Durch Rangkorrelation nach Spearman sollten Texturparameter und Prostatakarzinome von niedrigen bzw. mittleren/hohen Risikos miteinander in Verbindung gebracht werden. Durch den Mann-Whitney-U-Test wurden die Prostatakarzinome in Karzinome niedriger und mittlerer/hohen Gradierung eingeteilt. Die Parameter *Homogenität* und *Entropie* zeigten signifikant für beide Graduierungsgruppen, sowohl für die Gruppe niedrigen Risikos als auch für die Gruppe mittleren/hohen Risikos, eine Korrelation. Des Weiteren wurde die Klassifikationsgenauigkeit der Texturparameter über die einzelnen Zentren hinweg untersucht. Dabei ergaben sich für die Kombination aus DWI-ADC und T2W-Intensitäts-Texturparameter die höchste mittlere Klassifikationsgenauigkeit mit 84%. Interessant hierbei ist, dass sowohl die second- und higher-order Texturparameter, als auch die Histogramm-basierten first-order Texturparameter in der Einzelmessung für T2W und DWI-ADC Bilder, jeweils schlechtere Klassifikationsgenauigkeit haben als deren Kombination. Für die auf einem Histogramm basierenden Texturparameter, die für Bilder in T2W und DWI-ADC kombiniert erhoben wurden, ergab sich eine mittlere Klassifikationsgenauigkeit von 79%. In der Einzelmessung dagegen, ohne Kombination, erreichten Histogramm basierte Texturparameter in den DWI-ADC Bildern nur 75%. In den T2W Bildern sogar nur 72%. Dies lässt schlussfolgern, dass es sinnvoll sein könnte die Auswertung der Texturparameter, sowohl im T2W MRT, als auch in

---

der DWI-ADC Serie zu vollziehen, unabhängig davon, ob diese histogrammbasiert oder höherer statistischer Ordnung sind. Durch deren Kombination lässt sich in Folge dessen, eine höhere Genauigkeit zwischen korrelierenden Texturparametern und der Einteilung der Aggressivität des Tumors ermitteln (75).

Auch im Bereich der Bewertung rund um die Therapien, die auf prostatitisches Gewebe in der Bildgebung fokussiert sind, gibt es Anwendungsmöglichkeiten für die Texturanalyse, um diese besser einzuordnen.

Welchen Einfluss eine neoadjuvante Androgen deprivierende Hormontherapie (ADT) vor einer Radiotherapie bei lokalisiert fortgeschrittenen Prostatakarzinom auf die Texturparameter im MRT hat, untersuchten *Björelund et al.* im Kontext einer Studie 2021. Für 50 inkludierte Patienten wurden drei Monate vor und nach ADT jeweils ein mpMRT angefertigt. Bei allen Patienten erfolgte eine extrakorporale Bestrahlung nach der ADT. Untersucher\*innen nutzten auf der einen Seite die Läsion im MRT als ihre ROI und definierten eine Referenz ROI im gesunden Gewebe auf der Gegenseite. Die Messung der Texturparameter der ROIs und den Referenz ROIs erfolgte sowohl in der T2W-, als auch in der ADC- Sequenz. In der Auswertung zeigte sich, dass Texturparameter erster Ordnung, die in der ADC-Sequenz gemessen wurden, einen signifikanten Unterschied zwischen Tumor und Nicht-Tumor ROI nach der ADT-Therapie hatten. Keine der gemessenen Texturparameter der zweiten statistischen Ordnung der GLCM konnte einen signifikanten Unterschied zwischen Tumor und Nicht-Tumor ROI nach der ADT-Therapie feststellen. Die Autor\*innen der Studie schlussfolgerten, dass GLCM Parameter nicht geeignet für eine Radiotherapie Planung nach ADT wären. Die histogrammbasierten first order Parameter könnten helfen die Bestrahlungsareale genauer zu planen, um gesundes prostatitisches Gewebe zu schonen. Eine histologische Verifikation der ROIs erfolgte allerdings nicht, da keine Biopsien entnommen wurden. Dieses Manko, stellt deutlich eine Schwäche der Studie dar und sollte nicht außer Acht gelassen werden (76)

### 2.7.3 HIFU und das postinterventionelle MRT

Die aktuelle Version von PI-RADS-V2.1 ist nicht geeignet für die postinterventionelle Beurteilung von MRT-Bildern der Prostata. Nur im Rahmen von Studien erfolgten bislang Untersuchungen über postinterventionelle Veränderungen nach HIFU.

Die Nachsorge von HIFU-Patienten orientiert sich an der europäischen und der deutschen Leitlinie. Es gibt bisher nur allgemeine Empfehlungen zur Nachsorge bei fokalen Therapien, ohne dabei spezifischer auf die HIFU-Therapie einzugehen (2, (19)).

In einer Übersichtsarbeit aus 2020 verweisen *Ghafoor et al.* darauf, dass die Beurteilung von MRT-Bildern nach HIFU-Therapie eine Herausforderung darstellt. Sie listen in dieser, einige Hinweise für die postinterventionelle Beurteilung auf. Dabei unterschieden die Autor\*innen zwischen frühen und späten Veränderungen. Als früh definierten sie einen Zeitraum innerhalb von etwa 30 Tagen. Für die späten Veränderungen gilt eine Zeitspanne von 30 Tagen bis sechs Monaten. Bei den frühen Veränderungen werden vor allem ödematöse Veränderungen und sichtbare Ein- und Verziehungen durch fibrotische Umbauprozesse im Behandlungsareal beschrieben. Die Behandlungsareale stellen sich in der T2W als heterogene Zonen mit einem intermediären Signal dar. Sichtbar sind diese weder als besonders dunkel noch hell. Dafür kann am Rand der Zone eine dunklere Demarkationslinie sichtbar werden. Durch Hämosiderinablagerungen wird diese hervorgerufen. Die Ablagerungen werden durch kleine intraprostatitische Blutungen, während und nach dem Ablationsprozess, ausgelöst. Die Veränderungen können über einige Monate bestehen. In Diffusionsgewichteten Bildern, besonders in ADC-Sequenzen zeigen Bereiche mit einem postinterventionellem Ödem ein hohes Signal. In fettunterdrückten T1W-DCE Bildern stellt sich die ablatierte Zone nicht kontrastmittelaufnehmend dar. Währenddessen lässt die Randzone das Erkennen eines Kontrastrandes zu. Diese Randzone kann sich bis auf acht Millimeter ausdehnen und dadurch zu Verwechslungen mit einem prostatitischem Abszess führen. Nach der Ablation von

---

randständigen Tumoren kann der Defekt bis in das periprostatiche Fett oder gar in den M. levator ani reichen. Resttumore zeichnen sich in der frühen Bildgebung, ähnlich wie Tumore in der initialen Bildgebung ab. In der DWI stellen sich Resttumore als Bereiche der Diffusionsrestriktion dar. In der DWI-ADC können vor allem die niedrigen Signalintensitäten einen Hinweis darauf geben. Besonders in Korrelation mit gleichzeitig hohen Signalwerten derselben Areale in der DWI. Als Differenzialdiagnose zu Blutungen sollten mittels DCE-Bildern diese Areale beurteilt werden, indem dynamische Postkontrastphasen von Präkontrastphasen subtrahiert werden. Eine frühe Kontrastanreicherung mit nodulären Muster, mit oder ohne Auswaschung, ist im Vergleich zu normaler bzw. gleichförmiger Hintergrundanreicherung verdächtig auf ein Residualtumor.

Späte Veränderungen zeichnen sich durch einen Volumenverlust von bis zu 50-60% aus, je nach Größe des zugefügten Ablationsdefekts. In den DWI-ADC-Karten sind Bereiche mit niedrigen Signalintensitäten verdächtig, sobald diese auch mit hohen Signalen in der DWI korrelieren. Da Bereiche mit und nach fibrotischen Umbauprozessen ebenso zu einer Diffusionsrestriktion mit niedrigen Signalen in den DWI-ADC-Bildern führen, muss dies besonders beachtet werden. Davon sind allerdings hohe Signalintensitäten in der reinen DWI ausgeschlossen. Wie auch bei den frühen Veränderungen sind frühe Kontrastmittelaufnahmen im Vergleich zu einer homogenen, geringeren Hintergrundanreicherung bei den DCE-Bildern auffällig. Die anatomische T2W-Sequenz sollte immer als Referenz mitbetrachtet werden, da die beschriebenen DCE-Effekte auch durch knotige Veränderungen auf dem Boden einer BPH ausgelöst werden können. Quantitative Parameter bzw. Studien mit radionomischen oder texturanalytischen Arbeitsweisen wurden in dieser Übersichtsarbeit nicht aufgeführt (77). Eine weitere multizentrische Studie aus 2021 von *Schaudinn et al.* untersuchte späte Veränderung der rezidivfreien Drüse im MRT-Bild nach HIFU-Hemiablation. Die Untersucher\*innen definierten dabei Veränderungen nach zwölf Monaten bei Männern ohne Rezidiv bzw. ohne lokale Residualtumore. Im Mittel schrumpfte die behandelte Seite um 37% im Volumen, während der gegenüberliegende Lappen fast ohne Volumenveränderungen blieb. Fibrotische Umbauprozesse bzw. Fibrose wurde zu 97% im Ablationsgebiet beobachtet. Zu 97% bildeten sich auch Hohlräume, die mit Flüssigkeit gefüllt waren. Vor allem dann, wenn diese sich in räumlicher Nähe zur Harnröhre befanden. Weniger häufig waren im fokal therapierten Bereich Kontrastmittelanreicherungen, die entweder randförmig mit 50% oder diffus verteilt mit 33% vorkamen. Auch Hämatomreste wurden nur bei nur 47% beobachtet (78). Damit unterstreicht auch diese Arbeit, dass Kontrastmittelanreicherungen im rezidivfreien postinterventionellen Gewebe eher weniger zu finden sind. Gänzlich ausgeschlossen sind sie jedoch nicht.

Einige Studien befassten sich bereits mit der Relevanz des mpMRT bei der Rezidiv Suche bzw. bei Verdacht auf ein Rezidiv nach HIFU. Diese Studien unterstreichen die Rolle des mpMRT als wichtiges und sensitives Instrument in der Erkennung von Rezidiven nach einer HIFU-Therapie (79–82).

*Dickinson et al.* zeigten in ihrer Studie von 2017, dass sowohl ein frühes MRT (innerhalb von 3 Wochen) als auch ein spätes MRT (nach mehr als 6 Monaten) bei der Erkennung von Rezidiven bzw. Residualtumoren nach HIFU-Therapie bessere Ergebnisse erzielten als die PSA-Bestimmung. Als Referenzstandard diente die histopathologische Untersuchung mittels systematischer Prostatastanzbiopsie mit im Median sechs Gewebeproben. Die bildgebende Diagnostik erfolgte durch mpMRT der Prostata. Von den 118 untersuchten Männern wiesen 37% innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von knapp zwei Jahren mindestens eine positive Stanzbiopsie auf. Die Untersucher\*innen analysierten verschiedene Parameter auf ihre Fähigkeit, ein Rezidiv oder Residualkarzinom vorherzusagen: den PSA-Nadir nach HIFU, die PSA-Dichte, den PSA-Wert nach sechs Monaten sowie die Befunde früher und später MRT-Untersuchungen. Der Vergleich basierte auf einer statistischen ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic), die die Genauigkeit von Modellvorhersagen bewertet. Hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und negativem prädiktivem Wert erzielte das späte MRT statistisch signifikant bessere Ergebnisse als das frühe MRT und die PSA-Bestimmung. Die Autor\*innen folgerten daraus, dass PSA-Parameter im Follow-up weniger aussagekräftig sind, während

---

postoperative multiparametrische MRT-Untersuchungen eine hohe negative Vorhersagekraft für das Ergebnis postoperativer Stanzbiopsien aufweisen (83).

Bereits 2008 beschäftigten sich *Chan Kyo Kim et al.* mit der Frage, welche MRT-Techniken zur Vorhersage eines lokalen Tumorprogresses nach HIFU-Therapie der Prostata geeignet wären. Die Studie inkludierte 27 Patienten, die nach HIFU-Therapie einen stetig steigenden PSA-Wert aufwiesen, dies bei einem letzten mittleren PSA-Wert vor MRT von  $2,97 \pm 2,4$  (Standardabweichung) ng/ml (Bereich 0,42–10,8 ng/ml). Bei allen Patienten wurde eine systematische TRUS gesteuerte Prostatabiopsie durchgeführt. Die Einteilung der Prostata erfolgte dafür jeweils in obere, mittlere und untere Region pro Prostatalappen. Anschließend konnte eine Sextantenbiopsie erfolgen. Die Biopsien wurden jeweils von zwei Uroradiolog\*innen entnommen. Es handelte sich dabei um jeweils zehn bzw. 17 Patientenbiopsien. Die Uroradiolog\*innen hatten die MRT-Bilder vorher gesehen und wurden mit der Bitte angeleitet, so exakt wie möglich die Region innerhalb eines Sextanten mittels Biopsie anzusteuern, die für die verdächtige Läsionen gehalten wurden. Die MRTs erfolgten mit Sequenzen in der T2W, der DWI und als DCE-MRT. Jeweils zwei Leser\*innen bewerteten unabhängig voneinander die mpMRT-Bilder. Dabei sollten sie für jede Sextantenregion auf einer Likert Skala einen Punktwert zwischen eins und fünf vergeben. Eine Eins stand für definitiv keinen Tumor, wohingegen sich ein Punktwert von fünf für ein definitives Vorhandensein eines Tumors ausspricht. In der statistischen Analyse wurden Werte von 3-5 als lokaler Tumorprogress angesehen, sodass die Ergebnisse dichotomisiert dargestellt werden konnten. Insgesamt wurden 162 Prostatasektoren biopsiert und im MRT mittels Likert Score bewertet. Histopathologisch zeigte sich in 67% der Patienten und in 33% der Sektoren eine lokale Tumorprogression. Die Sensitivitäten für Untersucher\*in 1 für T2W Bilder mit zusätzlicher DWI-Sequenz betrug 63% und für Untersucher\*in 2 70%. Bei den DCE-MRT Bildern jeweils 80% und 87%. Die Sensitivitäten unterschieden sich signifikant zwischen DCE-MRT und T2-gewichtete Bilder mit DWI für beide Untersucher/innen ( $p=0,004$ ). Die Spezifität für Untersucher\*in 1 für T2-gewichtete Bilder mit DWI betrug 78% und für Untersucher\*in 2 74%. Bei den DCE-MRT Bildern jeweils 68% und 63%. Auch hier unterschieden sich die Sensitivitäten signifikant zwischen DCE-MRT und T2-gewichtete Bilder mit DWI für beide Untersucher\*innen ( $p<0,003$ ). Trotz dessen, war die Genauigkeitsrate in der Vorhersage eines lokalen Tumorprogresses zwischen DCE-MRT und T2-gewichtete Bilder mit DWI ähnlich. Für beide Untersucher\*innen ( $p>0,05$ ) ließ sich auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen T2-gewichteten Bildern mit DWI und DCE-MRT feststellen. Sowohl für DCE-MRT, als auch für T2-gewichtete Bilder mit DWI wurden falsch-positive Raten für die Vorhersage eines lokalen Tumorprogresses zwischen 22% und 37% erreicht. Die Autor\*innen der Studie nennen als möglichen Grund für die falsch-positiven Befunde im DCE-MRT eine Verwechslung. Auf Grund der sechs Zonen Einteilung laut Studienprotokoll, kam es zu einer Verwechslung von tumorsuspekten Läsionen mit BPH Knoten in der zentralen Zone, die nicht spezifisch exkludiert wurden. Für falsch-positive Befunde im DWI-MRT machen sie fibrotische Knoten nach HIFU-Ablation verantwortlich, die für eine Absenkung des Apparenten Diffusionskoeffizienten sorgen und so tumorsuspektes MRT-Signal imitieren. Eine Schwäche der Studie zeigt sich in der fehlenden Differenzierung zwischen Infield- und Outfield-Rezidiven. Die Autor\*innen schreiben nur von einem lokalen Tumorprogress, ohne die HIFU Behandlungsareale in ihre radiologische und histopathologische Beurteilung miteinzubeziehen (84).

Ähnlich wie in der PI-RADS-V2.1 relativierten *Lotte et al.* die Rolle der DCE-Sequenz auch in der Nachsorge von HIFU-Bildern. Sie untersuchten 2018, ob das Dynamische Kontrastmittel MRT (DCE) in der Nachuntersuchung bei Rezidiv bzw. Residualverdacht nach HIFU weiterhin nötig ist. 45 Männer mit einem Prostatakrebsverdacht nach HIFU-Therapie wurden inkludiert, für die vor der Biopsie jeweils mpMRT-Bilder angefertigt wurden. Zwei Untersucher\*innen mit unterschiedlichen Erfahrungswerten sollten unabhängig voneinander auf einer Likert Skala die Wahrscheinlichkeit für ein Karzinom angeben. Die Angabe bezieht sich dabei jeweils für die Kombination T2W, DWI und DCE und die Kombination T2W und DWI. Die Biopsie diente als Goldstandard und detektierte in 82% der Patienten ein Rezidiv. Die zusätzliche Beurteilung

---

der Bilder in der DCE-Sequenz führte bei keinem der Untersucher unabhängig von seinem Erfahrungswert zu einer Verbesserung der Sensitivität. Grundlegend erreichte die Bewertung für beide Untersucher im mpMRT hohe Werte zwischen 0,94 und 0,97 in der Sensitivität für die Detektion eines Rezidivs (85).

Die Biopsie ist auch bei der Nachsorge des HIFU weiterhin unerlässlich. In einer Studie aus 2022 zeigten *Khandwala et al.*, dass die Detektionsrate des mpMRT bei Rezidiven deutlich niedriger ausfiel als im Vergleich zu systematischen Stanzbiopsien mit zusätzlichen Zielbiopsien bei verdächtigen Läsionen. Von 73 Männern, die bei lokalisierten Prostatakarzinom eine HIFU-Therapie erhielten, hatten 19 ein nicht näher bezeichnetes histopathologisch gesichertes Rezidiv bzw. einen Residualtumor mit einem Gleason > 2. Bei elf Männern (58%) mit gesichertem Rezidiv zeigten sich nach zwölf Monaten hingegen keine sichtbaren Läsionen im postoperativen mpMRT. Die Autor\*innen dieser Studien entschieden sich außerdem dazu, das postoperative mpMRT mittels PI-RADS-V2.1 zu befunden. Von 14 Männern mit einem hohen postoperativen PI-RADS-V2.1 Score zwischen 4-5, hatte die Hälfte keinerlei Karzinomnachweis in der Biopsie bzw. einen Gleason Score von 1. Die Autor\*innen konkludierten, dass das PI-RADS-V2.1 System eher schlecht Rezidive nach HIFU vorhersagt. Bei der Untersuchung postoperativer PSA-Werte erkannten sie, dass Männer mit falsch-negativen MRT-Befunden mit einer erhöhten PSA-Dichte korrelierten (0,16 vs. 0,07 ng/ml<sup>2</sup>, P = 0,01) (86). Diese Studie bestätigt, dass wohl bisher das postoperative MRT allein, kein adäquates Nachsorgekonzept darstellt. Die Biopsie scheint unverzichtbar zu sein. Die Bestimmung des PSA-Wertes und dessen abgeleiteter Werte scheint auch weiterhin sinnvoll zu sein. Zumindest um eine gewisse Skepsis bei Nicht-Korrelation von z.B. hoher PSA-Dichte und scheinbar rezidivfreien MRT-Bild hervorzurufen.

Eine Fallserie mit 21 Patienten nach HIFU-Therapie einer deutschen Forschungsgruppe aus 2019, wies nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 11,8 Monaten bei acht Patienten (38,1%) ein Rezidiv per Biopsie nach. Alle Patienten erhielten auch ein mpMRT. Die Untersucher\*innen unterschieden zusätzlich noch zwischen Infield- und Outfield-Rezidiven. Das mpMRT detektierte drei von vier Infield-Rezidiven aber nur zwei von sieben Outfield-Rezidiven. Ein klinisch signifikantes Prostatakarzinomrezidiv wurde komplett übersehen im mpMRT. Ein PSA-Progress wurde nur bei einem von insgesamt acht rezidierten Patienten gemessen (87). Interessant an dieser Fallserie scheint die hohe Rate der Detektion von Infield-Rezidiven zu sein. Gleichzeitig wird auch hier deutlich, dass die Biopsie bisher die scheinbar größte Patientensicherheit im Follow-up bietet.

Ende 2023 veröffentlichten *Giganti et al.* als Erste ein Bewertungssystem für das mpMRT nach fokaler Ablation. Dieses System PI-FAB (Prostate Imaging after Focal Ablation) genannt, umfasst ein dreistufige Skala zur Bewertung der drei MRT-Sequenzen. Anders als im PI-RADS System, welches die dynamische Kontrastverstärker-Sequenzen (DCE) von der Aussagekraft hinter T2W und DWI einordnet, wird in diesem Scoring System vor allem auf eine frühe Anreicherung in der DCE eingegangen (88).

Ein PI-FAB von 1 stellt wahrscheinlich eine Fibrose dar. Dies trifft zu, wenn es zu keiner frühen Kontrastmittelanreicherung in der DCE und nur zu geringer Signalintensität in der Sequenz mit hohem *b*-Wert und zu geringer Signalintensität in der T2W kommt. Sollte es zu einem lineareren, anreicherndem Bereich, der sich nicht an der Stelle des ursprünglichen Tumors oder am Rand der Ablationshöhle befindet, kommen, stellt dies wahrscheinlich ein Gefäß oder eine Entzündung dar. Dies ist mit alleiniger geringer Signalintensität im T2-WI sowie geringer Signalintensität in der DWI mit hohen *b*-Werten vergesellschaftet und stellt ebenso eine PI-FAB von 1 dar.

Ein PI-FAB von 2 beschreibt eine lokale Kontrastmittelverstärkung mit einem Verstärkungsbereich ≤ 3 mm sowie geringe Signalintensität im T2W und geringe Signalintensität in der Sequenz mit hohen *b*-Werten. Bei diesen Befunden sollte nun die DCE mit der Voruntersuchung verglichen werden. Bei Linearität der DCE und falls die Lokalisation nicht auf der gleichen Seite, wie die des Originaltumors ist, dann erfolgt eine Zurückstufung in PI-FAB 1. Sollte sich die Lokalisation auf der Seite des Tumors befinden, wird der Befund als

---

PI-FAB 2 gewertet. Ab einem frühen Verstärkungsbereich > 3mm innerhalb des Ablationsbereiches bzw. der abgetragenen Zone oder einem PI-FAB 2 Befund, der im ehemaligen Tumorbereich zugenommen hat, wird ein PI-FAB von 3 definiert. Sollten alle Kriterien erfüllt sein bei hoher Signalintensität in der Sequenz mit hohem *B*-Wert und niedriger Signalintensität im T2W und auf der DWI-ADC-Karte sowie die fokale Kontrastmittelverstärkung, dann ist die Größe des Verstärkungsbereichs nicht relevant und es liegt unmittelbar ein PI-FAB 3 vor. Ein PI-FAB Score von 3 wird mit einem hohen Verdacht auf eine Resterkrankung bzw. einem Rezidiv in Verbindung gebracht.

Bei einem PI-FAB von 1 wird eine Aktive Überwachung, ab einem PI-FAB von 2 soll eine Folge-MRT-Untersuchung nach einem Jahr oder bei PSA Anstieg eine Biopsie in Erwägung gezogen werden und ab einem PI-FAB von 3 wird eine Biopsie empfohlen.

Anschließende Studien ergaben (n=73 Männern (89), n=38 (90) gute Ergebnisse der diagnostischen Leistung der PI-FAB Scores in Bezug auf Spezifität und negativen Prädiktiven Wert im Ausschluss von Rest- oder Rezidiv-Prostatakrebs im Feld nach HIFU. Die Sensitivität und der positive prädiktive Wert waren relativ geringer und unterschieden sich z.T. deutlich zwischen den Untersuchern, was auf einen möglichen Einfluss der Erfahrung des Radiologen hindeutet.

#### 2.7.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit:

Veröffentlichte Studien, die sich mit den quantitativen Veränderungen in der Textur des mpMRT nach primärer HIFU-Therapie der Prostata bei lokalisierten Prostatakarzinom beschäftigten, lassen sich bislang nicht finden. Die vorliegende Doktorarbeit schließt an diesen Mischstand an und geht dieser Problemstellung nach. Der besondere Fokus liegt dabei auf den Veränderungen innerhalb des Behandlungsareals. Neben der Messung von regelhaften quantitativen Parametern in der MRT-Textur ein Jahr nach HIFU-Ablation sollen auch bei histologisch-pathologisch gesicherten Rezidiven im ehemaligen Behandlungsareal, die möglichen spezifischen Textureigenschaften dieser Infield-Rezidive analytisch aufgearbeitet werden. Parallel dazu wird der klinische Verlauf der Patienten prospektiv erfasst und ausgewertet, einschließlich des Auftretens von Komplikationen.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Patientenkollektiv

Der Kern der vorliegenden Arbeit beinhaltet die Analyse prä- und postoperativer multiparametrischer MRT-Bilder von 17 Patienten, sowie deren klinischen Follow-up Daten. Diese Patienten unterzogen sich zwischen Dezember 2016 und September 2020 einer HIFU-Therapie bei lokalisierten Prostatakarzinom an der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Universitätsmedizin Mainz. Es liegt ein positives Ethikvotum der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz für diese Analysestudie, unter der Antragsnummer 2020-14983-retrospektiv vor.

In die Arbeit wurden alle Patienten inkludiert, die folgende Merkmale aufweisen:

- Fokale Therapie der Prostata bei gesicherten lokalisierten Prostatakarzinom mittels HIFU Focal One® an der Universitätsmedizin Mainz
- Mindestens jeweils ein vorausgegangenes prä- und postoperatives mpMRT nach Vorgaben der PI-RADS Klassifikation
- Vorausgegangene prä- und postoperative Stanzbiopsie der Prostata mit histopathologischer Auswertung

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Intraoperativer Abbruch

- Ablation der gesamten Prostata
- Unvollständige mpMRT-Datensätze oder Abweichung von PI-RADS Kriterien
- Bildakquise außerhalb 3 Tesla MRT Geräten sowie b-Werten zwischen 0 bis 1000m/s<sup>2</sup>

Ursprünglich wurden 24 Patienten nach fokaler HIFU-Ablation und bereits erfolgten Follow-up Untersuchungen bis Ende 2021 eingeschlossen. Sieben Patienten wurden wegen folgender Gründe von der Studie ausgeschlossen:

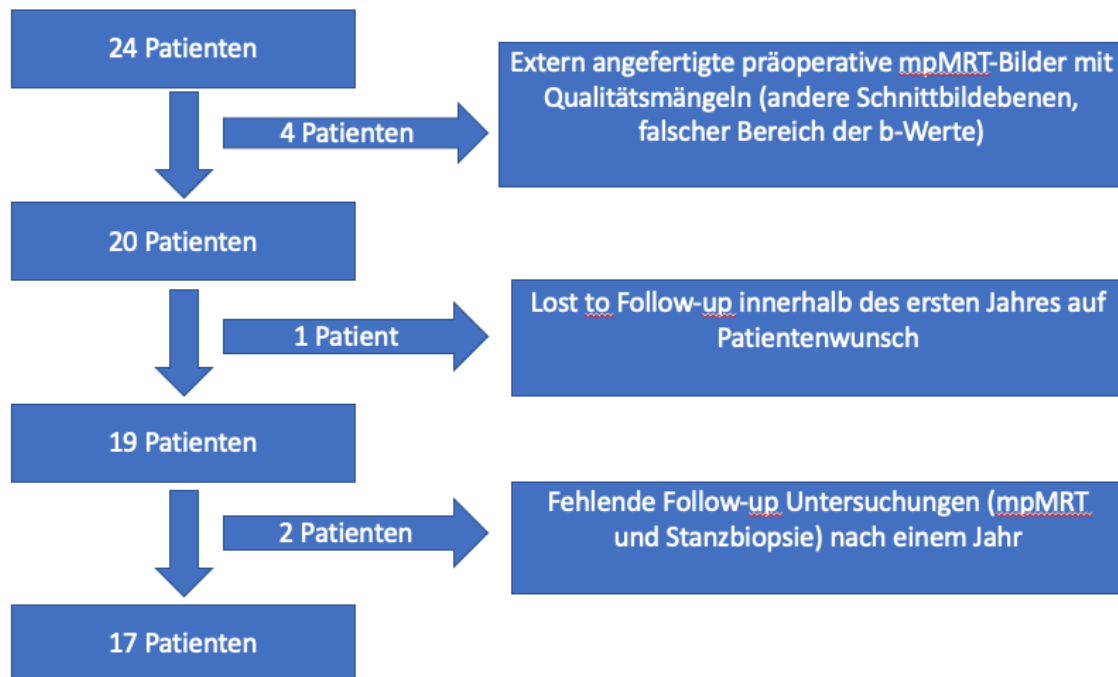


Abbildung 3: Flow Chart - Ausgeschlossene Patienten und deren Kriterien für den Ausschluss

### 3.2 Die multiparametrischen MRT-Untersuchungen

Jeder Patient erhielt im Rahmen der Diagnosesicherung und zur Planung der Stanzbiopsien vorab ein mpMRT. Dieses dient zusätzlich als Planungsvorlage für den HIFU-Eingriff. Nach der Ablation wird nach einem Jahr erneut ein mpMRT angefertigt. Dies wird zur Behandlungskontrolle und zur Planung der Kontrollstanzbiopsie genutzt. Die postoperativen MRT-Untersuchungen wurden an der Universitätsmedizin Mainz mit MRT-Geräten der Firma Siemens und einer Feldstärke von 3-Tesla durchgeführt. Sechs der insgesamt 17 eingeschlossenen Patienten brachten präoperative MRT-Aufnahmen von extern mit. Auch diese wurden sämtlich an MRT-Geräten mit einer Feldstärke von 3-Tesla durchgeführt. Jedes Untersuchungsprotokoll orientierte sich nach PI-RADS 1 bzw. 2.0 Empfehlungen (33,91). Der erste Patient erhielt 2016 sein erstes mpMRT. Das Protokoll der Untersuchung richtete sich bereits zu dieser Zeit nach den Empfehlungen der PI-Rads Klassifikation, zu diesem Zeitpunkt noch in der ersten Version -PI-RADS V1. Die mpMRT-Protokolle aller eingeschlossenen Patienten beinhalten folgende Sequenzen:

- T2-gewichtete Sequenz (T2W)
- Diffusionsgewichtete Sequenz (DWI)
- Dynamische kontrastmittelgestützte MRT (DCE-MRI)

---

Die T2W-Aufnahmen erfolgten mittels morphologisch hochauflösenden T2W-Turbo-Spin-Echo- (TSE) bzw. Fast-Spin-Echo (FSE) -Sequenzen. Die Schichtdicke beträgt in allen Sequenzen 3mm. Die T2W-Sequenzen wurden jeweils in der transversalen (axial), der sagittalen und der koronaren Ebene anfertigt. Die Angulierung der transversalen Ebene erfolgte nach den vorliegenden Protokollen axial zur Körperlängsachse. Die sagittale Ebene wird streng entlang der Körperlängsachse anguliert. Die koronare Ebene wird axial der Rektumvorderwand angeschnitten. Die Bilder der Diffusionsbildgebung (DWI-ADC) wurden mit b-Werten zwischen 0 und 1000 s/mm<sup>2</sup> entsprechend den Vorgaben von PI-RADS 2.0 bzw. 2.1 akquiriert (33,34,91).

### 3.3 Die Stanzbiopsien

Die eingeschlossenen Patienten erhielten sowohl präoperativ eine Biopsie nach mpMRT als auch während des Follow-ups etwa ein Jahr nach der HIFU-Operation. Die Biopsien fanden in Analgesedierung und Steinschnittlage statt. Sie erfolgten sonographisch gesteuert transrektal und als Fusionsbiopsie. Das heißt, dass die vorher angefertigten mpMRT-Bilder mittels 3D-Konstruktion mit den Live Ultraschallbildern fusioniert werden, um eine bessere räumliche Orientierung bei der Biopsie geben zu können. Wenn vorher positive karzinomverdächtige Läsionen ab PI-RADS Score 3 im radiologischen Befund beschrieben wurden, werden diese gezielt punktiert mit mindestens drei Stenzen. Unabhängig von dieser gezielten Biopsie werden immer zwölf Stenzen systematisch bzw. randomisiert entnommen. Diese Entnahme erfolgt nach einem standardisierten Protokoll mit jeweils zwei Stenzen pro Abschnitt der Drüse in folgender Reihenfolge: rechts basal, rechts mittig, rechts apikal, links basal, links mittig und links apikal. Somit konnte man auch später bei den einzelnen histologischen Ergebnissen der Stanzzyylinder zwischen gezielter Stanzbiopsie und randomisierter Stanzbiopsie differenzieren. Die pathologische Untersuchung der Biopsien erfolgt standardisiert und auffällige Stanzbefunde werden mit entsprechenden Gleason Score und prozentualer Infiltration der einzelnen Stanze dokumentiert. Somit liegen bei jedem eingeschlossenen Patienten mindestens zwölf prä- und postoperative Stanzbiopsien mit räumlicher Lokalisation vor.

### 3.4 Die PSA-Untersuchungen

Jeder Patient erhielt vor der Operation mindestens eine Blutentnahme mit Bestimmung des präoperativen PSA-Wertes. Innerhalb des ersten Jahres wurden bis zur postoperativen Stanzbiopsie, etwa ein Jahr nach der HIFU-Operation, vier weitere PSA-Untersuchungen im vierteljährlichen Abstand vorgenommen.

### 3.5 Die HIFU-Operation

Alle Patienten wurden an der Universitätsmedizin Mainz mittels HIFU Focal One® therapiert. Die digitalisierten Operationsberichte in der SAP-Patientenakte ermöglichten eine detaillierte Nachvollziehung des Eingriffs. Die Operation erfolgte nach standardisiertem Protokoll. Nach Intubationsnarkose und Team-Time Out mit der Anästhesie wurde den Patienten zunächst ein transurethraler Katheter eingelegt. Anschließend erfolgte die Lagerung des Patienten in Rechtsseitenlage mit jeweils 90° flektierten Oberschenkeln und Knien. Daraufhin wird die robotische HIFU-Sonde manuell in das Rektum des Patienten bis unterhalb der Prostata eingebracht. Nach Fixation erfolgt ab jetzt die Bewegung der Sonde rein robotisch. Mit der sonographischen Funktion der HIFU-Sonde wird zunächst die apikale und die Blasenhalsgrenze definiert. Im nächsten Schritt erfolgt ein hochauflösender dreidimensionaler Ultraschall-Scan der Prostata mit Ausmessen des Gesamt-Volumens der Drüse. Nach dem Scan werden die Organgrenzen auf der Planungsseite des Interface festgelegt. Nun werden die mpMRT-Bilder hochgeladen. Es werden Bilder in T2-Wichtung im transversalen Anschnitt auf dem anderen Monitor des Interface abgebildet. Parallel werden die karzinomsuspekten Areale sowohl im sonographischen Modell, als auch in den MRT-Bildern markiert. Die

---

Definition der ROI im MRT orientiert sich an der radiologischen Befundung. In der T2W und im Ultraschall sind somit hypodense Areale als Karzinomsuspekt zu erwarten und werden entsprechend markiert. Jetzt findet die Fusion statt und mpMRT-Bilder und Ultraschall-Scan mit markierten Organgrenzen und markierten ROIs werden übereinandergelegt. Bei guter Übereinstimmung der Markierungen und der Volumina wird fortgefahren. Schicht für Schicht werden mit einer Schichtdicke von 1,8 Millimetern die Behandlungspunkte für den HIFU positioniert. Dies erfolgt auf Grundlage der der fusionierten Aufnahmen. Um das Karzinomareal wird ein Sicherheitsabstand von einem Zentimeter festgelegt. Im Apexbereich wird ein Abstand von vier Millimeter sowohl zum Rektum, als auch zur Harnröhre zur Aussparung markiert. In der nun folgenden Behandlungsphase wird die Energie zur Applikation freigegeben und die HIFU-Behandlung wird parallel am Monitor in Echtzeit überwacht. Nach Abschluss der Behandlung wird dem Patienten intravenös Schwefelhexafluoridhaltiges Kontrastmittel appliziert und etwa 40 Sekunden später ein Ultraschallscan mit der noch einliegenden HIFU-Sonde durchgeführt. Bei erfolgreicher Ablation zeigt sich eine gute Demarkierung. Anschließend wird der Patient wieder in Rückenlage verbracht. Der Urin im Dauerkatheter wird auf klare Farbe kontrolliert. Danach ist die Operation beendet.

### 3.6 Das Follow-up

Zusammenfassend wurden im 1-Jahres Follow-up den Patienten im Rahmen ihrer HIFU Behandlung vierteljährlich PSA-Werte bestimmt und nach etwa einem Jahr sowohl ein mpMRT als auch eine fusionierte Stanzbiopsie durchgeführt. Zur Überwachung möglicher Nebenwirkungen nach HIFU-Operation wurden allen Patienten Fragebögen zu den Symptomkomplexen Inkontinenz, Wasserlassen, erektiler Funktion und Lebensqualität im Abstand von drei, sechs und zwölf Monaten postalisch zugesandt. Diese werden anschließend nach der Klassifikation postoperativer Komplikationen nach Clavien-Dindo zusammengefasst (92). Diese umfasst fünf Graduierungen:

Grad I: Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, ohne Notwendigkeit für einer radiologischen, chirurgischen, medikamentösen (insbesondere Antibiotika) oder endoskopischen Intervention. Für diese Studie relevante erlaubte Medikamente in diesem Grad sind Analgetika, Antipyretika und Antiemetika.

Grad II: Notwendigkeit pharmakologischer Intervention (Antibiotika oder andere) und/oder Bluttransfusionen.

Grad III: Notwendigkeit einer radiologischen, chirurgischen oder endoskopischen Intervention.

Grad IV: Auftreten von Komplikationen, die den Einsatz intensivmedizinischer Maßnahmen erfordern

Grad V: Tod

### 3.7 Die Texturanalyse

#### 3.7.1 Der Export der MRT-Schnittbildserien und die Analysesoftware

Die Universitätsmedizin Mainz nutzt zur Speicherung und Rekonstruktion der MRT Bilddaten die Software SECTRA PACS. Alle MRT-Bildserien, auch die extern angefertigten, sind dort hinterlegt. Zur Analyse wurden die einzelnen Schnittbilder im DICOM-Format pseudonymisiert auf einen klinikinternen Netzwerkarbeitsplatz im Netzwerk der Universitätsmedizin Mainz übertragen. DICOM steht für „*Digital Imaging and Communication in Medicine*“ und stellt einen internationalen Standard für die Speicherung medizinischer Schnittbildserien dar. Der Vorteil dieses Formates ist die verlustfreie Transformation von Bilddaten bzw. Bildinformationen,

---

sodass bei exportierten Bilderserien keine räumlichen Informationen verloren gehen.

ImageJ bzw. ImageJ2 ist eine Texturanalysesoftware, mit der sich Bildbearbeitung und Texturanalyse durchführen lässt. Es ist eine Open Source Software, deren erste Version ImageJ 1997 von Wayne Rasband am National Institutes of Health (NIH) entwickelt wurde. Seitdem wird es vor allem zur Analyse medizinischer und biologischer Bilddaten verwendet. ImageJ2 erlaubt es mittels eines validierten Plug-Ins die MRT-Schnittbildserien im DICOM Format ohne weitere Zwischenschritte zu bearbeiten und zu analysieren (93). Damit gehen keine relevanten Bildinformationen durch Formatierungszwischenschritte verloren.

### 3.7.2 Die Definierung der Region of Interest im präoperativen MRT-Schnittbild der T2W

Die Definition der Region of Interest (ROI) stellt einen der Hauptschwerpunkte dieser Arbeit dar. Durch präzise ROI-Bestimmung soll eine exakte Evaluation des therapierten Gebiets sowohl prä- als auch postoperativ mittels Texturparametern ermöglicht werden. Hierzu sollte das Gebiet der Ablation Schnittbild für Schnittbild entsprechend der vorgenommenen Operation eingezeichnet werden. Als Grundlage der Definierung dienten die Operationsberichte der entsprechenden Patienten. Neben dem Ablationsgebiet, welches die ROI darstellt, wurde auch die gesamte Prostata visuell eingegrenzt und analysiert. Die Eingrenzung der Prostata und das Einzeichnen der ROI erfolgte an MRT-Schnittbilder in der anatomischen T2-gewichteten Sequenz im transversalen Anschnitt. Dieser Anschnitt und diese Sequenz wurden gewählt, da für die HIFU-Operation ebenfalls die präoperativen T2W Schnittbilder im transversalen Anschnitt zur Planung und Fusion genutzt wurden. Je nach Operation wurden entweder eine fokale Läsion ablatiert und somit eine ROI lokalisiert über eine entsprechende Schnittbildserie eingezeichnet oder eine Hemiablation vorgenommen, sodass die behandelte Hälfte komplett über eine Schnittbildserie hinweg als ROI eingezeichnet wurde. Anhand der OP-Berichte und der einzelnen OP-Schritte, die unter anderem mit dem HIFU Operateur Schritt für Schritt nachvollzogen wurden, konnten folgende Kriterien und Merkmale für die Definierung der ROI in den einzelnen Schnittbilder festgelegt werden:

- Eingrenzung der Areale erfolgt in der T2W und im transversalen Anschnitt
- Analyse erfolgt nur innerhalb prostatistischen Gewebes
- Definierung der prostatistischen Kapsel erfolgt durch visuelle Markierung
- Der Abstand zum Rektum wird nach OP Protokoll definiert, beträgt in der Regel vier Millimeter
- Der Sicherheitsabstand bei fokaler Ablation beträgt ein Zentimeter ab Begrenzung der sichtbaren Läsion
- Bei Hemiablationen wird die behandelte Hemidrüse von apikal nach basal definiert

Die Definierung der ROI bei fokaler Ablation läuft standardisiert nach folgendem Konzept ab:

---

1. Ausgangs-MRT-Schnittbild mit fokaler Läsion



Abbildung 4: Prostata eines 68-jährigen Patienten mit PI-RADS 4 Läsion am kranialen Apex anterior rechts

2. Eingrenzung der Kapsel

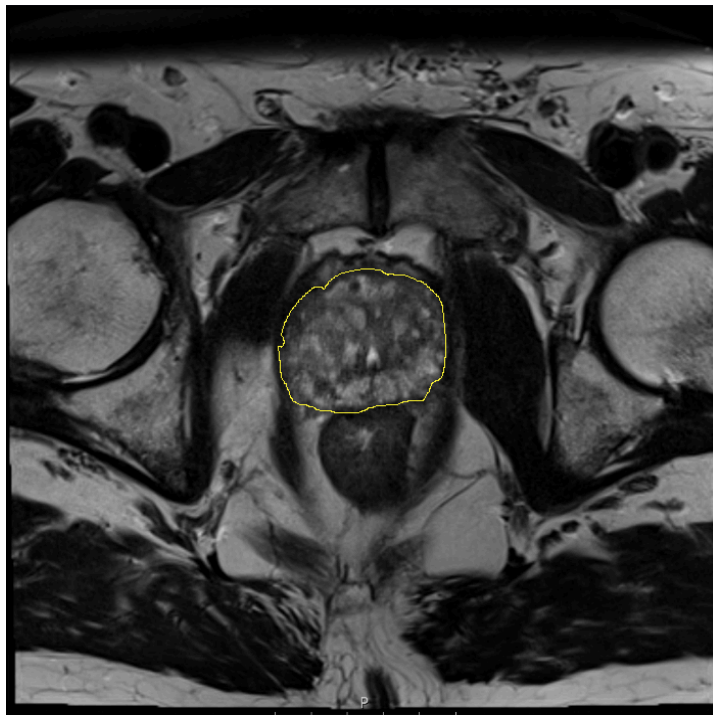


Abbildung 5: Eingzeichnete Prostatakapsel (gelb)

---

3. Eingrenzung der sichtbaren lokalisierten Läsion



Abbildung 6: Eingezeichnete PI-RADS 4 Läsion (rot)

4. Einzeichnen des Sicherheitsabstandes von einem Zentimeter

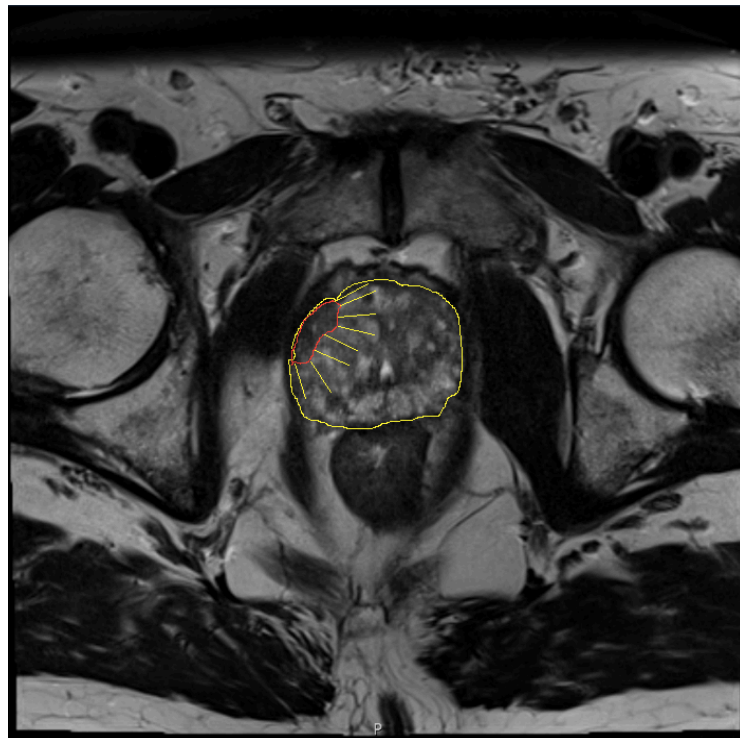


Abbildung 7: Definierte fokale Läsion (rot) mit Sicherheitsabstand (gelb) und Prostatakapsel (gelb)

---

5. Definierung der Region of Interest

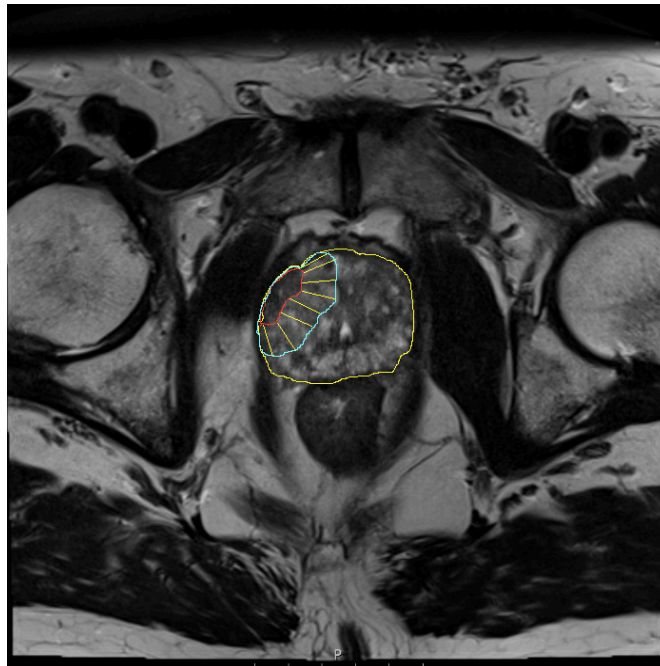


Abbildung 8: Eingezeichnete Region of Interest (blau), fokale Läsion (rot) und Prostatakapsel (gelb)

6. Anzeigen der ROI und Kapsel für die Texturanalyse

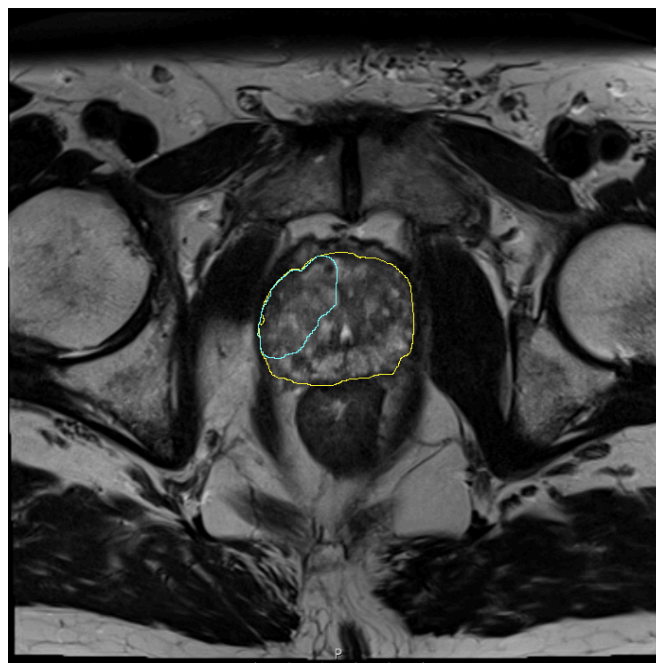


Abbildung 9: ROI (blau) als HIFU-Ablationsareal und Prostatakapsel (gelb)

## 7. Ergebnisanzeige der Texturanalyse

Results										
	Area	Mean	StdDev	Mode	Min	Max	IntDen	Median	Skew	Kurt
1	10577	70.053	23.444	78	6	144	740955	72	-0.093	-0.326
2	34229	72.311	25.734	56	6	203	2475140	70	0.524	0.297

Abbildung 10: Ergebnisse der Texturanalyse in der ersten Spalte für die ROI und in der zweiten Spalte der gesamten Prostata innerhalb der Kapsel

Bei fokalen Läsionen ist zu beachten, dass der Sicherheitsabstand auch in kranialer und kaudaler Richtung, also nach oben und unten, berücksichtigt werden muss. Die MRT-Bilder weisen eine Schichtdicke von drei Millimetern auf. Daher wird anhand der letzten sichtbaren Läsion die Region of Interest (ROI) definiert, die gegebenenfalls für drei zusätzliche Schnittbilder in kranialer oder kaudaler Richtung erweitert werden muss, um den Sicherheitsabstand einzuhalten. In der Regel fungiert beispielsweise die Prostatakapsel als natürliche Grenze nach kaudal.

Bei Patienten mit positiven Stanzbiopsien über mehrere Etagen einer Hemidrüse verteilt und ggf. ohne pathologischen Befund in der Bildgebung wurde die Indikation zu einer Hemiablation gestellt.

Die Definierung der ROI bei den Patienten mit Hemiablation läuft ebenso nach standardisiertem folgendem Konzept ab.

### 1. Ausgangs MRT-Schnittbild mit Indikationsstellung zur Hemiablation



Abbildung 11: Prostata eines 66-jährigen Patienten mit insgesamt vier positiven Stanzbefunden (>Gleason Score 6) auf der linken Seite vom Apex bis zur Basis

---

2. Eingrenzung der Kapsel der Prostata

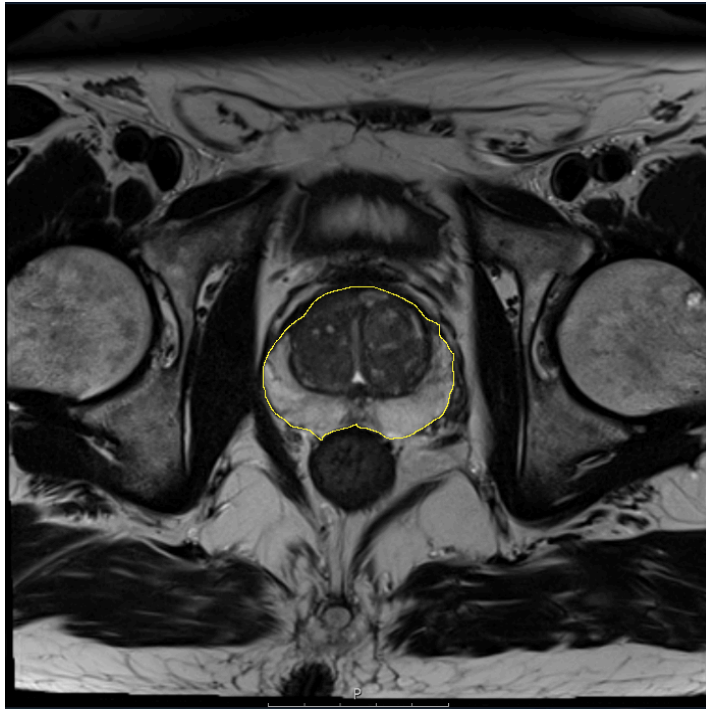


Abbildung 12: Eingezeichnete Prostatakapsel (gelb)

3. Sicherheitsabstand zum Rektum und Aussparung der Urethra

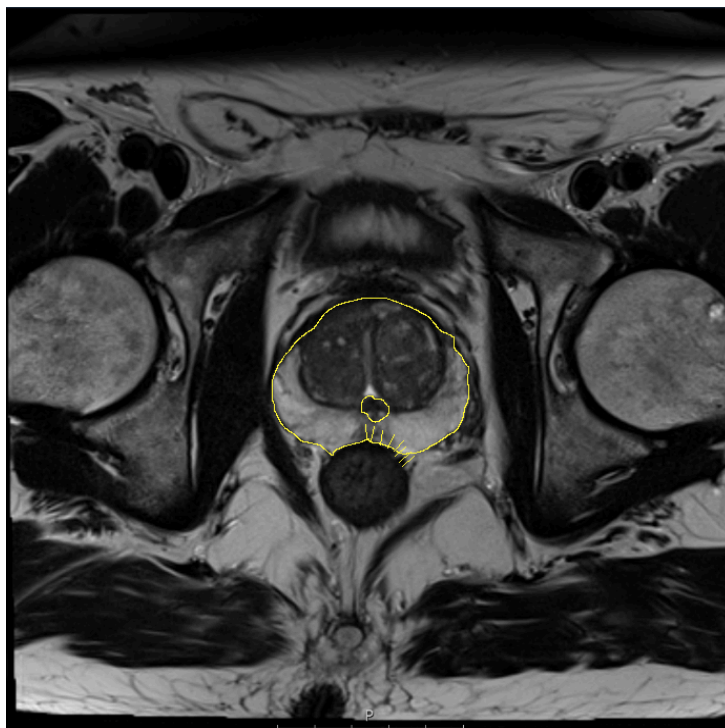


Abbildung 13: Eingezeichnete Prostatakapsel (gelb), Abstand zum Rektum von vier Millimeter (gelb) und Aussparung der Urethra (gelb)

---

4. Definierung der Region of Interest

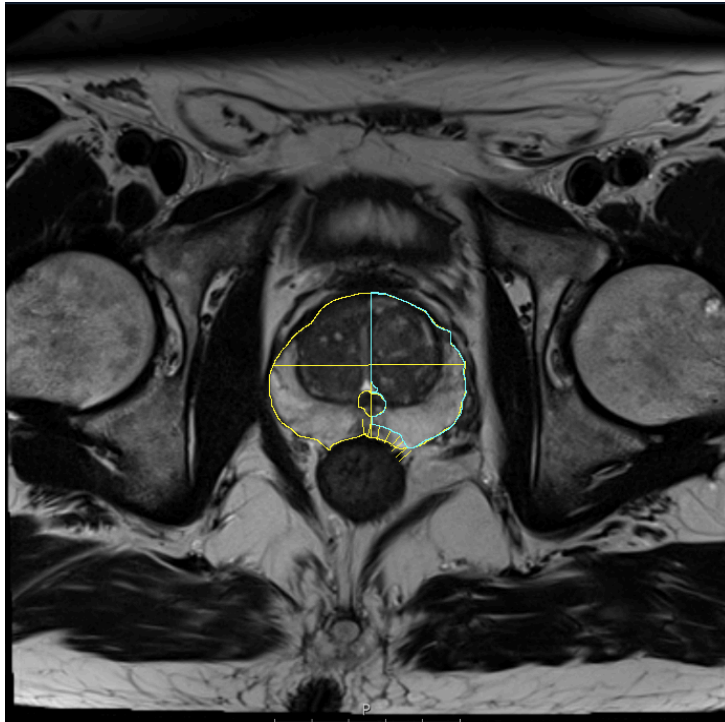


Abbildung 14: Eingezeichnete ROI (blau) als Hemiablationsgebiet

5. Anzeigen der ROI und Kapsel für die Texturanalyse

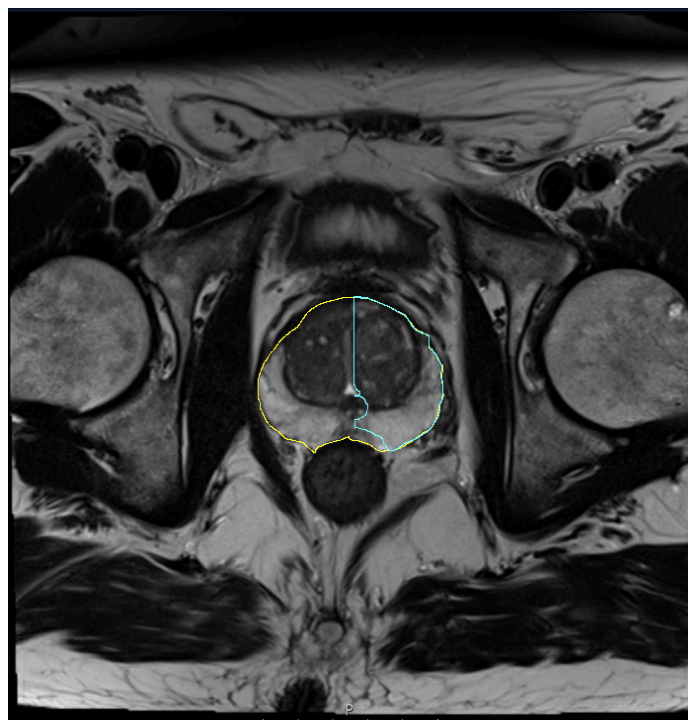


Abbildung 15: ROI (blau) für die Hemiablation unter Aussparung von Urethra und dem rektalen Sicherheitsabstand

## 6. Ergebnisanzeige der Texturanalyse

Results										
	Area	Mean	StdDev	Mode	Min	Max	IntDen	Median	Skew	Kurt
1	18200	72.761	39.331	40	4	178	1324252	57	0.669	-0.868
2	39571	73.242	40.272	40	4	208	2898261	56	0.662	-0.873

Abbildung 16: Ergebnisse der Texturanalyse in der ersten Spalte für die ROI und in der zweiten Spalten der gesamten Prostata innerhalb der Kapsel

### 3.7.3 Die Definition der Region of Interest im präoperativen MRT-Schnittbild in der DWI-ADC

In dieser Arbeit wurde das HIFU-Ablationsareal neben den T2-gewichteten MRT-Schnittbildern auch in den Schnittbildern der DWI-ADC analysiert. ImageJ2 erlaubt es die vordefinierten ROI in der T2W ohne den Verlust von örtlichen Informationen auf die MRT-Bilder der DWI-ADC zu übertragen. Es wurden ebenfalls Schnittbilder in der transversalen Ebene und in der ADC Sequenz gewählt. Die ADC Sequenz ist die Sequenz des Apparenten Diffusionskoeffizienten. Diese wird sowohl in der PI-RADS Klassifikation als auch in der Literatur zur Texturanalyse des MRT der Prostata in der DWI-Bildgebung verwendet (33,34,91,94–96).

Eine Herausforderung bei der Übertragung der in der T2W definierten ROI auf die DWI, war die exakte Bestimmung des korrespondierenden Schnittbild in derselben anatomischen Höhe. Bei MRT-Bildern, die ab etwa Ende 2019 in der Mainzer Universitätsmedizin angefertigt wurden, erlaubte ein neues integriertes Tool in Sectra diese Bestimmung. Bei externen Bildserien und bei früher angefertigten Schnittbildserien wurde die Höhe anhand anatomischer Strukturen, wie dem Femurkopf und der Symphyse bestimmt.

1. Bestimmung der anatomischen Höhe in T2W und in DWI anhand Lage der Symphyse und des Femurkopfdurchmessers- hier am Beispiel der fokalen Ablation von oben:



Abbildung 18: Streckenmessung T2W

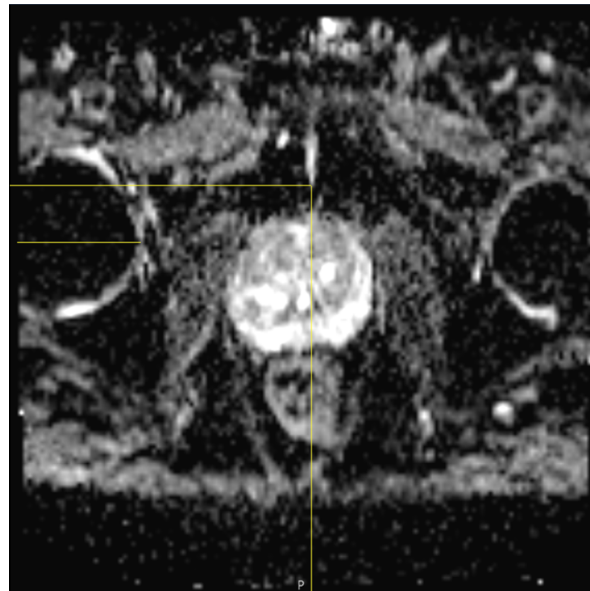


Abbildung 17: Streckenmessung DWI-ADC

Hier sind die gemessenen Strecken jeweils identisch. Damit liegen beide Schnittbilder in T2W und DWI-ADC annäherungsweise auf einer anatomischen Höhe.

## 2. Übertragung der vordefinierten ROI aus der T2W auf die DWI-ADC

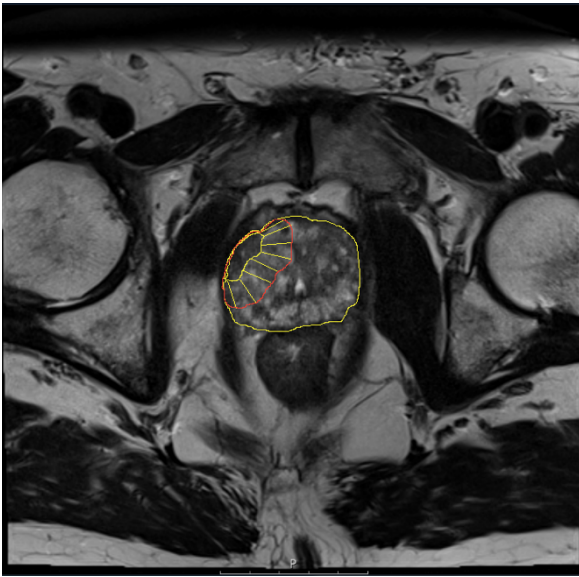


Abbildung 20: Fokale Läsion in T2W & Kapsel

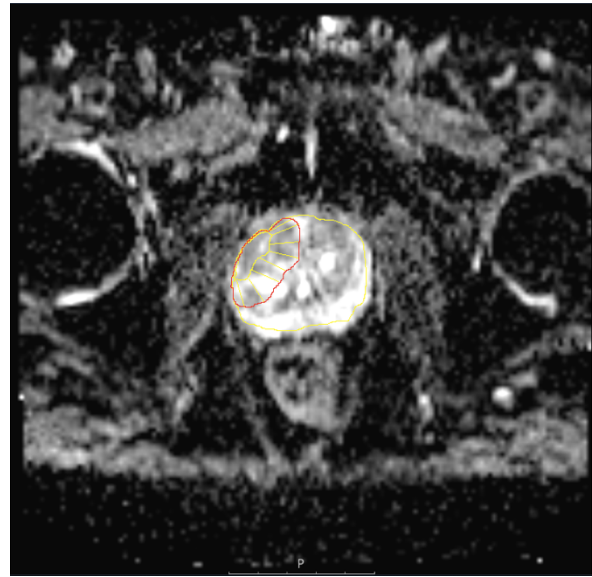


Abbildung 19: Übertragung ROI aus T2W auf DWI-ADC & Definition der Prostatakapsel in DWI-ADC

Die definierte ROI (rot) und Prostatakapsel (gelb) in der T2W wird ohne Korrektur, da sich die anatomischen Höhen entsprechen, auf die DWI-ADC übertragen

## 3. Anzeige der ROI und Prostatakapsel in DWI-ADC

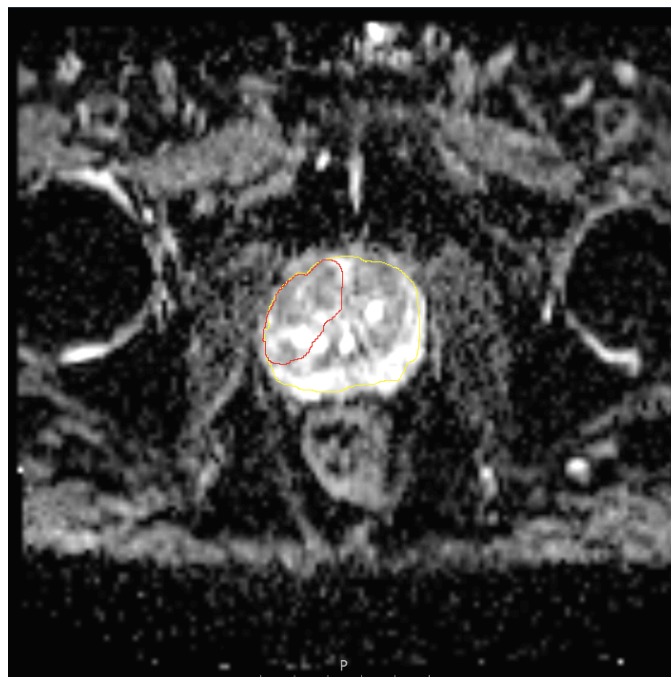
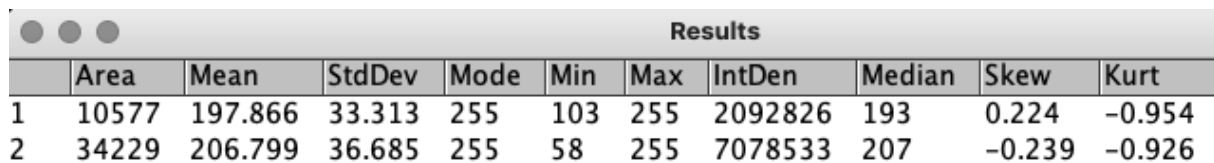


Abbildung 21: ROI (rot) für die fokale Ablation und die Prostatakapsel (gelb)

#### 4. Ergebnisanzeige der Texturanalyse für die Texturanalyse in der DWI



	Area	Mean	StdDev	Mode	Min	Max	IntDen	Median	Skew	Kurt
1	10577	197.866	33.313	255	103	255	2092826	193	0.224	-0.954
2	34229	206.799	36.685	255	58	255	7078533	207	-0.239	-0.926

Abbildung 22: Ergebnisse der Texturanalyse in der ersten Spalte für die ROI und in der zweiten Spalten der gesamten Prostata innerhalb der Kapsel

#### 3.7.4 Die Definierung der Region of Interest im postoperativen MRT-Schnittbild der T2W

Die Definierung des postoperativen HIFU-Ablationsgebiet wurde mittels der vordefinierten präoperativen ROI vorgenommen. Um Verluste des prostatistischen Gewebes durch Ablation und postinterventionelle Schrumpfungsprozesse möglichst genau zu erfassen, sollte nur prostatistisches Gewebe innerhalb des präoperativen ROI erfasst werden. Anteile der präoperativen ROI, die im postoperativen Schnittbild außerhalb der Prostatakapsel lagen, wurden im postoperativen ROI exkludiert. Ebenso wurde die Lage der präoperativen ROI in ihrer Position im postoperativen Schnittbild korrigiert, um Lagerungsartefakte in seitlicher und horizontaler Ebene auszugleichen. Folgende Kriterien wurden für die Definierung der postoperativen ROI angewendet:

- Eingrenzung der Areale erfolgt in der T2w und im transversalen Anschnitt
- Analyse erfolgt nur innerhalb prostatistischen Gewebes
- Definierung der prostatistischen Kapsel erfolgt durch visuelle Markierung
- Bestimmung der anatomischen Höhe für prä- und postoperatives Schnittbild erfolgt anhand Lage der Symphyse und des Femurkopfdurchmesser
- Die vordefinierte präoperative ROI dient als Vorlage für die postoperativen ROI
- Es erfolgt eine Lagekorrektur für seitliche und horizontale Verschiebung durch Abstandsmessung der Symphyse und Femurkopf zum Bildrand für den jeweils prä- und postoperativen Schnittbild
- Die Differenz ergibt die Korrektur der Lage des vordefinierten präoperativen ROI für die Lage im postoperativen MR Schnittbild
- Das lagekorrigierte präoperative ROI im postoperativen Schnittbild wird über die visuell definierte Prostatakapsel gelegt, sodass alle Anteile außerhalb der Kapsel entfernt werden
- Aus dem präoperativen ROI wurde ein höhengleiches, lagekorrigiertes und nur prostatistisches Gewebe enthaltendes ROI für die postoperativen Sequenzen definiert

Die Eingrenzung des postoperativen Ablationsgebietes (ROI) läuft ebenso standardisiert ab, wie die vorherig beschriebenen Arbeitsschritte. Anhand des Beispiels der fokalen Ablation von oben wird die Definition der postoperativen ROI gezeigt:

1. Bestimmung der anatomischen Höhe und Messung für Lagekorrektur anhand des Femurkopfdurchmesser



Abbildung 23: T2W Präoperativ

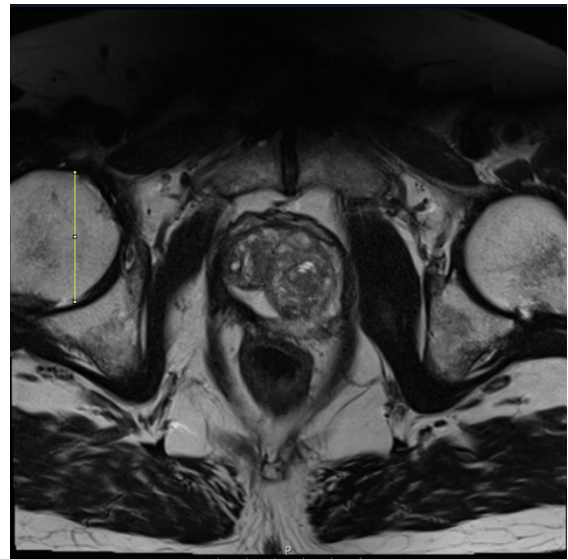


Abbildung 24: T2W postoperativ nach einem Jahr

Bestimmung des Femurkopfdurchmessers anhand möglichst identischer Punkte am Knochen. Identisch auf dieser Höhe bei 2,61cm. Postoperatives Schnittbild entspricht dem präoperativen Schnittbild.

2. Bestimmung der anatomischen Höhe und Lagekorrektur mittels Abstandmessung der Symphyse zum Bildrand

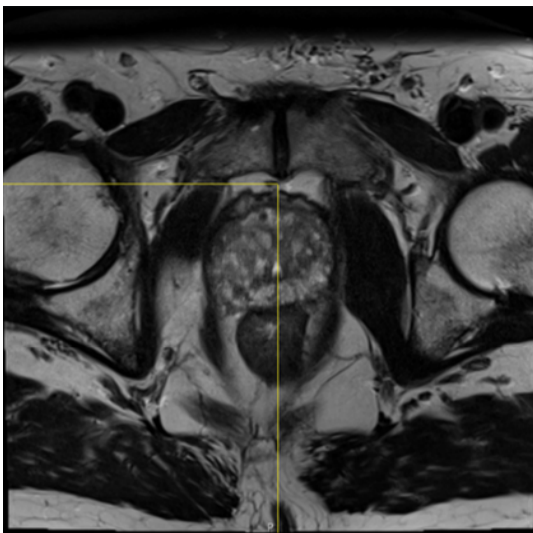


Abbildung 25: T2W Präoperativ T2W

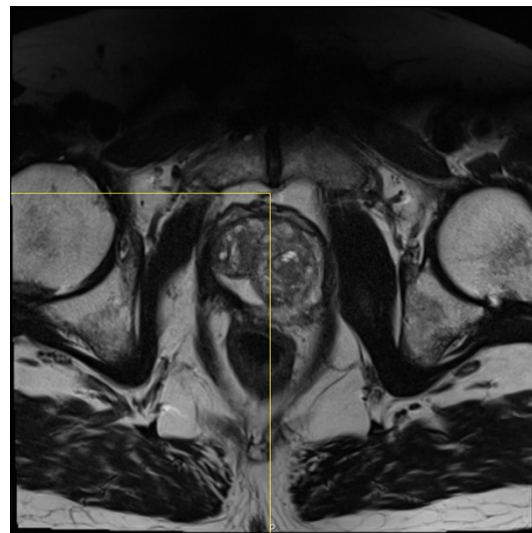


Abbildung 26: Postoperativ nach einem Jahr

Beurteilung der Symphyse nach Homogenität in der Struktur- markante Struktur innerhalb der Symphyse: Loch innerhalb Symphyse Messpunkt für Abstand zum Bildrand im Prä – und Postoperativen Bild. Die Messung ergab in diesem Beispiel eine Differenz von prä- zu

---

postoperativ von einer Verschiebung von 3,9 Millimeter nach links im Bild und 4,2 mm nach dorsal im postoperativen Bild. Dies entspricht den Korrekturwerten für die postoperative ROI.

3. Eingrenzung der prostatistischen Kapsel im postoperativen MRT

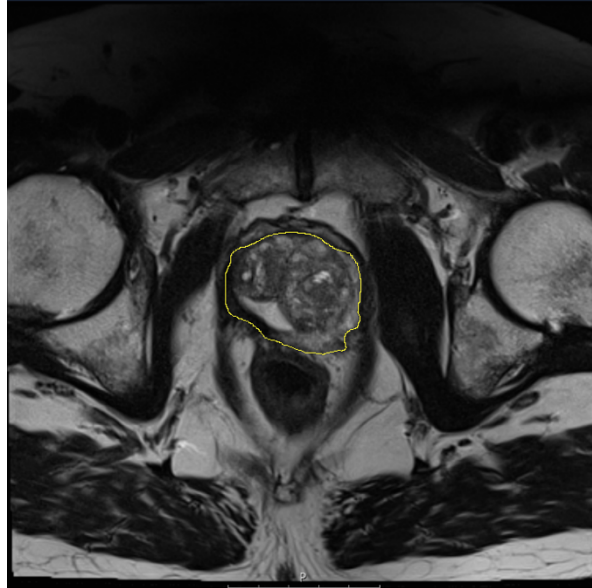


Abbildung 27: T2W postoperative Prostata nach einem Jahr mit eingezeichneter Prostatakapsel (gelb)

4. Lagekorrektur der präoperativen ROI im postoperativen MRT

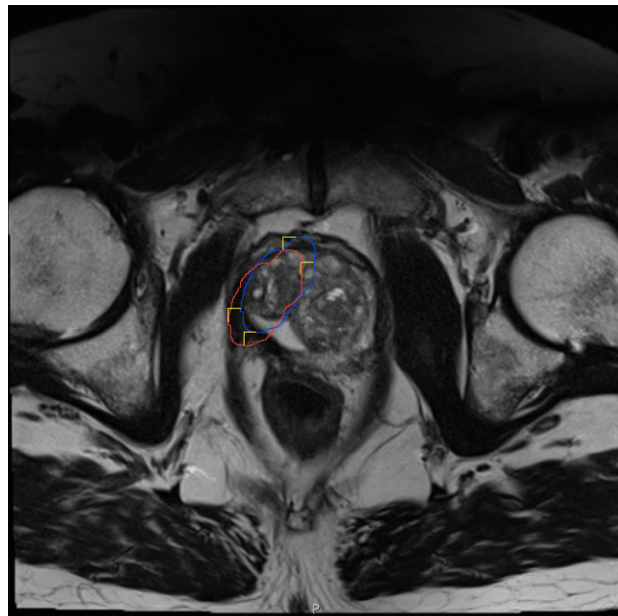


Abbildung 28: Lagekorrektur der projizierten im präoperativen MRT definierten ROI (blau) mittels Lagekorrektur um 3,9 mm nach links (gelb) und 4,2mm (gelb) nach unten für die neue korrigierte Lage der ROI (rot)

---

5. Anpassung der lagekorrigierten ROI an die postoperative Kapsel

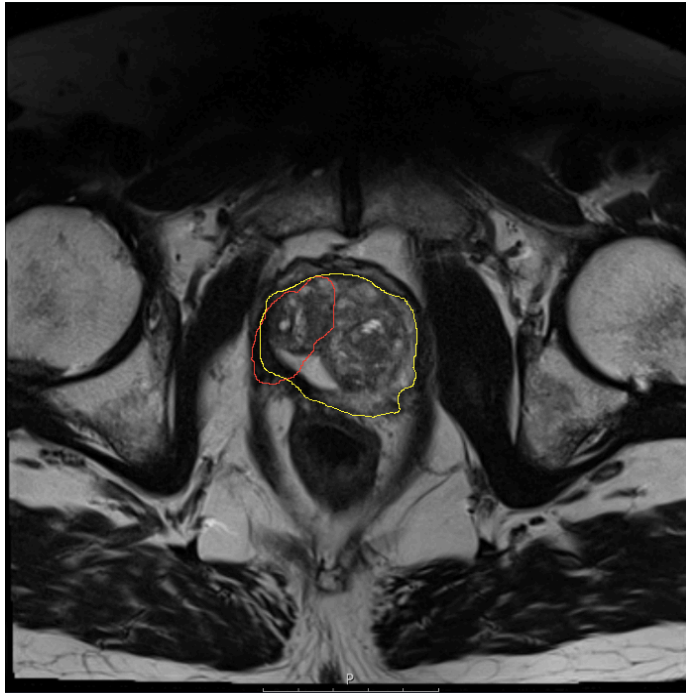


Abbildung 29: Die Areale der lagekorrigierten ROI (rot) außerhalb der Prostatakapsel (gelb) werden exkludiert

6. Anzeige der fertigen postoperativen ROI und Prostatakapsel sowie deren Texturanalyse

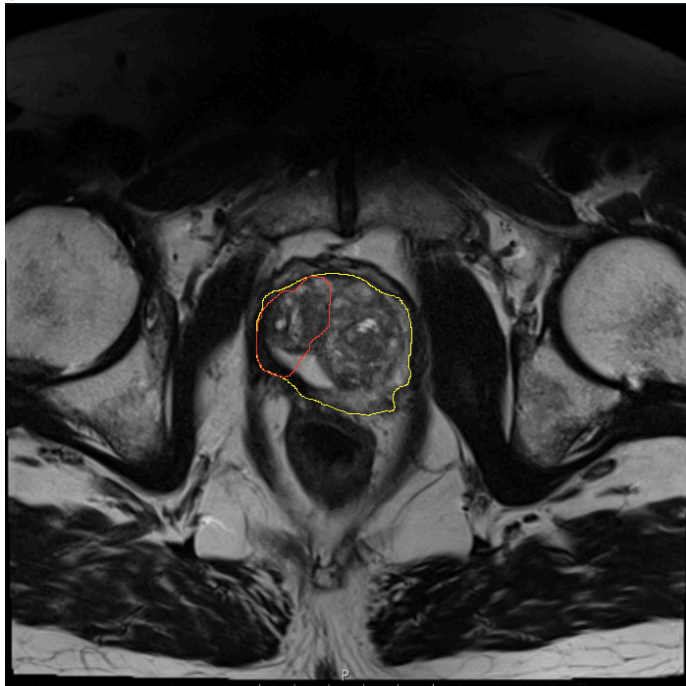


Abbildung 30: Lagekorrigierte und intraprostatistische ROI (rot) – zur Darstellung des HIFU-Ablationsareals im postoperativen MRT und die Prostatakapsel (gelb)

Results										
	Area	Mean	StdDev	Mode	Min	Max	IntDen	Median	Skew	Kurt
1	9515	58.992	30.111	54	5	156	561309	56	0.586	-0.098
2	32422	71.246	30.178	60	4	195	2309930	68	0.471	0.401

Abbildung 31: Ergebnisse der Texturanalyse in der ersten Spalte für die ROI und in der zweiten Spalten der gesamten Prostata innerhalb der Kapsel

Für die Texturanalyse der Region of Interest und der Prostata in der postoperativen DWI-ADC wurde die ROI, die zuvor in der postoperativen T2W nach denselben vorher beschriebenen Kriterien wie bei der Analyse der präoperativen Schnittbilder ermittelt wurde, auf die DWI-ADC übertragen. Gegebenenfalls wurde wieder eine Lagekorrektur vorgenommen.

### 3.7.5 Die Texturanalyse und ihre einzelnen Parameter

ImageJ erlaubt die Analyse histogrammbasierter Texturparameter. Diese Texturparameter erster statistischer Ordnung werden nach Auswahl der ROI bzw. der Kapsel in einem einzigen Analyseschritt in Tabellenform ausgegeben.

Folgende Texturparameter wurden erhoben:

- Area: Flächeninhalt in Pixel
- Mean: Mittlerer Grauwert (Mittelwert), Durchschnittsgrauwert einer ROI. Gesamtsumme der Grauwerte aller Pixel geteilt durch Anzahl aller Pixel im ROI
- Std.Dev.: Standard Deviation: Standard Abweichung der Grauwerte innerhalb einer ROI zur Bestimmung des Mean
- Modal: Häufigster Grauwert einer ROI und im Histogramm der höchste Ausschlag
- Min: Niedrigster Grauwert einer ROI
- Max: Höchster Grauwert einer ROI
- Int. Density: integrated density: Integrierte Dichte; gibt die Dichte der verteilten Grauwerte wieder
- Median: Medianer Grauwert
- Skewness: Schiefe; Moment der dritten Ordnung über dem Mittelwert (Mean). Es gibt Art und Stärke der Asymmetrie der Grauwerte im ROI wieder; 0=Symmetrie, positive Zahlen sind linksverteilte Zahlen, negative Zahlen sind rechtsverteilte Zahlen
- Kurtosis: Wölbung, Kurtosis, Exzeß: Moment vierter Ordnung über dem Mittelwert (Mean). Es gibt die Nähe der Grauwerte in der ROI zu einer Normalverteilung wieder, 0=Normalverteilung, positive Zahlen ergibt eine Steilere Kurve, negative Zahlen ergibt eine flachere Kurve

### 3.7.6 Die Dokumentation der erhobenen Texturparameter und Datenschutzkonzept

Die Dokumentation der einzelnen Texturparameter erfolgte mithilfe von Microsoft Excel (Microsoft Corporation. (2023). *Microsoft Excel (Version 16.89)*. Microsoft. <https://www.microsoft.com>).

Im Rahmen des Datenschutzkonzepts wurde jedem Schnittbild eine Zahlenkombination zur Pseudonymisierung zugeordnet, um die Anonymität der Patienten zu gewährleisten. Diese Zahlenkombination ermöglichte die Zuordnung der erhobenen Texturparameter zu dem jeweiligen Patienten, dem prä- oder postoperativen Status sowie der anatomischen Lage.

---

Der gesamte Arbeitsablauf, beginnend mit dem pseudonymisierten Download der Daten aus Sectra bis hin zur Verwendung von ImageJ2 und der abschließenden Texturanalyse, wurde auf einem Computer der Uniklinik durchgeführt. Die Bilder und primären Analysedaten wurden auf einem speziell eingerichteten Laufwerk im Netzwerk der Universitätsmedizin Mainz gespeichert.

### 3.8 Zonale Zuordnung der Stanzbiopsien und der MRT-Schnittbilder

Zur Bewertung der Stanzbiopsien in Bezug auf die entsprechenden Ergebnisse der Texturanalyse im biopsierten Bereich, wurden die Ergebnisse der prä- und postoperativen Prostatastanzbiopsien mit ihren Gleason-Scores sowie ihrer anatomischen Lage in der Prostata Drüse in Verbindung gebracht. Zunächst erfolgte die Zuordnung der einzelnen MRT-Schnittbilder zu den verschiedenen Prostatazonen in Basis, Mitte und Apex.

Die Gleason-Scores der jeweiligen Stanzzyylinder wurden anhand der OP-Berichte der Stanzbiopsien sowie der pathologischen Befundberichte den entsprechenden Prostatazonen zugeordnet, aus denen sie entnommen wurden. Zusätzlich wurden die Gleason-Scores in "Infield" und "Outfield" eingeteilt, um ihre Position innerhalb oder außerhalb des HIFU-Ablationsgebiets zu bestimmen. Durch diese Zuordnung konnte jedem Schnittbild bei der entsprechenden Analyse der ROI und der gesamten Prostata der jeweils höchste vorliegende Gleason Score zugeordnet werden. Vor allem postoperative Zielbiopsien in das HIFU Gebiet definierten diese Gleason Scores entsprechend ihrer zonalen Einteilung v.a. für die Analyse der ROI.

### 3.9 Validierung der ROI und der zonalen Zuordnung der MRT-Schnittbilder

Die eingezeichnete Region of Interest, die Prostatakapsel sowie die zonale Zuordnung der MRT-Schnittbilder wurden von zwei erfahreneren Fachärzten für Urologie validiert, die selbst auch als HIFU-Operateure an der Universitätsmedizin Mainz tätig waren. Diese Validierung erfolgte vor der Durchführung der Texturanalyse, um mögliche Korrekturen im Hinblick auf spezifische anatomische Gegebenheiten vorzunehmen.

### 3.10 Statistische Auswertung

Zum Vergleich der epidemiologischen, klinischen sowie prä- und postoperativen Merkmale zwischen den Patientengruppen ohne und mit Rezidiv wurden der Chi-Quadrat-Likelihood-Test für kategoriale Variablen und der Wilcoxon-Test für kontinuierliche Variablen verwendet. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt, und p-Werte ( $p < 0,05$ ) wurden als statistisch signifikant angesehen.

Bei der Analyse der Texturparameter auf Schnittbildebene wurde zur Korrektur für multiples Testen die Bonferroni-Methode angewendet. Daraus resultierte ein adjustiertes Signifikanzniveau von  $p < 0,0025$ .

Die statistischen Analysen wurden mit RStudio Version 2023.06.1+524 (2023.06.1+524) © 2009–2023 RStudio, PBC (R Project for Statistical Computing, [www.R-project.org](http://www.R-project.org)) durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Das Patientenkollektiv und die HIFU-Therapie

Zwischen Dezember 2016 und März 2020 unterzogen sich die 17 eingeschlossenen Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs an der Universitätsmedizin Mainz einer HIFU-Operation der Prostata. Die Datenerfassung für diese Arbeit fand von März 2020 bis November 2021 statt. In der folgenden Tabelle sind allgemeine Angaben zum Patientenkollektiv und der HIFU-

Operation aufgeführt und deren zusätzliche Zuordnung in die späteren postoperativen Gruppen ohne und mit Rezidiv:

Tabelle 1: Angaben zum Patientenkollektiv und der HIFU-Therapie

	<b>GESAMT</b>	<b>KEIN REZIDIV</b>	<b>REZIDIV</b>	<b>P-WERT</b>
<b>PATIENTEN</b>	17	7	10	
<b>ALTER (IN JAHREN); MEDIAN (IQR)</b>	65 (61-69)	67,5 (63,8-69,8)	63 (58-68,8)	0,4
<b>PROSTATA VOLUMEN (ML); MEDIAN (IQR)</b>	39 (35-64)	45,5 (35-74)	37 (30,5-56,2)	0,7
<b>BEHANDLUNGSVOLUMEN (ML); MEDIAN (IQR)</b>	15 (12,3-23,5)	22 (13-27,3)	15 (12,5-17,5)	0,4
<b>HIFU-THERAPIE:</b>				0,4
<b>FOKALE ABLATION</b>	9 (52,9%)	4 (57,1%)	5 (50%)	
<b>HEMIABLATION LINKS</b>	3 (17,6%)	2 (28,6%)	1 (10%)	
<b>HEMIABLATION RECHTS</b>	5 (29,4%)	1 (14,3%)	4 (40%)	

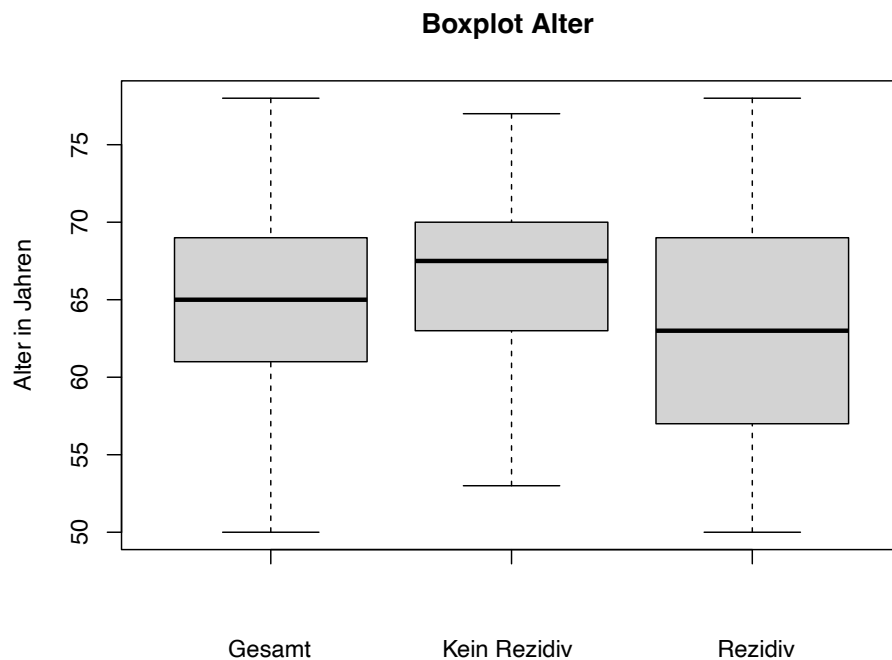


Abbildung 32: Boxplot Alter

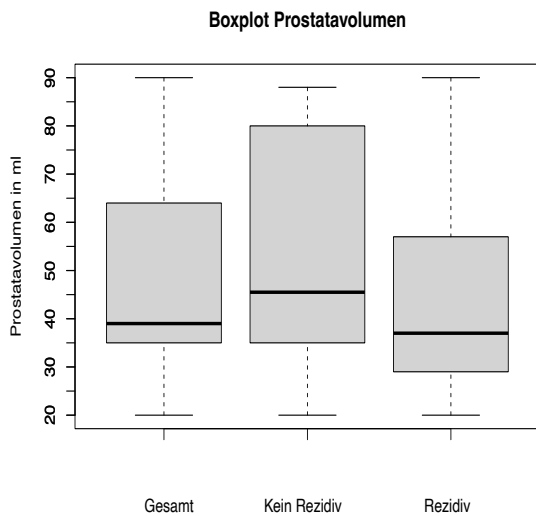


Abbildung 34: Boxplot Prostatavolumen

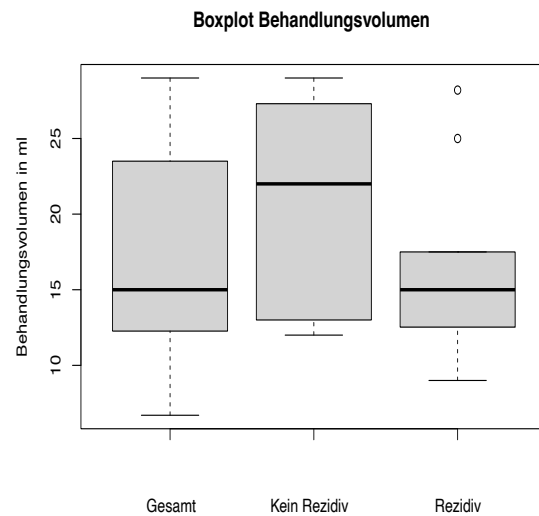


Abbildung 33: Boxplot Behandlungsvolumen

Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation war 65 Jahre. Es wurde ein medianes Prostatavolumen von 39 Milliliter präoperativ festgestellt und das mediane Behandlungsvolumen betrug 15 Milliliter.

Innerhalb eines mindestens einjährigen Follow-up-Zeitraums wurde bei zehn Patienten ein erneutes Auftreten bzw. ein Rezidiv eines Prostatakarzinoms festgestellt. Diese Feststellung basiert auf einer positiven Prostatastanzbiopsie mit einem Gleason-Score von  $\geq 6$ .

Die Boxplots der erhobenen Parameter zeigen keine relevante Streuung im Vergleich der Einzelgruppen der Gesamtheit aller Patienten, der Patienten ohne Rezidiv und der Patienten mit Rezidiv.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte weder beim Parameter Alter der Patienten noch beim gesamten Prostatavolumen oder Behandlungsvolumen festgestellt werden.

Neun Patienten wurden einer fokalen Ablation und acht Patienten einer Hemiablation unterzogen. Bei den Hemiablationen fanden drei Eingriffe an der linken Hemidrüse und fünf Eingriffe an der rechten Hemidrüse statt. Auch hier konnten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit fokaler Therapie oder Hemiablation in Bezug auf das Outcome Rezidivfreiheit vs. Rezidiv festgestellt werden.

## 4.2 Präoperative klinische Parameter

Präoperativ wurden im Rahmen der Diagnostik die Parameter PI-RADS Score, Gleason Score, positive Zielbiopsien und positive randomisierte Biopsien erhoben.

### 4.2.1 Präoperative PI-RADS Scores

Die PI-RADS-Klassifikationen der im MRT sichtbaren Läsionen sind in der folgenden Tabelle und Diagramm aufgeführt und deren zusätzliche Zuordnung in die späteren postoperativen Gruppen und mit Rezidiv:

	<b>GESAMT</b>	<b>KEIN REZIDIV</b>	<b>REZIDIV</b>	<b>P-WERT</b>
	<b>N=17</b>	<b>N=7</b>	<b>N=10</b>	
<b>PRÄOPERATIVE PI-RADS SCORES</b>				0,4
<b>1</b>	1 (5,9%)	0 (0%)	1 (10%)	
<b>2</b>	1 (5,9%)	1 (14,3%)	0 (0%)	
<b>3</b>	2 (11,8%)	0 (0%)	2 (20%)	
<b>4</b>	13 (76,4%)	6 (85,7%)	7 (70%)	

Tabelle 2: Präoperative PI-RADS Scores

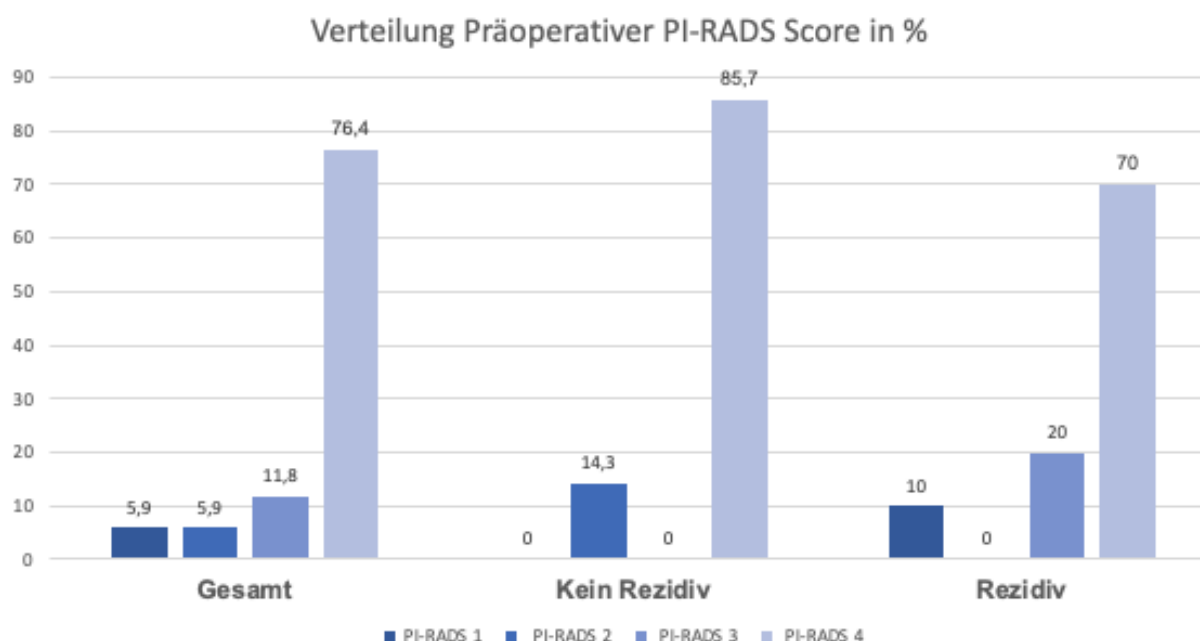


Abbildung 35: Diagramm der Verteilung der präoperativen PI-RADS Scores

76,4% (13/17) der Patienten zeigten im präoperativen MRT eine PI-RADS-4-Läsion. Bei zwei Patienten (11,8%) wurde eine PI-RADS-3-Läsion festgestellt, während jeweils ein Patient (5,9%) PI-RADS-1 bzw. PI-RADS-2-Läsionen aufwies. Nach statistischer Analyse zeigt sich, dass die präoperativen PI-RADS-Scores und das postoperative Outcome in Bezug auf Rezidivfreiheit vs. Rezidiv unabhängig voneinander sind ( $p$ -Wert=0,4). Somit besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

#### 4.2.2 Präoperativer Gleason Score

Die präoperativen Gleason Scores und deren zusätzliche Zuordnung in die späteren postoperativen Gruppen mit und ohne Rezidiv sind in der folgenden Tabelle und Diagramm aufgeführt:

	<b>GESAMT</b> N=17	<b>KEIN REZIDIV</b> N=7	<b>REZIDIV</b> N=10	<b>P-WERT</b>
<b>PRÄOPERATIVER GLEASON SCORE</b>				0,5
<b>6 (3+3)</b>	14 (82,4%)	5 (71,4%)	9 (90%)	
<b>7 (3+4)</b>	2 (11,8%)	1 (14,3%)	1 (10%)	
<b>7 (4+3)</b>	1 (5,9%)	1 (14,3%)	0 (0%)	

Tabelle 3: Präoperative Gleason Scores

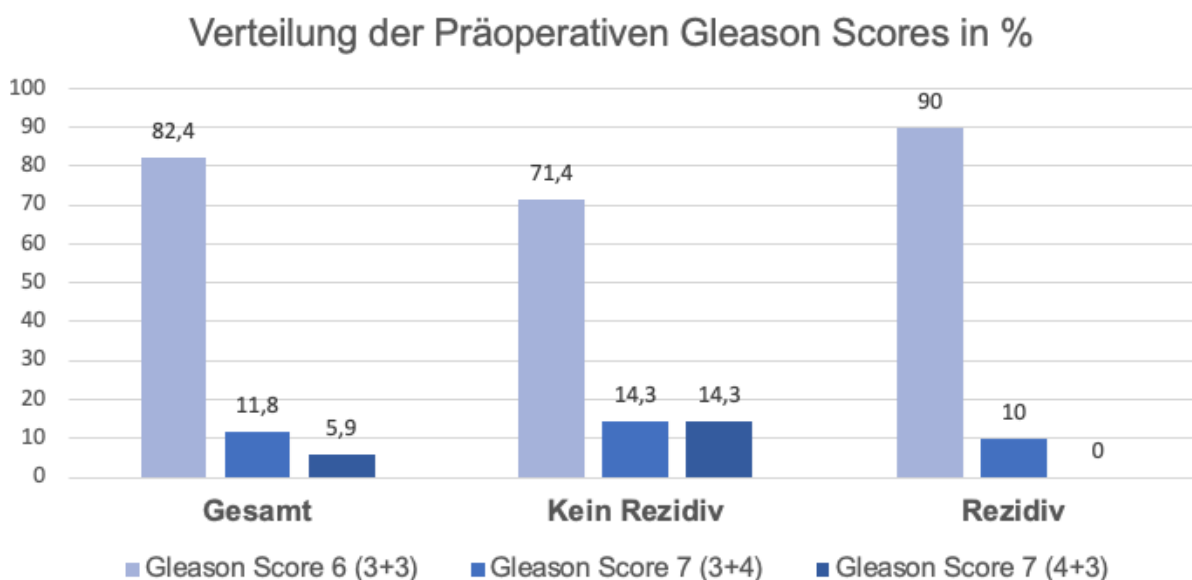


Abbildung 36: Diagramm der Verteilung der präoperativen Gleason Scores

In der pathologischen Untersuchung wiesen 14 der 17 Patienten (82,4%) eine Gleason-6-Läsion (3+3) auf. Zwei Patienten (11,8%) hatten einen Gleason-Score von 7 mit einem Gleason-Muster von 3+4, während ein Patient (5,9%) einen Gleason-Score von 7 mit einem Muster von 4+3 hatte. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Patientengruppen durch die Variable des präoperativen Gleason Score festgestellt werden (p-Wert = 0,5).

#### 4.2.3 Präoperative positive Zielbiopsien und positive randomisierte Biopsien

In der folgenden Tabelle sind die Anzahl der präoperativen positiven Zielbiopsien und die Anzahl der präoperativen positiven randomisierten Biopsien und deren zusätzliche Zuordnung in die späteren postoperativen Gruppen mit und ohne Rezidiv aufgeführt:

	<b>GESAMT N=17</b>	<b>KEIN REZIDIV N=7</b>	<b>REZIDIV N=10</b>	<b>P-WERT</b>
<b>POSITIVE ZIELBIOPSIEN</b>				0,5
<b>0</b>	10 (58,8%)	6 (85,7%)	4 (40%)	
<b>1</b>	5 (29,4%)	1 (14,3%)	4 (40%)	
<b>2</b>	1 (5,9%)	0 (0%)	1 (10%)	
<b>4</b>	1 (5,9%)	0 (0%)	1 (10%)	
<b>POSITIVE RANDOMISIERTE BIOPSIEN</b>				0,8
<b>0</b>	3 (17,6%)	1 (14,3%)	2 (20%)	
<b>1</b>	6 (35,3%)	2 (28,6%)	4 (40%)	
<b>2</b>	4 (23,5%)	2 (28,6%)	2 (20%)	
<b>3</b>	3 (17,6%)	1 (14,3%)	2 (20%)	
<b>4</b>	1 (5,9%)	1 (14,3%)	0 (0%)	

Tabelle 4: Präoperative positive Zielbiopsien und positive randomisierte Biopsien

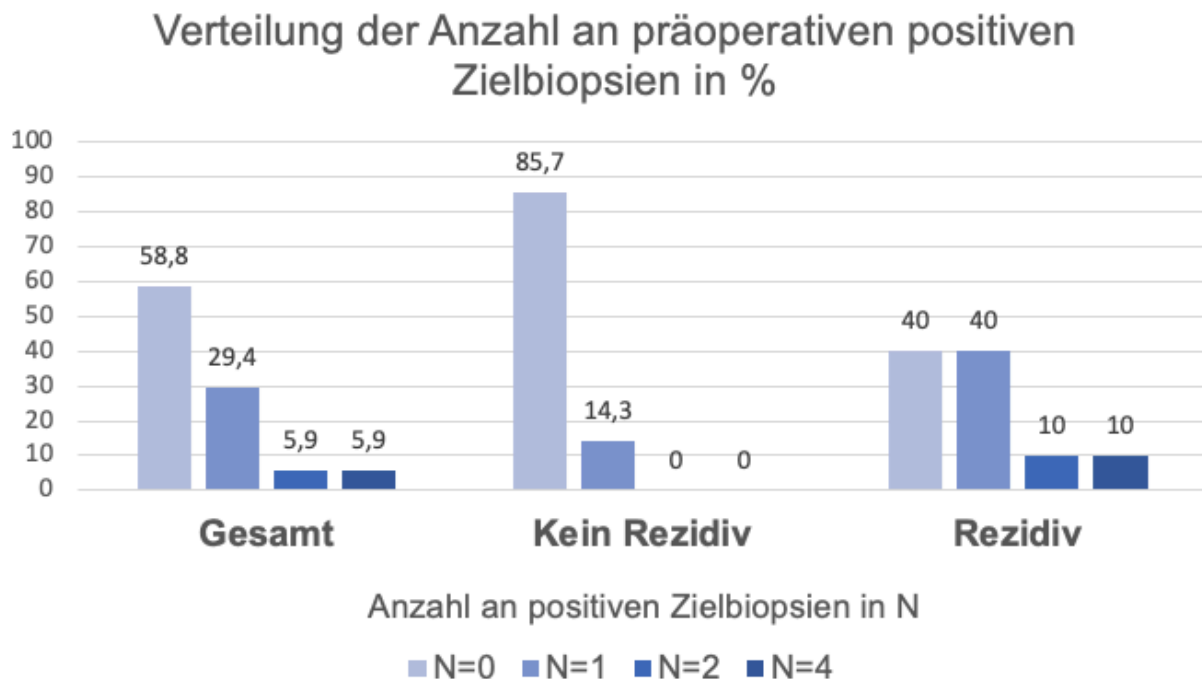


Abbildung 37: Diagramm der Verteilung der Anzahl an präoperativen positiven Zielbiopsien

## Verteilung der Anzahl an präoperativen randomisierten Biopsien in %

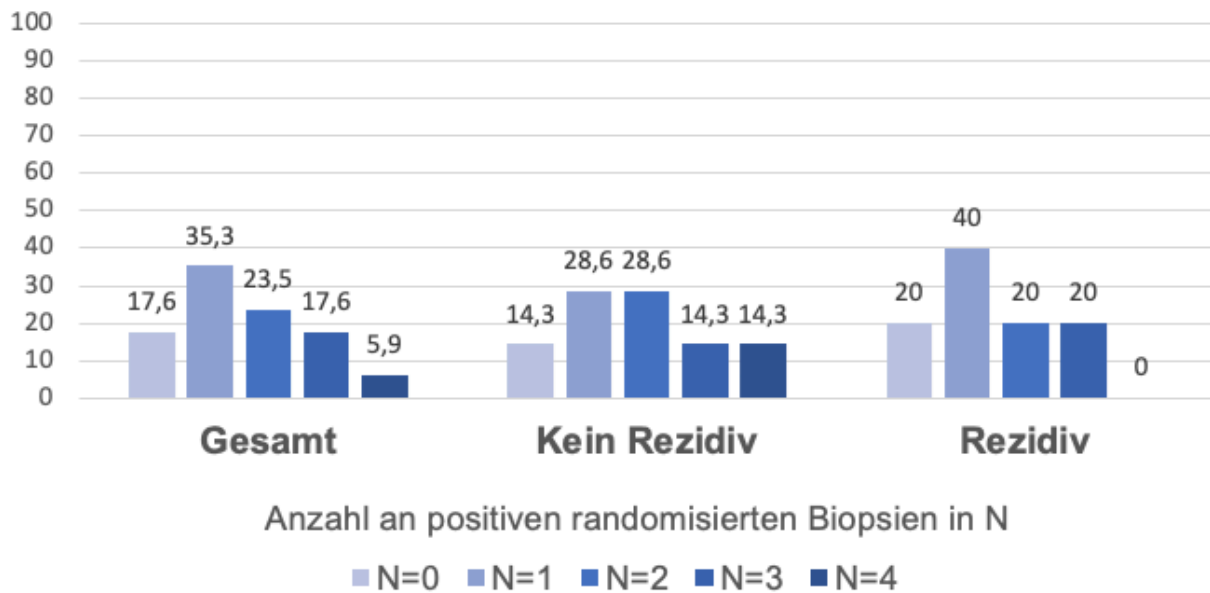


Abbildung 38: Diagramm der Verteilung der Anzahl an präoperativen randomisierten Biopsien

Die Patienten mit Zielbiopsien wiesen in der Regel im präoperativen MRT mindestens eine verdächtige PI-RADS Läsion (ab PI-RADS 3) auf und wurden mit mindestens drei Stanzkernen pro auffälliger Läsion biopsiert. Bei zehn Patienten (58,8%) zeigten die Zielbiopsien kein karzinompositives Ergebnis. Fünf Patienten (29,4%) hatten jeweils eine karzinompositive Zielbiopsie, ein Patient (5,8%) hatte zwei positive Zielbiopsien und ein Patient (5,8%) hatte vier positive Zielbiopsien. Die Endpunkte Rezidivfrei vs. Rezidiv sind statistisch unabhängig von der Anzahl der präoperativen positiven Zielbiopsien (p-Wert = 0,5).

Im Hinblick auf die positiven randomisierten Biopsien wurden bei sechs Patienten (35,3%) eine positive Stanzbiopsien gefunden, bei vier Patienten (23,5%) wurden zwei positive Stanzbiopsien festgestellt, bei drei Patienten (17,6%) waren es drei positive Stanzbiopsien, und ein Patient (5,9%) hatte vier positive Stanzbiopsien. Bei drei Patienten (17,6%) wurden keine positiven randomisierten Stanzbiopsien gefunden. Auch hier konnte nur eine Unabhängigkeit der Variablen „Anzahl der präoperativen positiven randomisierten Biopsien“ und dem Outcome (Rezidivfrei vs. Rezidiv) gezeigt werden (p-Wert = 0,8)

### 4.2.4 Präoperativer PSA-Wert

Präoperativ wurde bei jedem Patienten der PSA-Wert im Blut gemessen:

	<b>GESAMT</b> <b>N=17</b>	<b>KEIN REZIDIV</b> <b>N=7</b>	<b>REZIDIV</b> <b>N=10</b>	<b>P-WERT</b>
<b>PRÄOPERATIVER PSA-WERT (NG/ML), MEDIAN (IQR)</b>	6,5 (4,5-7,7)	5,4 (3,8-8,1)	6,5 (5,9-7,6)	0,3

Tabelle 5: Präoperativer PSA-Wert

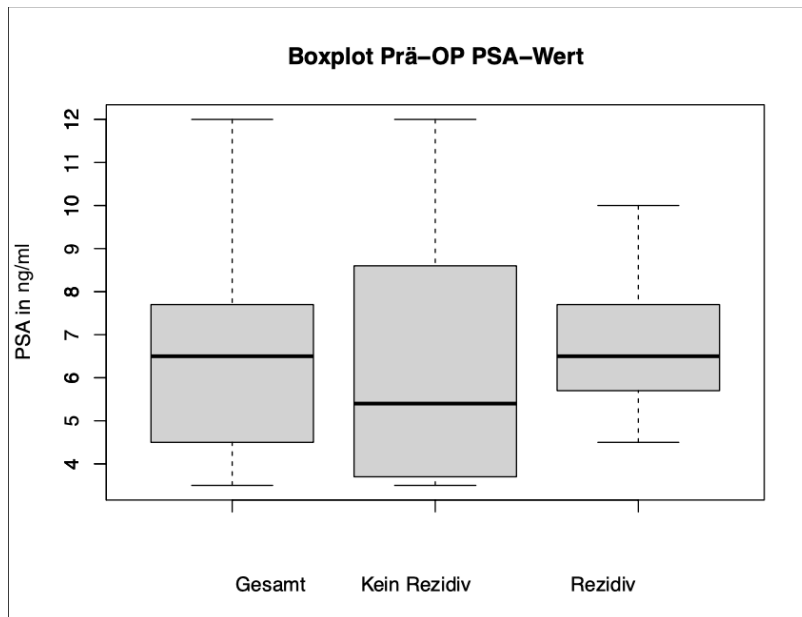


Abbildung 39: Boxplot präoperativer PSA-Wert

Der präoperativ bestimmte PSA-Wert hatte einen Median von 6,5ng/ml. Die PSA-Werte wurden ebenfalls in rezidivfreie Patienten und Patienten, die nach der HIFU-Operation ein Rezidiv erlitten hatten, differenziert. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden zwischen den beiden Gruppen Kein Rezidiv vs. Rezidiv ( $p=0,3$ ).

### 4.3 Postoperative klinische Parameter

Postoperativ wurden zu verschiedenen Zeitpunkten die PSA-Werte gemessen. Zusätzlich wurde eine Abschätzung der prozentualen Schrumpfung der Prostata vorgenommen. Bei den Patienten mit einem Rezidiv wurde weiterhin zwischen Infield-, Outfield- und In- und Outfield-Rezidiven unterschieden. Ein Infield-Rezidiv wurde definiert als das Vorhandensein von karzinompositiven Stanzbiopsien innerhalb des ehemaligen HIFU-Behandlungsareals. Darüber hinaus wurden Nebenwirkungen anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation für postoperative Komplikationen erfasst.

#### 4.3.1 Postoperative PSA-Werte

Den Patienten wurden alle drei Monate im ersten Jahr nach der HIFU-Therapie PSA-Werte im Blut abgenommen:

	<b>GESAMT</b>	<b>KEIN REZIDIV</b>	<b>REZIDIV</b>	<b>P-WERT</b>
<b>PSA NACH DREI MONATEN (NG/ML); MEDIAN (IQR)</b>	3 (1,3-5,2)	2,9 (1-5)	2,8 (1,8-3,8)	0,4
<b>PSA-NADIR (NG/ML); MEDIAN (IQR)</b>	2 (1,3-3,3)	2 (1-4)	2 (1,6-3)	0,4
<b>PSA ABFALL NACH DREI MONATEN, MEDIAN (IQR)</b>	-51,9% 31,6%)	(-74,2- -52,4% 34,4%)	(-71,1- -51,9% 75,4-32,9%)	0,5

Tabelle 6: Postoperative PSA-Werte nach drei Monaten, PSA-Nadir und prozentualer PSA-Abfall nach drei Monaten

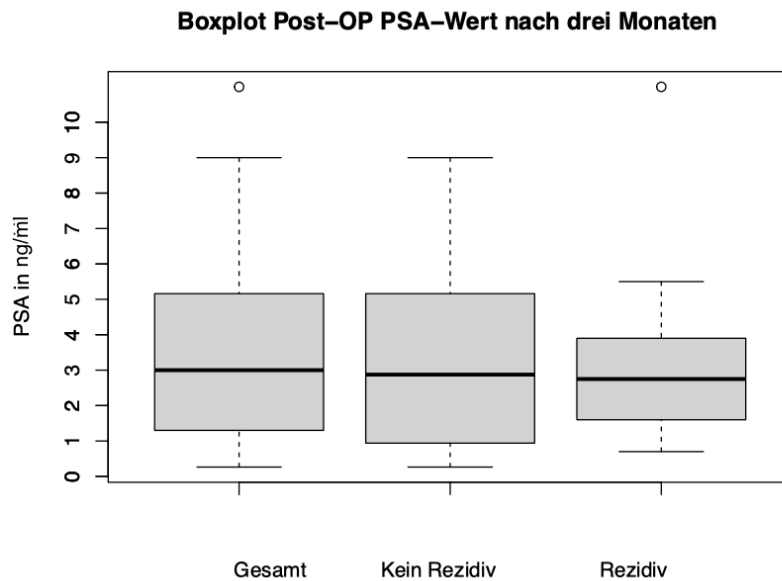


Abbildung 40: Boxplot des postoperativen PSA-Wertes nach drei Monaten

Drei Monate nach der Operation war der mediane PSA-Wert bei 3 ng/ml (IQR 1,3-5,2), bei Patienten ohne Rezidiv 2,9ng/ml (IQR 1-5) und bei Patienten mit Rezidiv 2,8ng/ml (IQR 1,8-3,8). Es gab jeweils einen einfachen Ausreißer in der Gruppe der Gesamtheit aller Patienten und in der Gruppe der Patienten mit Rezidiv. Ein einfacher Ausreißer ist definiert durch einen mindestens anderthalbfachen Interquartilsabstand zum entsprechend angrenzenden Quartil. In diesem Fall dem jeweils dritten Quartil. Der anderthalbfache Interquartilsabstand entspricht auch der anderthalbfachen Boxlänge. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ohne und mit Rezidiv in Bezug auf den postoperativen PSA-Wert nach drei Monaten festgestellt werden ( $p=0,4$ ).

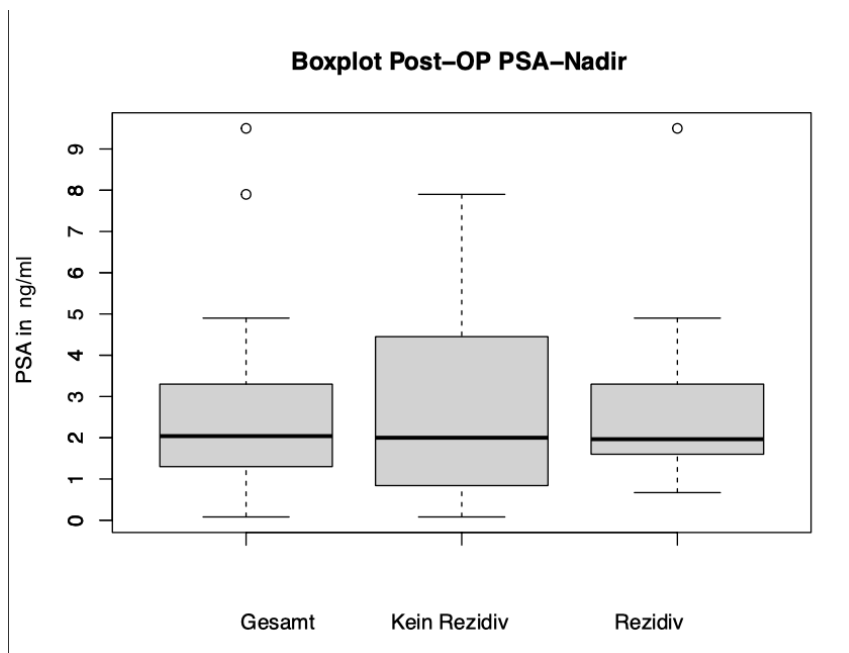


Abbildung 41: Boxplot des postoperativen PSA-Nadir

Der PSA-Nadir ist definiert als der niedrigste bzw. tiefste gemessene Wert eines Patienten innerhalb eines Messzeitraums. In diesem Falle die jeweils niedrigsten PSA-Werte im maximal einjährigen Nachbeobachtungszeitraum. Der PSA-Nadir war in der Gesamtheit aller Patienten bei 2 ng/ml (IQR 1,3-3,3), bei Patienten ohne Rezidiv bei 2ng/ml (IQR 1-4) und bei Patienten mit Rezidiv ebenfalls bei 2ng/ml (IQR 1,6-3). Im Vergleich der Gruppen „Kein Rezidiv“ zur Gruppe „Rezidiv“ konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf den PSA-Nadir ermittelt werden ( $p=0,4$ ).

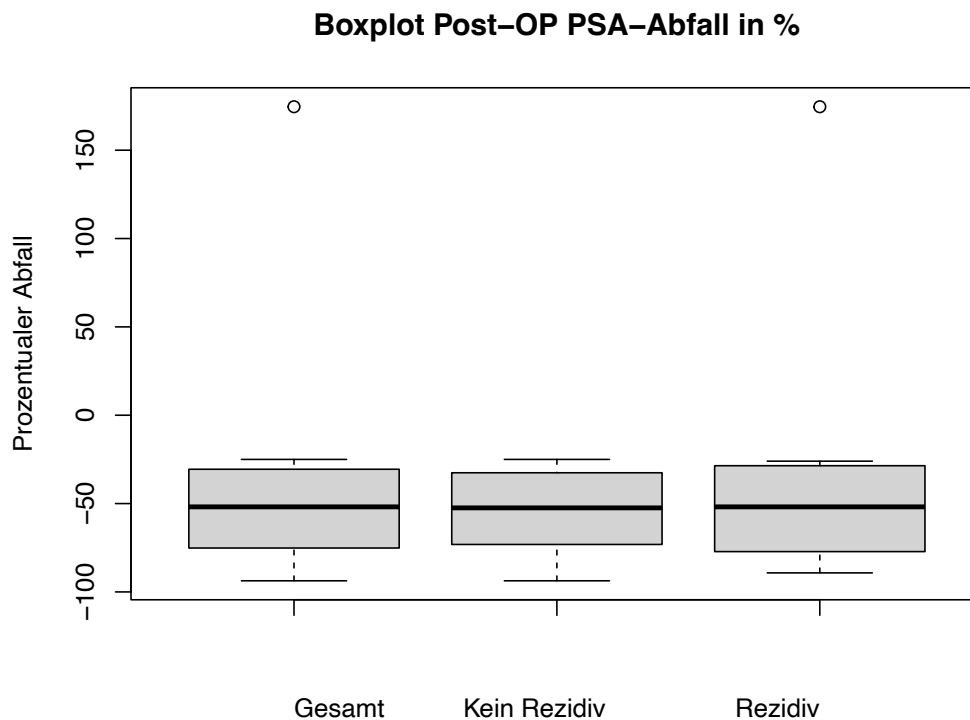


Abbildung 42: Boxplot Post-OP PSA-Abfall in %

Die PSA-Werte aller Patienten fielen im Median um - 51,9% (IQR -74,2 bis - 31,6%), die der Patienten ohne Rezidiv um - 52,4% (-71,1 bis - 34,4%) und derer mit Rezidiv um - 51,9% (- 75,4 bis - 32,9%) ab im Vergleich zu deren präoperativen PSA-Ausgangswert. Auffällig hier ist jeweils ein extremer Ausreißer in der Gruppe der Gesamtheit aller Patienten und der Patienten mit Rezidiv. Ein extremer Ausreißer ist definiert als mindestens dreifacher Interquartilsabstand zum entsprechend angrenzenden Quartil. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Patienten ohne Rezidiv im Vergleich zu den Patienten mit Rezidiv in Bezug auf den prozentualen PSA-Abfall konnte nicht erhoben werden ( $p=0,5$ ).

#### 4.3.2 Postoperative Schrumpfung der Prostata

Die Schätzung der prozentualen Schrumpfung des Prostatavolumens nach Intervention wurde anhand der Prostatavolumina und der dokumentierten Behandlungsvolumina bestimmt und in drei Gruppen unterteilt:

		<b>GESAMT</b>	<b>KEIN REZIDIV</b>	<b>REZIDIV</b>	<b>P-WERT</b>
<b>SCHRUMPfung PROSTATA INTERVENTION:</b>	<b>DER NACH</b>				0,4
<b>25%</b>		7(41,2%)	2 (28,6%)	5 (50%)	
<b>50%</b>		8(47,1%)	4 (57,1%)	4 (40%)	
<b>75%</b>		2(11,8%)	1 (14,3%)	1 (10%)	

Tabelle 7: Postoperative prozentuale Schrumpfung

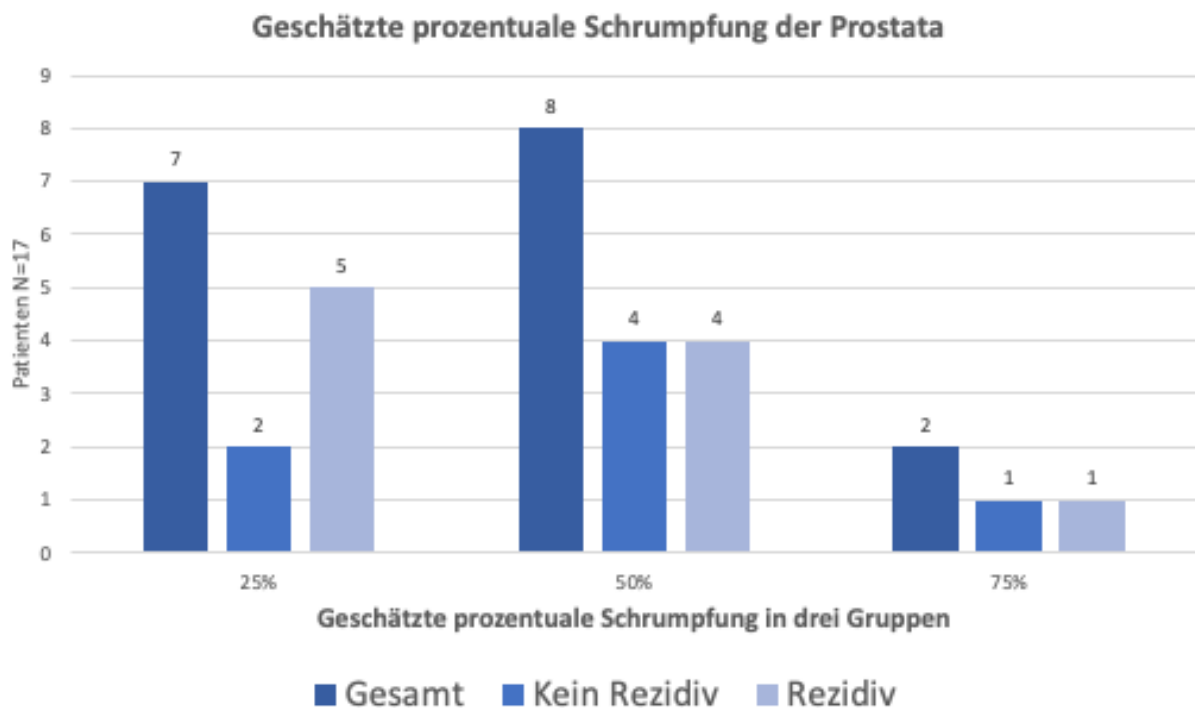


Abbildung 43: Geschätzte prozentuale Schrumpfung des Prostata volumens in drei Gruppen

Nach der Intervention schrumpfte die Prostata bei acht Patienten (47,1%) um etwa die Hälfte. Bei sieben Patienten (41,2%) schrumpfte sie um 25% und bei zwei Patienten (11,8%) um 75%. Statistisch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Gruppen Kein Rezidiv vs. Rezidiv bei der geschätzten prozentualen Schrumpfung der Prostata gezeigt werden (p-Wert = 0,4).

### 4.3.3 Lokalisation eines Prostatakarzinom Rezidivs nach einem Jahr

Die Gruppe der Patienten, die nach einem Jahr ein Prostatakarzinomrezidiv erlitten hatten, wurden in die Gruppen Infield Rezidiv, Outfield Rezidiv und In-und Outfield Rezidiv weiter differenziert:

	<b>GESAMT</b>	<b>KEIN REZIDIV</b>	<b>REZIDIV</b>	<b>P-WERT</b>
<b>WIEDERAUFTRETEN EINES PROSTATAKARZINOMS NACH EINEM JAHR</b>	10	0	10	NA
<b>INFIELD REZIDIV</b>	2(11,8%)	0 (0%)	2 (20%)	
<b>OUTFIELD REZIDIV</b>	5(29,4%)	0 (0%)	5 (50%)	
<b>IN- UND OUTFIELD REZIDIV</b>	3(17,6%)	0 (0%)	3 (30%)	

Tabelle 8: Lokalisation Prostatakarzinom Rezidiv nach einem Jahr

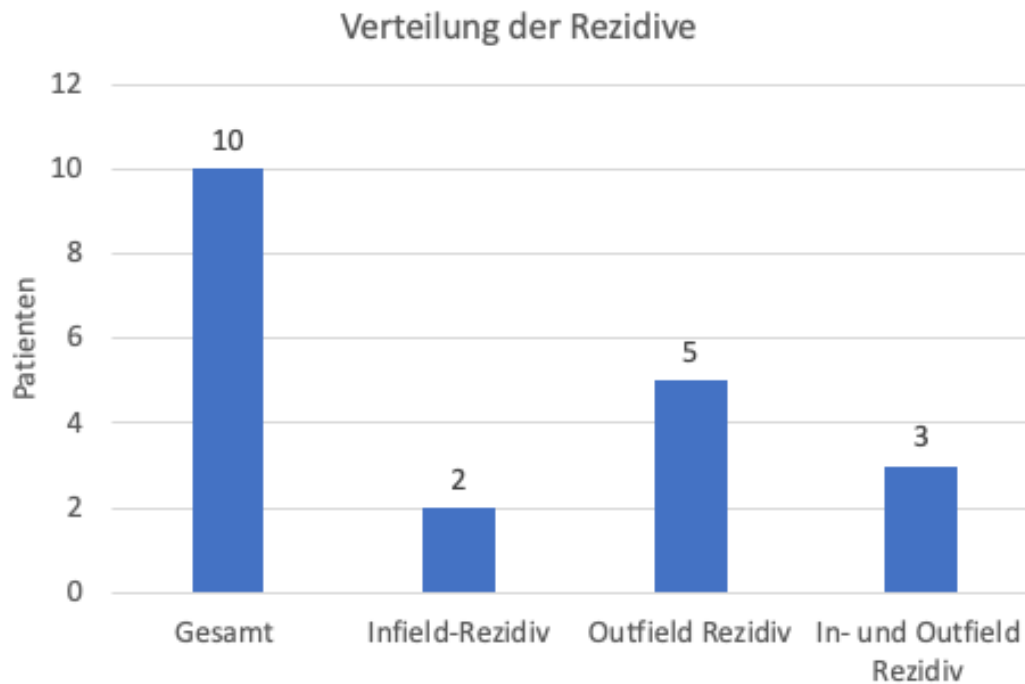


Abbildung 44: Diagramm zur Verteilung der Lokalisationen der Rezidive nach einem Jahr

Bei fünf der Patienten (29,4%) mit Rezidiv konnte ein Outfield Rezidiv nachgewiesen werden, während bei zwei (11,8%) ein Infield-Rezidiv und bei drei (17,6%) ein In-und Outfield Rezidiv gleichzeitig auftrat.

#### 4.3.4 Nebenwirkungsrate nach Clavien Dindo

Die Nebenwirkungen wurden nach Clavien Dindo klassifiziert und dies ist ihre Verteilung im Patientenkollektiv:

	<b>GESAMT</b>	<b>KEIN REZIDIV</b>	<b>REZIDIV</b>	<b>P-WERT</b>
<b>NEBENWIRKUNGSRATE NACH CLAVIEN-DINDO:</b>				0,7
<b>0</b>	2 (11,8%)	0 (0%)	2 (20%)	
<b>1</b>	9 (52,9%)	3 (50%)	5 (50%)	
<b>2</b>	3 (17,6%)	2 (33,3%)	1 (10%)	
<b>3</b>	2 (11,8%)	1 (16,7%)	1 (10%)	
<b>NICHT ANGEGEBEN</b>	1 (5,9%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tabelle 9: Verteilung der Nebenwirkungen nach Clavien Dindo

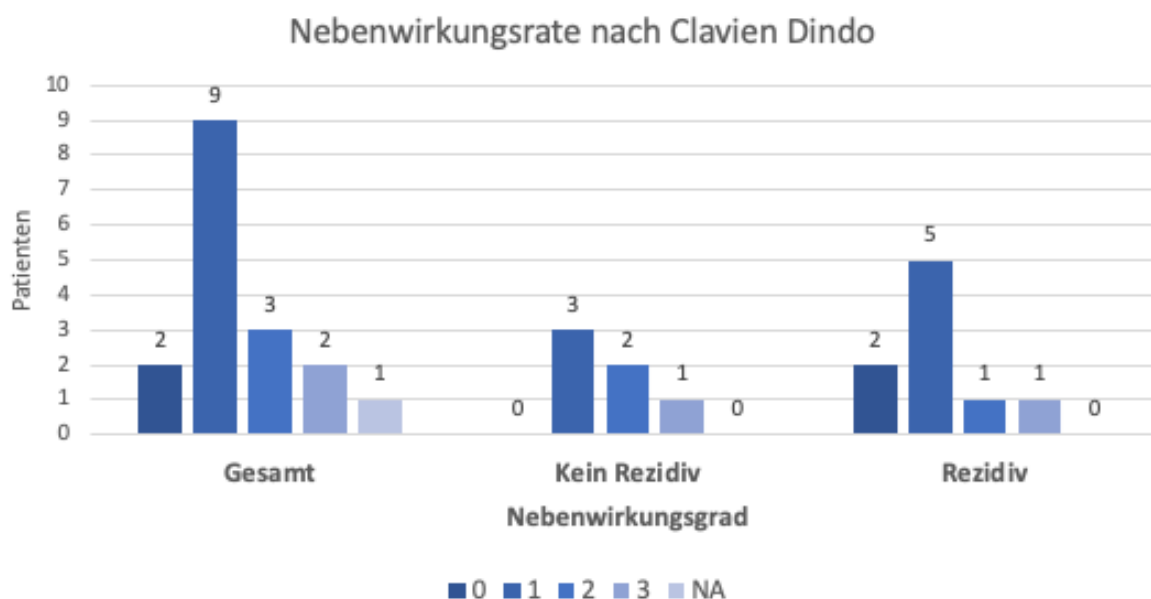


Abbildung 45: Diagramm der Verteilung der Nebenwirkungsrate nach Clavien Dindo

Nebenwirkungen der HIFU-Therapie traten bei 14 Patienten auf. Am häufigsten waren Nebenwirkungen Grad 1 bei neun Patienten (52,9%), während bei drei Patienten Grad 2 und bei zwei Patienten Grad 3 Nebenwirkungen auftraten. Für einen Patienten waren keine Informationen über Nebenwirkungen vorhanden.

Bei den erhobenen klinischen postoperativen Daten ließen sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen rezidivfreien Patienten und jenen mit Rezidiv ermitteln ( $p=0,7$ ).

Grad 4 (Einsatz intensivmedizinischer Maßnahmen, um eine lebensbedrohliche Komplikation zu therapieren) und Grad 5 (Tod) wurden nicht erreicht, sodass sie exkludiert wurden in dieser Aufstellung.

#### 4.3.5 Texturparameter – Allgemeine Analyse

In der folgenden Tabelle werden die Anzahl an analysierten Schnittbildern und deren Verteilung auf die einzelnen Patienten, die Art der Operation und auf die Endpunkte (Karzinomfrei vs. Rezidiv) aufgeführt:

	<b>PATIENTEN GESAMT (N=17)</b>	<b>FOKALE ABLATION (N=9)</b>	<b>HEMIABLATION (N=8)</b>	<b>REZIDIVFREI (N=7)</b>	<b>REZIDIV (N=10)</b>
<b>ANALYSIERTE SCHNITTBILDER</b>	508	252 (49,6%)	256 (50,3%)	200 (39,4%)	288 (56,7%)
<b>PRO PATIENT (MITTELWERT)</b>	29,9	28,0	32,0	33,3	28,8

Tabelle 10: Allgemeine Verteilung der einzelnen Texturanalysen

Insgesamt wurden 508 Schnittbilder analysiert. Jeweils 254 Schnittbilder (50%), wurden in der T2-Wichtung in der Sequenz des Apparenten Diffusionsquotienten (DWI-ADC) untersucht. 252 Schnittbilder (49,6%) entfielen dabei auf Patienten mit einer fokalen Ablation und 256 (50,3%) auf Patienten mit einer Hemiablation. Auffällig hier ist, dass im Schnitt Patienten mit einer Hemiablation etwa vier analysierte Schnittbilder pro Patient mehr haben. Dies ist wahrscheinlich auf die größere Ausdehnung der Ablation nach kranial und kaudal zurückzuführen.

Pro Schnittbild wurden zehn unterschiedliche Texturparameter pro Analyse für die definierte Region of Interest (ROI) und das Gewebe innerhalb der Prostatakapsel vollzogen. Somit wurden pro Schnittbild pro Analyse für ROI und Kapsel zusammen 20 Einzelergebnisse erhoben. In der folgenden Tabelle wird die Verteilung der Einzelergebnisse aufgeführt:

<i>Insgesamt</i>		10.160	5.080	5.080	4.000	5.760
<i>Anzahl Einzelmessungen in T2W</i>	<i>an</i>	5.080	2.540	2.540	2.000	2.880
<i>Anzahl Einzelmessungen in DWI-ADC</i>	<i>an</i>	5.080	2540	2.540	2000	2880
<i>Pro Patient</i>		597,64	298,82	298,82	666,67	576

Tabelle 11: Verteilung der Einzelmessungen

Insgesamt wurden 10.160 Einzelergebnisse erhoben. Diese Einzelergebnisse sind jeweils zur Hälfte verteilt auf die präoperativen und postoperativen Schnittbilder mit jeweils 2.540 erhobenen Einzelwerten (50%). Pro Patient wurden im Durchschnitt 597,64 einzelne Messergebnisse ermittelt.

#### 4.4 Die Texturparameter in der T2W und DWI-ADC

Die histogrammbasierten Texturparameter wurden prä- und postoperativ in der T2-Wichtung (T2W) und im Apparenten Diffusionskoeffizienten der Diffusionswichtung (DWI-ADC) für die Region of Interest (ROI) und die gesamte Prostata erhoben. Die ROI definiert das entsprechende HIFU Behandlungsareal im jeweiligen Schnittbild.

Für die Festlegung des Signifikanzniveaus wurde, wie bereits im Kapitel 3.10 „Statistische Auswertung“ erläutert wurde, die Bonferroni-Korrektur angewendet. Dadurch ließ sich auch bei multipler Testung durch eine Adjustierung des Signifikanzniveaus die Vermeidung falsch-positiver Ergebnisse reduzieren. Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur legten wir ein Signifikanz Niveau von  $p = 0,0025$  fest. Jene p-Werte, die dieses Signifikanzniveau überschreiten sind als statistisch nicht signifikant zu werten. Die Testung der Texturparameter und ihrer Endpunkte erfolgte mittels Wilcoxon Testung.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit befinden sich die Einzeltabellen mit den erhobenen absoluten prä- und postoperativen Texturparametern der T2W und DWI-ADC für die Gruppe aller Patienten, der Rezidivfreien und mit Rezidiv jeweils für die ROI und die gesamte Prostata im Anhang. Die Texturparameter insgesamt wurden als Median mit den interquartilsabstand angegeben.

##### 4.4.1 Vergleich der Signifikanz aller Texturparameter der T2W


		T2W ROI (HIFU-Ablationsgebiet)		
		Alle Patienten	Rezidivfrei	Rezidiv
Signifikanz nach Wilcoxon Test	 <p>p &lt; 0,0025 p &gt; 0,0025</p>			
Area	Texturparameter	•	•	•
Mean		•	•	•
Std.Dev.				
Modal		•	•	•
Min.		•	•	•
Max.				
Int.Density		•	•	•
Median		•	•	•
Skewness		•	•	•
Kurtosis		•	•	•

Tabelle 12: Vergleich der Texturparameter in T2W in der ROI bezüglich des p-Wert-Signifikanzniveaus zwischen prä- und postoperativer Analyse



		T2W Gesamte Prostata		
		Alle Patienten	Rezidivfrei	Rezidiv
Signifikanz nach Wilcoxon Test		p<0,0025		
		p>0,0025		
Area	Texturparameter	•	•	•
Mean		•	•	•
Std.Dev.		•	•	•
Modal		•	•	•
Min.		•	•	•
Max.		•	•	•
Int.Density		•	•	•
Median		•	•	•
Skewness		•	•	•
Kurtosis		•	•	•

Tabelle 12: Vergleich der Texturparameter in T2W der gesamten Prostata bezüglich des p -Wert-Signifikanzniveaus zwischen prä- und postoperativer Analyse

Zusammenfassend zeigt sich, dass bis auf *Max.* und *Std.Dev.*, alle Texturparameter der T2W in der Analyse des HIFU-Ablationsgebietes (ROI) signifikante Veränderungen zwischen prä- und postoperativen Werten zeigen. Im Vergleich hierzu präsentieren sich bei der Analyse der Texturparameter der T2W der Gesamten Prostata alle Texturparameter mit signifikanten Unterschieden, bis auf *Kurtosis* in den Untergruppen der Rezidivfreien und mit *Rezidiv*, *Modal* lediglich in der T2W\_ROI\_Rezidiv und *Skewness* nur in der T2W\_ROI\_Rezidivfrei.

#### 4.4.2 Vergleich der Signifikanz aller Texturparameter der DWI-ADC


		DWI-ADC ROI (HIFU-Ablationsgebiet)		
		Alle Patienten	Rezidivfrei	Rezidiv
Signifikanz nach Wilcoxon Test	 <p>p &lt; 0,0025 p &gt; 0,0025</p>			
Area	Texturparameter	•	•	•
Mean			•	
Std.Dev.		•		•
Modal			•	
Min.		•	•	•
Max.				•
Int.Density		•	•	•
Median			•	
Skewness				
Kurtosis				

Tabelle 13: Vergleich der Texturparameter in DWI-ADC der ROI bezüglich des p -Wert-Signifikanzniveaus zwischen prä- und postoperativer Analyse


		DWI-ADC Gesamte Prostata		
		Alle Patienten	Rezidivfrei	Rezidiv
Signifikanz nach Wilcoxon Test	 <p>p &lt; 0,0025 p &gt; 0,0025</p>			
Area	Texturparameter	•	•	
Mean			•	
Std.Dev.		•	•	
Modal				•
Min.		•	•	•
Max.		•		•
Int.Density				
Median			•	
Skewness				
Kurtosis				

Tabelle 14: Vergleich der Texturparameter in DWI-ADC der gesamten Prostata bezüglich des p -Wert-Signifikanzniveaus zwischen prä- und postoperativer Analyse

Die Analyse der DWI-ADC zeigt, dass lediglich der Texturparameter *Min.* eine durchgehend kongruente statistische Signifikanz im prä- und postoperativen Vergleich über alle Gruppen hinweg aufweist. Für die ROI zeigten neben dem Texturparameter *Min.* auch die Parameter *Area* und *Int.Density* durchgehend statistisch signifikante Unterschiede. Ansonsten waren statistisch signifikante Unterschiede auf einzelne Gruppen beschränkt, wie beispielsweise beim Parameter *Median*, der nur bei den rezidivfreien Patienten sowohl für die ROI als auch für die gesamte Prostata nachgewiesen wurde.

#### 4.5 Analyseergebnisse der einzelnen Texturparameter im Überblick

Im folgenden Kapitel werden die Trenddiagramme der einzelnen Texturparameter im Vergleich zwischen prä- und postoperativer Analyse dargestellt. Zur besseren Übersicht wurde zwischen den Analyseergebnissen für T2W und für DWI-ADC unterschieden. Innerhalb der Diagramme wurde zwischen der Analyse für die Region of Interest (ROI) und für die gesamte Prostata (Intrakapsulär) eine Differenzierung mittels farblicher Kennzeichnung getroffen. Die statistisch signifikanten Analyseergebnisse für die ROI werden in verschiedenen Blautönen gezeigt, während die Ergebnisse für die statistisch signifikanten intrakapsulären Analyse in verschiedenen Brauntönen dargestellt werden. Statistisch Signifikant wird mittels dem Suffix S und statistisch nicht signifikant mittels dem Suffix NS in der Legende markiert.

##### 4.5.1 Area

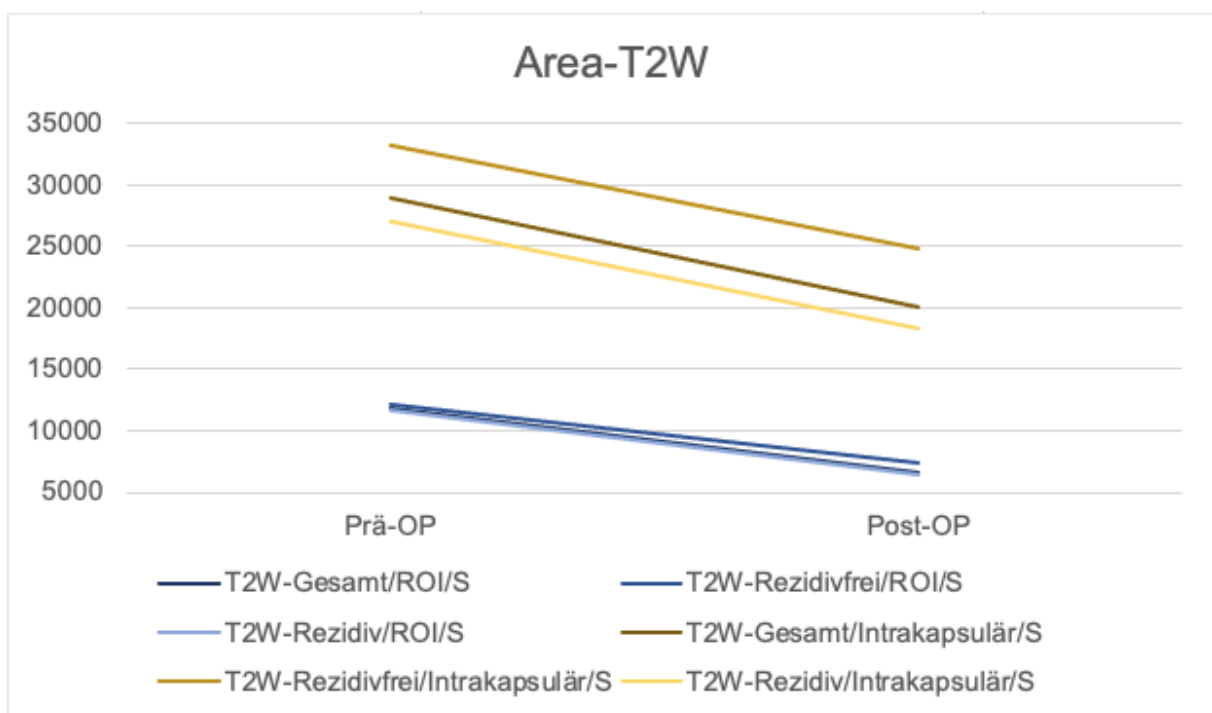


Abbildung 46: Trenddiagramm Area- T2W

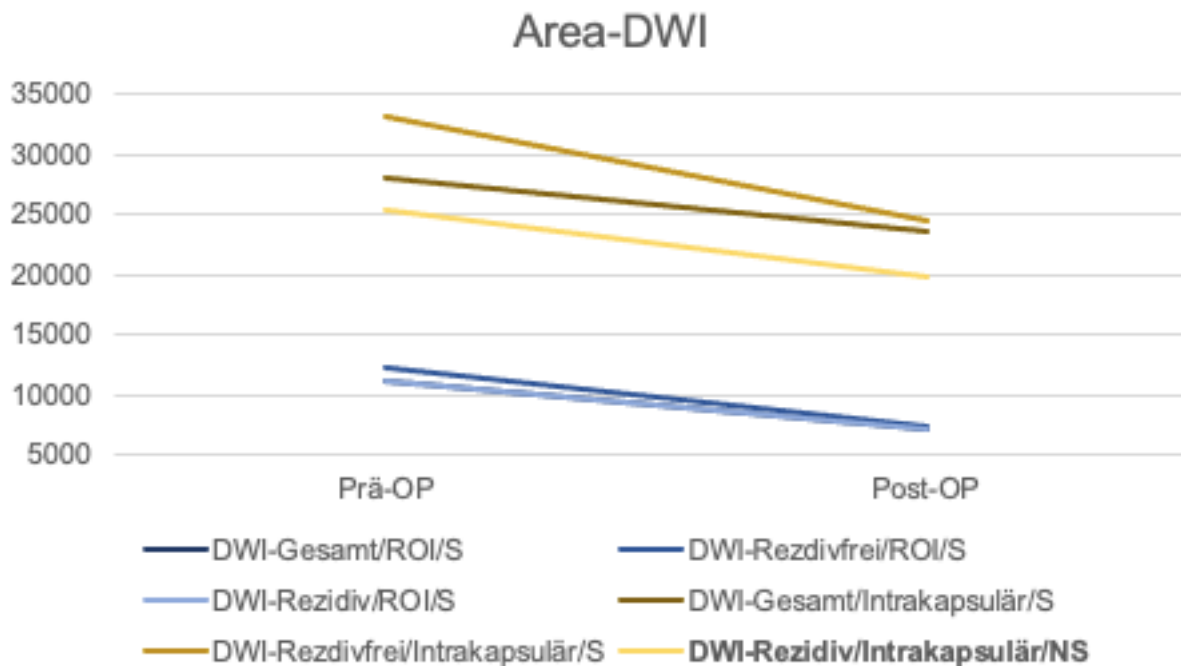


Abbildung 47: Trenddiagramm Area- DWI-ADC

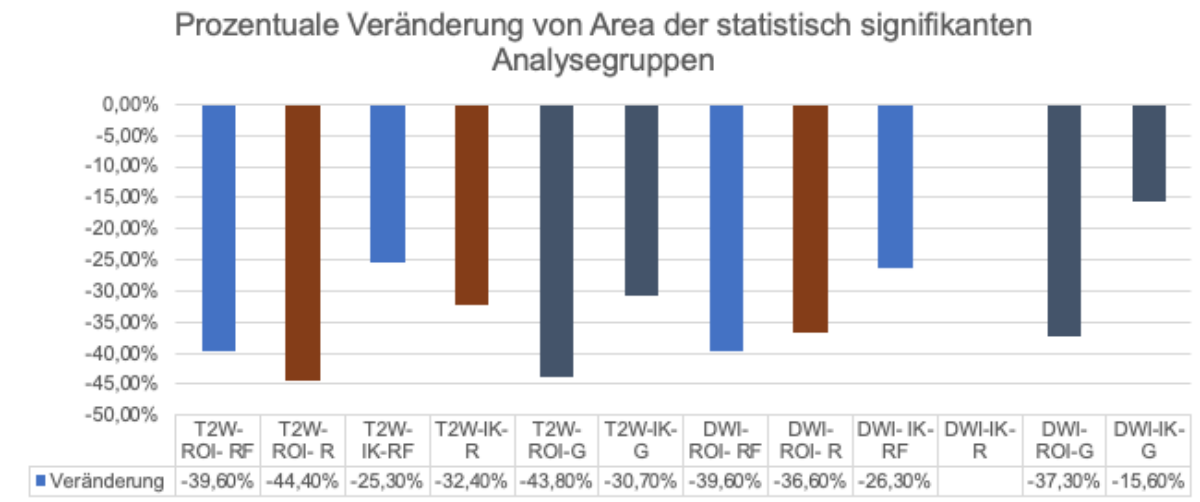


Abbildung 48: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Area; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt

Die Ergebnisse für Area in der T2W- und DWI-Analyse weisen einheitlich signifikante Veränderungen zwischen prä- und postoperativer Analyse auf. Die postoperativen Werte fallen generell ab, wobei die absoluten intrakapsulären Werte höher sind, als die der ROI. Dies lässt sich durch die naturgemäß umfassendere Erhebung der intrakapsulären Fläche im Vergleich zu den ROIs erklären. Rezidivfreie Patienten zeigen konstant höhere Werte, während Patienten mit Rezidiv niedrigere Werte aufweisen, was besonders bei der Analyse der gesamten Prostata ausgeprägt ist. In der T2W-Analyse erfahren Patienten mit Rezidiv eine stärkere prozentuale Wertabnahme, während rezidivfreie Patienten in der DWI-Analyse eine prozentual stärkere Wertreduktion in der ROI-Analyse aufweisen. Generell verzeichnet die

ROI-Analyse eine stärkere prozentuale Abnahme im Vergleich zur Analyse der gesamten Prostata aufgrund der intensiveren Betroffenheit der ROI.

#### 4.5.2 Mean

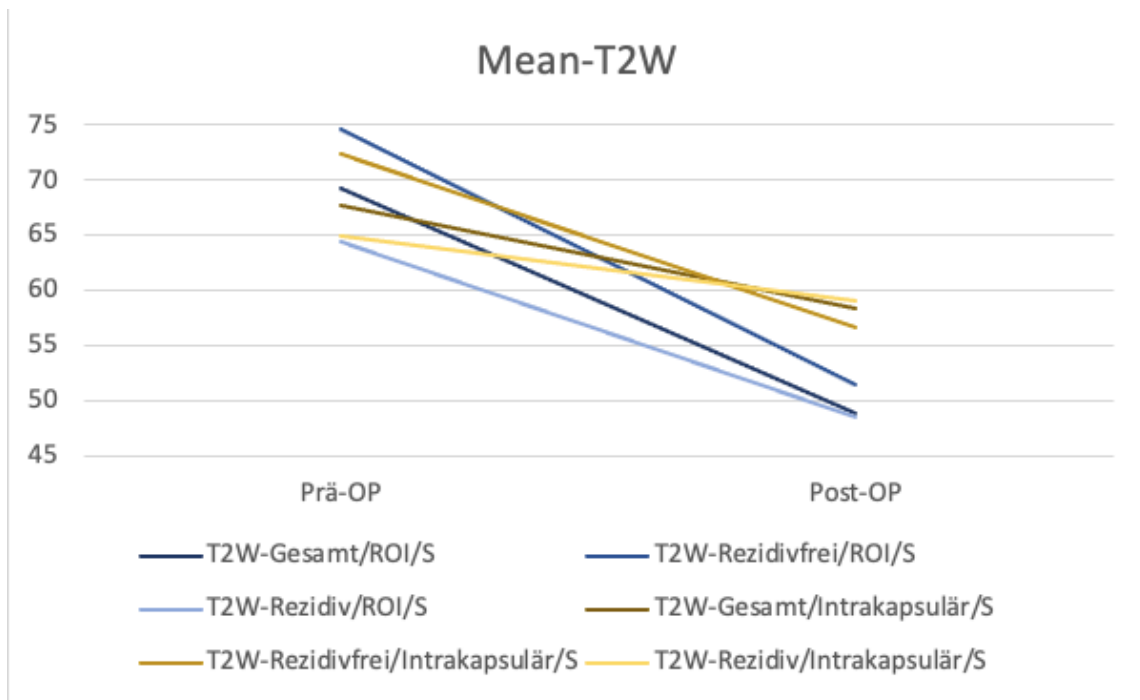


Abbildung 49: Trenddiagramm Mean- T2W

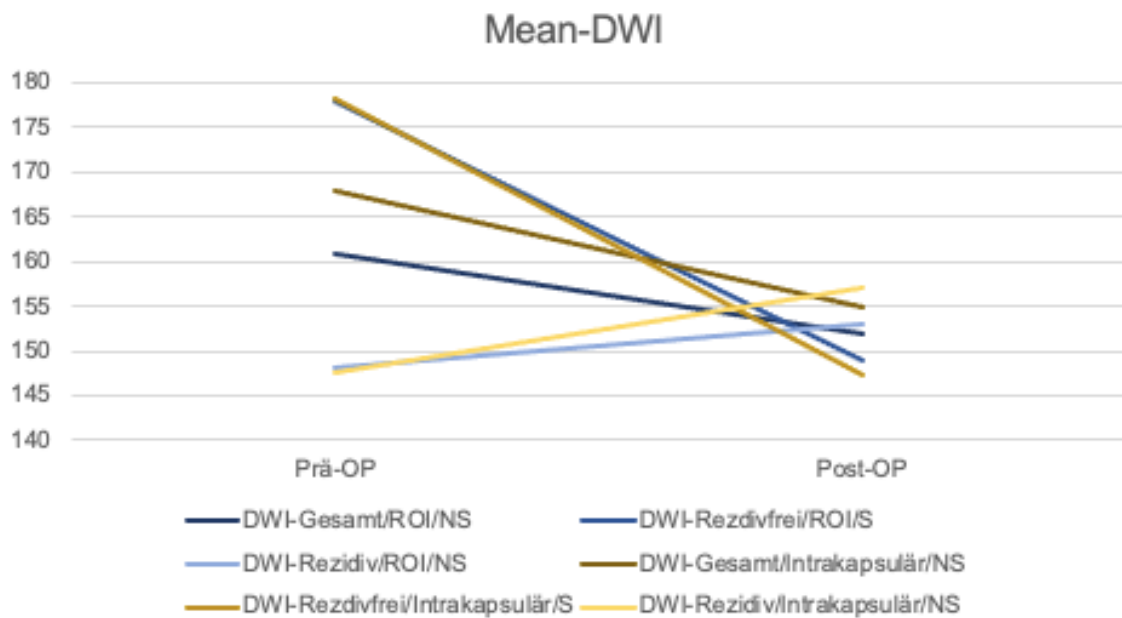


Abbildung 50: Trenddiagramm Mean- DWI-ADC

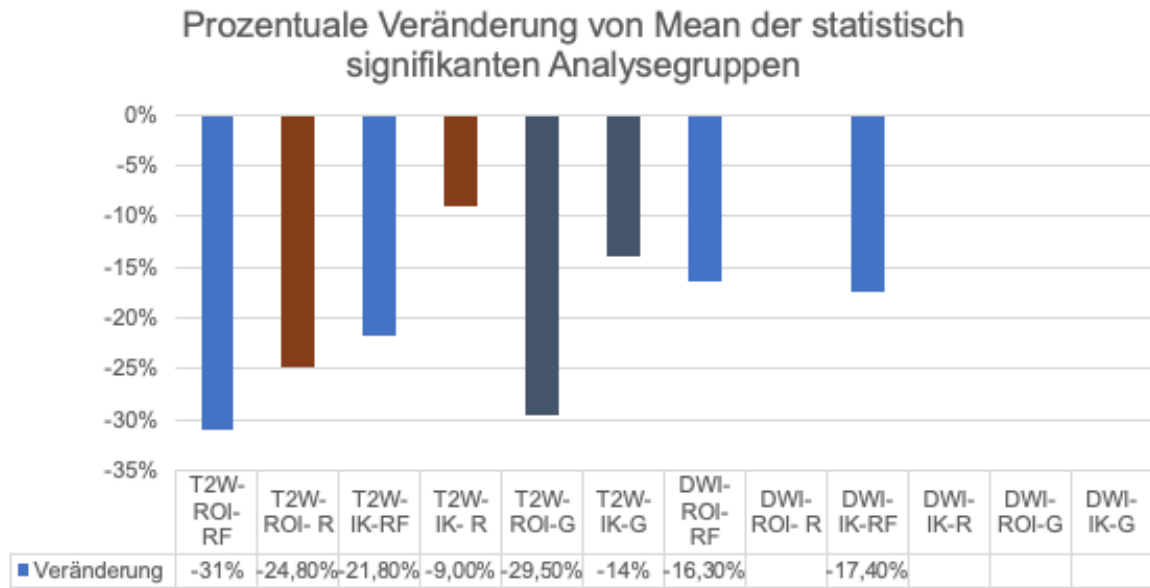


Abbildung 51: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Mean; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt

Es gibt Unterschiede zwischen den Analysegruppen der ROI und der Analyse der gesamten Prostata beim Texturparameter *Mean*. Die "Rezidivfrei-ROI"-Subgruppe weist die höchsten prä- und postoperativen Werte im Vergleich zu anderen ROI-Subgruppen auf, während "Rezidiv-ROI" die niedrigsten hat. In der "Rezidivfrei-Intrakapsulär"-Subgruppe sind präoperativ die höchsten Werte festzustellen, während postoperativ die niedrigsten, innerhalb der Intrakapsulären-Subgruppen, auftreten. "Rezidiv-Intrakapsulär" zeigt dagegen präoperativ den niedrigsten und postoperativ den höchsten Wert innerhalb der Intrakapsulären-Subgruppen, wobei die Gruppe "Intrakapsulär-Gesamt" dazwischen liegt.

In der diffusionsgewichteten Bildgebung weisen nur zwei Subgruppen statistische Signifikanz auf. Die Subgruppen "Rezidivfrei-ROI" und "Rezidivfrei-Intrakapsulär" präsentieren zunächst die höchsten präoperativen Werte, um dann postoperativ einen deutlichen Wertabfall zu erfahren. Die rezidivfreien Subgruppen zeichnen in der ROI-Analyse eine größere prozentuale Abnahme von *Mean* im Vergleich zu Patienten mit Rezidiv.

### 4.5.3 Standard Deviation (Std.Dev.)

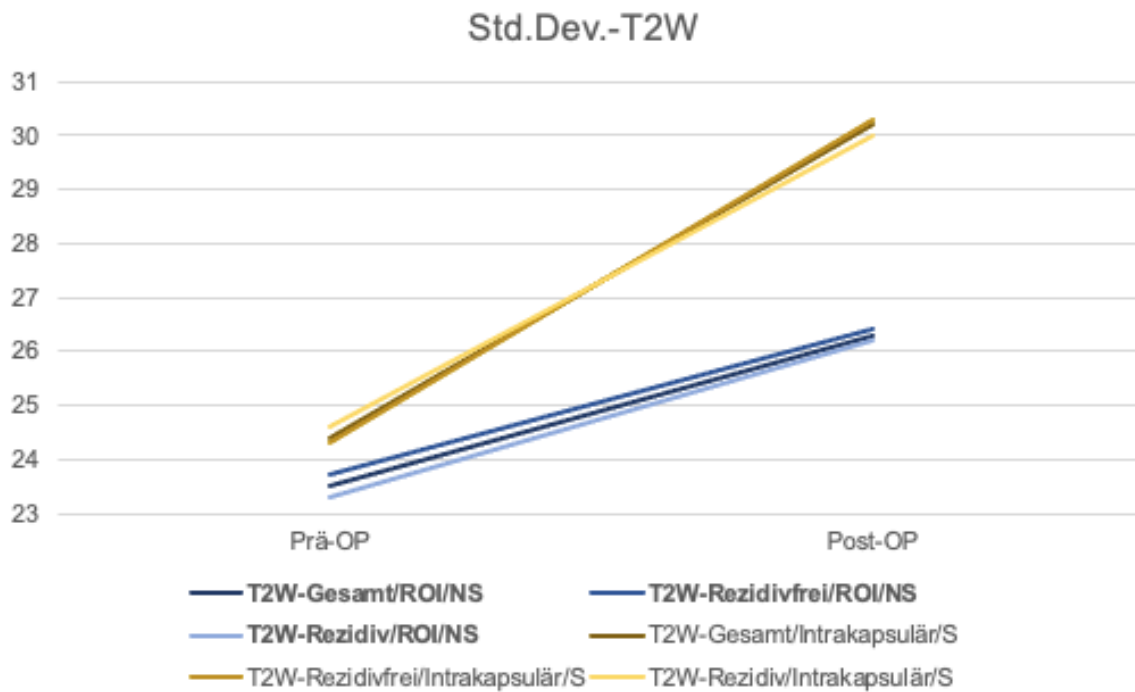


Abbildung 52: Trenddiagramm Std.Dev.- T2W



Abbildung 53: Trenddiagramm Std.Dev.- DWI-ADC

## Prozentuale Veränderung von Std.Dev. der statistisch signifikanten Analysegruppen

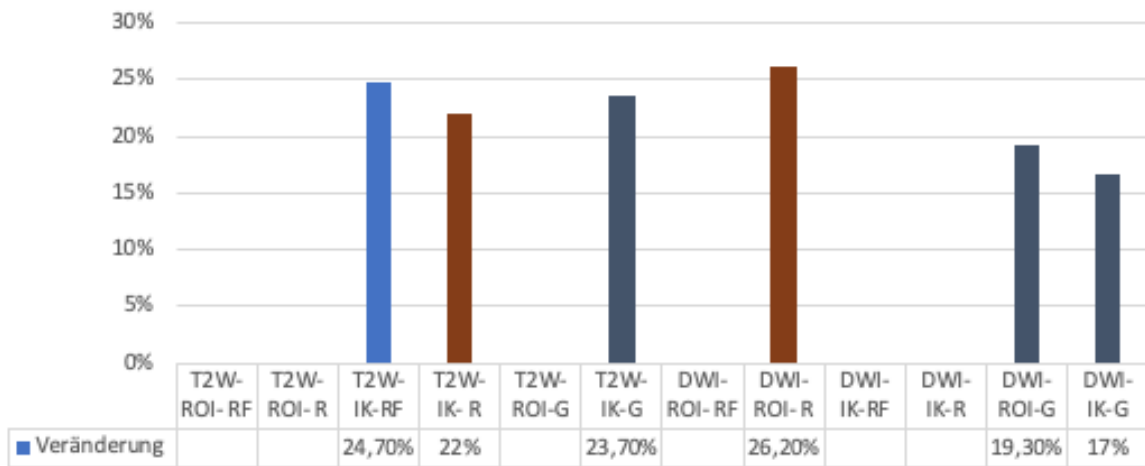


Abbildung 54: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Std.Dev.; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt

Der Texturparameter Standardabweichung (Std.Dev.) zeigt in der T2W- und DWI-Analyse für alle Subgruppen postoperativ höhere Werte als präoperativ. Nur in der T2W-Analyse zeigen die intrakapsulären Analysen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen prä- und postoperativ. In der DWI liegen die Werte der "ROI-Gesamt"- und "ROI-Rezidiv"-Subgruppen nah beieinander, wobei "ROI-Rezidiv" postoperativ einen höheren Wert hat, obwohl "ROI-Gesamt" präoperativ höher war. Die Subgruppen "Rezidivfrei-ROI" und "Rezidiv-Intrakapsulär" zeigen keine statistische Signifikanz.

Für die DWI-Subgruppen "Gesamt-Intrakapsulär" und "Rezidivfrei-Intrakapsulär" sind die Werte postoperativ höher für rezidivfreie Patienten, obwohl präoperativ "Gesamt-Intrakapsulär" höher war. Insgesamt liegen die prä- und postoperativen absoluten Werte nah beieinander, jedoch besteht ein deutlicher Unterschied zwischen den prä- und postoperativen Werten.

In der intrakapsulären T2W-Analyse ist die Differenz der relativen Zunahmen zwischen Rezidiv- und rezidivfreien Patienten gering (24,7% vs. 22%). Die Gruppe der rezidivfreien Patienten hat eine etwas höhere Zunahme (24,7%) im Vergleich zur Gruppe mit Rezidiv (22%). Weitere Vergleiche zwischen Rezidiv- und rezidivfreien Gruppen in den restlichen Subgruppen sind aufgrund fehlender statistischer Signifikanz nicht möglich.

#### 4.5.4 Modal

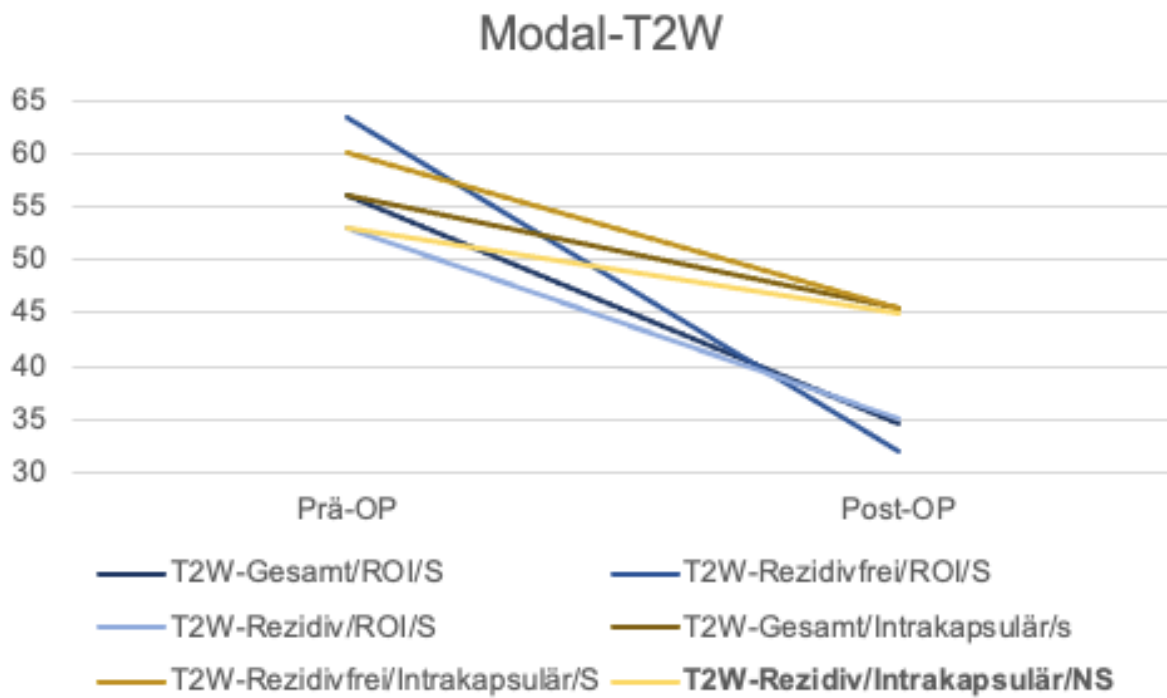


Abbildung 55: Trenddiagramm Modal- T2W

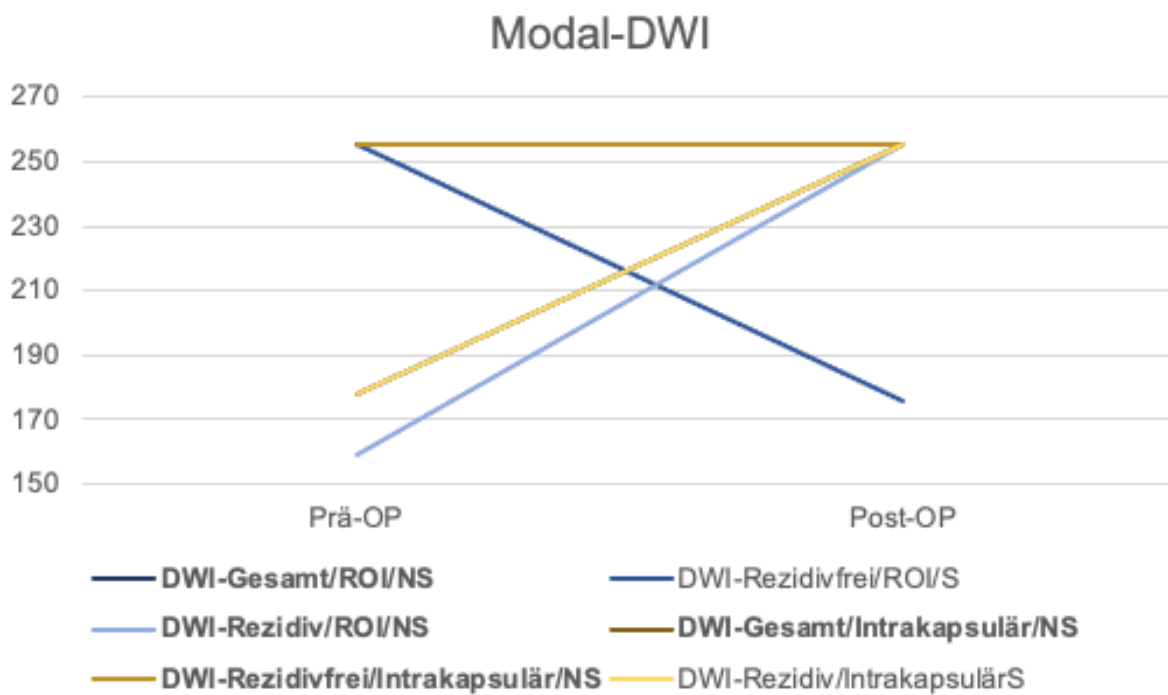


Abbildung 56: Trenddiagramm Modal- DWI-ADC

### Prozentuale Veränderung von Modal der statistisch signifikanten Analysegruppen

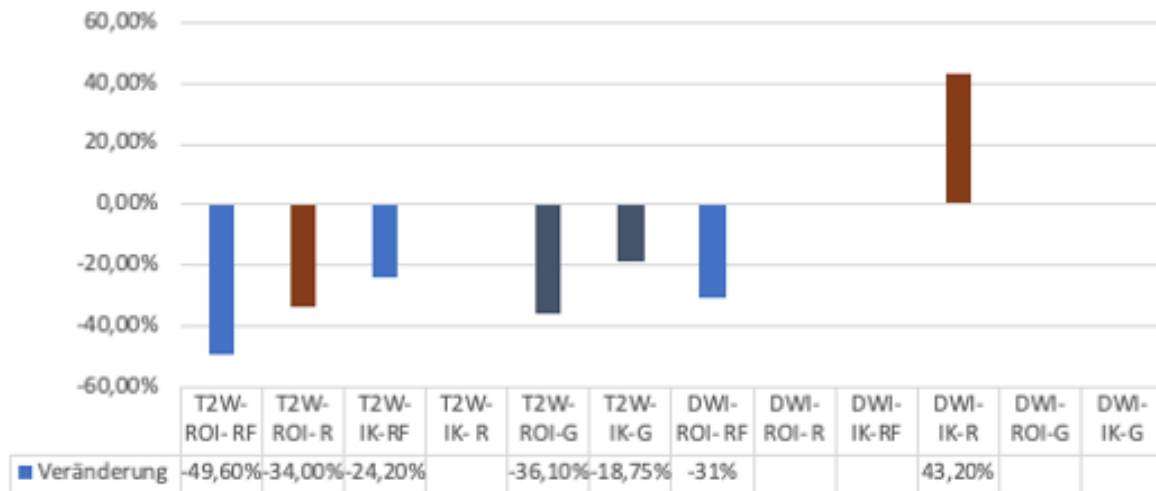


Abbildung 57: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Modal; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt

Der Texturparameter *Modal* zeigt generell in der T2W einen postoperativen Abfall der Werte im Vergleich zur präoperativen Analyse. Fast alle Parameter in der T2W zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen prä- und postoperativ, außer die Subgruppe der Patienten mit Rezidiv bei der gesamten Prostata. Die Patienten ohne Rezidiv in der ROI-Analyse haben präoperativ die höchsten absoluten Werte, aber postoperativ die niedrigsten, was zu einem hohen Wertabfall führt. In der diffusionsgewichteten Bildgebung zeigen nur die Subgruppen "DWI-Rezidiv-Intrakapsulär" und "DWI-Rezidivfrei-ROI" einen signifikanten Unterschied, wobei "DWI-Rezidivfrei-ROI" einen Anstieg und "DWI-Rezidiv-Intrakapsulär" einen Abfall aufweist. Ein direkter prozentualer Vergleich zwischen Rezidivfrei und Rezidiv ist nur für die ROI-Analyse der T2W möglich, wobei die rezidivfreie Gruppe eine stärkere Abnahme aufweist (-49,6% vs. -34,0%). In der DWI-Analyse zeigt die Subgruppe der rezidivfreien Patienten eine signifikante Abnahme in der ROI-Analyse, während die Subgruppe mit Rezidiv eine Zunahme im gesamten intrakapsulären Gewebe aufweist.

#### 4.5.5 Minimum (Min.)

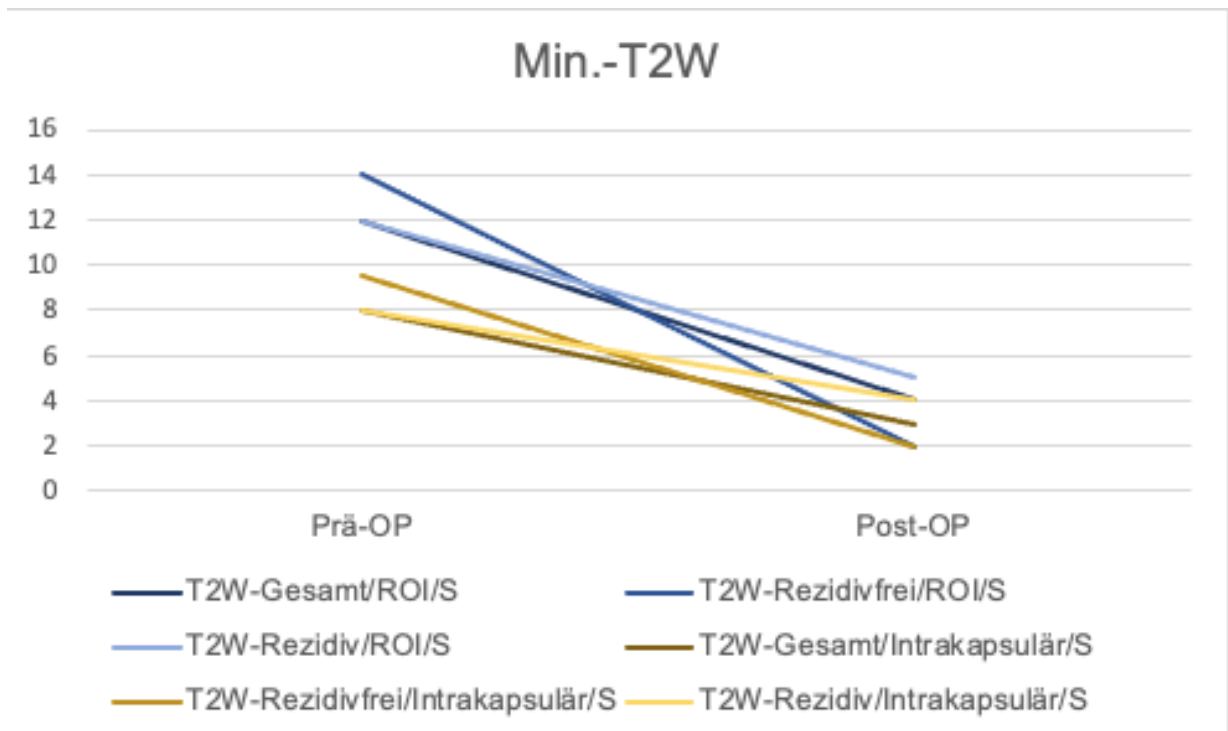


Abbildung 58: Trenddiagramm Min.- T2W

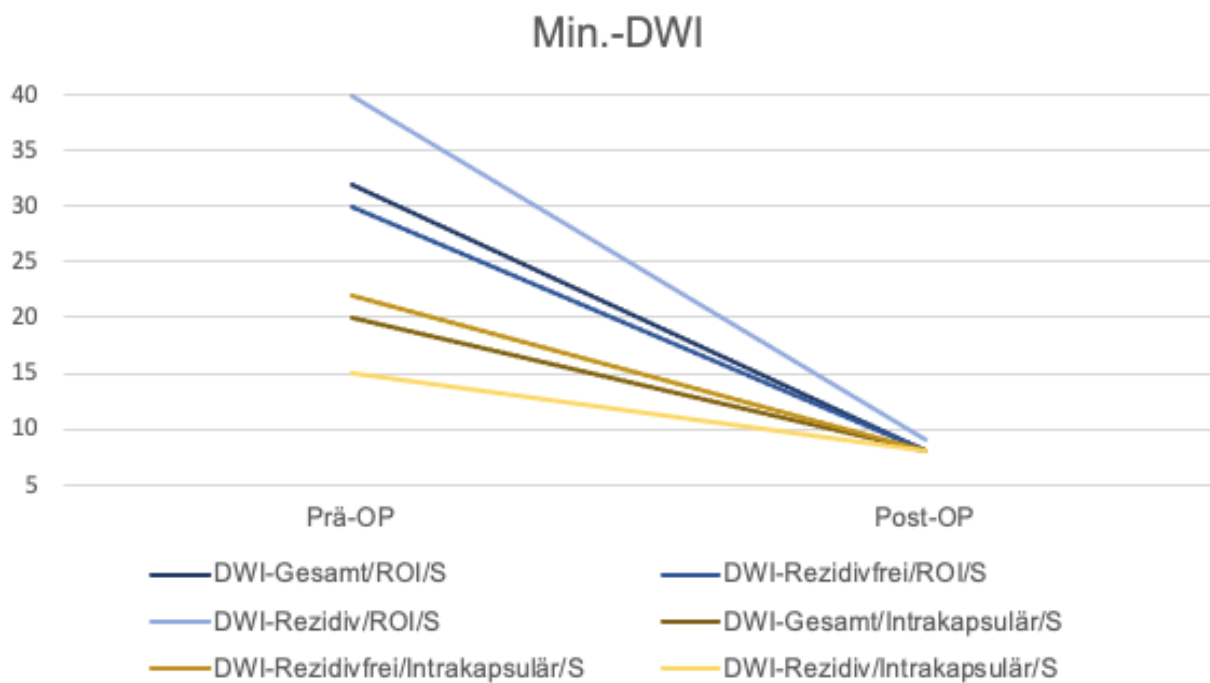


Abbildung 59: Trenddiagramm Min.- DWI-ADC

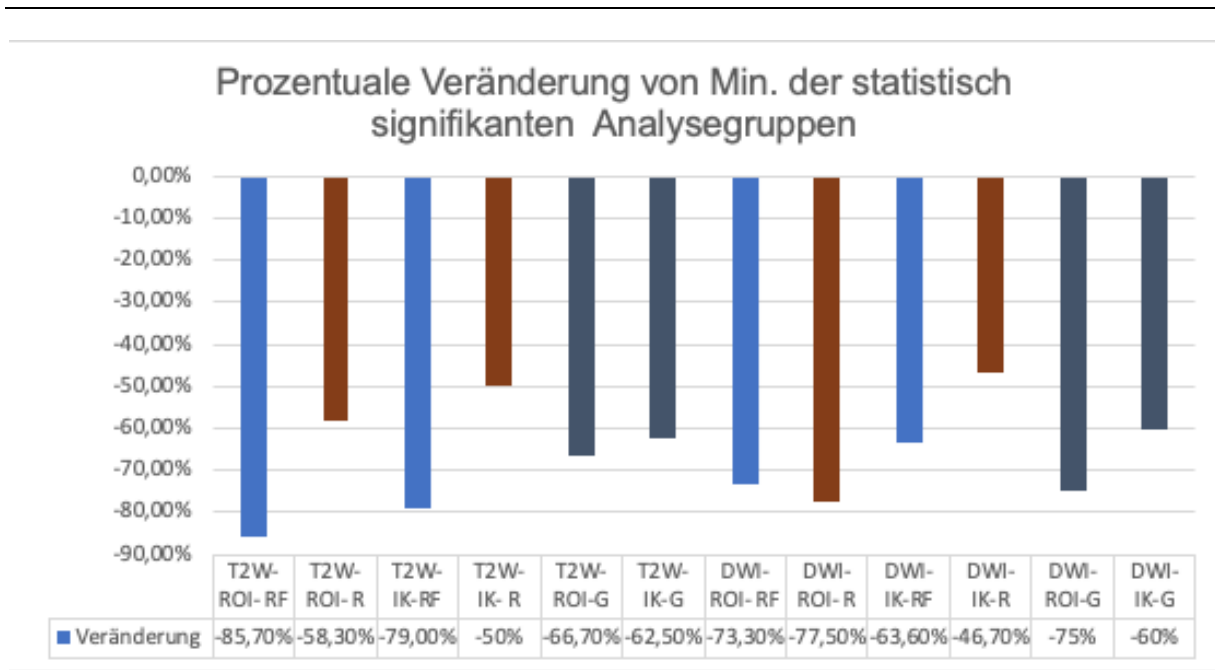


Abbildung 60: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Minimum; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt

Der Texturparameter *Minimum (Min.)* zeigt in allen Gruppen einen signifikanten statistischen Unterschied zwischen prä- und postoperativen Zuständen. In der T2W und DWI sind die postoperativen Werte generell niedriger. Die präoperativen ROI-Werte liegen besonders in der T2W und DWI höher im Vergleich zu den intrakapsulären Analysegruppen. In der DWI nähern sich die postoperativen Werte einander an, was eine klare Unterscheidung zwischen den Subgruppen erschwert. In der T2W-Untersuchung präsentiert sich eine heterogene Verteilung der postoperativen Subgruppen. Von besonderem Interesse ist hierbei, dass die Subgruppe "T2W-Rezidivfrei-ROI" einen deutlichen Wertabfall aufweist, vom höchsten präoperativen zum niedrigsten postoperativen Wert. Im Gegensatz dazu zeigt die Subgruppe "T2W-ROI-Rezidiv" den umgekehrten Verlauf. Bei einem Vergleich der prozentualen Veränderungen zeigt der Texturparameter Minimum in der T2-gewichteten Bildgebung für rezidivfreie Patienten eine deutlich stärkere Reduktion zwischen prä- und postoperativ im Vergleich zu Patienten mit Rezidiv, sowohl in der ROI- als auch in der gesamten Prostata. In der DWI offenbart sich diese Tendenz lediglich im gesamten Prostatagewebe, während in der ROI-Analyse ein größerer prozentualer Abfall bei Patienten mit Rezidiv zu beobachten ist.

4.5.6 Maximum (Max.)

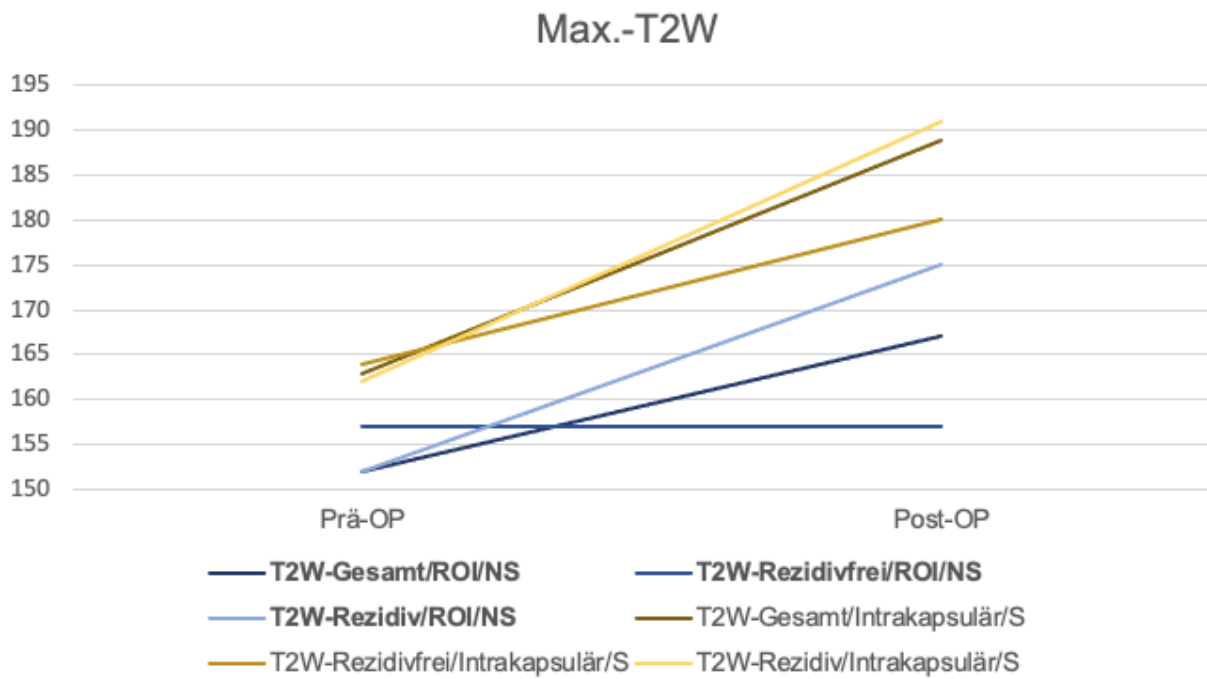


Abbildung 61: Trenddiagramm Max.- T2W

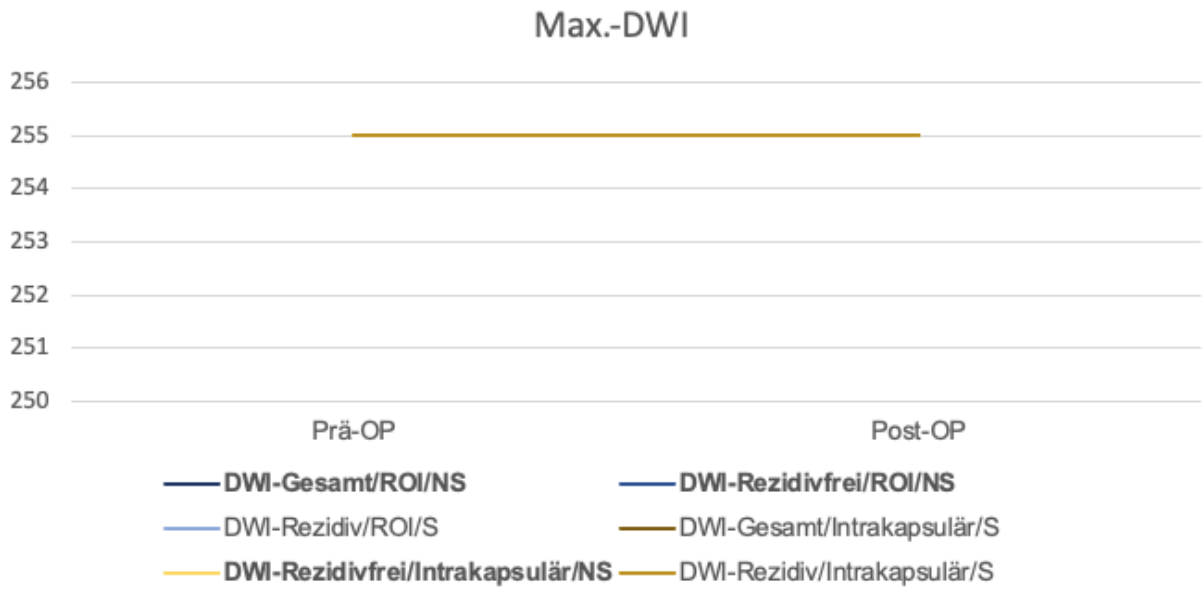


Abbildung 62: Trenddiagramm Max.- DWI-ADC

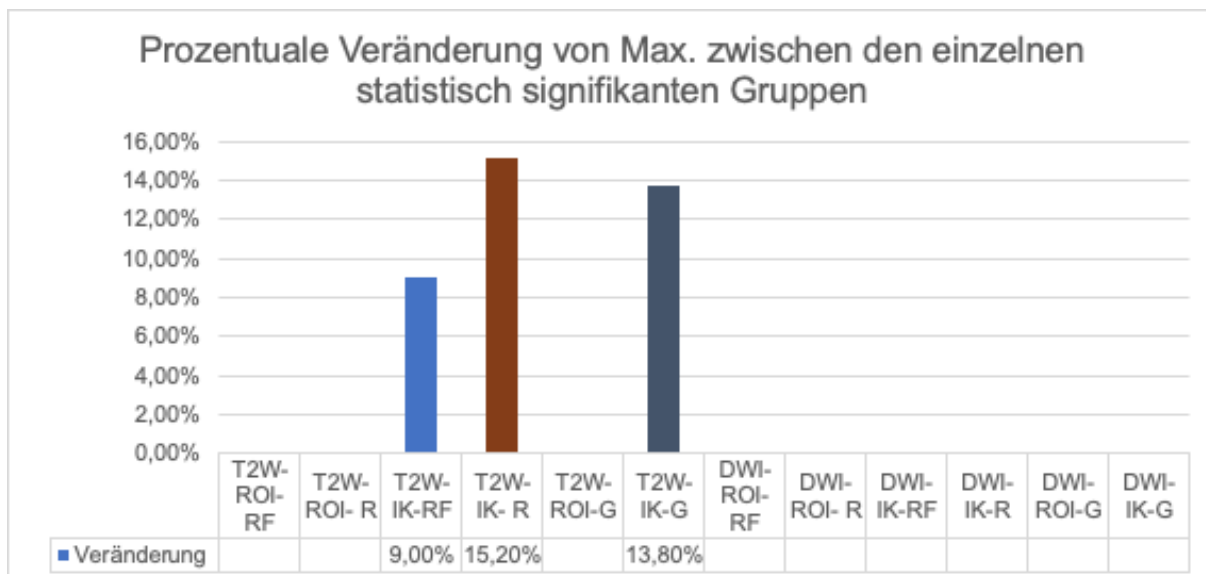


Abbildung 63: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Maximum; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt

In der T2W-Untersuchung zeigten die ROI-Gruppen für *Maximum* (*Max.*) keinen statistisch signifikanten Unterschied, während die Intrakapsulären Gruppen einen solchen aufwiesen. Es gab einen Anstieg der postoperativen Werte. Innerhalb der Subgruppe "T2W-Rezidivfrei-Intrakapsulär" waren die präoperativen Werte enger verteilt wie die postoperativen. Der Wert der Patienten ohne Rezidiv zeigte das geringste Delta zwischen prä- und postoperativ, während die Patienten mit Rezidiv das größte Delta aufwiesen.

In der DWI gab es eine statistische Signifikanz zwischen prä- und postoperativ in bestimmten Subgruppen. Alle absoluten Werte in der DWI entsprachen dem Wert 255. In der Analyse der DWI des Texturparameters *Max.* zeigte sich der Wert 255 bei den einzelnen Patienten überproportional häufig, sodass in allen Analysegruppen ein Median von 255 ermittelt werden konnte.

Die prozentualen Veränderungen des Texturparameters *Maximum* erlaubten nur einen direkten Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv in der T2W der gesamten Prostata. Die Patienten mit Rezidiv hatten den stärksten Wertanstieg.

#### 4.5.7 Integrated Density (Int.Density.)

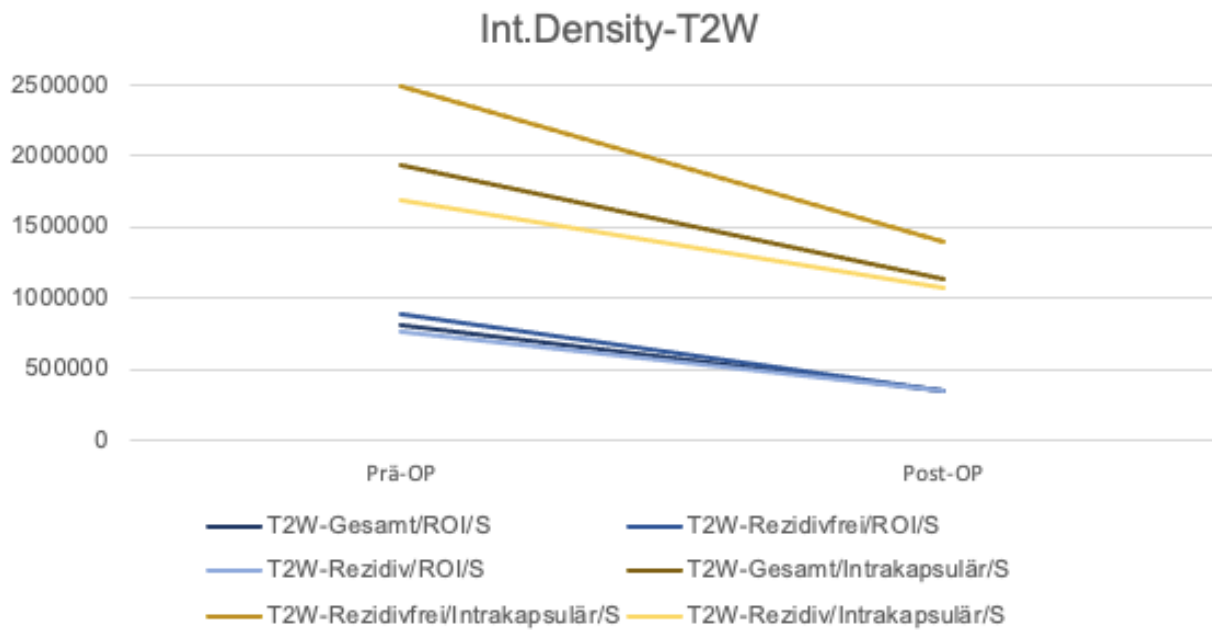


Abbildung 64: Trenddiagramm Int.Density- T2W

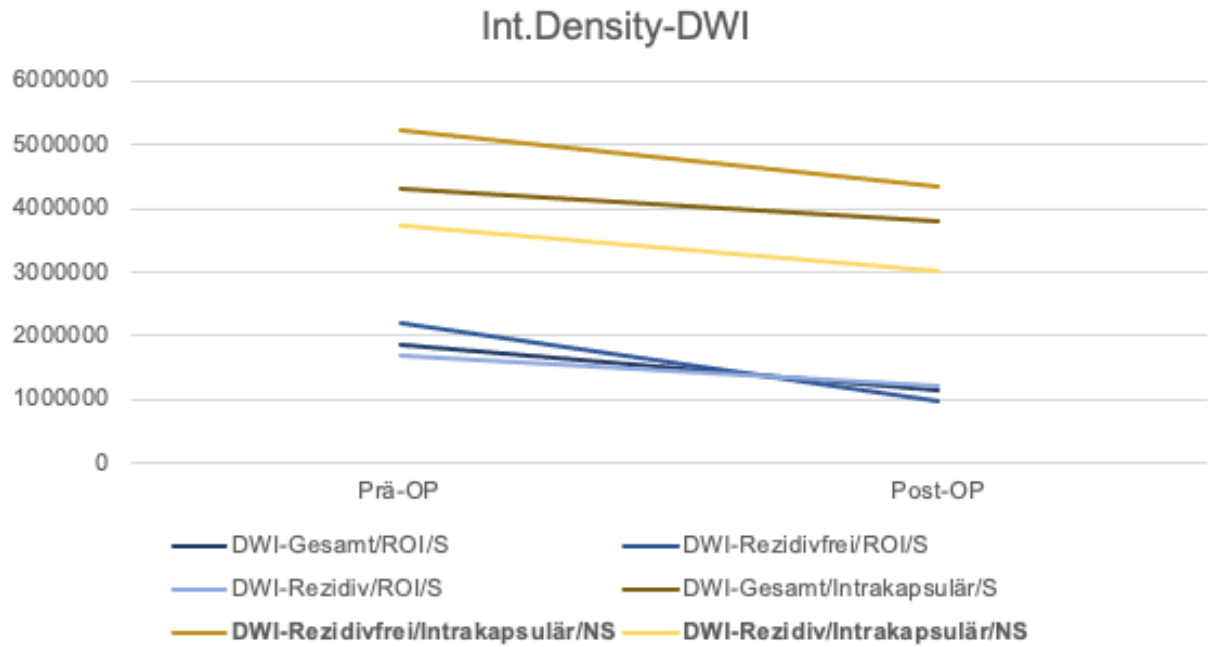


Abbildung 65: Trenddiagramm Int.Density- DWI-ADC

## Prozentuale Veränderung von Int.Density der statistisch signifikanten Analysegruppen

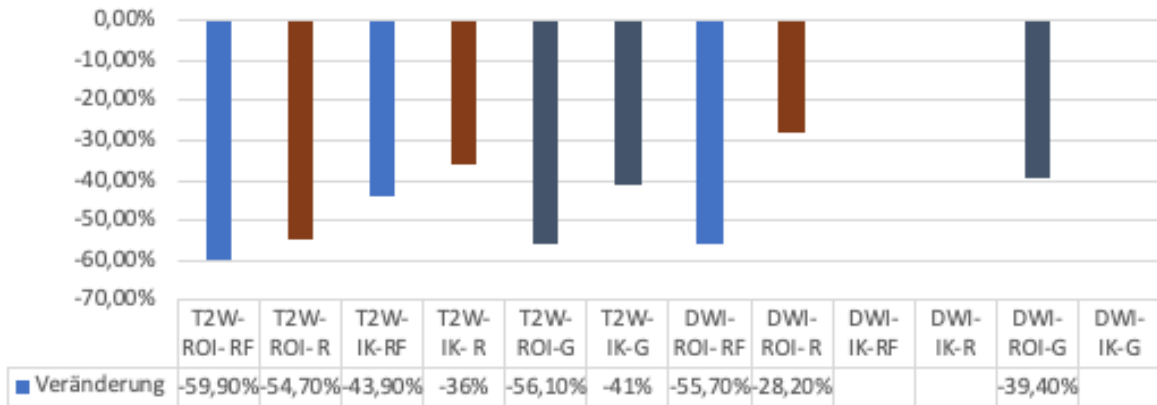


Abbildung 66: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Integrated Density; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt

Der Texturparameter *Integrated Density (Int.Density)* deutet in der T2W auf einen signifikanten Unterschied zwischen prä- und postoperativ mit einem allgemeinen Rückgang der Werte hin. Die ROI-Analysegruppen weisen niedrigere Werte im Vergleich zu den intrakapsulären Analysegruppen auf, wobei die Ergebnisse der intrakapsulären Analysegruppen etwas breiter verteilt sind. In beiden Gruppen haben rezidivfreie Patienten prä- und postoperativ niedrigere Werte, als Patienten mit Rezidiv. In der DWI ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen mit und ohne Rezidiv feststellbar. Die prozentuale postoperative Wertabnahme ist bei rezidivfreien Patienten in der T2-gewichteten Bildgebung deutlicher ausgeprägt als bei Patienten mit Rezidiv, während in der DWI nur bei den ROI-Subgruppen ein signifikanter Unterschied zu beobachten ist.

### 4.5.8 Median

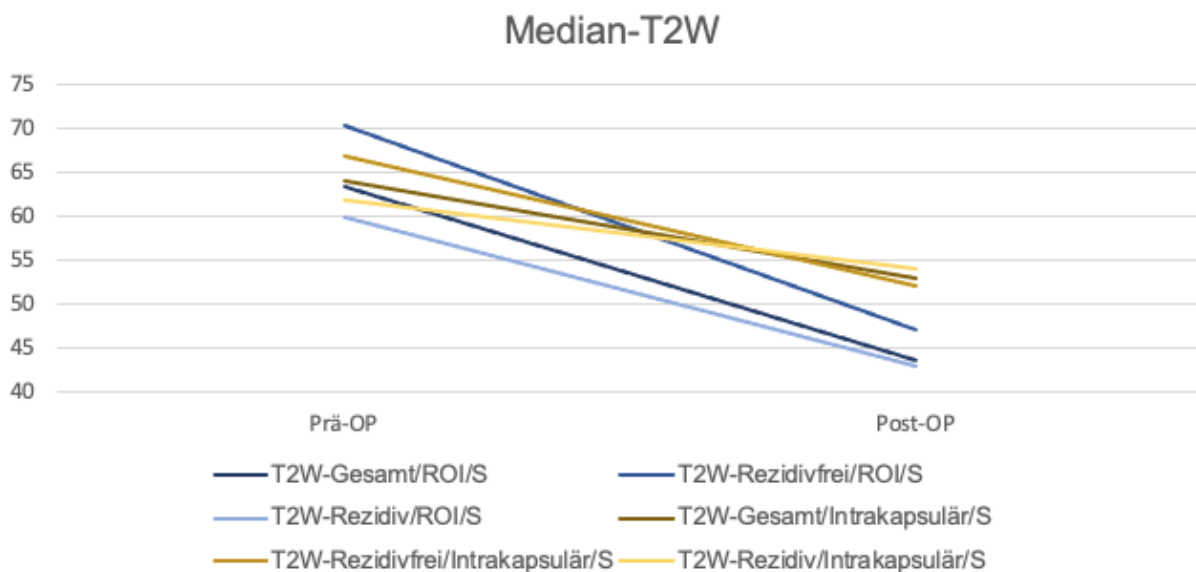


Abbildung 67: Trenddiagramm Median-T2W

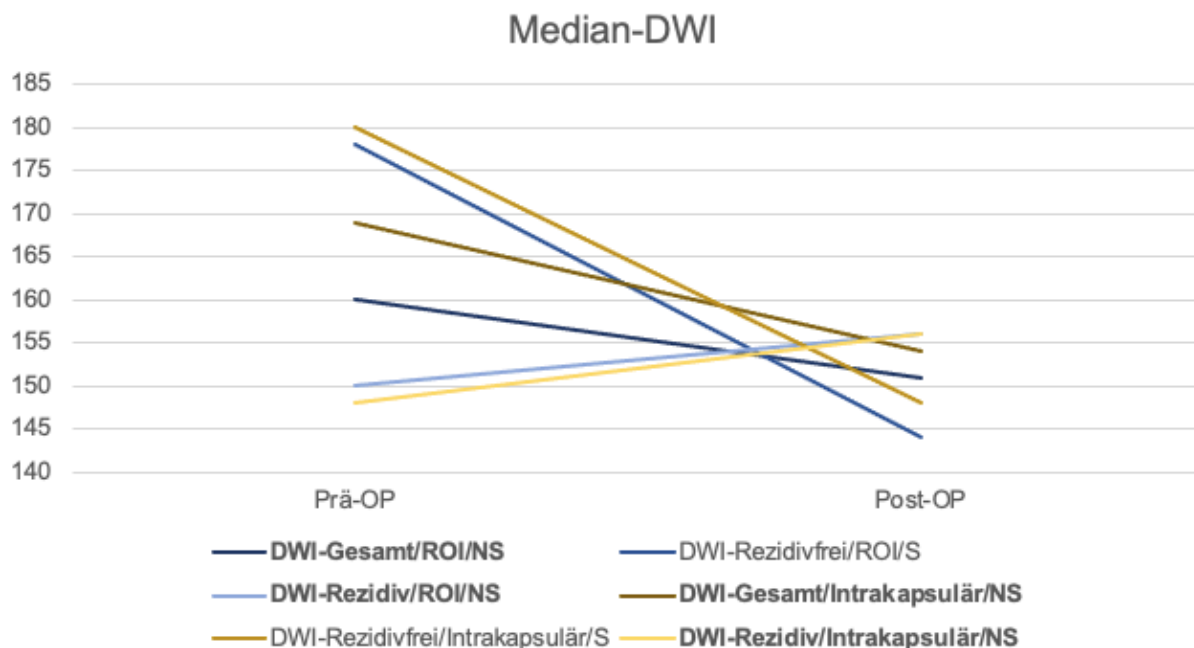


Abbildung 68: Trenddiagramm Median- DWI-ADC

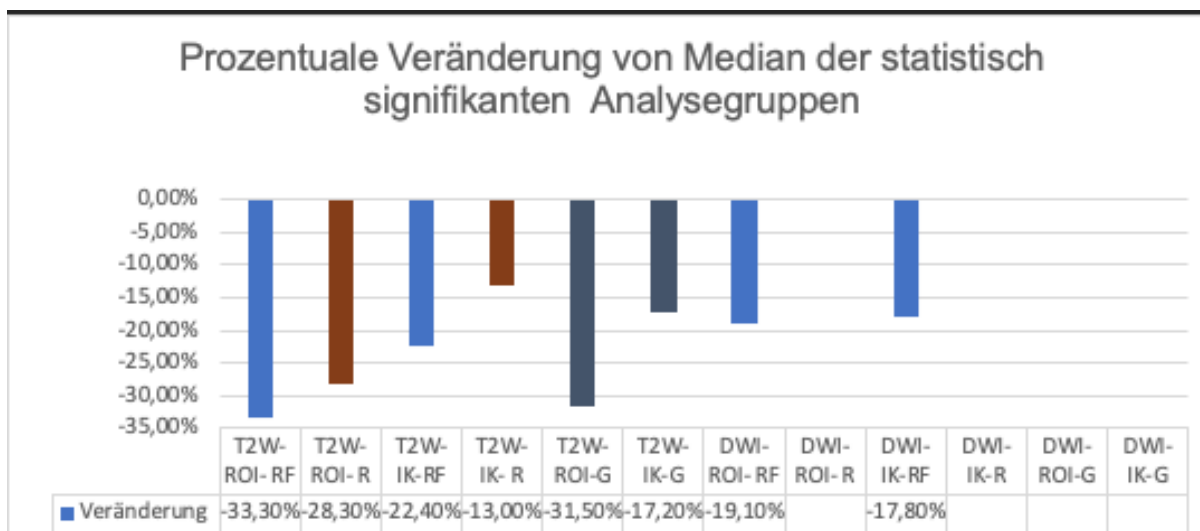


Abbildung 69: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Median; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt

Die Werte des Texturparameters *Median* in der T2W-Analyse zeigen eine statistisch signifikante Differenz zwischen prä- und postoperativen Bildern, wobei die postoperativen Werte konsequent niedriger sind. Dieser Trend ist besonders ausgeprägt in den ROI-Analysen im Vergleich zu den Intrakapsulären Analysen. Bei den Patienten mit Rezidiv zeigen sich in beiden Analysen jeweils die niedrigsten präoperativen Werte, wobei sich dieser Trend postoperativ in der Subgruppe "T2W-Rezidiv-ROI" fortsetzt. Bei den rezidivfreien Patienten dagegen weisen Sie präoperativ die höchsten Werte auf, wobei dies postoperativ in der Subgruppe "T2W-Rezidivfrei-ROI" fortbesteht. In der diffusionsgewichteten Bildgebung ist nur bei den rezidivfreien Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativen Werten feststellbar. Ähnlich wie in der T2W-Analyse zeigt sich ein allgemeiner Rückgang der Werte postoperativ, außer bei den nicht signifikanten Analysegruppen "DWI-

Rezidiv-ROI" und "DWI-Rezidiv-Intrakapsulär". Rezidivfreie Patienten zeigen in der T2W-Analyse eine stärkere Wertabnahme als Patienten mit Rezidiv, sowohl in den ROI- als auch in den intrakapsulären Analysen. In der diffusionsgewichteten Bildgebung konnte aufgrund fehlender Signifikanz kein direkter Vergleich zwischen den Gruppen durchgeführt werden.

#### 4.5.9 Skewness

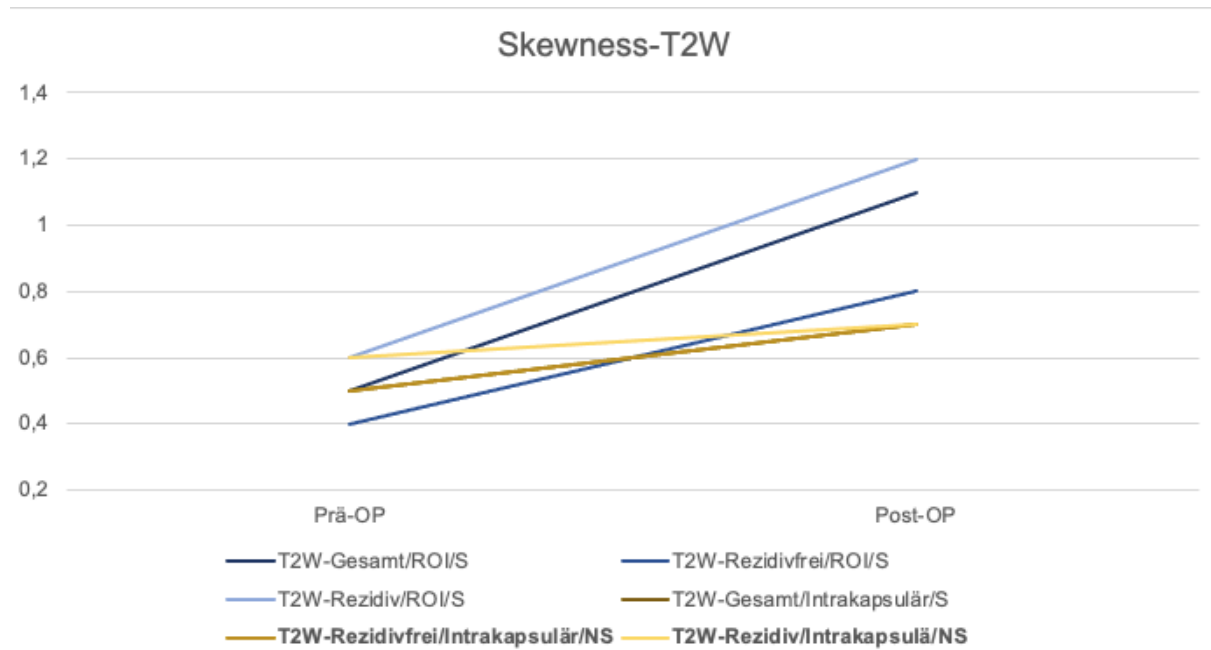


Abbildung 70: Trenddiagramm Skewness- T2W

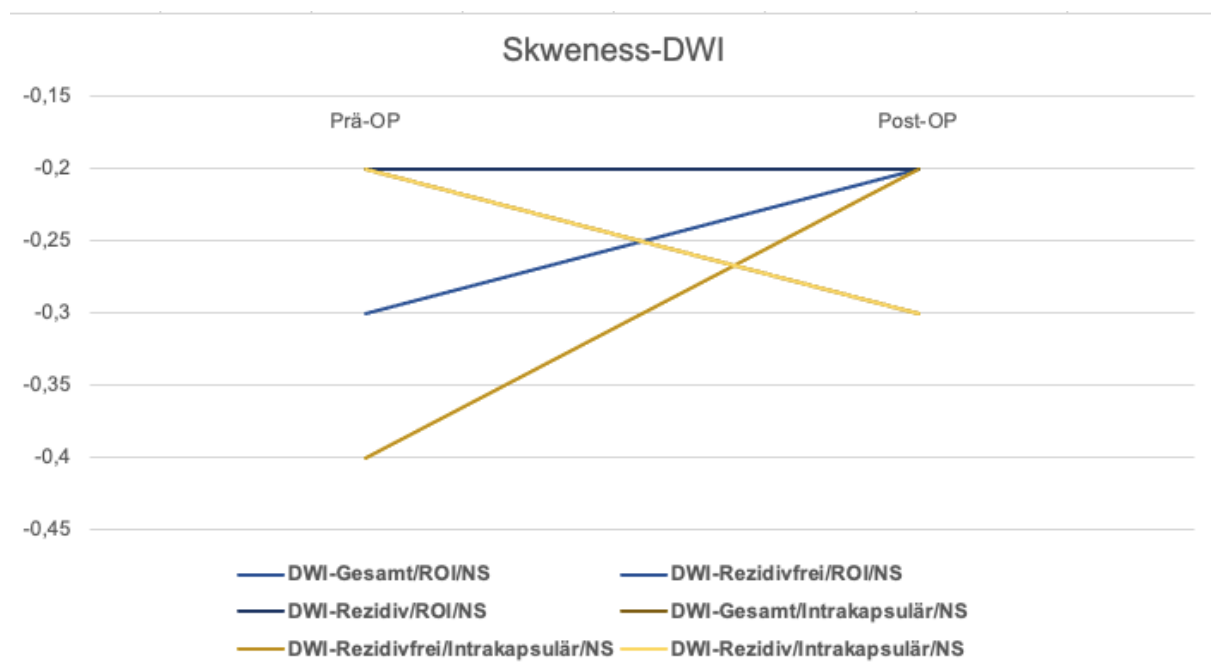


Abbildung 71: Trenddiagramm Skewness- DWI-ADC

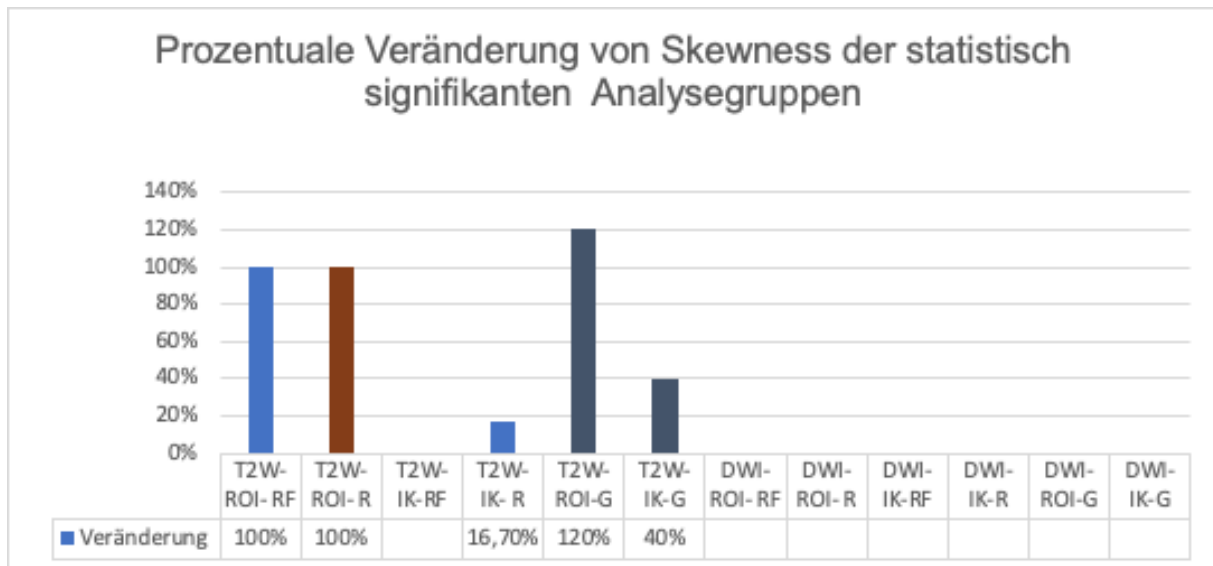


Abbildung 72: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Skewness; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt

Der Texturparameter *Skewness* in der T2W weist für die meisten Gruppen einen signifikanten Unterschied zwischen prä- und postoperativen Werten auf, mit Ausnahme der Gruppen "T2W-Rezidivfrei-Intrakapsulär" und "T2W-Rezidiv-Intrakapsulär". Generell beobachtet man einen Anstieg der postoperativen Werte. Bei Patienten mit Rezidiv zeigen die absoluten Werte in der ROI-Analyse die höchsten Werte, während rezidivfreie Patienten die niedrigsten Werte innerhalb dieser Analyse aufweisen. In den intrakapsulären Gruppen wird postoperativ eine Konzentration auf das Ergebnis 0,7 festgestellt, wobei nur die Gruppe "T2W-Gesamt-Intrakapsulär" einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen prä- und postoperativ aufweist. In der diffusionsgewichteten Bildgebung wird kein signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativen Werten gefunden. Die Werte zeigen ein heterogenes Muster. Im Vergleich der prozentualen Veränderungen der signifikanten Analysegruppen für *Skewness* zeigt sich in der T2W-ROI-Analyse eine gleichförmige Steigerung um jeweils 100% bei Patienten mit und ohne Rezidiv, was auf eine homogene prozentuale Zunahme hinweist. In anderen Analysemodi können aufgrund fehlender Signifikanz keine Vergleiche zwischen den Gruppen durchgeführt werden.

4.5.10 Kurtosis

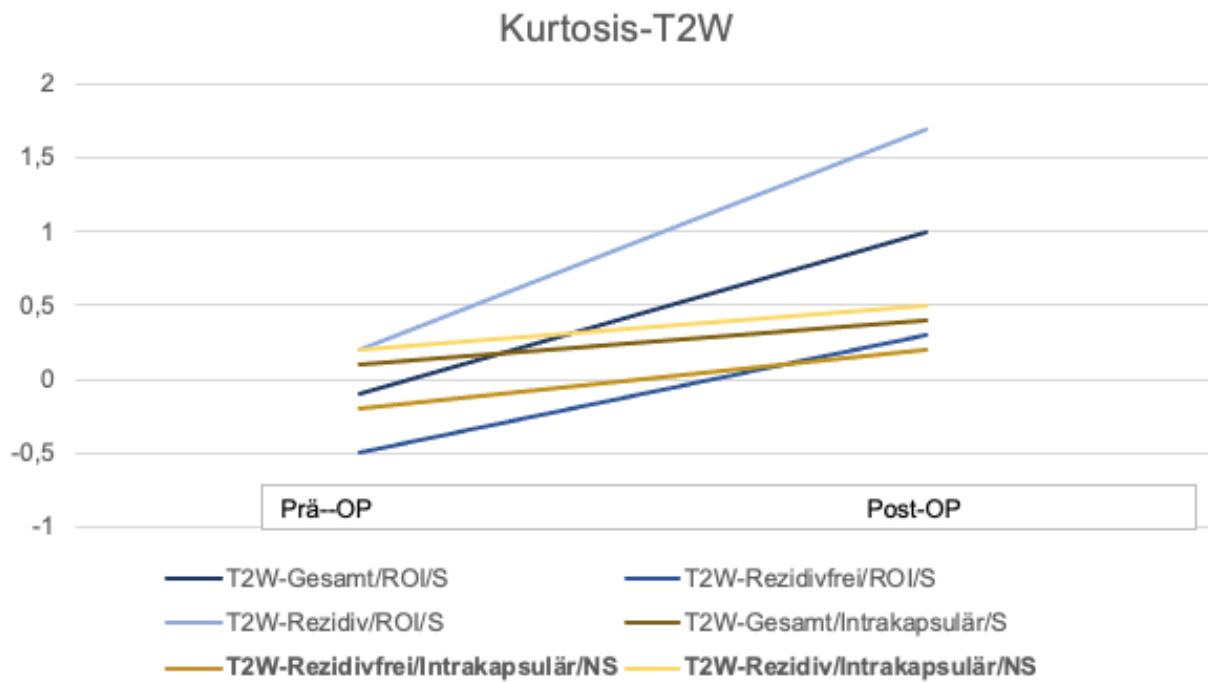


Abbildung 73: Trenddiagramm Kurtosis- T2W

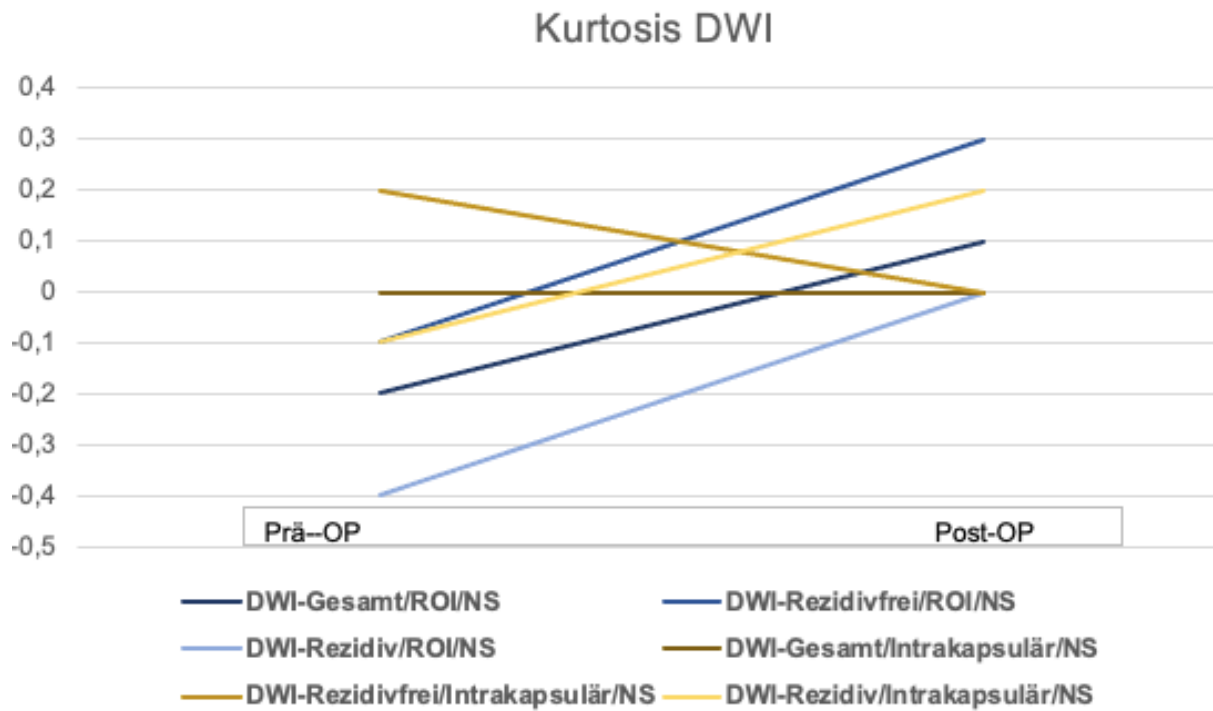


Abbildung 74: Trenddiagramm Kurtosis- DWI-ADC

## Prozentuale Veränderung von Kurtosis der statistisch signifikanten Analysegruppen

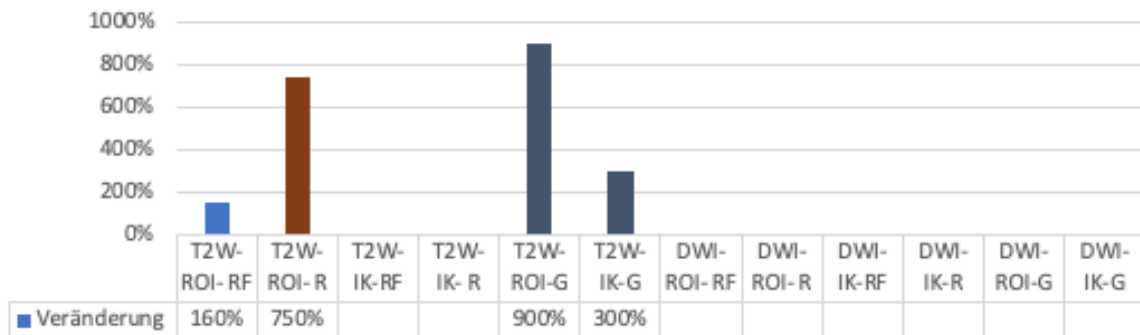


Abbildung 75: Diagramm der prozentualen Veränderung von prä- zu postoperativ der einzelnen statistisch signifikanten Analysegruppe für Kurtosis; RF=Rezidivfrei, R=Rezidiv, IK=Intrakapsulär, G=Gesamt

Der Texturparameter *Kurtosis* beschreibt in der T2W-Analyse einen signifikanten Unterschied zwischen prä- und postoperativen Werten für die ROI-Analysegruppen, während dies für intrakapsuläre Analysen nur für die Gruppe der Gesamtheit aller Patienten der Fall ist. Generell steigen die absoluten Werte nach der Operation an, wobei die Gruppe der Patienten mit Rezidiv in der ROI-Analyse die höchsten Werte, sowohl vor als auch nach der Operation aufweist. Die rezidivfreien Patienten zeigen im Gegensatz dazu die niedrigsten absoluten Werte. Die Gesamtwerte der ROI-Analyse liegen zwischen den beiden Gruppen. Ähnliche Tendenzen sind auch in der intrakapsulären Analyse zu beobachten, wobei die absoluten Werte näher beieinander liegen.

In der DWI-Analyse zeigt *Kurtosis* für keine der analysierten Gruppen einen signifikanten Unterschied zwischen prä- und postoperativen Werten. Generell spiegeln die Tendenzen der T2W-Analyse für die ROI-Gruppe die Ergebnisse der DWI-Analyse wider. Allerdings zeigen einige intrakapsuläre Analysen unterschiedliche Tendenzen, wie keine Veränderung der Werte zwischen prä- und postoperativ bei "DWI-Rezidiv-Intrakapsulär" oder einen Rückgang der Werte bei "DWI-Rezidivfrei-Intrakapsulär".

Beim Vergleich der prozentualen Veränderungen von prä- zu postoperativen Werten in der T2W-Analyse der Region of Interest, zeigt sich eine deutlich höhere prozentuale Zunahme bei den Patienten mit Rezidiv (750%) im Vergleich zu den Patienten ohne Rezidiv (160%).

---

#### 4.5.11 Zusammenfassung und Überblick der Ergebnisse für die einzelnen Texturparameter

Nach der detaillierten Darstellung der einzelnen Texturparameter sollen nun die zentralen Ergebnisse zusammengefasst werden, um die markantesten Veränderungsmuster nach HIFU-Therapie sowie die charakteristischen Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv hervorzuheben:

##### Area

- Statistisch signifikante Veränderungen zwischen prä- und postoperativer Analyse in allen Subgruppen
- Postoperativer Abfall der Werte, insbesondere der Gesamten Prostata
- Rezidivfreie Patienten zeigen konstant höhere Werte für Area
- Patienten mit Rezidiv zeigen niedrigere Werte
- Prozentuale Wertabnahme bei Patienten mit Rezidiv ist stärker ausgeprägt in der T2W-Analyse, während rezidivfreie Patienten stärkere Wertreduktion in der DWI-Analyse zeigen

##### Mean

- Postoperative Wertabnahme in der T2W-Analyse für alle Analysemodi
- Rezidivfreie Patienten zeigen prä- und postoperativ höhere Werte
- Patienten mit Rezidiv zeigen niedrigere Werte
- Rezidivfreie Subgruppen zeigen größere prozentuale Wertabnahme in der ROI-Analyse

##### Standard Deviation (Std.Dev.)

- Postoperativ höhere Werte in der T2W- und DWI-Analyse
- Statistisch Signifikante Unterschiede zeigen sich in der T2W-Analyse nur für die Analyse der gesamten Prostata
- DWI-Analyse zeigt keine Signifikanz für rezidivfreie Subgruppen
- Absolutwerte liegen prä- und postoperativ nah beieinander

##### Modal

- Postoperativer Abfall der Werte in der T2W-Analyse
- Statistische Signifikanz für einige Subgruppen in der T2W- und DWI-Analyse
- Prozentuale Abnahme bei rezidivfreien Subgruppen stärker ausgeprägt

##### Minimum (Min.)

- Signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativen Zuständen in allen Gruppen
- Postoperativer Abfall der Werte in allen Gruppen
- Rezidivfreie Patienten zeigen stärkere prozentuale Reduktion

##### Maximum (Max.)

- T2W-Analyse zeigt lediglich in der postoperative Wertzunahme in allen Subgruppen der Analyse der gesamten Prostata
- DWI-Analyse zeigt statistische Signifikanz in einigen Subgruppen
- Postoperative Werte in der DWI bei 255

##### Integrated Density (Int.Density.)

- Signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativen Zuständen für alle Gruppen in der T2W

- 
- Postoperativ niedrigere Werte
  - Rezidivfreie Patienten zeigen deutlichere postoperative Wertabnahme

#### Median

- Signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativen Zuständen für ROI-Analysegruppen in der T2W-Analyse
- Postoperative Zunahme der Werte in der T2W-Analyse
- Rezidivfreie Patienten zeigen stärkere prozentuale Wertabnahme

#### Skewness

- T2W-Analyse zeigt statistische Signifikanz für die meisten Gruppen außer der gesamten Prostata
- Postoperativer Anstieg der Werte in der T2W-Analyse
- DWI-Analyse zeigt keine statistische Signifikanz
- Rezidivfreie Patienten zeigen homogenere prozentuale Zunahme in der T2W-Analyse

#### Kurtosis

- Signifikanter Unterschied zwischen prä- und postoperativen Zuständen für ROI-Analysegruppen in der T2W-Analyse
- Postoperative Zunahme der Werte in der T2W-Analyse
- DWI-Analyse zeigt keine statistische Signifikanz
- Patienten mit Rezidiv zeigen stärkere prozentuale Zunahme in der T2W-Analyse

## 4.6 Spearman Rangkorrelation für Gleason Score und Texturparameter

Die Rangkorrelation nach Spearman erfolgte für die postoperativen Texturparameter und dem Gleason Score. Es wurden drei Gruppen definiert. Die unauffälligen histopathologischen Befunde mit einem Gleason Score von unter 6 bildeten die erste Gruppe. Die zweite Gruppe und dritte Gruppe mit auffälligen Befunden mit jeweils einem Gleason Score von 6 und 7.

Jedem Schnittbild wurde entsprechend seiner anatomischen Höhe der pathologische Befund der postoperativen Stanzbiopsien zugeordnet. Die Lokalisation erfolgte entsprechend der OP-Berichte der Stanzbiopsien sowie der histopathologischen Befunddokumentation. Standardmäßig wurde mindestens eine systematische Stanzbiopsie mit zwölf Biopsien durchgeführt, sodass für Apex, Mitte und Basis sowohl rechts, als auch links jeweils eine histopathologische Zuordnung vorlag. Zusätzlich wurden häufig Zielbiopsien aus dem postoperativen Areal oder aus radiologisch suspekten Läsionen entnommen. Je nach Analysemodus wurden den einzelnen Schnittbildern ein unterschiedlicher Gleason Score zugeordnet. So konnten für den gleichen Texturparameter in einem Schnittbild für die Analyse der ROI und der gesamten Prostata eine unterschiedliche Zuordnung des Gleason Score vorliegen. Beispielweise erfolgte eine unterschiedliche Zuordnung bei einem Patienten mit Hemiablation links, der postoperativ mehrere „Outfield-Rezidive“ hatte. Konkret lagen jeweils in Apex, Mitte und Basis rechts positive Stanzbiopsien mit einem Gleason von 6 vor, während die systematischen Biopsien auf der linken Seite und auch die Zielbiopsien innerhalb des lokalisierten postoperativen Areals jeweils unauffällige pathologische Befunde mit einem Gleason Score unter 6 hatten. Die Schnittbilder für die Analyse der Texturparameter der ROI wurden dadurch der ersten Gruppe mit einem Gleason Score von unter 6 zugeordnet, während die Schnittbilder für die Analyse der gesamten Prostata alle der ersten Gruppe mit einem Gleason Score von 6 zugeordnet wurden.

	<i>T2W-ROI</i>	<i>P-Wert</i>	<i>T2W - Gesamte Prostata</i>	<i>P-Wert</i>
	<i>Spearman-Rho-Korrelation</i>		<i>Spearman-Rho-Korrelation</i>	
<i>Area</i>	-0,058	0,52	-0.04451209	0,62
<i>Mean</i>	-0,030	0,73	0.2033043	0,02135
<i>Std.Dev.</i>	0,008	0,93	0.08093218	0,3638
<i>Modal</i>	-0,046	0,61	0.05233586	0,56
<i>Min.</i>	0,089	0,32	0.09764159	0,2729
<i>Max.</i>	0.04224314	0,6359	0.1755652	0,04745
<i>Int.Density</i>	-0,021	0,81	0.01184868	0,8944
<i>Median</i>	-0,037	0,68	0.1976139	0,02536
<i>Skewness</i>	0,060	0,50	0.07610704	0,3932
<i>Kurtosis</i>	0,071	0,43	0.08360874	0,3481

Tabelle 15: Spearman Rangkorrelation für die Analyse der T2W

<i>DWI ROI</i>	<i>DWI- ROI</i>	<i>P-Wert</i>	<i>DWI – Gesamte Prostata</i>	<i>P-Wert</i>
	<i>Spearman-Rho-Korrelation</i>		<i>Spearman-Rho-Korrelation</i>	
<i>Area</i>	0.04834997	0,6364	0,03633217	0,7225
<i>Mean</i>	0.1041732	0,3073	0,1570367	0,1225
<i>Std.Dev.</i>	-0.1156015	0,257	-0,126356	0,2151
<i>Modal</i>	0.005299164	0,9587	0,1205509	0,237
<i>Min.</i>	0.2430221	0,02	0,1813539	0,07392
<i>Max.</i>	0.1439397	0,1574	0,01615348	0,8746
<i>Int.Density</i>	0.08571213	0,4014	0,06660941	0,5146
<i>Median</i>	0.1178128	0,2479	0,1768544	0,0815
<i>Skewness</i>	-0.04966924	0,6272	-0,15058	0,1389
<i>Kurtosis</i>	0.03164766	0,7571	0,1707645	0,09273

Tabelle 16: Spearman Rangkorrelation für die Analyse DWI-ADC

Mithilfe der Spearman Rankkorrelation konnte für die Texturparameter T2W-Mean-Gesamte Prostata (spearman\_rho: 0,203) , T2W\_ - Max.\_ Gesamte Prostata spearman\_rho: 0.176), T2W\_Median\_I Gesamte Prostata (spearman\_rho: 0.198) und DWI-ADC-ROI-Min. 0.243) jeweils eine statistisch signifikante positive Korrelation ( $p < 0,05$ ) nachgewiesen werden.

---

## 5 Diskussion

### 5.1 Überblick über die Ergebnisse

Die klinischen Daten zeigten eine höhere Rate an Patienten mit Rezidiv im Vergleich zu Patienten ohne Rezidiv. Von den zehn inkludierten Patienten mit einem Rezidiv zeigten die Hälfte der Patienten ein Outfield Rezidiv. Bei zwei Patienten lag ein Infield Rezidiv und bei drei Patienten lag sowohl ein In- als auch ein Outfield Rezidiv vor.

In der vorliegenden Arbeit konnten für einige Histogramm basierte Texturparameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen prä - und postoperativen Texturparametern, sowohl im HIFU-Ablationsgebiet, als auch für die gesamte Prostata für mehrere Subgruppen erhoben werden. Für einige Texturparameter konnten unterschiedliche statistisch signifikante Tendenzen der Patienten ohne Rezidiv im Vergleich zu den Patienten mit Rezidiv aufgezeigt werden. Ebenso konnte für einige postoperative Texturparameter eine statistisch signifikante positive Korrelation mit dem Gleason Score nachgewiesen werden.

### 5.2 Allgemeine Ergebnisse der HIFU-Therapie im Studienkollektiv

In der S3-Leitlinie wird die HIFU-Therapie bisher nur als experimentelles Verfahren beim lokalisierten Prostatakarzinom empfohlen und seine Anwendung sollte im Rahmen von prospektiven Studien stattfinden (2). Die HIFU-Therapie mit kurativer Intension beim unilateralen lokalisierten Prostatakarzinom hat hinsichtlich ihrer postoperativen Langzeitprognose eine sehr heterogene Datenlage mit teilweiser eingeschränkter Aussagekraft (2).

Im vorliegenden Patientenkollektiv dieser Arbeit zeigte sich ein Jahr nach der HIFU-Ablation bei zehn Patienten ein bioptisch gesichertes Rezidiv der Erkrankung. Die Hälfte der Rezidive entfielen dabei auf das Areal außerhalb des HIFU-Ablationsgebiets. Zwei Patienten hatten innerhalb des Behandlungsgebietes ein Rezidiv und drei Patienten hatten sowohl innerhalb als auch außerhalb des HIFU Behandlungsareals Rezidive. Die Besonderheit dieser Studienpopulation präsentiert sich im primären Endpunkt der einmaligen HIFU Anwendung. Patienten mit Rezidiven sollten keine erneute HIFU Behandlung bekommen. In vielen anderen größeren HIFU Studien (97–100) wurden erneute HIFU Behandlungen von Rezidiven mit ins Studienprotokoll inkludiert. Erwähnenswert ist ein systematischer Review, bei dem die HIFU-Therapie mit den etablierten Verfahren, der radikalen Prostatektomie und der kurativen Radiatio bei lokalisierten Prostatakarzinom verglichen wurde. Nach Evaluation von mehr als 4000 Patienten aus 21 Studien, wurde nach einem Jahr eine signifikant höhere 1-Jahres Rezidiv Rate für die HIFU-Ablation beschrieben, während es nach drei Jahren keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab (49). Dabei wurde nicht zwischen Studien mit einmaliger HIFU Behandlung und Studien mit mehreren HIFU-Ablationen differenziert.

Im Rahmen der Datenauswertung wurden unter anderem allgemeine epidemiologische Daten und Behandlungsdaten sowie präoperative klinische Parameter untersucht. Alter, Prostata- und Behandlungsvolumen wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv auf. Sowohl das Prostata- als auch das Behandlungsvolumen fielen bei Patienten mit Rezidiv mit 37ml bzw. 15ml niedriger aus, wie bei den rezidivfreien Patienten mit 45ml bzw. 22ml. Es wurde zwar kein statistisch signifikanter Unterschied gemessen, allerdings stimmt diese Beobachtung mit anderen Studienergebnissen überein, die einen Zusammenhang zwischen der Größe des behandelten Gewebes bzw. dem residualen Prostatavolumen und der Häufigkeit an Rezidiven ausmachen (101,102). Weitere präoperativ erhobene Parameter, wie der PI-RADS Score, der Gleason Score, der PSA-Wert oder die Anzahl an positiven gezielten oder randomisierten Biopsien wiesen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen auf.

---

Die Grundidee in der Ermittlung der geschätzten postinterventionellen Schrumpfung in den MRT-Schnittbilder bestand darin, ob möglicherweise eine geschätzte größere Schrumpfung eher bei den Patienten ohne Rezidiv vorliegt, da weniger Prostatagewebe anteilig übrig ist. Tatsächlich schrumpfte bei den rezidivfreien Patienten lediglich bei einem Patienten, was 16% der Gesamtheit entspricht, die Prostata nur um ca. 25%, während die restlichen Patienten eine Schrumpfung über 50% des prostatatischen Gewebes aufwiesen. Bei den Patienten mit Rezidiv hatte die Hälfte der Patienten eine Schrumpfung lediglich um ca. 25%. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass tatsächlich rezidivfreie Patienten eine visuell geschätzte größere postinterventionelle Schrumpfung der Prostata haben. Statistisch ließ sich allerdings keine Signifikanz zwischen den Gruppen nachweisen.

Die Auswertung der postoperativen PSA Werte wie PSA-Nadir, PSA-Wert nach drei Monaten und der prozentuale PSA Abfall ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen mit oder ohne Rezidiv. Andere HIFU Studien beschrieben einen Zusammenhang zwischen den postoperativen PSA Werten und einer erhöhten Rezidiv Rate. So beobachtete eine französische retrospektive multizentrische Studie, die ebenfalls fokale Ablationen mittels HIFU Focal-One® durchführten, dass ab einem PSA-Wert >8ng/ml im Nachsorgezeitraum, deutlich häufiger erneute HIFU Behandlungen bei Rezidiv nötig waren (103). Eine andere prospektive Studie an einem HIFU Zentrum mit 189 Patienten beobachtete nach fokaler Therapie mittels HIFU Focal-One®, dass Patienten mit einem Rezidiv höhere PSA Werte (7,8 vs. 5,7 ng/ml, p0,001) und einen doppelt so hohen PSA-Nadir (4,8 vs. 2,0 ng/ml, p < 0,001) aufwiesen (104). Andere HIFU Studien stuften die Aussagekraft der postoperativen PSA-Werten eher herab wie eine prospektive HIFU Nachsorge Studie mit 91 Patienten, die schlechte Ergebnisse in Bezug auf relativen Rückgang der PSA-Werte und Erkennung von Rezidiven (P = 0,4) aufzeigte (105) oder die bereits zitierte Studie von *Dickinson et al.*, die eine deutlich schlechtere Genauigkeit, definiert als AUROC für die Erkennung einer Resterkkrankung, im Vergleich zur ersten Biopsie der PSA-Werte (0,63–0,71) nach sechs Monaten im Vergleich zum MRT nach sechs Monaten (0,77 und 0,85) beschrieb (83)

In den Analysen fielen einfache Ausreißer sowohl im PSA-Wert nach drei Monaten, als auch im PSA-Nadir und ein extremer Ausreißer im prozentualen postoperativen PSA Abfall auf. In der Durchsicht der Einzeldaten konnten die drei Ausreißer in jeder Messung einem Patienten mit einem frühen Rezidiv zugeordnet werden, der anschließend eine Empfehlung zur radikalen Prostatektomie bzw. Radatio erhielt. Beim PSA-Nadir fielen zwei einfache Ausreißer mit 7,9ng/ml und 9,5 ng/ml in der Gesamtheit der Patienten auf. In der Gruppe der Patienten mit Rezidiv ist der einfache Ausreißer mit 9,5 ng/ml repräsentiert, der dem Patienten mit Frührezidiv zugeordnet werden konnte. In der Erhebung des postoperativen PSA Wertes nach drei Monaten wurde auch dieser einzige Ausreißer in der Gesamtheit der Patienten, sowie auch bei den Patienten mit Rezidiv, diesem Patienten zugeordnet. Interessant hierbei ist, dass der andere Ausreißer mit 7,9 ng/ml im PSA-Nadir in der Gruppe der Gesamtheit der Patienten anschließend bei den rezidivfreien Patienten wieder auftaucht. Dies könnte ein Hinweis sein, dass auch höhere PSA-Werte im Follow-up nicht unbedingt direkt mit einem bioptisch gesicherten Rezidiv assoziiert sind. In der Auswertung der prozentualen PSA-Abfälle liegt ein extremer Ausreißer vor, der als einziger eine prozentuale postoperative Zunahme hatte. Auch dieser extreme Ausreißer konnte dem Patienten mit dem Frührezidiv zugerechnet werden. Interessant hierbei ist, dass der andere Ausreißer bei den PSA-Nadir-Werten mit 7,9 ng/ml, hier nicht wieder auftaucht. Bei Sichtung der Einzeldaten hatte dieser auch einen Abfall um 25% gegenüber des Ausgangswertes. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen der Studie, die deutlich häufiger Rezidive nach HIFU Behandlung ab einem postoperativen PSA-Wert > 8ng/ml beobachteten (104).

In der deutschen Leitlinie wird von einem biochemischen Rezidiv nach Prostatektomie mit kurativer Intention gesprochen, wenn der absolute Wert über 0,2ng/ml ansteigt und durch eine zweite Messung bestätigt wird (2). Der absolute PSA-Wert dient ebenso als Prognoseparameter für den Erfolg der Behandlung des Rezidives. Je niedriger der

---

Ausgangswert ist, desto höher sind die Erfolgschancen. Leitlinienbasierte Grenzwerte für absolute postinterventionelle PSA-Werte nach fokaler HIFU-Therapie der Prostata werden nicht angegeben. Es gibt lediglich eine Konsensusentscheidung eines Delphi-Konsensprojektes mit einem Gremium aus 47 internationalen Experten der fokalen Therapien aus 2017, welches mit einer Übereinkunft von 93% eine Empfehlung für eine fokale Therapie gab, innerhalb der die Active Surveillance angezeigt ist, wenn eine Läsion mittels MRT sichtbar ist und der absolute PSA-Wert unter 10ng/ml beträgt (106). Eine konsensbasierte Aussage bezüglich therapeutischer Strategien bei PSA Leveln zwischen 10-20ng/l sowie für die PSA-Dichte wurden nicht gegeben.

Eine mögliche Erklärung für die Schwierigkeit der Interpretation von postinterventionellen PSA-Werte könnte sein, dass unter fokaler Therapie sowohl Hemiablationen, als auch Teildrüsenablationen der Areale um die Indexläsion zusammengefasst werden. Somit kann das PSA produzierende Restgewebe interindividuell sehr unterschiedlich sein. Dies deckt sich mit der vorher aufgeführten Beobachtung, dass der relative prozentuale PSA Abfall in Einzelfällen deutlich aufschlussreicher bezüglich eines Rezidivs sein kann, wie die einzeln erhobenen absoluten PSA Werte.

Goldstandard im Follow-up der fokalen Therapien bleibt die erneute histologische Untersuchung sechs bis zwölf Monate nach der Ablation. Diese sollte mittels Zielbiopsie im Ablationsgebiet und systematisch im nicht therapierten Gebiet, dem Outfield, erfolgen, möglichst nach vorausgegangener MRT Bildgebung zur möglichen Detektion weiterer potentieller Läsionen (2).

Ab einem Gleason von 6 bzw. einem ISUP Grad 1 wird von einem Rezidiv gesprochen. Die Strategie mit lokalen Rezidiven nach HIFU-Ablation umzugehen, differiert deutlich je nach Studie. Im Studienprotokoll der Mainzer HIFU Patienten war eine erneute Behandlung mittels HIFU bei lokalem Rezidiv im Sinne einer Re-Ablation ausgeschlossen. Nach einem Jahr wurde für fünf der Patienten (17,2%), die zu diesem Zeitpunkt die erste postoperative Biopsie hatten, die Empfehlung für eine radikale Prostatektomie bzw. Radatio ausgesprochen. Zwei dieser Patienten wiesen einen ISUP Grad 2 (Gleason 3+4 = 7a) auf und die anderen drei Patienten einen ISUP Grad 1 (Gleason 3+3= 6). Für die restlichen acht Patienten mit einem Rezidiv nach einem Jahr mit einem ISUP Grad 1 wurde eine Aktive Überwachung (Active Surveillance) ausgesprochen. Die Kriterien für die Aktive Überwachung orientierten sich unter anderem an den Empfehlungen der DETECTIVE-Studie und denen eines Systematic Reviews aus 2022 von *Willemse et al.* (17,107). Diese besagen unter anderem, dass Patienten mit einem Rezidiv bis ISUP Grad 2 in ein Active Surveillance Protokoll eingeschlossen werden können, wenn sie bei einem ISUP Grad 2 maximal drei oder weniger positive Stanzkerne mit einem Krebsbefall unter 50% des Kerns haben. Ab einem ISUP Grad von 3 wurde keine weitere Active Surveillance empfohlen.

Als Konsequenz der hohen Raten an Rezidiven wurde die HIFU-Therapie der Prostata bei lokalisierten Prostatakrebs an der Universitätsmedizin Mainz eingestellt. Nach 29 behandelten Patienten wurde im Oktober 2021 die Phase II Studie vorzeitig eingestellt (108). Ein Teil dieser insgesamt 29 eingeschlossenen Patienten umfasst das Patientenkollektiv dieser Dissertation (24 von 29). Die restlichen fünf Patienten hatten zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studie noch keine 1-Jahres Histologie erhalten bzw. hatten diese abgelehnt. Die insgesamt 14 der 24 Patienten, die sich nach einem Jahr einer Biopsie unterzogen hatten, ein histologisch gesichertes Rezidiv. Fünf dieser Patienten wurde die Empfehlung zur Radatio bzw. radikalen Prostatektomie auf Grund des ausgeprägten Befundes ausgesprochen, sodass eine aktive Überwachung nicht mehr in Frage kam. Nach zwei Jahren konnten bei zwölf Patienten eine Rebiopsie durchgeführt werden. Auch hier zeigten lediglich fünf der zwölf Patienten eine Freiheit von Bösartigkeit in den Stanzbiopsien. Die Verantwortlichen der Studie wiesen vor allem auf einen Patienten hin, der nach einer Hemiablation im März 2020 trotz Aktiver Überwachung und lediglich einer positiven Biopsie nach einem Jahr mit einem GS von 6 und unter 5% Infiltrationsvolumen der Stanze nach einem intermittierenden PSA Sprung schließlich zwei Jahre nach der HIFU-Ablation eine metastasierende Erkrankung aufwies mit auffälligen

---

pelvinen Lymphknoten im mpMRT 2022. Nach sofortiger DaVinci assistierter Prostatektomie mit Lymphknotenausräumung im April 2022 persistierten im PSMA-PET-CT-Scan weitere kanzeröse Beckenknoten, sodass diesem Patienten eine palliative multimodale adjuvante Therapieoption angeboten werden musste. Die Autoren begründen den vorzeitigen Abbruch der HIFU Behandlungsstudie mit erheblichen onkologischen Sicherheitsbedenken. Trotz der sorgfältigen Auswahl des Patientenkollektives kam es zu einer erheblichen Zahl an klinischen Rezidiven und ein Patient entwickelte eine Progredienz hinzu einer metastatischen Erkrankung.

Demgegenüber steht der bemerkenswerte Erhalt der vollen Erektionsfähigkeit bei 69% der Männer vier Jahre nach der Operation sowie eine uneingeschränkte Kontinenz bei 97%. Im selektierten Patientenkollektiv dieser Arbeit traten bei zwei Patienten Nebenwirkungen nach Clavien Dindo Grad 3 auf, die eine erneute Intervention bei subvesikaler Obstruktion nötig machten. Bei etwas mehr als der Hälfte (52,9%) aller Patienten traten lediglich Nebenwirkungen nach Grad 1 auf, die vor allem Hämaturie und vorübergehenden Harndrang mit und ohne Inkontinenz umfassten. Einen statistischen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv konnte nicht gezeigt werden. Die eher niedrige Rate an schwereren Nebenwirkungen (11,8%) im Kollektiv dieser Doktorarbeit sowie in der Gesamtzahl der HIFU-Phase II Studie (14%) unterstreicht den relativ nebenwirkungsärmeren Eingriff im Vergleich zur radikalen Prostatektomie oder Radiatio.

Die Autoren der Mainzer HIFU-Behandlungsstudie schlussfolgern anhand ihrer Ergebnisse, dass die Indexläsionstheorie als Grundlage der fokalen Therapien nicht ausreichen würde. Insbesondere die hohe Rate an Outfield Rezidiven mit 73,33% unterstreicht eher die Theorie der multifokalen Erkrankung (108,109).

Die Interobserver-Variabilität wird als mögliche Limitation bei der Auswahl dieser Patienten für die fokale Therapie genannt. Sowohl auf Seiten der Auswertung der mpMRT-Bilder als auch durch die Art der Probengewinnung mittels mpMRT-Ultraschall-Fusionsbiopsie würden durch Auswerter und Bediener eine deutliche Reduzierung des negativen Vorhersagewertes durch die Interobserver-Variabilität vorkommen. Gestützt wird diese Aussage durch eine Metaanalyse von 48 Studien aus 2017, die eine ausgeprägte Variabilität des negativen Vorhersagewertes innerhalb der unterschiedlichen Studien festgestellt hatten, unter anderem abhängig von unterschiedlicher Krebsprävalenz in den Studienpopulationen (110). Ein Verbesserungsvorschlag der Autoren zur besseren Eingrenzung des Patientenkollektives für eine fokale Therapie war die Ergänzung der Diagnostik mittels zusätzlicher PSMA-PET CT, die sicherer Lymphknoten und Knochenmetastasen detektieren können (108).

Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung des onkologischen Follow-up bei HIFU-Patienten stellt die intraoperative Überwachung von Gewebeveränderungen während der Ablation dar. In einer prospektiven Studie mit 70 Männern wurden durch Messung von rückgestreuten Ultraschallwellen nach dem Durchgang durch das Zielgewebe in Echtzeit die TCM (tissue control monitoring), während der HIFU-Ablation gemessen, um dem Operateur direkte Rückmeldung zu geben. Die Werte und Lage der individuellen Behandlungs-Screenshots wurden mittels einer speziellen Software auf die präoperativen MRT-Bilder übertragen, sodass die TCM Analyse nur auf die Läsion beschränkt war. Es wurde dann ein Score bestimmt zur Quantifizierung der TCM. Ein niedriger TCM-Score im Tumorbereich war mit einer höheren Rate an signifikanten Restkrebs vergesellschaftet. Ein höherer mittlerer TCM-Score zum Zeitpunkt der Ablation hatte zwölf Monate später weniger wahrscheinlich abnormale MRT Befunde (PI-RADS  $\geq 3$ ) und Fälle mit hohem TCM-Scores waren mit einer stärkeren Karzinomzerstörung in der Bildgebung verbunden (111).

### 5.3 Texturanalyse

#### 5.3.1 Allgemeine Diskussion

Die Texturanalyse erfolgte mittels der Software ImageJ bzw. ImageJ2. Der Vorteil ist die freie Verfügbarkeit sowie die Etablierung und Entwicklung als Texturanalyse Software Anfang der

---

frühen 2000er Jahre auf Initiative des National Institute of Health in den USA. Seitdem findet es breite Anwendung in der medizinischen und naturwissenschaftlichen Bildverarbeitung und wird stetig aktualisiert. Auch in anderen Arbeiten wurde ImageJ zur Texturanalyse von MRT-Bildern verwendet. In einer Arbeit wurde die Textur im MRT Bild von Rattengehirnen analysiert, indem die Region, in der anschließend Hirnbiopsien entnommen wurden, mit dem MRT Bild fusioniert wurden. Dies erlaubte einen Vergleich zwischen den Histologischen Ergebnissen und Histogramm basierten Texturparametern (112). In einer anderen Arbeit wurde ImageJ verwendet, um mittels Texturanalyse im MRT der Leber zwischen einem Hepatozellulären Karzinom und einer fokal nodulären Hyperplasie zu unterscheiden (113). Auch in der Texturanalyse von MRT-Bildern der Prostata findet ImageJ Anwendung. *Lu Ma et al.* wandten ImageJ zur Texturanalyse von mpMRT-Bilder der Prostata an, um bei PI-RADS 4 und 5 Läsionen zwischen gutartigen Läsionen und Prostatakrebs zu unterscheiden (114). *Alenzi et al.* quantifizierten mit ImageJ mittels Histogrammanalyse die Tumorheterogenität von Prostatakarzinomen im mpMRT vor einer geplanten Prostatektomie, durch Vergleich der histopathologischen Berichte nach Prostatektomie und der korrelierenden Region im entsprechenden Schnittbild des mpMRT (115).

In „Utility of -T2-weighted MRI texture analysis in assessment of peripheral zone prostate cancer aggressiveness: a single-arm, multicenter study.“ von *Nketiah et al.* wird aufgezeigt, dass die Kombination aus Histogramm basierten Texturparameter in den T2-gewichteten, als auch in der Diffusionswichtung beim scheinbaren Diffusionskoeffizienten (DWI-ADC) eine höhere Prädiktion in der Aggressivität des Prostatakarzinoms haben. Weitere Publikationen verwenden ebenso die Kombination aus Texturparameter der T2W und DWI-ADC zur Prädiktion von Tumoraggressivität der Prostatakarzinome oder zu Diskrimination zwischen gut- und bösartigen Prostatagewebe (114–119).

Verschiedene Faktoren können einen Einfluss auf die Analyse der erhobenen Texturparameter haben. In dieser Arbeit wurden nur Patienten inkludiert, deren Bildgebung an MRT Geräte mit einer Feldstärke von drei Tesla erfolgte. Ebenso wurden nur die MRT Datensätze von Patienten berücksichtigt, deren T2-gewichtete und diffusionsgewichtete Bildgebung in axialer Schnittrichtung mit streng axialer Schnittrichtung zur Prostatalängsachse erfolgte, entsprechend den PI-RADS 2.1 Empfehlungen. Auch soll dies eine optimale Übereinstimmung der Rekonstruktion der ROI des prä- und postoperativen Ablationsgebiets sicherstellen. Bezüglich der diffusionsgewichteten Bildgebung wurden nur MRT-Bilder berücksichtigt, deren b-Werte von 0-1000 s/mm<sup>2</sup> akquiriert wurden. Dies entspricht den Empfehlungen der PI-RADS 2.1 und soll Kurtosis Effekte in der ADC Berechnung bei b-Werte über 1000s/mm<sup>2</sup> vermeiden (PI-RADS2.1).

*Schwier et al.* beschäftigten sich 2019 in einer Studie u.a. mit der Wiederholbarkeit von Texturparametern im multiparametrischen MRT der Prostata. Sie untersuchten mitunter welchen Einfluss die Normalisierung im Sinne einer Vorfilterung von MRT-Bildern auf die Wiederholbarkeit einzelner Texturparameter hatte (119). Texturparameter der T2W schnitten in der Summe eher schlechter in ihrer Wiederholbarkeit ab, wenn vorher eine Normalisierung stattfand. In der DWI erzielten mehrere Texturparameter u.a. *Median* und *Mean* eine höhere Wiederholbarkeit. Die Normalisierung erfolgte mit der Muskelreferenzmethode, bei der der Musculus obturatorius als Referenzstruktur, auf Grund seiner Homogenität, genutzt wurde (120). Die Normalisierung fand allerdings bei einem Patientenkollektiv statt, die immer die exakt gleichen b-Werte in der DWI-ADC hatten. Im Patientenkollektiv dieser Studie unterschieden sich auf Grund der teilweise extern akquirierten präoperativen MRT-Bildern die b-Werte in einigen Fällen zwischen den Patienten und in Einzelfällen zwischen prä- und postoperativer Bildgebung allerdings. Dies würde bei einer Normalisierung des gesamten Bildes zu einer neuen Variable führen, sodass in dieser Arbeit auf eine Vorfilterung verzichtet wurde und die originalen Rohdaten ungefiltert verwendet wurden. Allerdings wurden nur Patienten berücksichtigt deren b-Werten in der DWI-ADC zwischen 0-1000 s/mm<sup>2</sup> lagen. In Anbetracht der aktuellen Studienlage ist dieses Vorgehen als Kompromiss zu werten.

---

Eine der zentralen Herausforderungen im Bereich der MRT-gestützten Texturanalyse der Prostata liegt in der präzisen Definition der Region of Interest (ROI) im MRT. In der vorliegenden Arbeit wurde die ROI manuell als das HIFU-Ablationsgebiet definiert, sowohl prä- als auch postoperativ. Dabei wurden die Planungs- und Anwendungsdaten der HIFU-Ablation mit dem HIFU Focal One, die entsprechenden Operationsberichte sowie radiologische Befunde berücksichtigt. In der Literatur wird dieser Schritt häufig als einer der anspruchsvollsten innerhalb des Radiomics-Workflows beschrieben. So betonten *Yang et al.* in einer Untersuchung zu MRT-basierten Radiomics bei der Evaluation der Strahlentherapie von Prostatakarzinomen die Schwierigkeiten, die mit der genauen Bestimmung der Tumervolumina einhergehen. Sie wiesen darauf hin, dass aufgrund der Komplexität der zugrunde liegenden Faktoren häufig eine manuelle Segmentierung vorgenommen wird, da adäquate automatisierte oder halbautomatisierte Verfahren fehlen oder nicht präzise genug sind (121). Ein wesentlicher Aspekt dabei z.B. ist die notwendige Exklusion von Gewebe der periurethralen Zone, das aufgrund seiner hohen Gefäßdichte im MRT schwer zu differenzieren ist. Dieser Gesichtspunkt wurde auch in dieser Doktorarbeit bei der Definition des HIFU-Ablationsgebiets berücksichtigt. Eine weitere Komplexität besteht in der segmentalen Anordnung von Volumina durch die mpMRT Untersuchung. In einem Teil der Radiomics Studien zu Prostatakarzinom und MRT Bildgebung wurde teilweise nur ein MRT Schnitt zur Identifizierung der ROI und anschließenden Texturanalyse genutzt. In dieser Arbeit wurden alle Schnitte bei der Analyse der gesamten Prostata berücksichtigt, die intrakapsuläres prostatitisches Gewebe beinhalten. Auch bei der Definierung der ROI wurden möglichst alle Schnittbilder miteinbezogen, die dem prä- bzw. postoperativen HIFU-Ablationsgebiet in segmentaler Anordnung entsprachen. Diese Berücksichtigung der segmentalen Anordnung bei texturanalytischen Fragestellungen mit Bezug auf Volumina wird als Stärke dieser Arbeit gewertet. Der Ansatz einer Evaluation der gesamten Prostata, neben einer tumorsuspekten Läsion oder wie in dieser Arbeit einem Ablationsgebietes, mit peripherer und zentralerer Zone wurde auch in anderen Arbeiten angewendet. *Daniel et al.* untersuchten den Einfluss von Androgenentzugstherapie auf die Texturanalyse des MRT in der T2W und der DWI (96). Wie auch in der vorliegenden Arbeit wurde bei *Daniel et al.* eine Texturanalyse der gesamten Prostata durchgeführt. Im Unterschied dazu erfolgte jedoch bei *Daniel et al.* eine zusätzliche weitere Unterteilung in periphere und zentrale Drüse im Rahmen einer zusätzlichen Messreihe.

*Dinis Fernandes et al.* dagegen analysierten in ihrer Arbeit aus 2018 über die Biochemische Rezidivvorhersage nach Strahlentherapie bei Prostatakrebs mit T2W-Magnetresonanztomographie-Radiomics, die Textur der gesamten Prostata ohne weitere Differenzierung in die Zonen (122). Somit scheint auch dieser Ansatz bereits vorher erprobt worden zu sein.

Ein Ziel dieser Arbeit war es unter anderem, zu prüfen, ob sich auch bei der weniger aufwändigen Analyse der gesamten Prostata signifikante Unterschiede ableiten lassen. Aus diesem Grund wurde bewusst auf eine weitere Differenzierung in periphere und zentrale Zone verzichtet. Diese Entscheidung stellt eine mögliche Limitation dar, da die Textur beider Zonen aufgrund ihrer unterschiedlichen bildmorphologischen Eigenschaften variieren kann. Dennoch wurde dieser Kompromiss im Hinblick auf das Ziel der Komplexitätsreduktion der Analyse der prä- und postoperativen Prostata akzeptiert.

Eine weitere Herausforderung besteht in der präzisen Zuordnung histopathologischer Befunde zu den korrespondierenden Schnittbildern im MRT. Eine Studie aus dem Jahr 2013, die die Korrelation zwischen mpMRT und der Histopathologie nach Prostatektomie bei Prostatakarzinomen untersuchte, verfolgte eine vergleichbare Methodik wie diese Doktorarbeit. Dabei wurden sowohl die histopathologischen Befunde als auch die MRT-Schnittbilder in basale, mittlere und apikale Abschnitte unterteilt (123). In beiden Arbeiten wurde für jeden Patienten das optimale Verhältnis zwischen der Anzahl der Bildschnitte und den entsprechenden Abschnitten ermittelt. In der vorliegenden Arbeit basierte diese Zuordnung auf den Ergebnissen der Stanzbiopsien vor und nach der HIFU-Ablation, während

---

*Isebaert et al.* die histopathologischen Schnitte eines Prostatektomiepräparats verwendeten (123).

Der Ansatz dieser Arbeit, das gesamte Operationsgebiet als ROI bei fokaler HIFU-Ablation zu definieren, anstatt lediglich einzelne malignomsuspekte Läsionen oder gesundes Gewebe als Referenz heranzuziehen und anschließend mit den histologischen Ergebnissen zu vergleichen, scheint neuartig zu sein. Nach bestem Wissen und Gewissen konnten bislang keine weiteren Studien identifiziert werden, die diesen Ansatz verfolgen.

### 5.3.2 Veränderungen der Textur durch die HIFU-Therapie

Zunächst zeigen sich in der T2W in fast allen Texturparametern bis auf *Std.Dev* und *Max.* in der ROI Analyse signifikante Veränderungen. Dies war zu erwarten, da durch die HIFU-Ablation nicht nur Volumen reduziert wird, sondern auch die Gewebestruktur verändert wird. Neben einem potentiellen Rezidiv umfassen Fibrosen, Nekrosen sowie lokale akute und chronische Inflammationen mögliche histopathologische Veränderungen, die nach einer HIFU-Ablation auftreten. *Collins et al.* beschrieben in ihrer Arbeit histopathologische Befunde nach der HIFU-Behandlung, die von Veränderungen, welche von ausgedehnter koagulativer Stromaneekrose infolge thermischer Verletzungen bis hin zu atrophischen Veränderungen des gutartigen Prostatagewebes reichten (124).

Die Richtung der Veränderung der Texturparameter beschreiben für jeden einzelnen Parameter in der Gesamtheit der Patienten eine konstante Stabilität. Die ermittelten Mediane für *Area*, *Mean*, *Modal*, *Min.*, *Int.Density* und *Median* nach HIFU-Therapie waren stets niedriger als vor der Therapie. Im Gegensatz hierzu waren die Werte *Parameter Std.Dev.*, *Max.*, *Skewness* und *Kurtosis* nach der HIFU-Therapie durchgehend höher, als vor der Therapie.

*Area* beschreibt die absolute Anzahl an Pixel im Bild. Die beschriebene postoperative Wertabnahme in allen Gruppen ist durch die Intervention mittels HIFU mit Schrumpfung der Prostata zu erklären.

Die Texturparameter *Mean* und *Median* beschreiben in der T2W, sowie in der DWI-ADC in den statistisch signifikanten Gruppen ubiquitär einen Abfall der Werte. *Mean* und *Median* in der T2W in der Histogramm Analyse repräsentieren unter anderem den Wassergehalt der Zellen in der Prostata. Je mehr Wasser im Gewebe ist desto höher sind die T2W Werte (125,126). Durch die HIFU Intervention wird vitales Gewebe in fibrotisches Gewebe umgewandelt, welches einen erniedrigten Wassergehalt hat. Dadurch kommt es zu einem Abfall der T2W Werte, die sich in reduzierten *Mean* und *Median* in der T2W widerspiegeln. Darüber hinaus sorgen Prostatakrebszellen durch Umbau der Drüsenarchitektur und teilweisen Verlust der Sekretionsfähigkeit auch für einen Wasserverlust (125). Somit können residuale Prostatakrebszellen und HIFU Intervention jeweils für einen Abfall von *Mean* und *Median* in der T2W verantwortlich sein.

Texturparameter die Heterogenität des Gewebes quantifizieren können sind *Std.Dev*, *Skewness* und *Kurtosis*. Nach der HIFU-Therapie sind diese in den statistisch signifikanten Subgruppen höher als davor. Vor allem *Std.Dev* präsentiert sich in der Analyse der gesamten Prostata in allen Subgruppen mit deutlich höheren Werte, was unter anderem auch auf die Art der Erhebung zurückzuführen ist. Die Analyse der gesamten Prostata umfasst sowohl therapiertes als auch nicht therapiertes Gewebe. Allerdings zeigen sich auch bei der ROI, die postoperativ postinterventionelles Gewebe umfasst, höhere Werte für *Skewness* und *Kurtosis*. Eine Annahme vor der Auswertung war, dass HIFU-Therapiertes Gewebe sich eher homogener darstellt aufgrund von gleichmäßiger Vernarbung und fibrotischem Umbau. Die Ergebnisse dieser Analyse widersprechen dieser Annahme. Ein möglicher Erklärungsansatz für die scheinbar größere postoperative Gewebsheterogenität liefert die Arbeit von *Van Leenders et al.*, die beschreibt, dass typische histopathologische Zeichen der Nekrose nicht durchgängig im gesamten Behandlungsareal zu finden sind (127). Insbesondere die ventrale,

---

laterale und dorsale Flanke des Behandlungsareals wiesen Reste von vitalen Drüsenzellen auf.

### 5.3.3 Vergleich Rezidivfrei vs. Rezidiv

Rezidivfreie Patienten zeigen größere absolute *Area* Werte, vor allem in der ROI, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass ein größeres HIFU-Ablationsgebiet mit mehr Ablationsfläche und somit weniger potentiell Gewebe für ein Rezidiv einhergeht. Dies deckt sich mit Ergebnissen, die eine größere Freiheit von Rezidiven nach HIFU Therapie mit ausgeprägter und besserer Gewebsdestruktion beobachteten (111).

Patienten mit Rezidiv wiesen einen niedrigeren Abfall der Werte von *Int. Density* in der T2W und DWI-ADC Analyse der ROI auf. Dieser Parameter gibt die Dichte der verteilten Grauwerte an. Die HIFU Intervention generell scheint eine Reduzierung der Dichte der Grauwerte vorzunehmen. Patienten mit Restkarzinom bzw. Rezidiv scheinen in der ROI eine höhere Dichte der verteilten Grauwerte zu haben.

Ein reduzierter oder niedrigerer Wassergehalt in den Drüsenzellen sorgt für reduzierte T2W Werte. Im direkten Vergleich der präoperativen T2W Werte der rezidivfreien Patienten gegenüber den Patienten mit Rezidiv für *Mean* in der ROI (74,6 vs. 64,5) und der gesamten Prostata (72,4 vs. 64,9) sowie der postoperativen T2W Werte für *Mean* für ROI (51,4 vs. 48,5) und für die gesamte Prostata (56,6 vs. 59,1) ergibt bis auf eine Ausnahme, dass die Patienten mit Rezidiv durchgehend niedrigere Werte aufweisen. Für *Median* ergibt sich die gleiche Tendenz präoperativ für ROI (70,5 vs. 60) und die gesamte Prostata (67 vs. 62) und postoperativ für ROI (47 vs. 43) und die gesamte Prostata (52 vs. 54). Dies könnte für einen im Durchschnitt niedrigeren Wassergehalt und somit auch möglicherweise höheren Gehalt an Tumorzellen bei diesen Patienten sprechen (125). Sowohl in PI-RADS 2.1 als auch im neuen Bewertungsansätzen PI-FAB spricht eine lokale Reduzierung der Signalintensität in der T2W für Malignitätssuspekte Befunde (34,88).

Demgegenüber weisen die Patienten ohne Rezidiv einen stärkeren prozentualen Abfall der T2W Werte für *Mean* (in der ROI 31% vs. 24,8% und in der gesamten Prostata 21,8% vs. 9%) auf. Ein Erklärungsansatz hierfür wäre, dass bei den Patienten ohne Rezidiv eine gleichmäßigere und bessere Ablation erfolgt ist, was zu nachhaltigeren fibrotischen Umbau und somit größerem Wasserverlust des Gewebes geführt hat. Dies würde vor allem den stärkeren Abfall bei der Analyse der gesamten Prostata erklären. Auf Grund dieser Schwierigkeit in der Interpretation der Signalreduktion in der T2W, die nur schwer zwischen Fibrose und lokalem Rezidiv im ehemaligen Behandlungsareal unterscheidet, wurde im neuartigen PI-FAB System die Rolle der DCE im Vergleich zum PI-RADS2.1 Scoring wieder enorm hervorgehoben mit bisher guten Ergebnissen. Meist wurde für HIFU Patienten für das postinterventionelle MRT PI-RADS 2.0 zur Interpretation herangezogen (78,108,128). Vorangegangene Studien hatten hierzu teilweise widersprüchliche Aussagen bezüglich der DCE und der diagnostischen Leistung in der Detektion von Rezidiven nach HIFU getätigt (84,85).

*Kurtosis* und *Skewness* beschrieben in der T2W für Patienten mit Rezidiv prä- und postoperativ höhere Werte (0,6 vs. 1,2 Prä- vs. Post- HIFU für *Skewness* und 0,2 vs. 1,7 für *Kurtosis*), als bei Patienten ohne Rezidiv (0,4 vs. 0,8 für *Skewness* und -0,5 vs. 0,3 für *Kurtosis*). Ebenso erwähnenswert ist die aufgeprägte relative Wertzunahme von *Kurtosis* von 750% bei Patienten mit Rezidiv im Vergleich zu Patienten ohne Rezidiv mit nur 160%. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür ist, dass bei den Patienten mit Rezidiv die Tumordestruktion durch die HIFU-Ablation unvollständig war, sodass die Heterogenität des Gewebes, zusätzlich zur postoperativen Fibrose, noch mehr zugenommen hat. Der gleichmäßige Grad der Gewebszerstörung scheint in der HIFU-Therapie der maßgebliche Faktor für ein gutes onkologisches Outcome zu sein. Die Hypothese der zugenommenen Gewebsheterogenität bei unvollständiger Ablation bei Patienten mit Rezidiv, deckt sich mit den

Beobachtungen, die beim Monitoring des intraoperativen Grades der Gewebszerstörung erhoben wurden (111).

Özer *et al.* beobachteten in einer Studie aus 2023, die mit Hilfe von Texturanalyse klinisch signifikante Karzinome der peripheren Zone von gutartigem Gewebe differenzierten, dass Patienten mit einem klinisch signifikantem Prostatakarzinom in der T2W höhere Werte für *Mean* und *Median* aufwiesen und niedrigere Werte für *Skewness* und *Kurtosis* im Vergleich zu gutartigem Gewebe (129). Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Doktorarbeit, die die gleichen Beobachtungen bei Patienten mit Rezidiv ergaben.

Als weiterer Erklärungsansatz für die einheitlich höheren Werte für *Kurtosis* und *Skewness* sowie die erniedrigten Werte für *Mean* und *Median* in der T2W, die bereits präoperativ bei Patienten mit Rezidiv auffallen, sind die Auswahl von tendenziell ungeeigneten Patienten für die HIFU-Therapie in der Gruppe der Patienten mit Rezidiv.

Die besten Ergebnisse im Vergleich zwischen Patienten ohne und mit Rezidiv erzielten die Analysen in der T2W des HIFU-Ablationsgebietes (ROI). Bis auf *Std.Dev.* und *Max.* zeigten alle Texturanalyse signifikante Unterschiede zwischen prä- und postoperativer Analyse.

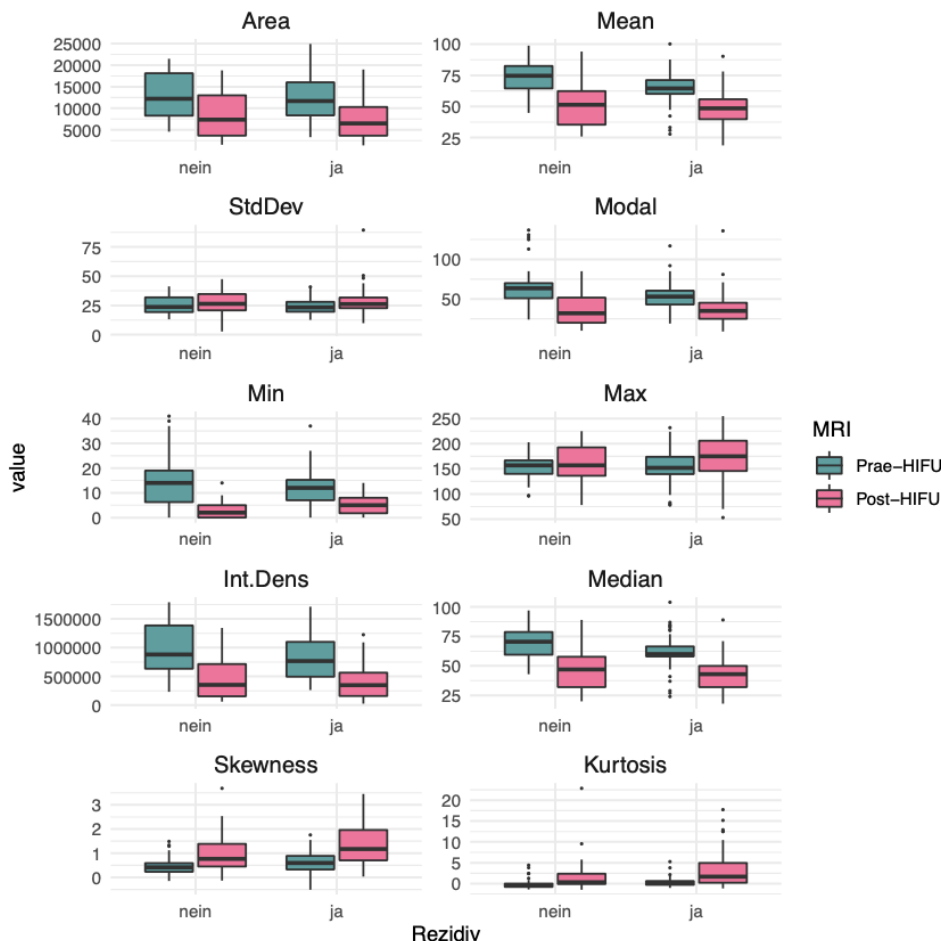


Abbildung 76: T2W ROI Boxplot Prä- vs. Postoperativ im Vergleich Patienten ohne (nein) vs. mit (ja) Rezidiv

Für die Texturanalyse in der DWI-ADC konnten lediglich die Parameter *Area*, *Min.*, *Int. Density* für die ROI und für die gesamte Prostata *Min.* zwischen den Patientengruppen ohne und mit

---

Rezidiv verglichen werden. Generell zeigen die Patienten mit Rezidiv niedrigere Werte, sowohl prä- als auch postoperativ. Dies gilt auch, bis auf *DWI-ADC\_ROI\_Min.*, für die prozentuale Abnahme, die bei den Patienten ohne Rezidiv jeweils deutlicher ausgeprägt ist.

#### 5.3.4 Rangkorrelation der postoperativen Texturparameter und des Gleason Scores

Mithilfe der Spearman Rangkorrelation konnte für die Texturparameter der T2W der Gesamten Prostata für *Mean* (spearman\_rho: 0;203), *Max.* spearman\_rho: 0.176), und Median (spearman\_rho: 0.198) sowie für DWI-ADC der ROI für *Min.* spearman\_rho: 0.243) eine statistisch signifikante positive Korrelation ( $p < 0,05$ ) mit dem Gleason Score nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stimmen nicht mit den Ergebnissen anderer Studien überein, die sich allerdings mit Prostatakarzinomen in nicht therapierten Gewebe befasst hatten. *Chen et al.* beschrieben 2024 in einer Studie mit Histogramm Analyse, dass die Parameter *Mean*, *Median* in der der T2W sowie vor allem DWI-ADC *Min.* negativ mit dem ISUP und dem pathologischen Stadium korrelieren würden (125). Mögliche Quellen für die anderen Ergebnisse dieser Doktorarbeit ist die Art der Analyse. Die Texturparameter in der T2W mit statistisch signifikanter Korrelation wurden in der Analyse für die gesamte Prostata erhoben. Das Gebiet der gesamten Prostata umfasst postoperativ sowohl abladiertes, als auch nicht abladiertes Gewebe. Die Fibrose des abladierten Gewebes kann durch ihre lineare Signalveränderungen als beeinflussender Faktor bei dieser Analyse gewertet werden. Weitere Veränderungen im abladierten Gewebe, wie flüssigkeitsgefüllte Hohlräume oder BPH-Knoten im nicht therapierten Gewebe könnten als weitere mögliche Einflussquellen angesehen werden (77,78).

In mehreren Arbeiten zur Bewertung der Aggressivität von Prostatakarzinomen wurde vor allem der Median DWI-ADC hervorgehoben, der negativ mit dem Gleason Score korreliert (72,94,125). Dies konnte auf Grund von fehlender statistischer Signifikanz nicht reproduziert werden. Allerdings gilt auch dies wieder nur für die Texturanalyse von naivem Prostatagewebe im MRT.

#### 5.3.5 Limitationen

Diese Arbeit ist nicht frei von Einschränkungen. Erstens konnten die Haralick-Parameter auf Grund einer technischen Limitation von ImageJ2 nicht für die Analysen verwenden. Diese Parameter sind zwar etabliert (62,73,78), können jedoch nur aus einer quadratischen ROI bei ImageJ2 berechnet werden. In dieser Arbeit allerdings lag der Fokus auf einem aufwändig manuell definierten Gebiet. Diese Limitation war zwingend erforderlich, um die Messungen genau im Behandlungsbereich durchzuführen, die eine Zielsetzung dieser Arbeit war. Dies war nötig um Proof-of-Principle-Analysen durchführen zu können.

Zweitens wurde ein heterogenes Set von MRT-Aufnahmen verwendet. Die meisten MRT-Auswertungen wurden in der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt, einige jedoch in einer ambulanten Umgebung. Dennoch wurde ein strenges Qualitätsscreening durchgeführt. Patienten wurden vor allem auf Grund von Mängeln in den DWI-Sequenzen, Aufnahmen an 1,5 Tesla Geräten sowie unterschiedlichen anatomischen Anschnitten nicht berücksichtigt. Die geringere statistische Signifikanz bei der Analyse der DWI-ADC Bildern ist wahrscheinlich auf die Unterschiede der B-Werten bei den extern erhobenen MRT-Bildern zurückzuführen.

Drittens war die Patientenzahl klein. Diese Limitation ist vor allem auf die heterogenen MRT-Aufnahmen zurückzuführen, mit den entsprechend schon aufgeführten Mängeln sowie teilweise fehlende Lost-to Follow up Daten. Für einen Proof-of-Principle-Ansatz und zur Hypothesengenerierung erschien die Patientenzahl ausreichend.

---

Viertens erfolgte die Texturanalyse zonenübergreifend ohne Unterscheidung in die periphere und zentrale Zone. In anderen Arbeiten wurde eine ähnliche Methodik zur Analyse der gesamten Prostata verwendet mit adäquaten Ergebnissen (122). Ziel dieser Arbeit war vor allem eine Evaluation des gesamten OP-Gebietes, sodass die zonalen Unterschiede nicht separat analysiert wurden. Hierdurch kann es durch die unterschiedlichen Gewebeeigenschaften der Zonen, vor allem in der Analyse der gesamten Prostata, zur Beeinflussung der Texturparameter zu größerer Heterogenität kommen.

Fünftens betrug bei allen MRT-Schnitten die Schichtdicke 3mm. Für die Zuordnung der Befunde der Prostatastanzbiopsien sowie die zonale Zuordnung in Basis, Mitte und Apex können dadurch anatomische Differenzen in der Zuordnung entstehen. Die Definition des HIFU-Areals ist eine möglichst exakte Annäherung einer asymmetrischen Schrumpfung eines dreidimensionalen Objektes im zweidimensionalen Schnittbild des MRT. Die Schichtdicke sowie interindividuelle Gegebenheiten wie die Darmfüllung, können hierbei als Störfaktoren negativ die Rekonstruktion des OP-Gebietes beeinflussen.

Sechstens erwies sich die Analyse der HIFU-Ablationsgebiete als sehr aufwendig und zeitintensiv. Die Rekonstruktion aus den OP-Berichten und die Übertragung aus dem ermittelten OP-Gebiet der präoperativen MRT-Bilder auf die postoperativen MRT-Bilder mit der weiteren Anpassung ist hierbei vor allem der limitierende Faktor. Eine unkomplizierte und regelhafte Anwendung im klinischen Alltag erscheint daher unwahrscheinlich.

## 6 Zusammenfassung

Eine Zielsetzung dieser Arbeit bestand in der Beschreibung der Veränderungen der Textur im MRT durch die fokale HIFU-Therapie. Signifikante Veränderungen der einzelnen Texturparameter konnten vor allem in der T2W, aber auch vereinzelt in der DWI-ADC, sowohl für das HIFU-Ablationsgebiet als auch die gesamte Prostata nachgewiesen werden.

Es ist bekannt, dass die HIFU-Therapie eine biochemische Rezidivfreiheit von 58–88 % erreicht, was die Indikationsstellung im Vergleich zu Standardverfahren wie radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie einschränkt (130). Allerdings fehlt bisher eine validierte Definition für ein biochemisches Rezidiv, was mit den unterschiedlichen Behandlungsvolumina bei fokaler Therapie zusammenhängen könnte (131). Die MRT-Diagnostik zeigt eine Überlegenheit gegenüber der PSA-Bestimmung bei der Detektion eines Prostatakrebsrezidivs nach HIFU-Therapie (132). *Lee et al.* untersuchten Veränderungen radiomischer Merkmale bei Prostatakrebspatienten, die eine dosisangepasste Strahlentherapie oder hochdosierte Brachytherapie erhielten, und schlussfolgern, dass radiomische Parameter zukünftig als Biomarker für ein Rezidiv genutzt werden könnten (95). Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen diese Hypothese auch für die fokale Therapie mit HIFU. In den klinischen Parametern wie der PSA-Wert gestützten Nachsorge konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten ohne und mit Rezidiv detektiert werden, während einige Texturparameter statistisch signifikante Unterschiede aufwiesen. Allerdings bleibt zu erwähnen, dass im Einzelfall eine extreme PSA-Dynamik im Sinne eines raschen prozentualen Anstieges weiterhin ein Warnzeichen für ein frühes Rezidiv ist (108).

In der Unterscheidung zwischen Patienten ohne und mit Rezidiv zeigten insbesondere diejenigen Parameter, die die Heterogenität in der T2-Wichtung ausdrücken, Potenzial für die Erkennung eines Rezidives bzw. für ein mögliches fehlerhaftes präoperatives Screening. In der postoperativen Differenzierung zwischen rezidivfreien Ablationsgebiet mit Fibrose, Vernarbung und anderen „normalen“ Veränderungen nach HIFU-Therapie und Gewebe mit Rezidiv erwiesen sich Texturparameter, die den Wassergehalt des Gewebes mit abbilden als potentiell eher unzuverlässig in der Differenzierung zwischen Rezidiv und Fibrose. So hatten Patienten mit Rezidiv im Schnitt niedrigere Werte, allerdings fiel bei rezidivfreien Patienten

---

eine höhere prozentuale Abnahme auf. Zur besseren Differenzierung scheint im postoperativen MRT die zusätzliche Bewertung der DCE, wie sie im neuartigen PI-FAB Score vorgeschlagen wird, sinnvoll zu sein (88,89). Möglicherweise lassen sich auch hieraus weitere nützliche Informationen mittels Texturanalyse generieren.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse aus der Analyse von Texturparametern der DWI-ADC, die gemäß der aktuellen Studienlage insbesondere bei der Einschätzung der Aggressivität des Prostatakarzinoms in nicht therapiertem Prostatagewebe relevant sind, konnten größtenteils aufgrund fehlender statistischer Signifikanz nicht reproduziert werden. Diese Diskrepanz wird primär auf die teilweise Verwendung ambulant akquirierter MRT-Bilder zurückgeführt, trotz Einhaltung gewisser Grundvoraussetzungen wie ein 3 Tesla MRT sowie b-Werte von 0-1000 s/mm<sup>2</sup>. Zukünftige Studien zur Evaluation der Texturparameter in der DWI sollten idealerweise unter Nutzung eines konsistenten Protokolls und identischer Gerätekonfigurationen durchgeführt werden. Im Gegensatz dazu scheinen die erhobenen Parameter in der T2-gewichteten Bildgebung robust und zuverlässiger reproduzierbar zu sein. Ebenso werden ggf. abführende Maßnahmen vor Anwendung des mpMRT Bildes empfohlen. Dies sollte mit in ein Protokoll aufgenommen werden, sodass eine gefüllte Rektumampulle keine Beeinflussung durch Kompression auf die zu evaluierende Prostata ausübt.

Auffällig ist die hohe Rate an Rezidiven in der Studienpopulation, die schlussendlich zum Einstellen der HIFU-Therapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom an der Universitätsmedizin Mainz geführt hat (108). Die Ergebnisse, der in dieser Arbeit durchgeführten Texturanalyse unterstützen die Hypothese, dass eine unzureichende Auswahl geeigneter Patienten sowie eine teilweise unvollständige Ablation des Prostatakarzinoms mögliche Ursachen für die beobachtete hohe Rate an Therapieversagen darstellen. Eine verbesserte präoperative Diagnostik, beispielsweise durch den Einsatz von PSMA-PET CT oder ein optimiertes intraoperatives Monitoring, wie etwa durch die Überwachung der Gewebeerstörung, könnten potenzielle Ansätze zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse darstellen (108,111). Ebenso gibt es Hinweise, dass einzelne Texturparameter, die vor allem die Gewebsheterogenität abbilden, bereits präoperativ ungeeignete Patienten identifizieren und exkludieren könnten.

Abschließend bleibt zu erwähnen, dass es sich nach jetzigem Kenntnisstand bei bestem Gewissen bei der vorliegenden Arbeit, um die Erste dieser Art handelt, die Merkmale aus der MRT Textur und insbesondere aus einem konkret definierten Ablationsgebiet sowohl prä- als auch postoperativ bei Patienten mit Prostatakarzinom untersucht, die mit fokaler Therapie mittels HIFU behandelt wurden. Die Hypothese, dass die HIFU-Therapie Merkmale verändern könnte, wurde bestätigt. Darüber hinaus ergab die Analyse, dass einige Texturparameter ein vielversprechender Ansatz für weitere Untersuchungen sein könnten, um die frühzeitige Erkennung eines Therapieversagens zu verbessern oder ggf. im präoperativen Screening Patienten frühzeitig von einer HIFU-Ablation auszuschließen.

---

## 7 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Institut (RKI): Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID). Krebs in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [Internet]. 2017 [cited 2022 Apr 25]. Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf;jsessionid=2D683039ACA62A200E12E33B5600D894.internet061?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=2D683039ACA62A200E12E33B5600D894.internet061?__blob=publicationFile)
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKA. S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 25]. Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>
3. Whittemore AS, Lele C, Friedman GD, Stamey T, Vogelmann JH, Orentreich N. Prostate-specific antigen as predictor of prostate cancer in black men and white men. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Mar 1;87(5):354–60.
4. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int.* 2003 Jun;91(9):789–94.
5. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer.* 2003 Apr 15;97(8):1894–903.
6. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology.* 2002 Jul;60(1):78–83.
7. Dennis LK, Dawson D v. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology.* 2002 Jan;13(1):72–9.
8. Perletti G, Monti E, Magri V, Cai T, Cleves A, Trinchieri A, et al. The association between prostatitis and prostate cancer. Systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl.* 2017 Dec 31;89(4):259–65.
9. Wirth M, Fröhner M. Prostatakarzinom: Epidemiologie, Ätiologie, Prävention und Früherkennung/Screening. In: *Die Urologie Deutschland*, Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 2–3.
10. Renate Lüllmann-Rauch. Taschenlehrbuch Histologie. 5. Auflage. Kiel: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart; 2015. 531–534 p.
11. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018 Sep 5;362:k3519.
12. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014 Dec 6;384(9959):2027–35.
13. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;76(1):43–51.
14. Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Stranne J, et al. The excess burden of side-effects from treatment in men allocated to screening for prostate cancer.

- 
- The Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur J Cancer*. 2011 Mar;47(4):545–53.
15. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Prostate cancer screening with a PSA test: IQWiG Reports – Commission No. S19-01. No. S19-01. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2020.
  16. Hübner A, Bußhoff I, Lakes J, Al-Monajjed R, Radtke JP, Albers P. Früherkennung beim Prostatakarzinom – individualisiert, risikoadaptiert und erfolgreich. *Die Urologie*. 2025 Jan 28;64(1):14–23.
  17. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PPM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol*. 2019 Dec;76(6):790–813.
  18. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35–49.
  19. N. Mottet (Chair), P. Cornford (Vice-chair), R.C.N. van den Bergh, E. Briers, D. Eberli, G. De Meerleer, et al. [uroweb.org/guidelines](https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-03-27-131655_pdv.pdf). 2023 [cited 2023 May 8]. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer- Limited Update March 2023. Available from: [https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023\\_2023-03-27-131655\\_pdv.pdf](https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-03-27-131655_pdv.pdf)
  20. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244–52.
  21. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - An ISUP consensus on contemporary grading. *APMIS*. 2016 Jun;124(6):433–5.
  22. D’Amico A v, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969–74.
  23. D’Amico A v, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2185–8.
  24. Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, de la Rosette J, de Reijke T, Eggener S, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*. 2012 Oct;110(7):942–8.
  25. Correas JM, Halpern EJ, Barr RG, Ghai S, Walz J, Bodard S, et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol*. 2021 Mar;39(3):661–76.
  26. Lughezzani G, Saita A, Lazzeri M, Paciotti M, Maffei D, Lista G, et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Micro-ultrasound and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(3):329–32.
  27. Cornud F, Lefevre A, Flam T, Dumonceau O, Galiano M, Soyer P, et al. MRI-directed high-frequency (29MhZ) TRUS-guided biopsies: initial results of a single-center study. *Eur Radiol*. 2020 Sep;30(9):4838–46.

- 
28. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013 Jul;23(7):2019–29.
  29. Borofsky S, George AK, Gaur S, Bernardo M, Greer MD, Mertan F v, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*. 2018;286(1):186–95.
  30. Johnson DC, Raman SS, Mirak SA, Kwan L, Bajgiran AM, Hsu W, et al. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol*. 2019;75(5):712–20.
  31. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):340–51.
  32. Attenberger U RMWF. MR- und PET-Bildgebung der Prostata. Attenberger U, Ritter M, Wenz F, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. 2–11 p.
  33. Franiel T. PI-RADS-Klassifikation. *Urologisch - Nachrichten der Deutschen Gesellschaft für Urologie eV*. 2015 Jul;1–2.
  34. Barkovich EJ, Shankar PR, Westphalen AC. A Systematic Review of the Existing Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSV2) Literature and Subset Meta-Analysis of PI-RADSV2 Categories Stratified by Gleason Scores. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212(4):847–54.
  35. Schoots IG, Nieboer D, Giganti F, Moore CM, Bangma CH, Roobol MJ. Is magnetic resonance imaging-targeted biopsy a useful addition to systematic confirmatory biopsy in men on active surveillance for low-risk prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2018;122(6):946–58.
  36. Kato T, Sugimoto M. Quality of life in active surveillance for early prostate cancer. *International Journal of Urology*. 2020 Apr 6;27(4):296–306.
  37. McIntosh M, Opozda MJ, O'Callaghan M, Vincent AD, Galvão DA, Short CE. Why do men with prostate cancer discontinue active surveillance for definitive treatment? A mixed methods investigation. *Psychooncology*. 2022 Aug 18;31(8):1420–30.
  38. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 5;364(18):1708–17.
  39. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1977–84.
  40. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samarasinghe H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*. 2016;388(10049):1057–66.
  41. Barocas DA, Mitchell R, Chang SS, Cookson MS. Impact of surgeon and hospital volume on outcomes of radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 28(3):243–50.
  42. Wilt TJ, Shamliyan TA, Taylor BC, MacDonald R, Kane RL. Association between hospital and surgeon radical prostatectomy volume and patient outcomes: a systematic review. *J Urol*. 2008 Sep;180(3):820–8; discussion 828-9.

- 
43. M. Burchardt JF. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). 2022 [cited 2022 Aug 4]. p. 7–8 F A Q ' s zum Erhebungsbogen Uroonkologische Zentren der Deutschen Krebsgesellschaft. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html>
  44. Haglind E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*. 2015;68(2):216–25.
  45. Ahmed HU. The index lesion and the origin of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009 Oct 22;361(17):1704–6.
  46. Azzouzi AR, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclauss F, van der Poel HG, et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2017 Feb;18(2):181–91.
  47. Tumorregister München [Internet]. [cited 2023 Feb 2]. Kleines Glossar zur Krebsepidemiologie. Available from: <https://www.tumorregister-muenchen.de/glossary.php>
  48. Chin JL, Al-Zahrani AA, Aufran-Gomez AM, Williams AK, Bauman G. Extended followup oncologic outcome of randomized trial between cryoablation and external beam therapy for locally advanced prostate cancer (T2c-T3b). *J Urol*. 2012 Oct;188(4):1170–5.
  49. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MDF, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015 Jul;19(49):1–490.
  50. Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ, Miller AE. A NEW METHOD FOR THE GENERATION AND USE OF FOCUSED ULTRASOUND IN EXPERIMENTAL BIOLOGY. *J Gen Physiol*. 1942 Nov 20;26(2):179–93.
  51. FRY FJ. Precision high intensity focusing ultrasonic machines for surgery. *Am J Phys Med*. 1958 Jun;37(3):152–6.
  52. Gardner TA, Koch MO. Prostate cancer therapy with high-intensity focused ultrasound. *Clin Genitourin Cancer*. 2005 Dec;4(3):187–92.
  53. @Registry-HIFU-Anwendungsbeobachtung [Internet]. [cited 2023 Feb 2]. Available from: [https://forgadb.eu/hifu/miq\\_base\\_2.2/CC\\_base\\_env/CC\\_login.php?PR=miq\\_hifu](https://forgadb.eu/hifu/miq_base_2.2/CC_base_env/CC_login.php?PR=miq_hifu)
  54. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, et al. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology*. 2008 Dec;72(6):1329–33; discussion 1333-4.
  55. Wirth M, Fröhner M, Baumann M, Hölscher T. Prostatakarcinom: kurative Therapie. In: *Die Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1–31.
  56. Rosenhammer B, Ganzer R, Zeman F, Näger T, Fritsche HM, Blana A, et al. Oncological long-term outcome of whole gland HIFU and open radical prostatectomy: a comparative analysis. *World J Urol*. 2019 Oct;37(10):2073–80.
  57. Bründl J, Osberghaus V, Zeman F, Breyer J, Ganzer R, Blana A, et al. Oncological Long-term Outcome After Whole-gland High-intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer-21-yr Follow-up. *Eur Urol Focus*. 2022 Jan;8(1):134–40.
  58. Lei Y, Zanker P, Yildiz S, Hancke K, Seidl D, Koch O, et al. Non-Whole-Gland High-Intensity Focused Ultrasound vs Whole-Gland High-Intensity Focused Ultrasound for

- 
- Management of Localized Prostate Cancer: 1-Year Oncological and Functional Outcomes. *J Endourol.* 2019;33(2):100–6.
59. Golan R, Bernstein AN, McClure TD, Sedrakyan A, Patel NA, Parekh DJ, et al. Partial Gland Treatment of Prostate Cancer Using High-Intensity Focused Ultrasound in the Primary and Salvage Settings: A Systematic Review. *J Urol.* 2017;198(5):1000–9.
  60. Ziglioli F, Baciarello M, Maspero G, Bellini V, Bocchialini T, Cavalieri D, et al. Oncologic outcome, side effects and comorbidity of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for localized prostate cancer. A review. *Ann Med Surg (Lond).* 2020 Aug;56:110–5.
  61. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Fanciullo C, Morganti AG, et al. Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp.* 2018 Nov 14;2(1):36.
  62. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural Features for Image Classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern.* 1973 Nov;SMC-3(6):610–21.
  63. Litvin AA, Burkin DA, Kropinov AA, Paramzin FN. Radiomics and Digital Image Texture Analysis in Oncology (Review). *Sovrem Tekhnologii Med.* 2021;13(2):97–104.
  64. Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. *Computer Graphics and Image Processing.* 1975 Jun;4(2):172–9.
  65. Bashir U, Siddique MM, Mclean E, Goh V, Cook GJ. Imaging Heterogeneity in Lung Cancer: Techniques, Applications, and Challenges. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Sep;207(3):534–43.
  66. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RGPM, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer.* 2012 Mar;48(4):441–6.
  67. Santaolalla A, Hulsen T, Davis J, Ahmed HU, Moore CM, Punwani S, et al. The ReIMAGINE Multimodal Warehouse: Using Artificial Intelligence for Accurate Risk Stratification of Prostate Cancer. *Front Artif Intell.* 2021;4:769582.
  68. Marsden T, Ahmed HU, Emberton M, ReIMAGINE Study Group. An update from the ReIMAGINE Prostate Cancer Risk Study (NCT04060589): A prospective cohort study in men with a suspicion of prostate cancer who are referred onto a magnetic resonance imaging-based diagnostic pathway with donation of tissue, blood, and urine for biomarker analyses. *Eur Urol.* 2021 Oct;80(4):398–9.
  69. Marsden T, Lomas DJ, McCartan N, Hadley J, Tuck S, Brown L, et al. ReIMAGINE Prostate Cancer Screening Study: protocol for a single-centre feasibility study inviting men for prostate cancer screening using MRI. *BMJ Open.* 2021 Sep 30;11(9):e048144.
  70. Devine W, Giganti F, Johnston EW, Sidhu HS, Panagiotaki E, Punwani S, et al. Simplified Luminal Water Imaging for the Detection of Prostate Cancer From Multiecho T2 MR Images. *J Magn Reson Imaging.* 2019 Sep;50(3):910–7.
  71. Ginsburg SB, Algohary A, Pahwa S, Gulani V, Ponsky L, Aronen HJ, et al. Radiomic features for prostate cancer detection on MRI differ between the transition and peripheral zones: Preliminary findings from a multi-institutional study. *J Magn Reson Imaging.* 2017;46(1):184–93.
  72. Hameed M, Ganeshan B, Shur J, Mukherjee S, Afaq A, Batura D. The clinical utility of prostate cancer heterogeneity using texture analysis of multiparametric MRI. *Int Urol Nephrol.* 2019 May;51(5):817–24.
  73. Wibmer A, Hricak H, Gondo T, Matsumoto K, Veeraraghavan H, Fehr D, et al. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from

- 
- prostate cancer and differentiating prostate cancers with different Gleason scores. *Eur Radiol.* 2015 Oct;25(10):2840–50.
74. Nketiah G, Elschot M, Kim E, Teruel JR, Scheenen TW, Bathen TF, et al. T2-weighted MRI-derived textural features reflect prostate cancer aggressiveness: preliminary results. *Eur Radiol.* 2017 Jul;27(7):3050–9.
  75. Nketiah GA, Elschot M, Scheenen TW, Maas MC, Bathen TF, Selnæs KM, et al. Utility of T2-weighted MRI texture analysis in assessment of peripheral zone prostate cancer aggressiveness: a single-arm, multicenter study. *Sci Rep.* 2021;11(1):2085.
  76. Björelund U, Nyholm T, Jonsson J, Skorpil M, Blomqvist L, Strandberg S, et al. Impact of neoadjuvant androgen deprivation therapy on magnetic resonance imaging features in prostate cancer before radiotherapy. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2021 Jan;17:117–23.
  77. Ghafoor S, Becker AS, Stocker D, Barth BK, Eberli D, Donati OF, et al. Magnetic resonance imaging of the prostate after focal therapy with high-intensity focused ultrasound. *Abdom Radiol (NY).* 2020 Nov;45(11):3882–95.
  78. Schaudinn A, Michaelis J, Franz T, Ho-Thi P, Horn LC, Blana A, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) hemiablation of the prostate: Late follow-up MRI findings in non-recurrent patients. *Eur J Radiol.* 2021 Nov;144:109957.
  79. Rouvière O, Girouin N, Glas L, ben Cheikh A, Gelet A, Mège-Lechevallier F, et al. Prostate cancer transrectal HIFU-Ablation: detection of local recurrences using T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol.* 2010 Jan;20(1):48–55.
  80. Punwani S, Emberton M, Walkden M, Sohaib A, Freeman A, Ahmed H, et al. Prostatic cancer surveillance following whole-gland high-intensity focused ultrasound: comparison of MRI and prostate-specific antigen for detection of residual or recurrent disease. *Br J Radiol.* 2012 Jun;85(1014):720–8.
  81. Hoquetis L, Malavaud B, Game X, Beauval JB, Portalez D, Soulie M, et al. MRI evaluation following partial HIFU therapy for localized prostate cancer: A single-center study. *Prog Urol.* 2016 Sep;26(9):517–23.
  82. Rouvière O, Dagonneau T, Cros F, Bratan F, Roche L, Mège-Lechevallier F, et al. Diagnostic value and relative weight of sequence-specific magnetic resonance features in characterizing clinically significant prostate cancers. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178901.
  83. Dickinson L, Ahmed HU, Hindley RG, McCartan N, Freeman A, Allen C, et al. Prostate-specific antigen vs. magnetic resonance imaging parameters for assessing oncological outcomes after high intensity-focused ultrasound focal therapy for localized prostate cancer. *Urol Oncol.* 2017 Jan;35(1):30.e9-30.e15.
  84. Kim CK, Park BK, Lee HM, Kim SS, Kim E. MRI techniques for prediction of local tumor progression after high-intensity focused ultrasonic ablation of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 May;190(5):1180–6.
  85. Lotte R, Lafourcade A, Mozer P, Conort P, Barret E, Comperat E, et al. Multiparametric MRI for Suspected Recurrent Prostate Cancer after HIFU: Is DCE still needed? *Eur Radiol.* 2018 Sep;28(9):3760–9.
  86. Khandwala YS, Morisettey S, Ghanouni P, Fan RE, Soerensen SJC, Rusu M, et al. Evaluation of post-ablation mpMRI as a predictor of residual prostate cancer after focal high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation. *Urol Oncol.* 2022 Nov;40(11):489.e9-489.e17.

- 
87. Rosenhammer B, Niessen C, Rotzinger L, Reiss J, Schnabel MJ, Burger M, et al. Oncological Outcome and Value of Postoperative Magnetic Resonance Imaging after Focal High-Intensity Focused Ultrasound Therapy for Prostate Cancer. *Urol Int*. 2019;103(3):270–8.
  88. Giganti F, Dickinson L, Orczyk C, Haider A, Freeman A, Emberton M, et al. Prostate Imaging after Focal Ablation (PI-FAB): A Proposal for a Scoring System for Multiparametric MRI of the Prostate After Focal Therapy. *Eur Urol Oncol*. 2023 Dec;6(6):629–34.
  89. Pausch AM, Elsner C, Rupp NJ, Eberli D, Hötker AM. MRI-based monitoring of prostate cancer after HIFU: Inter-reader agreement and diagnostic performance of the PI-FAB score. *Eur J Radiol*. 2024 Jun;175:111463.
  90. Esengur OT, Gelikman DG, Law YM, Yilmaz EC, Harmon SA, Merino MJ, et al. Comparison of Transatlantic Recommendations for Prostate Gland Evaluation with MRI after Focal Therapy (TARGET) and Prostate Imaging after Focal Ablation (PI-FAB) for Detecting Recurrent Prostate Cancer at Prostate MRI. *Acad Radiol*. 2024 Oct;
  91. Beyer T, Schlemmer HP, Weber MA, Thierfelder KM. PI-RADS 2.1 – Image Interpretation: The Most Important Updates and Their Clinical Implications. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2020 Dec 21;
  92. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205–13.
  93. Barboriak DP, Padua AO, York GE, Macfall JR. Creation of DICOM--aware applications using ImageJ. *J Digit Imaging*. 2005 Jun;18(2):91–9.
  94. Donati OF, Mazaheri Y, Afaq A, Vargas HA, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Prostate Cancer Aggressiveness: Assessment with Whole-Lesion Histogram Analysis of the Apparent Diffusion Coefficient. *Radiology*. 2014 Apr;271(1):143–52.
  95. Lee SL, Lee J, Craig T, Berlin A, Chung P, Ménard C, et al. Changes in apparent diffusion coefficient radiomics features during dose-painted radiotherapy and high dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2019 Jan;9:1–6.
  96. Daniel M, Kuess P, Andrzejewski P, Nyholm T, Helbich T, Polanec S, et al. Impact of androgen deprivation therapy on apparent diffusion coefficient and T2w MRI for histogram and texture analysis with respect to focal radiotherapy of prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2019 May 26;195(5):402–11.
  97. Albisinni S, Aoun F, Bellucci S, Biau I, Limani K, Hawaux E, et al. Comparing High-Intensity Focal Ultrasound Hemiablation to Robotic Radical Prostatectomy in the Management of Unilateral Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. *J Endourol*. 2017 Jan;31(1):14–9.
  98. van Velthoven R, Aoun F, Marcelis Q, Albisinni S, Zanaty M, Lemort M, et al. A prospective clinical trial of HIFU hemiablation for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016 Mar;19(1):79–83.
  99. Johnston MJ, Emara A, Noureldin M, Bott S, Hindley RG. Focal High-intensity Focussed Ultrasound Partial Gland Ablation for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Report of Medium-term Outcomes From a Single-center in the United Kingdom. *Urology*. 2019 Nov;133:175–81.

- 
100. Rischmann P, Gelet A, Riche B, Villers A, Pasticier G, Bondil P, et al. Focal High Intensity Focused Ultrasound of Unilateral Localized Prostate Cancer: A Prospective Multicentric Hemiablation Study of 111 Patients. *Eur Urol.* 2017 Feb;71(2):267–73.
  101. Ganzer R, Bründl J, Koch D, Wieland WF, Burger M, Blana A. Correlation of pretreatment clinical parameters and PSA-Nadir after high-intensity focused ultrasound (HIFU) for localised prostate cancer. *World J Urol.* 2015 Jan;33(1):99–104.
  102. Pinthus JH, Farrokhyar F, Hassouna MM, Woods E, Whelan K, Shayegan B, et al. Single-session primary high-intensity focused ultrasonography treatment for localized prostate cancer: biochemical outcomes using third generation-based technology. *BJU Int.* 2012 Oct;110(8):1142–8.
  103. Debard C, Margue G, Klein C, Rompré-Brodeur A, Marcq G, Bensadoun H, et al. Résultats oncologiques et fonctionnels du traitement focal du cancer de prostate localisé par HIFU. *Progrès en Urologie.* 2023 Dec;33(15–16):966–73.
  104. Dellabella M, Branchi A, Di Rosa M, Pucci M, Gasparri L, Claudini R, et al. Oncological and functional outcome after partial prostate HIFU-Ablation with Focal-One®: a prospective single-center study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021 Dec;24(4):1189–97.
  105. Kaufmann B, Raess E, Schmid FA, Bieri U, Scherer TP, Elleisy M, et al. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer: 3-year outcomes from a prospective trial. *BJU Int.* 2024 Apr;133(4):413–24.
  106. Tay KJ, Scheltema MJ, Ahmed HU, Barret E, Coleman JA, Dominguez-Escrig J, et al. Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus Project. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017 Sep;20(3):294–9.
  107. Willemse PPM, Davis NF, Grivas N, Zattoni F, Lardas M, Briers E, et al. Systematic Review of Active Surveillance for Clinically Localised Prostate Cancer to Develop Recommendations Regarding Inclusion of Intermediate-risk Disease, Biopsy Characteristics at Inclusion and Monitoring, and Surveillance Repeat Biopsy Strategy. *Eur Urol.* 2022 Apr;81(4):337–46.
  108. Duwe G, Boehm K, Haack M, Sparwasser P, Brandt MP, Mager R, et al. Single-center, prospective phase 2 trial of high-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with unilateral localized prostate cancer: good functional results but oncologically not as safe as expected. *World J Urol.* 2023 May;41(5):1293–9.
  109. Mouraviev V, Mayes JM, Sun L, Madden JF, Moul JW, Polascik TJ. Prostate cancer laterality as a rationale of focal ablative therapy for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Cancer.* 2007 Aug 15;110(4):906–10.
  110. Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, Marconi L, Bellmunt J, van den Bergh RCN, et al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017 Aug;72(2):250–66.
  111. Khandwala YS, Soerensen SJC, Morisettey S, Ghanouni P, Fan RE, Vesal S, et al. The Association of Tissue Change and Treatment Success During High-intensity Focused Ultrasound Focal Therapy for Prostate Cancer. *Eur Urol Focus.* 2023 Jul;9(4):584–91.
  112. Khodanovich MY, Anan'ina T V, Krutenkova EP, Akulov AE, Kudabaeva MS, Svetlik M V, et al. Challenges and Practical Solutions to MRI and Histology Matching and

- 
- Measurements Using Available ImageJ Software Tools. *Biomedicines*. 2022 Jun 30;10(7).
113. Salahshour F, Khameneh AG, Amirkhiz GDH, Yazdi NA, Shafiekhani S. Texture analysis on routine MRI sequences to differentiate between focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Pol J Radiol*. 2023;88:e589–96.
  114. Ma L, Zhou Q, Yin H, Ang X, Li Y, Xie G, et al. Texture analysis based on PI-RADS 4/5-scored magnetic resonance images combined with machine learning to distinguish benign lesions from prostate cancer. *Transl Cancer Res*. 2022 May;11(5):1146–61.
  115. Alanezi ST, Sullivan F, Kleefeld C, Grealley JF, Krašny MJ, Woulfe P, et al. Quantifying Tumor Heterogeneity from Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of Prostate Using Texture Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 23;14(7).
  116. Peng Y, Jiang Y, Yang C, Brown JB, Antic T, Sethi I, et al. Quantitative Analysis of Multiparametric Prostate MR Images: Differentiation between Prostate Cancer and Normal Tissue and Correlation with Gleason Score—A Computer-aided Diagnosis Development Study. *Radiology*. 2013 Jun;267(3):787–96.
  117. Fehr D, Veeraraghavan H, Wibmer A, Gondo T, Matsumoto K, Vargas HA, et al. Automatic classification of prostate cancer Gleason scores from multiparametric magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015 Nov 17;112(46).
  118. ÖZER H, KOPLAY M, BAYTOK A, SEHER N, DEMİR LS, KILINÇER A, et al. Texture analysis of multiparametric magnetic resonance imaging for differentiating clinically significant prostate cancer in the peripheral zone. *Turk J Med Sci*. 2023 Jan 1;53(3):701–11.
  119. Schwier M, van Griethuysen J, Vangel MG, Pieper S, Peled S, Tempany C, et al. Repeatability of Multiparametric Prostate MRI Radiomics Features. *Sci Rep*. 2019 Jul 1;9(1):9441.
  120. Huang W, Chen Y, Fedorov A, Li X, Jajamovich GH, Malyarenko DI, et al. The Impact of Arterial Input Function Determination Variations on Prostate Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Pharmacokinetic Modeling: A Multicenter Data Analysis Challenge. *Tomography*. 2016 Mar 1;2(1):56–66.
  121. Yang F, Ford JC, Dogan N, Padgett KR, Breto AL, Abramowitz MC, et al. Magnetic resonance imaging (MRI)-based radiomics for prostate cancer radiotherapy. *Transl Androl Urol*. 2018 Jun;7(3):445–58.
  122. Dinis Fernandes C, Dinh C V., Walraven I, Heijmink SW, Smolic M, van Griethuysen JJM, et al. Biochemical recurrence prediction after radiotherapy for prostate cancer with T2w magnetic resonance imaging radiomic features. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2018 Jul;7:9–15.
  123. Isebaert S, Van den Bergh L, Haustermans K, Joniau S, Lerut E, De Wever L, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer localization in correlation to whole-mount histopathology. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013 Jun 21;37(6):1392–401.
  124. Collins K, Brocken E, Bahler CD, Alabd A, Koch MO, Cheng L. High-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: assessing location of failure after focal therapy in prostate cancer and review of histological characteristics and clinicopathologic correlates after treatment—a 5-year experience. *Hum Pathol*. 2022 Jan;119:79–84.

- 
125. Chen Y, Meng T, Cao W, Zhang W, Ling J, Wen Z, et al. Histogram analysis of MR quantitative parameters: are they correlated with prognostic factors in prostate cancer? *Abdominal Radiology*. 2024 Mar 28;49(5):1534–44.
  126. Gibbs P, Liney GP, Pickles MD, Zelhof B, Rodrigues G, Turnbull LW. Correlation of ADC and T2 Measurements With Cell Density in Prostate Cancer at 3.0 Tesla. *Invest Radiol*. 2009 Sep;44(9):572–6.
  127. Van Leenders GJLH, Beerlage HP, Ruijter ET, de la Rosette JJMCH, van de Kaa CA. Histopathological changes associated with high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for localised adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Pathol*. 2000 May;53(5):391–4.
  128. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*. 2017 Feb;389(10071):815–22.
  129. ÖZER H, KOPLAY M, BAYTOK A, SEHER N, DEMİR LS, KILINÇER A, et al. Texture analysis of multiparametric magnetic resonance imaging for differentiating clinically significant prostate cancer in the peripheral zone. *Turk J Med Sci*. 2023 Jan 1;53(3):701–11.
  130. Connor MJ, Gorin MA, Ahmed HU, Nigam R. Focal therapy for localized prostate cancer in the era of routine multi-parametric MRI. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020 Jun 12;23(2):232–43.
  131. Barret E, Harvey-Bryan KA, Sanchez-Salas R, Rozet F, Galiano M, Cathelineau X. How to diagnose and treat focal therapy failure and recurrence? *Curr Opin Urol*. 2014 May;24(3):241–6.
  132. Dickinson L, Ahmed HU, Hindley RG, McCartan N, Freeman A, Allen C, et al. Prostate-specific antigen vs. magnetic resonance imaging parameters for assessing oncological outcomes after high intensity–focused ultrasound focal therapy for localized prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2017 Jan;35(1):30.e9-30.e15.

## 8 Anhang

TEXTURPARAMETER ALLER PAT. IN T2W INNERHALB DER ROI	PRÄ-HIFU	POST-HIFU	P-WERT
AREA (FLÄCHENINHALT IN PIXEL) (MEDIAN, IQR)	11748 (8330-17450)	6601 (3621-11365)	<0,0001
MEAN (MITTLERER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	69,2 (60,5-77,8)	48,8 (38,9-57,6)	<0,0001
STD.DEV. (ABWEICHUNG DER GRAUWERTE ZUM MITTELWERT) (MEDIAN, IQR)	23,5 (19,6-28,5)	26,3 (20-33)	0,017
MODAL (HÄUFIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	56 (44,2-67)	34,5 (23-47,8)	<0,0001
MIN. (NIEDRIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	12 (07-18)	4 (0-7)	<0,0001
MAX. (HÖCHSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	152 (140-171)	167 (141-205)	0,0032
INT.DENSITY (DICHTER DER VERTEILTEN GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	805390 (526411-1186374)	353198 (159426-578478)	<0,0001
MEDIAN (MEDIANER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	63,5 (58,2-73)	43,5 (32-53,8)	<0,0001
SKEWNESS (ART UND STÄRKE DER ASYMMETRIE DER GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	0,5 (0,3-0,8)	1,1 (0,6-1,6)	<0,0001
KURTOSIS (ABWEICHUNG VON DER NORMALVERTEILUNG) (MEDIAN, IQR)	-0,1 (0,6-0,5)	1 (0-4,1)	<0,0001
TEXTURPARAMETER IN T2W ALLER PAT INNERHALB DER GESAMTEN PROSTATA	Prä-HIFU	Post-HIFU	P-WERT
AREA (FLÄCHENINHALT IN PIXEL) (MEDIAN, IQR)	28870 (20915-39790)	19998 (14248-32104)	<0,0001
MEAN (MITTLERER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	67,8 (59,2-76,8)	58,3 (52,6-66,1)	<0,0001
STD.DEV. (ABWEICHUNG DER GRAUWERTE ZUM MITTELWERT) (MEDIAN, IQR)	24,4 (20,3-27,9)	30,2 (26,0-33,2)	<0,0001
MODAL (HÄUFIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	56 (46-65,8)	45,5 (34-56)	<0,0001
MIN. (NIEDRIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	8 (5-13)	3 (0-6,8)	<0,0001
MAX. (HÖCHSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	163 (147-182)	189 (166-209)	<0,0001
INT.DENSITY (DICHTER DER VERTEILTEN GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	1931172 (1308924-2867601)	1137827 (813875-2026539)	<0,0001
MEDIAN (MEDIANER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	64 (57-74)	53 (47-63)	<0,0001
SKEWNESS (ART UND STÄRKE DER ASYMMETRIE DER GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	0,5 (0,3-0,8)	0,7 (0,5-1,1)	<0,0001
KURTOSIS (ABWEICHUNG VON DER NORMALVERTEILUNG) (MEDIAN, IQR)	0,1 (-0,5-0,06)	0,4 (-0,1-1,2)	0,0002

Tabelle 17: Texturparameter T2W in der Analyse aller Patienten

TEXTURPARAMETER DER REZIDIVFREIEN PAT. IN T2W INNERHALB DER ROI	PRÄ-HIFU	POST-HIFU	P-WERT
AREA (FLÄCHENINHALT IN PIXEL) (MEDIAN, IQR)	12207 (8283-18115)	7367 (3662-12999)	0,00014
MEAN (MITTLERER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	74,6 (64,5-82,5)	51,4 (35,4-62,3)	<0,0001
STD.DEV. (ABWEICHUNG DER GRAUWERTE ZUM MITTELWERT) (MEDIAN, IQR)	23,7 (19,3-31,9)	26,4 (20,8-34,7)	0,45
MODAL (HÄUFIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	63,5 (51-70)	32 (20-51,8)	<0,0001
MIN. (NIEDRIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	14 (6,2-19)	2 (0-5)	<0,0001
MAX. (HÖCHSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	157 (140-167)	157 (136,2-192,8)	0,4
INT.DENSITY (DICHTER DER VERTEILTEN GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	880491 (634065-1385653)	353198 (154307-714744)	<0,0001
MEDIAN (MEDIANER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	70,5 (59,5-78,8)	47 (32-57,8)	<0,0001
SKEWNESS (ART UND STÄRKE DER ASYMMETRIE DER GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	0,4 (0,2-0,6)	0,8 (0,5-1,4)	0,0001
KURTOSIS (ABWEICHUNG VON DER NORMALVERTEILUNG) (MEDIAN, IQR)	-0,5 (-0,8-0)	0,3 (-0,1-2,4)	0,0024
TEXTURPARAMETER DER REZIDIVFREIEN PAT. IN T2W INNERHALB DER GESAMTEN PROSTATATA	Prä-HIFU	Post-HIFU	P-WERT
AREA (FLÄCHENINHALT IN PIXEL) (MEDIAN, IQR)	33251 (21795-41737)	24838 (15175-34021)	0,0025-0,0001
MEAN (MITTLERER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	72,4 (64,7-79,7)	56,6 (52,6-66,3)	<0,0001
STD.DEV. (ABWEICHUNG DER GRAUWERTE ZUM MITTELWERT) (MEDIAN, IQR)	24,3 (20,5-28,7)	30,3 (26,1-34)	0,0025-0,0001
MODAL (HÄUFIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	60 (47,8-67)	45,5 (35,2-55,8)	<0,0001
MIN. (NIEDRIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	9,5 (3-16,8)	2 (0-4,8)	<0,0001
MAX. (HÖCHSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	164 (152-176,5)	180 (161-204)	0,0025-0,0001
INT.DENSITY (DICHTER DER VERTEILTEN GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	2485752 (1528879-2985971)	1394743 (844169-2191172)	<0,0001
MEDIAN (MEDIANER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	67 (59,2-75,8)	52 (47-63,8)	<0,0001
SKEWNESS (ART UND STÄRKE DER ASYMMETRIE DER GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	0,5 (0,3-0,8)	0,7 (0,5-1)	0,01
KURTOSIS (ABWEICHUNG VON DER NORMALVERTEILUNG) (MEDIAN, IQR)	-0,2 (-0,6-0,6)	0,2 (-0,1-0,8)	0,0096

Tabelle 18: Texturparameter T2W in der Analyse der Patienten ohne Rezidiv

TEXTURPARAMETER DER PAT. MIT REZIDIV IN T2W INNERHALB DER ROI	PRÄ-HIFU	POST-HIFU	P-WERT
AREA (FLÄCHENINHALT IN PIXEL) (MEDIAN, IQR)	11676 (8347-16021)	6487 (3655-10292)	<0,0001
MEAN (MITTLERER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	64,5 (60,1-71,2)	48,5 (39,8-55,8)	<0,0001
STD.DEV. (ABWEICHUNG DER GRAUWERTE ZUM MITTELWERT) (MEDIAN, IQR)	23,3 (19,6-28,1)	26,2 (22,7-31,8)	0,016
MODAL (HÄUFIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	53 (43-60,5)	35 (25-45,2)	<0,0001
MIN. (NIEDRIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	12 (7-15,2)	5 (1,1-8)	<0,0001
MAX. (HÖCHSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	152 (139,5-174)	175 (145,8-206)	0,0029
INT.DENSITY (DICHTER DER VERTEILTEN GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	767707,5 (495106-1099924)	347712 (159591-56462)	<0,0001
MEDIAN (MEDIANER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	60 (58-66,5)	43 (32-50)	<0,0001
SKEWNESS (ART UND STÄRKE DER ASYMMETRIE DER GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	0,6 (0,3-0,9)	1,2 (0,7-2)	<0,0001
KURTOSIS (ABWEICHUNG VON DER NORMALVERTEILUNG) (MEDIAN, IQR)	0,2 (-0,3-0,6)	1,7 (0,2-5)	<0,0001
TEXTURPARAMETER DER PAT. MIT REZIDIV IN T2W INNERHALB DER GESAMTEN PROSTATAS	Prä-HIFU	Post-HIFU	P-WERT
AREA (FLÄCHENINHALT IN PIXEL) (MEDIAN, IQR)	26984 (20842-37112)	18245 (14215-30589)	<0,0001
MEAN (MITTLERER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	64,9 (58,6-73,6)	59,1 (53-65,8)	0,0025-0,0001
STD.DEV. (ABWEICHUNG DER GRAUWERTE ZUM MITTELWERT) (MEDIAN, IQR)	24,6 (20,1-27,8)	30 (26-32,9)	<0,0001
MODAL (HÄUFIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	53 (42,5-62,2)	45 (33,2-56,5)	0,0041
MIN. (NIEDRIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	8 (5-12)	4 (1-7)	<0,0001
MAX. (HÖCHSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	162 (145-186)	191 (171-215)	<0,0001
INT.DENSITY (DICHTER DER VERTEILTEN GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	1690874 (1222055-2603026)	1079230 (805750-1742712)	<0,0001
MEDIAN (MEDIANER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	62 (56,8-70)	54 (47,8-61,2)	<0,0001
SKEWNESS (ART UND STÄRKE DER ASYMMETRIE DER GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	0,6 (0,4-0,8)	0,7 (0,6-1,1)	0,0025-0,0001
KURTOSIS (ABWEICHUNG VON DER NORMALVERTEILUNG) (MEDIAN, IQR)	0,2 (-0,4-0,6)	0,5 (0-1,7)	0,0036

Tabelle 19: Texturparameter T2W in der Analyse der Patienten mit Rezidiv

TEXTURPARAMETER ALLER PAT. IN DWI-ADC INNERHALB DER ROI	PRÄ-HIFU	POST-HIFU	P-WERT
AREA (FLÄCHENINHALT IN PIXEL) (MEDIAN, IQR)	11245 (8183-17174)	7046 (4049-11380)	<0,0001
MEAN (MITTLERER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	161 (134-198)	152 (129-167)	0,01
STD.DEV. (ABWEICHUNG DER GRAUWERTE ZUM MITTELWERT) (MEDIAN, IQR)	39,2 (32,8-45,7)	47,9 (39,7-56,7)	<0,0001
MODAL (HÄUFIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	178 (137,5-255)	255 (149-255)	0,2
MIN. (NIEDRIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	32 (15-64,5)	8 (6-12)	<0,0001
MAX. (HÖCHSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	255 (241,5-255)	255 (255-255)	0,028
INT.DENSITY (DICHTER DER VERTEILTEN GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	1860349 (1066419-2715964)	1127279 (521424-2125801)	<0,0001
MEDIAN (MEDIANER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	160 (142-198)	151 (135-172)	0,013
SKEWNESS (ART UND STÄRKE DER ASYMMETRIE DER GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	-0,2 (-0,6- 0,2)	-0,2 (-0,6- 0,2)	0,9
KURTOSIS (ABWEICHUNG VON DER NORMALVERTEILUNG) (MEDIAN, IQR)	-0,2 (-0,8-0,3)	0,1 (-0,4-0,9)	0,0071
TEXTURPARAMETER ALLER PAT. IN DWI-ADC DER GESAMTEN PROSTATA	Prä-HIFU	Post-HIFU	P-Wert
AREA (FLÄCHENINHALT IN PIXEL) (MEDIAN, IQR)	28106 (20130-38679)	23716 (15537-32706)	0,001
MEAN (MITTLERER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	168 (135-197)	155 (142-170)	0,09
STD.DEV. (ABWEICHUNG DER GRAUWERTE ZUM MITTELWERT) (MEDIAN, IQR)	41 (34,3-48)	47,9 (42,5-55,2)	<0,0001
MODAL (HÄUFIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	255 (133-255)	255 (159-255)	0,09
MIN. (NIEDRIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	20 (8-34)	8 (6-10)	<0,0001
MAX. (HÖCHSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	255 (253-255)	255 (255-255)	<0,0001
INT.DENSITY (DICHTER DER VERTEILTEN GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	4303172 (2997230-5954388)	3808583 (2117654-5674684)	0,02
MEDIAN (MEDIANER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	169 (136,5-197)	154 (142-174)	0,1
SKEWNESS (ART UND STÄRKE DER ASYMMETRIE DER GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	-0,2 (-0,6-0,3)	-0,3 (0,5-0,1)	0,3
KURTOSIS (ABWEICHUNG VON DER NORMALVERTEILUNG) (MEDIAN, IQR)	0 (-0,6-0,05)	0 (-0,3-0,9)	0,1

Tabelle 20: Texturparameter DWI-ADC in der Analyse aller Patienten

TEXTURPARAMETER DER REZIDIVFREIEN PAT. IN DWI-ADC INNERHALB DER ROI	PRÄ-HIFU	POST-HIFU	P-WERT
AREA (FLÄCHENINHALT IN PIXEL) (MEDIAN, IQR)	12207 (8283-18115)	7367 (3662-12999)	0,00014
MEAN (MITTLERER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	178 (148-204)	149 (118-165)	<0,0001
STD.DEV. (ABWEICHUNG DER GRAUWERTE ZUM MITTELWERT) (MEDIAN, IQR)	40,7 (34,3-45,3)	47,6 (38-57)	0,0076
MODAL (HÄUFIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	255 (147-255)	176 (142.5-255)	<0,0001
MIN. (NIEDRIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	30 (22-57,2)	8 (6,1-8)	<0,0001
MAX. (HÖCHSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	255 (254-255)	255 (247-255)	0,7
INT.DENSITY (DICHTER DER VERTEILTEN GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	2187858 (1191800-3405344)	969913 (445399-2307618)	<0,0001
MEDIAN (MEDIANER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	178 (151-210)	144 (120-170)	0,0002
SKEWNESS (ART UND STÄRKE DER ASYMMETRIE DER GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	-0,3 (-0,8-0,1)	-0,2 (-0,7-0,3)	0,2
KURTOSIS (ABWEICHUNG VON DER NORMALVERTEILUNG) (MEDIAN, IQR)	-0,1 (-0,7-0,4)	0,3 (-0,4-1,2)	0,2
TEXTURPARAMETER DER REZIDIVFREIEN PAT. IN DWI-ADC DER GESAMTEN PROSTATA	Prä-HIFU	Post-HIFU	P-Wert
AREA (FLÄCHENINHALT IN PIXEL) (MEDIAN, IQR)	33251 (21795-41737)	24505 (15175-34021)	0,00223
MEAN (MITTLERER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	178,2 (149,9-205)	147,2 (137-170,1)	0,0005
STD.DEV. (ABWEICHUNG DER GRAUWERTE ZUM MITTELWERT) (MEDIAN, IQR)	40 (35,4-46)	49,1 (44,2-56,6)	<0,0001
MODAL (HÄUFIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	255 (159-255)	255 (255-255)	0,2
MIN. (NIEDRIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	22 (15-31)	8 (6-9)	<0,0001
MAX. (HÖCHSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	255 (255-255)	255 (255-255)	0,3
INT.DENSITY (DICHTER DER VERTEILTEN GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	5226596 (3808376-7508684)	4327624 (1999267-5465888)	0,004
MEDIAN (MEDIANER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	180 (152-204)	148 (138-173)	0,0006
SKEWNESS (ART UND STÄRKE DER ASYMMETRIE DER GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	-0,4 (-0,6-0,2)	-0,2 (-0,4-0)	0,5
KURTOSIS (ABWEICHUNG VON DER NORMALVERTEILUNG) (MEDIAN, IQR)	0,2 (-0,64-0,6)	0 (-0,5-0,7)	0,7

Tabelle 21: Texturparameter DWI-ADC in der Analyse der Patienten ohne Rezidiv

TEXTURPARAMETER DER PAT. MIT REZIDIV IN DER DWI-ADC INNERHALB DER ROI	PRÄ-HIFU	POST-HIFU	P-WERT
AREA (FLÄCHENINHALT IN PIXEL) (MEDIAN, IQR)	11112 (8193-15009)	7046 (4795-10316)	<0,0001
MEAN (MITTLERER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	148 (132-189)	153 (142-170)	0,7
STD.DEV. (ABWEICHUNG DER GRAUWERTE ZUM MITTELWERT) (MEDIAN, IQR)	39 (31,5-46,6)	49,2 (41,2-55,4)	0,0006
MODAL (HÄUFIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	159 (135-255)	255 (167-255)	0,0217
MIN. (NIEDRIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	40 (9-74)	9 (6,5-15,5)	<0,0001
MAX. (HÖCHSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	255 (240-255)	255 (255-255)	0,0003
INT.DENSITY (DICHTe DER VERTEILTEN GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	1702470 (1060632-2453588)	1221932 (661939-1755485)	0,0006
MEDIAN (MEDIANER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	150 (138-187)	156 (143-172)	0,7
SKEWNESS (ART UND STÄRKE DER ASYMMETRIE DER GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	-0,2 (-0,4-0,3)	-0,2 (-0,6-0,1)	0,3
KURTOSIS (ABWEICHUNG VON DER NORMALVERTEILUNG) (MEDIAN, IQR)	-0,4 (-1-0,2)	0 (-0,4-0,8)	0,03
TEXTURPARAMETER DER PAT. MIT REZIDIV IN DER DWI-ADC GESAMTEN PROSTATA (INTRAKAPSULÄR)	Prä-HIFU	Post-HIFU	P-Wert
AREA (FLÄCHENINHALT IN PIXEL) (MEDIAN, IQR)	25517 (19743-33376)	19743 (15817-32548)	0,04
MEAN (MITTLERER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	147,6 (131,4-189,7)	157,1 (150,2-170)	0,5
STD.DEV. (ABWEICHUNG DER GRAUWERTE ZUM MITTELWERT) (MEDIAN, IQR)	41,1 (33,9-49,4)	47,1 (41,6-51,4)	0,007
MODAL (HÄUFIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	178 (120-255)	255 (226-255)	0,0004
MIN. (NIEDRIGSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	15 (07-43)	8 (6-10,5)	0,00028
MAX. (HÖCHSTER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	255 (246-255)	255 (255-255)	0,0001
INT.DENSITY (DICHTe DER VERTEILTEN GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	3733228 (2348778-5521063)	3012613 (2249373-5679128)	0,4
MEDIAN (MEDIANER GRAUWERT) (MEDIAN, IQR)	148 (133-191)	156 (151-173)	0,2
SKEWNESS (ART UND STÄRKE DER ASYMMETRIE DER GRAUWERTE) (MEDIAN, IQR)	-0,2 (-0,6-0,3)	-0,3 (-0,8-0,1)	0,08
KURTOSIS (ABWEICHUNG VON DER NORMALVERTEILUNG) (MEDIAN, IQR)	-0,1 (-0,8-0,4)	0,2 (-0-0,1)	0,016

Tabelle 22: Texturparameter DWI-ADC in der Analyse der Patienten mit Rezidiv

---

## **9 Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater, meiner Familie und meiner Verlobten.

---

## 10 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Angaben	
Name	Johannes Matthias Oetzel
Geburtsdatum	25.05.1995
Geburtsort	Heidelberg
Akademischer Werdegang	
Studium der Humanmedizin	Approbation als Arzt 05.06.2023 04/2019-06/2023 Johannes- Gutenberg- Universität, Mainz 04/2017-04/2019 Christian- Albrechts- Universität, Kiel
Berufliche Tätigkeit	
Assistenzarzt in der Inneren Medizin	Marienhausklinikum Mainz Seit 08/2023
Schulbildung	
Allgemeinbildendes Abitur	Johann- Sebastian- Bach Gymnasium, Mannheim  09/2005-06/2013
Berufliche Ausbildung/Bundesfreiwilligendienst	
Gesundheits- und Krankenpflege	Staatlich anerkannter Gesundheits- und Krankenpfleger Krankenpflegeschule Universitätsmedizin Mannheim 04/2014–03/2017
Bundesfreiwilligendienst	Zentrale Notaufnahme, Universitätsmedizin Mannheim 10/2013–04/2014