

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin

der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Korrelation von bildmorphologischen und histologischen Parametern in cerebral-  
metastasierten Adenokarzinomen der Lunge“

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades Dr. med.  
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von .....Mathias Becker

aus .....Magdeburg

Magdeburg .....2024

## Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Becker, Mathias:

Korrelation von bildmorphologischen und histologischen Parametern in cerebral-metastasierten Adenokarzinomen der Lunge. -2024. – 55 Bl., 11 Abb., 2 Anl.

### Kurzreferat:

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob bei einem cerebral-metastasierten Adenocarcinom der Lunge Korrelationen zwischen histopathologischen Eigenschaften des operativ entnommenen Resektates und den bildmorphologischen Ergebnissen der zugehörigen präoperativen MRT-Untersuchungen bestehen.

Bei 40 Patient:innen wurden die resezierten Metastasen histopathologisch hinsichtlich der Zellzahl und der proliferativen Aktivität (Ki67) ausgewertet und mit Ergebnissen der zugehörigen präoperativen MRT-Daten korreliert. Dazu wurden mittels Segmentierung die Volumina der cerebralen Metastasen und der korrespondierenden Perifokalödeme bestimmt. Im Anschluss wurde der zu diesen Regionen gehörende Apparent Diffusion Coefficienten (ADC) berechnet und anschließend normiert (nADC). Hier zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Gesamtzellzahl und der proliferativen Aktivität ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,001$ ). Des Weiteren konnte ein signifikanter Einfluss der proliferativen Aktivität (Ki67) auf den ADC-Wert des Perifokalödems ( $p = 0,008$ ) nachgewiesen werden. Die Normierung der ADC-Werte bestätigte dieses Ergebnis bezüglich des Ödems und zeigte sogar einen signifikanten Effekt des Ki67 auf die nADC-Werte der cerebralen Metastasen ( $p \leq 0,003$ ). Der Median der proliferativen Aktivität betrug 36,98% und der ADC-Werte der Metastase  $1220,24 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Nahezu identische Werte wurden bereits für den Primarius beschrieben und konnten hier für cerebrale Metastasen reproduziert werden.

Daher kann geschlussfolgert werden, dass die Diffusionsbildgebung als nicht-invasive Methode einen direkten Zusammenhang zum histologisch gesicherten Adenokarzinom der Lunge herstellen kann und somit schnellstmöglich eine zielgerichtete onkologische Therapie eingeleitet werden kann.

**Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
1. Einführung	7
2. Material und Methoden	16
3. Ergebnisse	27
4. Diskussion	32
5. Zusammenfassung	39
6. Literaturverzeichnis	40
7. Danksagungen	49
8. Ehrenerklärung	50
9. Darstellung des Bildungsweges	51
10. Anlagen	52

## Abkürzungsverzeichnis

AAH	-	atypische adenomatöse Hyperplasie
ADC	-	apparent diffusion coefficient
ALK	-	anaplastische Lymphomkinase
AIS	-	Adenocarcinoma in situ
BK	-	Berufskrankheit
CRC	-	colorectal cancer (Kolorektales Karzinom)
CT	-	Computertomographie
DWI	-	diffusion-weighted imaging (Diffusionsbildgebung)
EGFR	-	epidermal growth factor receptor
FLAIR	-	fluid attenuated inversion recovery
FOV	-	field of view (Gesichtsfeld)
GGO	-	ground glass opacity
HCC	-	Hepatozelluläres Karzinom
HF	-	Hochfrequenz
IARC	-	International Agency for Research on Cancer
iCC	-	intrahepatisches cholangiozelluläres Karzinom
IMA	-	invasives muzinöses Adenokarzinom
INV	-	invasives Adenokarzinom
IQR	-	Interquantilrang
JPEG	-	Joint Photographic Experts Group
KM	-	Kontrastmittel
KRAS	-	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
LPA	-	lepidisches Adenokarzinom
Met	-	Metastase
MIA	-	minimal-invasives Adenokarzinom
MIB1	-	monoklonaler Mausantikörper
MRT	-	Magnetresonanztomographie
nADC	-	normierter Apparent diffusion coefficient
NMR	-	nuclear magnetic resonance
NSCLC	-	non small cell lung cancer
pGGN	-	pure ground-glass nodules

PSN	-	part solid nodules
RKI	-	Robert-Koch-Institut
ROI	-	Region of Interest
SCLC	-	small cell lung cancer
SNR	-	Signal-to-noise-ratio (Signal-Rausch-Verhältnis)
TE	-	Time of echo (Echozeit)
TIRM	-	Turbo inversion recovery magnitude
TR	-	Time of repetition (Repetitionzeit)
UICC	-	Union for International Cancer Control
VOI	-	Volume of interest
Vol	-	Volumen
WHO	-	world health organisation (Weltgesundheitsbehörde)
ZNS	-	Zentrales Nervensystem

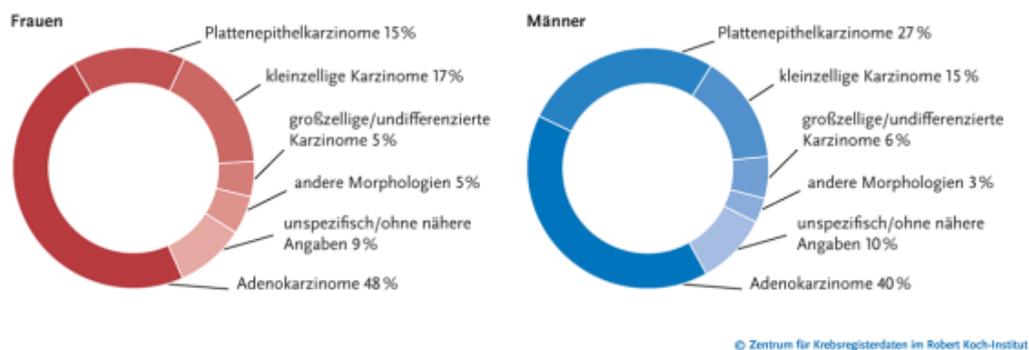
## Abbildungsverzeichnis

1. Verteilung der bösartigen Neubildungen der Lunge in Deutschland 2017-2018
2. Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium in Deutschland 2016-2018
3. Flussdiagramm zur Patientenselektion
4. Segmentierung einer supratentoriellen Metastase in verschiedenen MRT-Sequenzen
5. Darstellung des segmentierten Metastasenvolumens und Volumen des Perifokalödems in Abhängigkeit der Gesamtzellkerne
6. Darstellung des segmentierten Metastasenvolumens und Volumen des Perifokalödems in Abhängigkeit des Ki67
7. Darstellung des segmentierten Volumens des Perifokalödems und des korrespondierenden Metastasenvolumens
8. Beispiele für histologische Präparate mit verschiedenen Ki67-Werten
9. Darstellung der mittleren nADC-Werte in der Metastase und dem korrespondierenden Perifokalödem
10. Darstellung der IQR, die einen signifikanten Effekt von Ki67 und Gesamtzellzahl auf die nADC-Werte der Metastasen und korrespondieren Ödeme haben
11. Korrelationsanalyse zwischen der Gesamtzellzahl und den Ki67-Werten

## 1. Einführung

### Lungenkarzinome

Histologisch werden Lungenkarzinome in kleinzellige (SCLC = small cell lung cancer) und nicht-kleinzellige (NSCLC = non-small cell lung cancer) Karzinome unterteilt. Dabei repräsentiert die heterogene Gruppe der NSCLC absolut und relativ den Hauptanteil der Lungenkarzinome. Die Subtypen bestehen hier aus den Adenokarzinomen, den Plattenepithelkarzinomen, den neuroendokrinen Karzinomen, den Großzelligen bzw. Riesenzellkarzinomen und weiteren nicht näher bezeichneten Karzinome.



**Abbildung 1:** Verteilung der bösartigen Neubildungen der Lunge nach histologischen Typ und Geschlecht (in Prozent), ICD-10 C33-34, Deutschland 2017-2016 [Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts]

Im Jahr 2018 erkrankten in Deutschland 35.290 Männer und 21.930 Frauen an Lungenkrebs. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei Frauen bei 69 Jahren und bei Männern bei 70) Jahren (Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts/ Barta et al. 2019). Somit ist der Lungenkrebs in Deutschland der zweithäufigste Tumor des Mannes (nach dem Prostatakarzinom) bzw. der dritthäufigste der Frau (nach Mamma- und Kolorektalem Karzinom).

Auch histologisch lassen sich deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede erkennen: So beträgt der Anteil der Adenokarzinome beim Mann 40% und bei der Frau 48%. Dem gegenüber steht ein deutlich höherer Anteil der Plattenepithelkarzinome bei den Männern mit 27%.

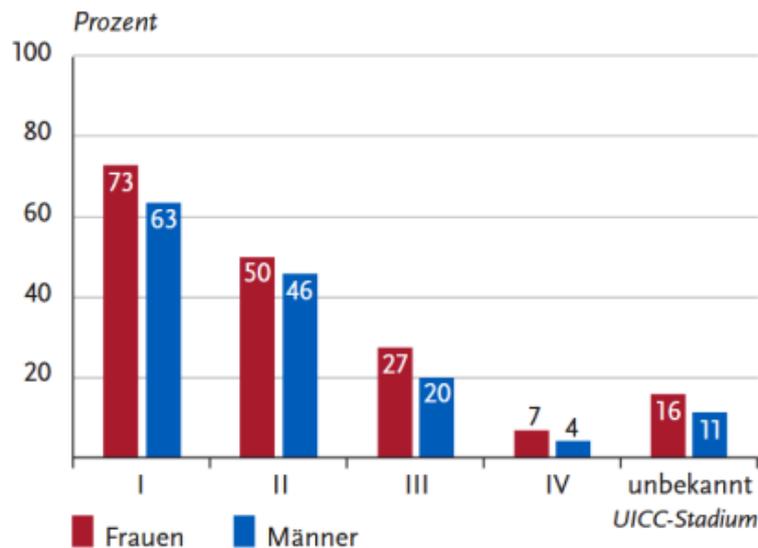
Der Anteil der Plattenepithelkarzinome bei den Frauen beträgt hier hingegen 15%. Dabei zeigt der Anteil der kleinzelligen Karzinome hingegen keine wesentlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede (Männern / Frauen 15% / 17%).

Der Anteil der übrigen histologischen Subtypen ist ebenfalls vergleichbar (RKI, Zentrum für Krebsregisterdaten 2017). Beiden Geschlechtern gleich ist die relative Zunahme der Adenokarzinome bei gleichzeitiger Abnahme der Großzelligen Karzinome. Die Ursache hierfür ist Inhalt aktueller Forschungen und untersucht Veränderungen im Rauchverhalten (Alter, Rauchdauer, Inhalationstiefe, Tabakprodukte) sowie Umwelteinflüsse (Barta, et al. 2019).

Des Weiteren zeigen sich absolut gesehen geschlechtsspezifische gegenläufige Trends bei einem Anstieg der altersstandardisierten Erkrankungsrate der Frauen und einem Rückgang bei den Männern, wobei das Adenokarzinom der häufigste Subtyp unter den Nichtrauchern ist (Wild, et al. 2020). Im Jahr 2019 verstarben in Deutschland 27.882 Männer und 16.999 Frauen an einem Lungenkarzinom.

Damit ist das Lungenkarzinom mit Abstand die häufigste Krebstodesursache der Männer und nach dem Mammakarzinom die zweithäufigste bei den Frauen (RKI, Zentrum für Krebsregisterdaten 2019).

Die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland betrug 2017 - 2018 für Männer 17% und für Frauen 22% (Erdmann, et al. 2021), wobei diese multifaktoriell beeinflusst wird und abhängig ist vom Stadium der Tumorerkrankung (UICC-Stadium I – IV), dem Patientenalter und dem histologischen Subtyp.



**Abbildung 2:** Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7.Auflage TNM) und Geschlecht ICD-10 (C33-C34) Deutschland 2016 - 2018 /Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts

Die günstigste Diagnosestellung zeigte sich für die neuroendokrinen Tumoren- hier sind 38% der Neuerkrankten im UICC-Stadium I. Demgegenüber stehen die Großzelligen Tumoren mit lediglich 11% im Stadium I. Die Adenokarzinome zeigten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in 59% bereits Fernmetastasen (UICC-Stadium IV). Das ist der zweithöchste Wert nach den Großzelligen Karzinomen (66%). Den geringsten Anteil der NSCLC im Stadium IV bei Diagnosestellung haben die Plattenepithelkarzinome mit 35% (Kraywinkel, et al., 2018).

Weltweit betrachtet ist das Lungenkarzinom der häufigste Tumor des Mannes mit einer Inzidenz von 1.435.943 Neuerkrankungen im Jahr 2020. Demgegenüber belegt es bei der Frau – vergleichbar zu Deutschland- mit einer Inzidenz von 770.828 (GLOBOCAN 2020) den dritten Platz nach dem Mamma- und dem Kolorektalem Karzinom.

Bei der Mortalität zeigt sich eine zu Deutschland vergleichbare Situation mit 1.188.679 männlichen an Lungenkrebs Verstorbenen (gefolgt vom hepatozellulären Karzinom mit 577.522 Verstorbenen) im Jahr 2020 bzw 607.465 weiblichen Verstorbenen (davor Mamma mit 684996 Verstorbenen) (Sung H et al. 2021).

## Risikofaktoren

### Rauchen und Passivrauchen

Zigarettenrauch ist als Ursache für die Ausbildung eines Lungenkarzinoms der dominierende Risikofaktor, der bereits in den 1950er Jahren erstmals beschrieben und seitdem in mehr als 100 epidemiologischen Studien neu bewertet wurde (WHO, 2004). So zeigt sich eine direkte Korrelation des Erkrankungsrisikos mit der Dauer des Aktivrauchens und der Anzahl der gerauchten Zigaretten. In einer italienischen Studie konnte ein 24-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko für Zigarettenraucher im Vergleich zu lebenslangen Nichtrauchern dargelegt werden (Simonato, et al., 2001). In Deutschland sterben jährlich ca. 26.000 Männer und 10.000 Frauen an Lungenkarzinomen, die durch aktives Rauchen entstanden sind (Mons, et al., 2017). Bezogen auf die oben aufgeführte Mortalität in Deutschland sind dabei 93% der Männer bzw. 59% der Frauen durch Karzinome dieser Genese verstorben. Dies deckt sich annähernd mit den europaweiten publizierten Daten (Männer: 91% / Frauen: 65%) (McNeil, 2004). In verschiedenen Meta-Analysen konnte auch das Passivrauchen als Humankarzenogen bestätigt werden. Hier zeigte sich ein um 24% höheres relatives Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken, bei einer Exposition durch den Partner (Secretan, et al., 2009). Die gleiche Meta-Analyse zeigte ebenfalls einen evidenten Zusammenhang zwischen der Passivrauchexposition in der Kindheit und der Ausbildung eines Lungenkarzinoms.

### Übrige Risikofaktoren

Neben dem Aktiv- und Passivrauchen bestehen für weitere Noxen bzw. Kanzerogene evidente Zusammenhänge zwischen der Exposition und dem Risiko an einem Lungenkarzinom zu erkranken. Aufgrund der deutlich geringeren Bedeutung in Relation zum Rauchen sollen diese jedoch nur kurz beleuchtet werden.

Radon ist ein natürlich vorkommendes radioaktives Edelgas. Durch Inhalation kommt es am Bronchialepithel zur Exposition von Alphastrahlung. Daraus resultiert ein Anstieg des Risikos um 16% pro 100 Bq/m<sup>3</sup> Radonexposition (Darby, et al. 2005).

In früheren Studien wurde eine 1,5-fache Erhöhung des relativen Risikos für Lungenkrebs in Regionen mit erhöhter Luftschadstoffkonzentration (Feinstaub) detektiert (Pesch, et al. 1995).

Aktuell Schätzungen ergeben, dass jährlich 223.000 Menschen an Lungenkrebs sterben, welcher als Folge aus der Luftverschmutzung hervorgeht, wobei die Hälfte der Todesfälle auf China und Ostasien entfällt (Lim, et al. 2010). Bei einer oben erwähnten Gesamttodeszahl von 1.188.679 entspräche dies einem Anteil von 18,8%. Für weitere Noxen wie Dieselmotoremissionen (Bhatia, et al. 1998), Chromate (IARC, 1985), polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (IARC, 1983) aber auch Nickel (Wichmann, 2004) oder Cobalt (IARC, 2006) bestehen Einstufungen als Kanzerogene, wenngleich epidemiologische Studien, die eine Erhöhung des relativen Risikos an Lungenkarzinomen zu erkranken, angeben können weiterhin fehlen.

Hingegen ist ein Zusammenhang zwischen Asbestexposition und der Entstehung von Lungenkarzinomen nachgewiesen und in Deutschland auch als Berufskrankheit anerkannt (BK4104) (Drechsel-Schlund C. et al. 2003).

### Adenokarzinome

Wie beschrieben, bildet der histologische Subtyp der Adenokarzinome sowohl die größte Gruppe innerhalb der NSCLC als auch unter allen Lungenkarzinome (Torre et al. 2016). Die Weltgesundheitsorganisation WHO veröffentlichte 2015 eine neue Einteilung der Adenokarzinome der Lunge, um der zunehmenden molekularen und genetischen Analyse gerecht zu werden. Im 20. Jahrhundert war das Plattenepithelkarzinom der häufigste Subtyp der primären Lungenkarzinome und machte bei den Männern fast die Hälfte aller Fälle aus (Meza et al. 2015). Seit den 1980er Jahren ist die relative Häufigkeit des Plattenepithelkarzinoms rückläufig und das Adenokarzinom seit 1998 der häufigste Subtyp (Lortet-Tieulent et al. 2014). Dies ist am ehesten auf eine Änderung im Rauchverhalten zurückzuführen, da mit der Herstellung von Zigaretten mit niedrigem Teergehalt oder Verdampfern auch eine tiefere Inhalation und somit periphere Verteilung des Rauchs einhergeht (Meza et al. 2015).

Bereits 1995 hat Noguchi das Verständnis der Adenokarzinomprogression in 6 Schritten erläutert, wobei die ersten 3 Stadien (Typen A - C) durch lepidisches Wachstum gekennzeichnet sind (Noguchi et al. 1995), also durch den Ersatz von Clara-Zellen und Typ-II-Pneumozyten, die normalerweise die Alveolarwände auskleiden. Es folgt eine zunehmende Fibrose mit alveolärem Kollaps und Entartung (Inamura et al. 2018).

Grundsätzlich sind pulmonale Knötchen definiert als rundliche Parenchymläsionen mit einem Durchmesser kleiner als 30 mm. Diese können in solide und subsolide eingeteilt werden (Hansell et al. 2008). Die subsoliden Knötchen können wiederum in Milchglasartige Knötchen (pure Ground-Glass Nodules = pGGNs) und teilweise solide Knötchen (Part-Solid Nodules = PSNs) eingeteilt werden. Alle Raumforderungen über 30 mm werden als Lungenmasse bezeichnet. Subsolide Knötchen sind seltener als solide Knötchen derselben Kohorte (9,2% vs 30,2%) (Yankelevitz et al. 2015).

Gleichzeitig haben die subsoliden Knötchen eine deutlich höhere Assoziation zur Malignität (34% vs 7%) (Henschke et al. 2002). Die in der Computertomographie (CT) nachweisbare Milchglastrübung (ground glass opacity = GGO) entspricht histologisch einer teilweisen Füllung der Lufträume, einer interstitiellen Verdickung, einem partiellem alveolären Kollaps, einem erhöhten kapillären Blutvolumen oder einer Kombination aus mehreren Faktoren (Lee et al. 2014). Im Zusammenhang mit dem Adenokarzinom Spektrum konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass die Milchglastrübung (GGO) das bildmorphologische Äquivalent zum histologisch gesicherten lepidischen Tumorwachstums ist (Suzuki et al. 2002; J.G. Cohen et al. 2016). Bei der Beurteilung bzw. Messung der Knötchen liefern automatisierte Software-Lösungen bereits jetzt einen erheblichen Beitrag und können die Variabilität zwischen erfahrenen Radiologen reduzieren (Goodman et al. 2006).

Dies kann gerade bei der Unterscheidung zwischen einem dichten pGGN und einem PSN ohne Unterstützung schwierig sein, weshalb hier eine hohe Interobserver-Variabilität resultiert (Ko et al. 2016; van Riel et al. 2015).

Die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) ist die früheste Adenokarzinom-Spektrum-Läsion, die sich im Dünnschicht-CT nachweisen lässt (Travis et al. 2011). Die AAH erscheint als pGGN und hat die geringsten Dichtwerte aller Läsionen des Spektrums und ist durch ein rein lepidisches Wachstum gekennzeichnet (Lee et al. 2014). Des Weiteren ist sie rundlich konfiguriert, glatt abgrenzbar und in der Regel bilateral mit Dominanz in den Oberlappen (Si, Ming-Jue et al. 2016; Nakahara et al. 2001).

Das Adenocarcinoma in situ (AIS) zeigt wie die AAH ebenfalls ein rein lepidisches Wachstum von neoplastischen Typ-II-Pneumozyten oder Clara-Zellen entlang der intakten Septen und keine stromale, vaskuläre oder pleurale Invasion (Travis et al. 2011). Das AIS ist histologisch größer als die AAH und erscheint in der CT ebenfalls als pGGN mit glatt-berandeten Konturen (Lee et al. 2013). Bildmorphologisch können sich Adenocarcinoma in situ auch mit kleineren soliden Anteilen darstellen, die dann am ehesten Folge eines Alveolarwandkollaps oder einer gutartigen Narbe sind (Raptis et al. 2018).

Zusammenfassend ist die Läsionsgröße der einzige signifikante Entscheidungsfaktor zwischen präinvasiven Läsionen wie der AAH bzw. dem AIS und den invasiven Adenokarzinomen (INV) mit einer pGGN-Morphologie. Hier konnten Lee et al eine Spezifität von 100% bei einem Cutoff-Wert von 10 mm zeigen (Lee et al. 2014).

Das minimal-invasive Adenokarzinom (MIA) zeigt ähnlich wie das AIS auch überwiegend lepidisches Wachstum, kommt jedoch häufig nicht mehr nur noch als pGGN zur Darstellung, sondern mit einem soliden Anteil, der einen maximalen Durchmesser von 5 mm aufweist (Kadota et al. 2014). Am häufigsten ist es in der CT jedoch weiterhin als pGGN zu detektieren, dann aber mit einem Durchmesser von größer 10 mm (Lim et al. 2013). Des Weiteren lässt sich im MIA histologisch nun auch eine Invasion erkennen, sodass es zur Anordnung von Tumorzellen in azinären oder papillären tubulären Strukturen kommt, aus der dann ein fibroblastisches Stroma hervorgeht, welches häufig kollagenisiert (Fujita et al. 2009).

Die aggressivste Entität der Adenokarzinome sind das invasive Adenokarzinom (INV) und das invasive muzinöse Adenokarzinom (IMA), wobei die Invasivität nach histologischem Muster in azinäre, papilläre, solide oder mikropapillär eingeteilt werden kann (WHO 2015). In der Mehrzahl der Fälle zeigen die INV eine komplexe heterogene Mischung der verschiedenen histologischen Subtypen (Travis et al. 2011) einschließlich des lepidischen Adenokarzinoms. Die Prognose der invasiven Adenokarzinome korreliert dabei direkt mit dem Anteil der lepidischen Komponente. So haben Lepidische Adenokarzinome (LPA) mit mehr als 50% lepidischer Komponente eine 5-Jahres-Überlebensrate von 90% (Yoshizawa et al. 2011) bzw. eine 0-Jahres-Rezidivrate von 5% (Kadota et al. 2014).

Demgegenüber steht eine 5-Jahres-Überlebensrate von 70% bei den Adenokarzinomen mit papillärer oder azinärer dominierender Histologie (Duhig et al. 2015). Die schlechteste 5-Jahresüberlebensrate haben die Adenokarzinome mit solider und mikropapillärer Histologie als vorherrschenden Typ bei 55% (Duhig et al. 2015). So variabel wie die Histologie ist auch das Erscheinungsbild in der CT. So können die INV als subsolide bzw solide Knötchen, als Masse oder auch als pGGN. Sofern keine soliden Anteile zur Darstellung kommen, zeigt sich in der Literatur ein signifikanter Cutoff von 16,4 mm zur Abgrenzung vom Adenokarzinom in situ (AIS) (Lim et al. 2013).

In einer multizentrischen Studie wurde vor allem der solide Anteil untersucht- hier zeigte sich ein signifikanter Cutoff bei 5,5 mm für invasive Adenokarzinome und 3,3 mm für minimal-invasive Adenokarzinome (Kakinuma et al. 2016).

Hirnmetastasen bei Nicht-Kleinzelligem Lungenkarzinom sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (de Cos et al. 2009), wobei bereits 10 - 20% der Patienten mit NSCLC bei Erstdiagnose Hirnmetastasen haben (Matys et al. 2018). Patienten mit dem histologischen Subtyp Adenokarzinom haben dabei ein höheres relatives Risiko Hirnmetastasen auszubilden als die anderen histologischen Subtypen (Waqar et al. 2018).

Aufgrund dieser Ergebnisse empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Onkologie bereits seit 2016 ein Screening nach Hirnmetastasen mittels Magnetresonanztomographie bei histologisch gesichertem Adenokarzinom (Novello et al. 2016).

### Proliferative Aktivität

Das Ki67-Antigen ist ein Proliferationsmarker, der während des Zellzyklus in der Interphase im Zellkern gebunden ist. Bei der mitotischen Teilung und der damit verbunden Auflösung des Zellkerns wird dieser frei und bindet an die Chromosomen. Dadurch kann es durch Antikörper immunhistochemisch nachgewiesen werden. Da dies nur in den aktiven G(1)-, S-, G(2)- und M-Phasen des Zellzyklus möglich ist, dient der Ki67 der routinemäßigen und schnellen Evaluation der sich teilenden Zellen innerhalb eines Tumors bzw. innerhalb einer Tumorbiopsie (Gerdes, et al. 1983).

Für die immunhistochemische Färbung wird standardmäßig der monoklonale Mausantikörper MIB-1 verwendet.

Um die Färbung zu verstärken kann ein sekundärer Ziegenantikörper hinzugefügt werden, der dann wiederum mit dem Maus-Immunglobulin-gekoppelten-Dextran reagiert und somit den Kontrast verstärkt. Die proliferative Aktivität korreliert mit dem Grading und der Prognose von Adenokarzinomen der Lunge (Liu Y, et. Al 2017)

### Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die histopathologischen Marker der resezierten Hirnmetastasen mit den bildmorphologischen Eigenschaften der präoperativen MRT-Untersuchung zu korrelieren. Dadurch soll zukünftig bereits deutlich frühzeitiger eine passende onkologische Therapie eingeleitet werden, um das klinische Outcome des Patienten zu verbessern. Dazu wurden möglich Zusammenhänge zwischen der proliferativen Aktivität, dargestellt durch den Ki67-Wert mit den Volumina, der Gesamtzellzahl sowie den ADC-Werten der cerebralen Metastase und deren Perifokalödem untersucht. Darüber hinaus erfolgte die Untersuchung von Einflussgrößen, welche die üblicherweise in der klinischen Bildgebung beobachtete hohe Streuung der ADC-Werte beeinflussen. Hierfür wurde eine intra-individuelle Normierung der ADC-Werte der Metastase und des Ödems auf die ADC des gesunden Parenchyms genutzt.

## 2. Material und Methoden

### Patient:innen

In die retrospektive Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen 2009 und 2020 am Universitätsklinikum Magdeburg mit cerebral-metastasiertem Adenokarzinom der Lunge behandelt wurden und bei denen sowohl eine präoperative MRT-Untersuchung mit entsprechendem Untersuchungsprotokoll als auch eine Histologie im Institut für Neuropathologie vorlagen.

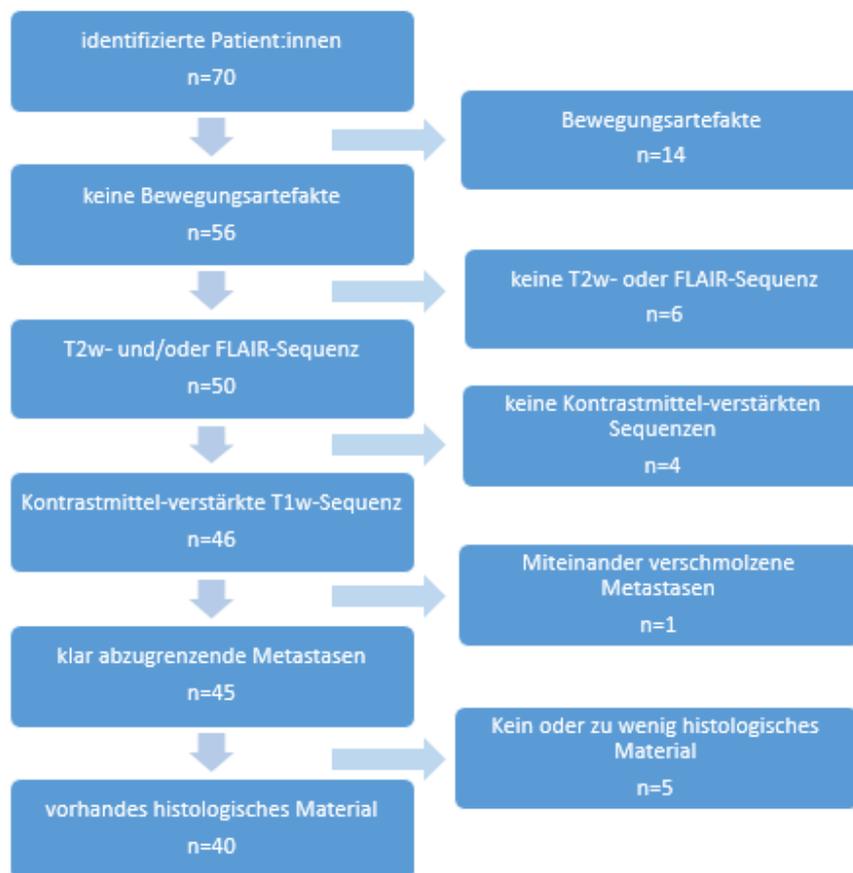
Folgende Einschlusskriterien wurden berücksichtigt:

- Präoperative MRT-Bildgebung des Schädels mit
  - o T2w- oder FLAIR-Sequenz
  - o T1W-Sequenz nach Kontrastmittelgabe (KM) und
  - o DWI/ADC-Sequenz
- Ausreichende Bildqualität ohne Bewegungsartefakte
- ein eindeutig der resezierten Metastase zuzuordnendes Perifokalödem
- Vorliegende Histologie der resezierten Metastase

Folgende Ausschlusskriterien wurden berücksichtigt:

- Bewegungsartefakte in den sensiblen Sequenzen (T2w/FLAIR, T1w post-KM, DWI/ADC)
- Fehlen einer oder mehrerer Sequenzen der qualifizierenden MRT-Bildgebung (s. Einschlusskriterien)
- Disseminierte cerebrale Metastasierung ohne eindeutige Zuordnungsmöglichkeit des Perifokalödems zur resezierten Metastase
- Fehlendes histologisches Material im Institut für Neuropathologie

Unter Beachtung der obigen Kriterien wurden insgesamt 40 Patient:innen identifiziert und in die Arbeit eingeschlossen.



**Abbildung 3:** Flussdiagramm zur Patientenselektion

### Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Schnittbildverfahren, welches im Gegensatz zur Computertomographie (CT) ohne die Verwendung von ionisierender Strahlung auskommt. Dabei bedient sich die MRT der Kernspinresonanz, eines physikalischen Messverfahrens. Der zugrunde liegende Kernspin wurde 1924 vom österreichischen Physiker Wolfgang Pauli vorhergesagt (Pauli, 1924) und konnte 1933 durch die beiden deutschen Experimentalphysiker Walther Gerlach und Otto Stern experimentell anhand der Ablenkung eines Strahls von Wasserstoffmolekülen nachgewiesen werden (Gerlach und Stern, 1924). Im Jahr 1937 konnte Isidor Isaac Rabi mit Hilfe von Cornelius Jacobus Gorter erstmals das „nuclear magnetic moment“ messen (Rabi et. Al 1938).

Durch Gorter wurde erstmals der Begriff „nuclear magnetic resonance- NMR) verwendet (Gorter und Broer 1942). Felix Bloch und Edward Purcell gelang es 1946 das Prinzip der Magnetresonanz experimentell nachzuweisen, wofür beide später mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet wurden (Bloch et al. 1946). 1971 wurde durch den Chemiker Paul Lauterbur, der dem bis dahin statischen homogenen Magnetfeld einen Magnetfeldgradienten hinzufügte. Somit bestand die Möglichkeit mithilfe des Rückprojektionsverfahrens ein zweidimensionales Bild der Signalverteilung zu rekonstruieren (Lauterbur 1973). 1975 ersetzte der Schweizer Chemiker Richard Ernst die bis dato verwendete Rückprojektionstechnik durch eine Kombination aus Phasen- und Frequenzkodierung (Kumar et al. 1975). Auf dieser Methodik basiert die klinisch genutzten MRT-Bildgebung.

### Physikalische Grundlagen

Als Kernspin wird der Eigendrehimpuls von Protonen um den eigenen Massenschwerpunkt bezeichnet. Aufgrund der positiven Ladung der Teilchen entsteht durch die Drehbewegung ein äußerlich messbares magnetisches Feld. Dabei kann das emittierte magnetische Feld jedes chemische Element (z.B. Wasserstoffatom) durch eine spezifische Frequenz charakterisiert werden. Aufgrund der Zusammensetzung menschlichen Gewebes, mit einem sehr hohen Volumenanteil von Wasser, nutzt die klinische MRT-Diagnostik die dementsprechend emittierten hochfrequenten Signalanteile.

Da im Gleichgewichtszustand die magnetischen Momente im Körper ungeordnet und zufällig verteilt sind, lässt sich makroskopisch (außerhalb des menschlichen Körpers) kein gerichtetes Magnetfeld nachweisen. Setzt man die Wasserstoff-Protonen jedoch einem starken Magnetfeld aus, so richten sich die Kernspin-Achsen entlang der Feldlinien des externen Feldes aus. Dies wird als Längsmagnetisierung bezeichnet. Die Protonen richten sich dabei parallel und antiparallel in einem Verhältnis von 1.000.007 : 1.000.000 (bei 1,0 Tesla) aus (Fermi, E. 1926). Dieser minimale Überschuss resultiert aus der energetisch günstigeren Anordnung der Parallelität von Spin und externem Magnetfeld. Aufgrund der hohen Protonenanzahl in unserem Körper reicht dieses aus, um messbare Signalanteile nachzuweisen.

Um das für die MRT-Bildgebung benötigte Signal zu erhalten, muss ein kurzer Impuls einer charakteristischen Radiofrequenz in das Magnetfeld eingestrahlt werden. Diese gewählte Frequenz wird durch die Larmorfrequenz definiert. Für die Anregung von Protonen beträgt diese 42,58 MHz/T (Bloch et al. 1946). Durch den Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) werden die Protonen in ihrer Ausrichtung synchronisiert. Unmittelbar nach Anregung beginnen die Protonen sich wieder parallel zum Grundfeld des MRTs anzuordnen. Dabei wird die überschüssige Energie in Form von elektromagnetischen Wellen abgestrahlt. Dieser Prozess kann mittels der Empfangsspulen des MRTs messtechnisch erfasst werden. Das Zurückkippen des Vektors nach dem HF-Impuls nennt man longitudinale Relaxation oder auch T1-Relaxation. Während der Relaxation wird Energie an die Umgebung abgegeben. Die Zeitkonstante T1 gibt die Zeit an, bis 63% der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung erreicht werden. Die zeitkonstante charakterisiert Gewebe ist dabei aber abhängig von der Stärke des Grundmagnetfeldes  $B_0$ .

Demgegenüber steht die transversale Relaxation oder auch T2-Relaxation. Sie beschreibt den Verlust der Phasengleichheit der Protonen (Dephasierung) und gibt an, wann die Transversalmagnetisierung auf 37% des ursprünglichen Werts zurückgegangen ist. Beide Relaxationen laufen gleichzeitig ab und sind unabhängig voneinander. Das Magnetresonanzsignal ist abhängig von der Protonendichte, von beiden Relaxationszeiten (T1: wie schnell das Gewebe wieder erregt werden kann/ T2: Länge des Signals) und vom Magnetfeld  $B_0$  des Tomographen. Da wiederum die Protonendichte sowie die T1- und T2-Relaxation für jedes Gewebe spezifisch ist, lassen sich verschiedene Kontraste berechnen (Odeblad et al. 1956).

Um nun ein Bild zu erhalten, muss die jeweilige Schicht mehrfach angeregt und gemessen werden. Der Bildkontrast wird dabei durch die T1-Gewichtung (Repetitionszeit/ TR) und die T2-Gewichtung (Echozeit/ TE) bestimmt. Die Repetitionszeit beschreibt das Zeitintervall zwischen zwei Anregungen (HF-Impulsen), durch die Protonen wieder zum Magnetfeld ausgerichtet werden. Je höher der TR-Wert bzw. je länger die Repetitionszeit, umso größer ist die Längsmagnetisierung der Protonen und das Signal wird bei erneuter Anregung stärker. Die Echozeit beschreibt das Zeitintervall zwischen der Anregung und der Messung des Signals (Axel L. 1984).

Für die Bildgewinnung der einzelnen Schichten wird das Gesamtmagnetfeld durch Zuschalten eines Z-Gradienten nun absichtlich bezüglich der Resonanzfrequenz in z-Richtung moduliert. Da die Larmorfrequenz vom gesamten anliegenden Magnetfeld ( $B_0 + Z\text{-Gradient}$ ) abhängig ist, hat jede Schicht eine eigene Frequenz (Resonanzfrequenz), mit der die Protonen angeregt werden können. Des Weiteren werden ein Feldgradient in y-Richtung (Phasencodierung) und ein Feldgradient in x-Richtung (Frequenzcodierung) für die Ortskodierung genutzt.

Der y-Gradient wird nach Einstrahlung der Larmorfrequenz kurz an- und wieder ausgeschaltet. Dadurch werden alle bereits angeregt Spins in ihrer Phase gegeneinander verschoben (senkrecht). Der x-Gradient hingegen wird zusammen mit dem z-Gradienten während der Messung zugeschaltet. Diese bewirken, dass durch die lokale Modulation des Grundfeldes ( $B_0\text{-Feld} + \text{Gradientenfelder}$ ) die Larmorfrequenz innerhalb des Field-of-Views einen unterschiedlichen ortsabhängigen Wert besitzt (Kneeland et al. 1984). Daraus resultiert ein von links nach rechts gerichteter (waagrecht) Frequenzgradient. Insgesamt ergibt sich eine Matrix die für jede Ortskoordinate innerhalb des MRTs spezifische Frequenz- und Phasenverschiebung definiert. Im Ergebnis lassen sich entsprechende Stapel von 2D-Bildern berechnen. Zur Optimierung der Untersuchungszeit, erfolgt die Auslesung des Field-of-Views nicht voxelweise, vielmehr erfolgen Anregung und Auslesung schichtweise. Die so gemessene Rohdatenmatrix wird als K-Raum bezeichnet.

Die Daten in der Mitte des K-Raumes beinhalten Informationen über den Kontrast, wohingegen die äußeren Bereiche Informationen über Kanten und scharfe Strukturen des Bildes aufweisen. Mittels Fouriertransformationen und Visualisierungsalgorithmen werden diese Daten in ein zweidimensionales Bild umgewandelt (Minhas et al. 2022).

### Diffusionsbildgebung

Grundlage der Diffusionsbildgebung (DWI) ist die 1827 von Robert Brown beschriebene Selbstdiffusion des Wassers aufgrund thermischer Energie (sogenannte Brownsche Eigenbeweglichkeit von Teilchen). Den Chemikern Stejskal und Tanner gelang es 1965 die Diffusionsbewegung von Wasser durch ein kurz geschaltetes Gradientenfeld in Kernspinresonanz-Experimenten nachzuweisen (Stejskal & Tanner, 1965).

Die Einführung in die klinische Bildgebung wird dann Denis Le Bihan zugeschrieben (Le Bihan et al. 1986) zugeschrieben, der eine Diffusion an einem menschlichen Gehirn nachweisen konnte. Initial wurde die DWI hauptsächlich zur Detektion intrakranieller Pathologien wie Schlaganfällen, Epilepsien oder Tumoren verwendet. In der aktuellen Routine ist jedoch die Messung in allen Körperregionen möglich, wobei insbesondere die Detektion von kanzerösen Veränderungen immer mehr an Bedeutung gewinnt, da dort meiste eine Veränderung der Membranpermeabilität und der Zelldichte vorliegt, was wiederum zu einer Modulation der Diffusion führt.

Auch wenn der menschliche Körper zum größten Teil aus Wassermolekülen besteht, können diese nicht frei diffundieren, sondern werden durch Bestandteile wie Zellmembranen oder Makromolekülen an einer ungestörten Diffusion gehindert. Zur bildlichen Darstellung der lokalen Diffusion werden vor und nach einem Hochfrequenzimpuls starke Magnetfeldgradienten geschaltet. Durch den ersten Gradient erfolgt die Dephasierung der Spins. Bleiben nun alle Spins am gleichen Ort, so erfolgt durch den 2. Gradienten eine vollständig Rephasierung.

Der Ausgangszustand wird wieder hergestellt. Findet jedoch ein Ortswechsel statt (z.B. durch Diffusion), so rephasieren nicht alle Spins und es kommt im untersuchten Volumen zu einem Signalverlust. Durch die Größe des Signalabfalls lassen sich quantitative Aussagen über die Stärke der Diffusion in der Gradientenrichtung treffen. Das gemessene Signal hängt dabei sowohl vom Diffusionskoeffizienten des Gewebes sowie den technischen Parametern ab.

Zu diesen Parametern zählen das gyromagnetische Verhältnis, die Gradientenstärke, die Gradientendauer sowie die Diffusionszeit (zeitlicher Abstand zwischen den beiden Gradienten). Im Allgemeinen werden diese Parameter als b-Wert zusammengefasst, wobei sich im klinischen Alltag hier Werte zwischen 0 und 1000  $\text{s/mm}^2$  etabliert haben (Padhani et al. 2009). Erfolgen mehrere Messungen bei unterschiedlichen b-Werten kann der erkennbare Diffusionskoeffizient = Apparent Diffusion Coefficient (ADC) berechnet werden.

Dieser ist ein Maß für die Stärke der Diffusionsbewegung. Somit haben Regionen mit hoher Zellularität und eingeschränkter Diffusionsmöglichkeit der Wassermoleküle einen niedrigen ADC-Wert. Der ADC-Wert wird für jeden Pixel berechnet und in einer parametrischen Karte ausgegeben (Lavdas et al. 2013).

### Korrelationen zwischen Bildgebung und Histopathologie

Bereits in den frühen 1990er Jahren wurde durch Warach et al. gezeigt, dass die DWI und der ADC zur Gewebecharakterisierung genutzt werden kann. Beispielhaft erfolgte der Nachweis am infarzierten Areal beim ischämischen Schlaganfall, in denen deutlich geringere ADC-Werte im Vergleich zur gesunden Gegenseite beobachtet wurden (Warach et al. 1992). Bereits zwei Jahre zuvor konnte gezeigt werden, dass in ischämischem Gewebe die Diffusion sehr schnell abfällt (Moseley et al., 1990).

Dies liegt am ehesten an der veränderten Membranpermeabilität und der resultierenden Zunahme des intrazellulären Raumes (Le Bihan et al. 2001). Wie bereits beschrieben, haben Areale mit höherer Zellularität eine eingeschränkte Diffusion und somit niedrigere absolute ADC-Werte.

Wang et al. konnte dann mittels ADC-Mapping zwischen benignen und malignen Veränderungen unterscheiden (Wang et al. 2001). Shen konnte einen indirekt-reziproken Zusammenhang zwischen der Zellzahl und den ADC-Werten in Lungenkarzinomen nachweisen (Shen et al. 2016). Dabei konnte gezeigt werden, dass Adenokarzinome die höchsten absoluten ADC-Werte bei geringster Zellzahl (im Vergleich zu Kleinzelligen Karzinomen) aufwiesen. Spätere Arbeiten (Ren et al. 2021) bestätigen diese Korrelation und unterstellen, dass je größer die ADC-Werte sind, desto niedriger die Proliferationsaktivität und somit auch der Ki67 ist.

Obwohl bereits bei bis zu 14,4% der Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nachweisbar sind (Cagney et al. 2017), fehlen bisher detaillierte Arbeiten, die die histopathologischen Parameter des Primärtumors mit den bildmorphologischen Merkmalen der Hirnmetastasen korrelieren.

## Bildgebung

### MRT-Akquisition

Alle Patient:innen haben präoperative MRT-Untersuchungen bekommen. Dabei wurden MRT-Scanner der Firmen Philips, Siemens und GE verwendet.

Die Feldstärken reichten dabei von 1,0T über 1,5T bis zu 3T und verteilten sich wie folgt:

1,0T:	Panorama, Philips Healthcare, Best, Niederlande
1,5T:	Intera, Philips Healthcare, Best, Niederlande
1,5T:	Magnetom Aera, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland
1,5T:	Magnetom Avanto, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland
1,5T:	Ingenia, GE Healthcare, Chicago, USA
3T:	Magnetom Skyra, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland
3T:	Achieva, Philips Healthcare, Best, Niederlande

Die Bilddaten wurden mit den lokalen Standardprotokollen für die Bildgebung bei Patienten mit cerebraler Metastasierung aufgenommen (Spezifizierung s. Anlage 1)

Die DWI-Daten wurden durch die auf dem jeweiligen MRT-Scanner implementierte Software automatisch rekonstruiert. Anschließend wurden die ADC-Maps mittels identischer Software (OsiriX MD Ver. 14.0, Pixmeo SARL, Genf, Schweiz zzgl. des Softwareplugins ADCmap) berechnet. Die Berechnung der ADC-Werte erfolgte voxelweise für die gesamte Bildmatrix mittels einer mono-exponentiellen Kurvenanpassung.

$$S_i = S_0 \exp(-b * ADC)$$

Wobei  $S_i$  das DWI-gewichtete Signal in einem Voxel der Bildmatrix darstellt und  $S_0$  das Signal im gleichen Voxel ohne die Wirkung eines diffusionsverursachenden Gradienten. Innerhalb des exponentiellen Terms ist der b-Faktor ein Maß für die Diffusionsgewichtung. Dieses beinhaltet die Stärke, Dauer und den zeitlichen Abstand der diffusionsverursachenden Gradienten.

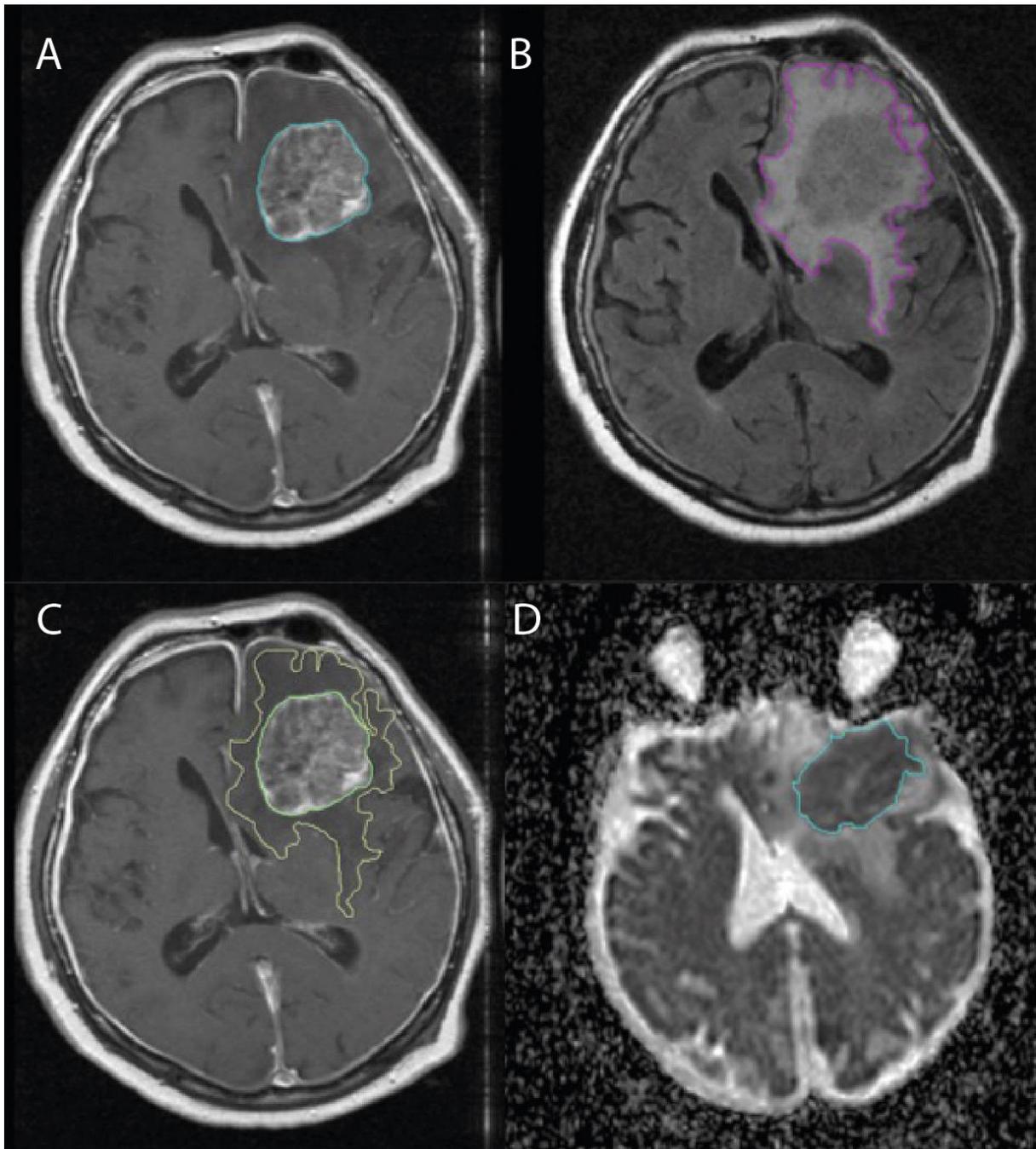
Bei klinischen Anwendungen werden typischerweise b-Werte in der Größenordnung von bis zu  $1000 \text{ sec/mm}^2$  genutzt. ADC ist der scheinbare Diffusionskoeffizient (Apparent Diffusion Coefficient) von Wasser entlang der Richtung der diffusionsverursachenden Gradienten. Dabei führt eine höhere Wassermobilität mit höheren ADC-Werten zu einem geringeren beobachteten Signal  $S_i$  in der diffusionsgewichteten Sequenz. Umgekehrt führt eine geringere Wassermobilität mit geringeren ADC-Werten zu einem höheren beobachteten Signal.

### MRT-Segmentierung

Die präoperativen MRT-Untersuchungen der Patient:innen wurden dann segmentiert. Dazu wurde die Software MIM-Dos (Vers. 7.3.2.; MIM Software Inc., Cleveland, OH, USA) verwendet. Zunächst wurde die relevante –später resezierte- cerebrale Metastase in einer Kontrastmittel-gestützten T1-Sequenz volumetriert. Dazu wurde die Kontur der Metastase in jeder vorliegenden Schicht händisch umfahren und so eine VOI (volume-of-interest) generiert. Anschließend wurde in einer T2-gewichteten Sequenz- mit oder ohne Flüssigkeitssättigung- der Gesamtprozess der Metastase mit dem zugehörigem perifokalen Ödem volumetriert. Auch hierzu wurden die komplexen Geometrien in jeder Schicht manuell konturiert. Durch Subtraktion des Volumens der Metastase vom Volumen des Gesamtprozesses konnte das Volumen des alleinigen Ödems ermittelt werden. Auf Basis der so generierten VOIs wurden nun die mean-ADC-Werte des Ödems bzw der Metastase extrahiert und anschließend erneut normiert (OsiriX, Pixmeo SARL, Genf, Schweiz).

### Normierte ADC-Werte

Parallel zur Auswertung der ADC-Werte erfolgte die Analyse von normierten ADC (nADC-Werten). Diese Normierung erfolgte, um den möglichen Einfluss von endogenem und exogenem Parameter (z.B. verschiedene Magnetfeldstärken, Patientengeometrie, Berechnungsalgorithmen) auf die DWI-Messung und damit auf den resultierenden ADC-Wert zu begrenzen und somit die Charakterisierung pathologischer Zustände mittels der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung zu verbessern. Methodisch soll dadurch eine Reduzierung des Bias auf die Berechnung des ADC realisiert werden. Die Normierung des für die pathologischen VOIs berechneten ADC-Wertes erfolgt dabei auf eine lagegleiche Region im gesunden Parenchym der kontralateralen Seite.



**Abbildung 4:** (A) Volumetrie einer supratentoriellen Metastase (türkis) in einer Kontrastmittel-verstärkten T1-Sequenz. (B) Volumetrie des Gesamtprozesses (pink) mit perifokalem Ödem in einer Flüssigkeits-gesättigten T2-Sequenz (FLAIR) (C) Volumetrie der gleichen Metastase (grün) und des perifokalen Ödems (gelb) (D) Darstellung des Apparent Diffusion Coefficients (ADC) der gleichen Metastase (türkis)

### Histopathologische Untersuchungen

Im Rahmen der Arbeit erfolgte die eigenständige histopathologische Analyse der operativ entnommen Gewebeprobe. Die Resektate waren aus der Biobank der Neuropathologie des Universitätsklinikums verfügbar. Nach der optischen Auswertung erfolgte eine Inkubation mit verschiedenen Reagenzien. Anschließend wurden die Proben paraffiniert, geschnitten und entparaffiniert, sodass dann die Immunhistofärbung erfolgen konnte (Details siehe Anlage 2)

### Digitalisierung

Die immungefärbten Proben wurden nun unter Verwendung eines Fluoreszenzmikroskops (Keyence BZ8000K, Keyence Deutschland GmbH, Neu-Isenburg) bei einer 20-fachen Vergrößerung analysiert und digitalisiert. Anschließend wurden die so generierten jpeg-Dateien mittels semiautomatisierter Software (QuPath Version 0.4.3, Edinburgh, Schottland) ausgewertet.

So konnten sowohl die Zellzahl als auch die proliferative Aktivität detektiert werden. Letztere ergab sich aus dem prozentualen Anteil der Ki67-positiven Tumorzellen gegenüber der Gesamtzellzahl.

### Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurden die Softwares von SPSS (IBM SPSS, Ver 25, Armonk, NY, USA) sowie DATAtab (DATAtab e. U. Graz, Österreich) verwendet. Dabei wurden die extrahierten Werte mittels deskriptiver Statistik ausgewertet inklusive der absoluten und relativen Häufigkeiten ausgewertet.

Der Effekt von Faktoren wie dem Volumen von Metastase und Ödem, sowie Ki67 und der Zellzahl im Resektat auf die mittels MRT beobachtete mittlere ADC (bzw. mittleren nADC) im VOI der Metastase bzw. dem zugehörigen Perifokalödem wurden mittels einer ANOVA/MANOVA untersucht. Die Faktoren wurden für die Analyse anhand der Verteilungsbeschreibenden Kennwerte (Interquantilranges IQR - IQR25, Median und IQR75) in vier Gruppen unterteilt.

Die Eignung des strukturfindenden Testes für die Analysen (Gleichheit der Varianz in den einzelnen Gruppen – Homoskedastizität) wurde zuvor durch den Levene-Test bestätigt.

Begleitend wurde die Spearman's Rangkorrelationsanalyse durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen den segmentierten Volumina und den unabhängigen Faktoren aufzuzeigen.

Alle durchgeführten Tests waren zweiseitig, und Signifikanz wurde bei einem p-Wert von weniger als 0,05 angenommen.

### **3. Ergebnisse**

#### Patient:innen

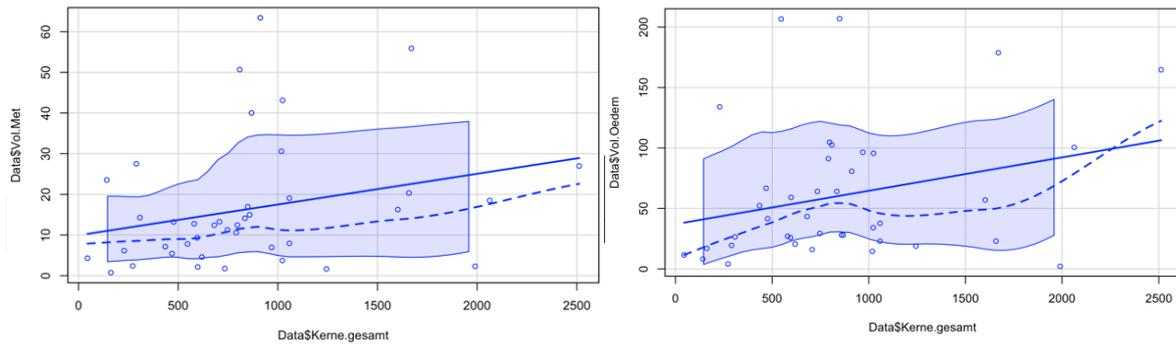
Anhand der gewählten Einschlusskriterien konnten aus dem Untersuchungszeitraum 40 Patient:innen mit cerebral-metastasiertem Adenokarzinom der Lunge in die retrospektive Analyse eingeschlossen werden. Die Patient:innen waren zum Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich 59,5 Jahre alt (Range: 42 - 77 Jahre).

Die Geschlechtsverteilung zeigt einen weiblichen Anteil von 2/5 (n = 16) bei einem männlichen Anteil von 3/5 (n = 24).

#### Volumetrische Analyse

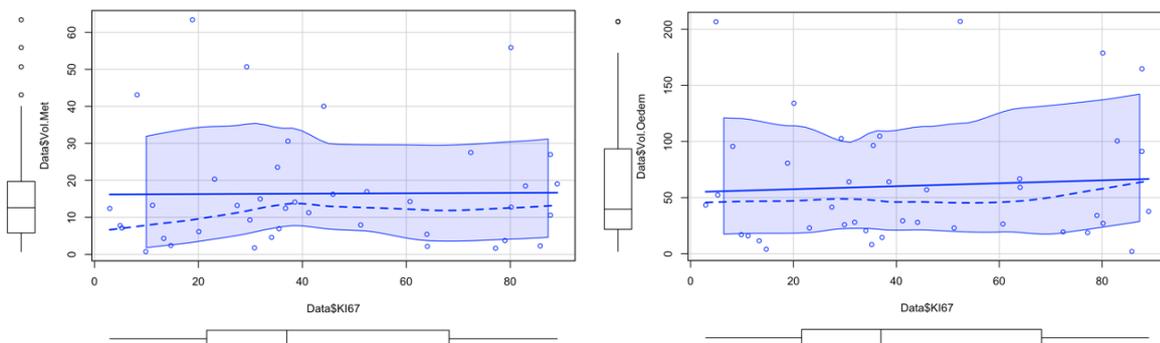
Das im präoperativen MRT segmentierte durchschnittliche Volumen der später resezierten Metastase betrug  $16,4 \text{ ml} \pm 15,3 \text{ ml}$ ; Median: 12,6 ml (Range: 0,7 ml bis 63,4 ml). Das Volumen des jeweiligen Perifokalödems der Metastase betrug in der MRT  $60,6 \pm 54,6 \text{ ml}$  (Median: 39,6; Spannweite: 2,1 - 206,9).

Ein signifikanter Effekt des Ki67 und der Gesamtzahl der Kerne in der zugehörigen histologischen Probe auf das segmentierte Volumen der Metastase und des Ödems war nicht nachweisbar ( $p > 0.27$ ). Die Verteilung der Messwerte sind in Abbildung 5 dargestellt.



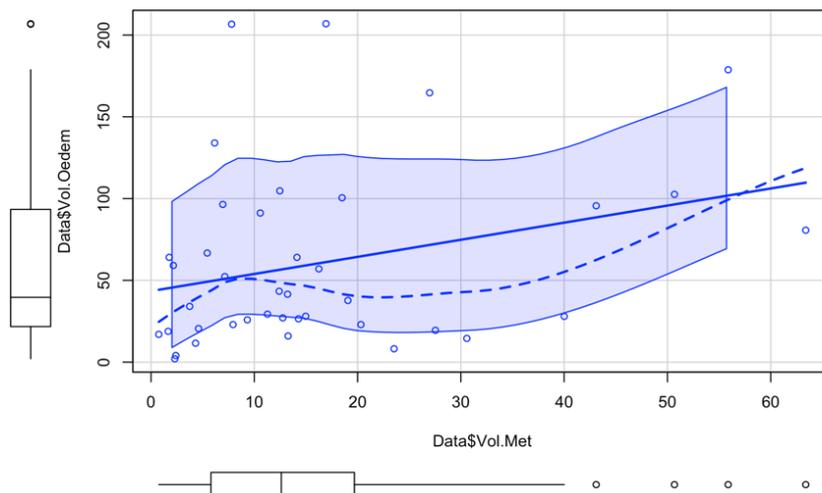
**Abbildung 5:** (A) Darstellung des segmentierten Metastasenvolumens und (B) Volumen des Perifokalödems in Abhängigkeit von der histologisch bestimmten Gesamtzahl der Kerne.

Parallel zeigte sich eine mittelgradig ausgeprägte Korrelation zwischen der Anzahl der Kerne sowie dem volumetrierten Metastasenvolumen (Spearman  $\rho = 0.36$ , Abbildung 5 A) und dem Volumen des Perifokalödems (Spearman  $\rho = 0,25$ , Abbildung 5 B)



**Abbildung 6:** (A) Darstellung des segmentierten Metastasenvolumens und (B) des Volumens des Perifokalödems in Abhängigkeit des Ki67.

Eine vergleichende Analyse der verschiedenen Volumina (Metastase und Ödem) zeigte keine Korrelation mit dem Proliferationsindex Ki67 (Spearman,  $\rho \leq 0,1$ )



**Abbildung 7:** Darstellung des segmentierten Volumens des Perifokalödems und des korrespondierenden Metastasenvolumens.

Eine mäßige Korrelation konnte zwischen dem Volumen der Metastase und dem perifokalen Ödem aufgezeigt werden (Spearman,  $\rho = 0.26$ )

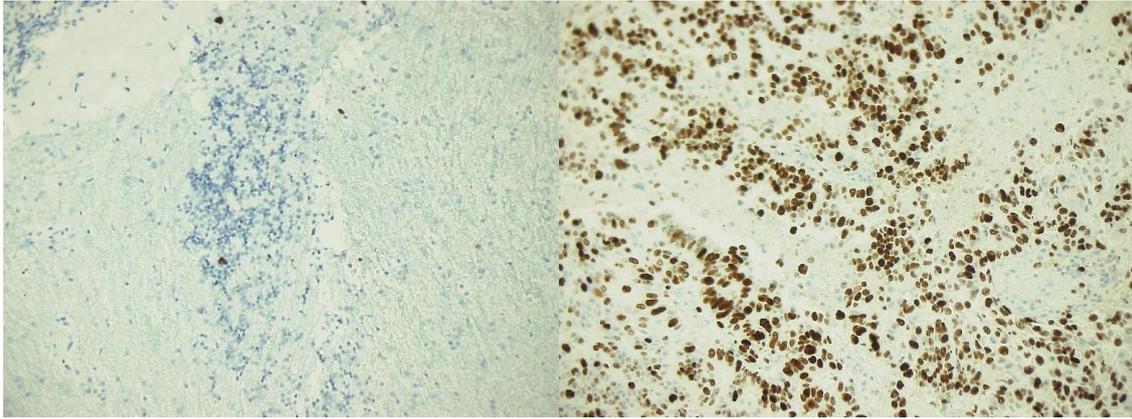
### Analyse der ADC-Daten

Die Analyse der ADC-Werte erfolgte für die Metastasen sowie das perifokale Ödem. Der mittels ROI-Analyse bestimmte mittlere ADC-Wert betrug für die Metastasen  $1256,5 \pm 393,8 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  (Median: 1220,24, IQR: 950,4/ 1502,3, Spannweite: 521,6 - 2398,2).

Entsprechend wurde für das perifokale Ödem im Mittel ein ADC von  $1252,5 \pm 276,5 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ; Median: 1244,95 (IQR: 1101,6 / 1433,7, Spannweite: 420,1 - 1856,3) bestimmt.

Die Zellzahl in den untersuchten Schnitten betrug im Durchschnitt  $856,1 \pm 545,50$ ; Median: 794 Zellen (IQR: 529,5/ 1023,2 Spannweite: 45,0 - 2512,0 Zellen).

Die proliferative Aktivität wurde durch Verwendung des immunhistochemischen Markers Ki67 analysiert. Die durchschnittliche Anzahl der Ki67-positiven Zellen betrug  $446,6 \pm 511,1$  Zellen; Median: 296,50 Zellen (IQR: 119,5/ 484,2 Zellen, Spannweite: 6 - 2204 Zellen). Die Aktivität betrug im Mittel 36,98% (Spannweite: 2,9% - 89,0%).



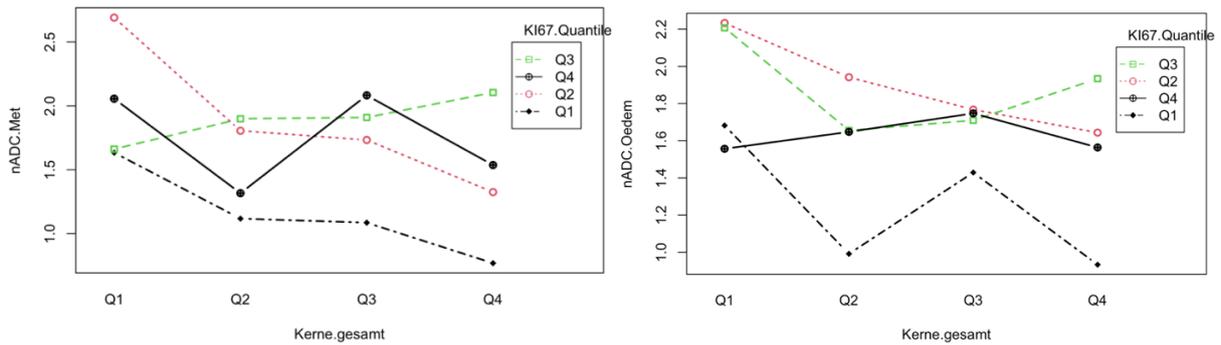
**Abbildung 8:** (A) Präparat mit einem Ki67-Wert von 3%. Die positiven Zellkerne sind durch die bräunliche Färbung von den bläulichen Zellkernen zu unterscheiden.  
(B) Präparat mit einem Ki67-Wert von 89%.

Mittels strukturfindender Analyse wurde kein signifikanter Effekt von Ki67 ( $p = 0,08$ ) und der Anzahl der Kerne ( $p = 0,35$ ) auf den für die Metastase berechneten ADC-Wert ermittelt. Im Gegensatz wurde für das Ödem ein signifikanter Effekt für den Faktor Ki67 auf den ADC-Wert nachgewiesen ( $p = 0,008$ ). Der Einfluss der Gesamtzahl der Kerne ist dabei grenzwertig nicht signifikant ( $p = 0,09$ ).

#### Analyse der normierten ADC-Daten

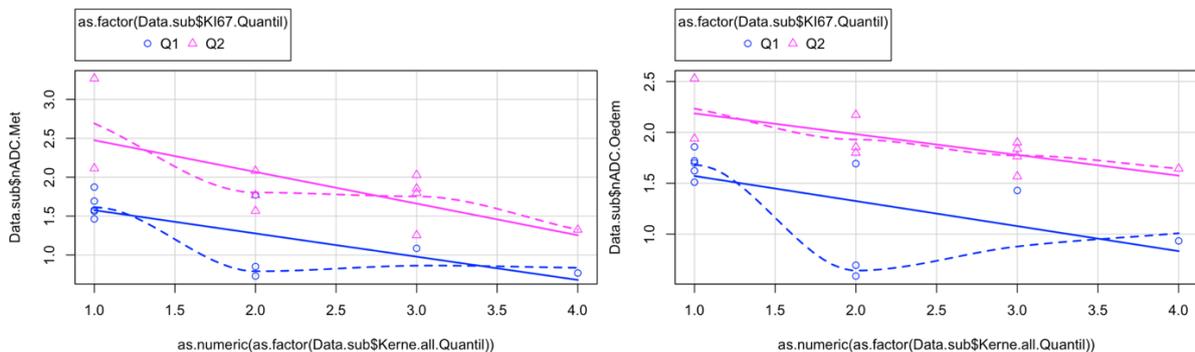
Mittels MANOVA wurde ein signifikanter Effekt des KI67 auf die normierten ADC-Werte (nADC) der Metastasen und des Ödems identifiziert ( $p \leq 0,003$ ,  $F = 2,8$ ).

Der Einfluss der Gesamtanzahl der Kerne auf die nADC-Werte von Metastase und Perifokalödem wurde dabei als grenzwertig signifikant beschrieben ( $p = 0,05$ ,  $F = 2,3$ ). Die Effekte wurden anhand von Interactionplots visualisiert (Abb. 9/10):



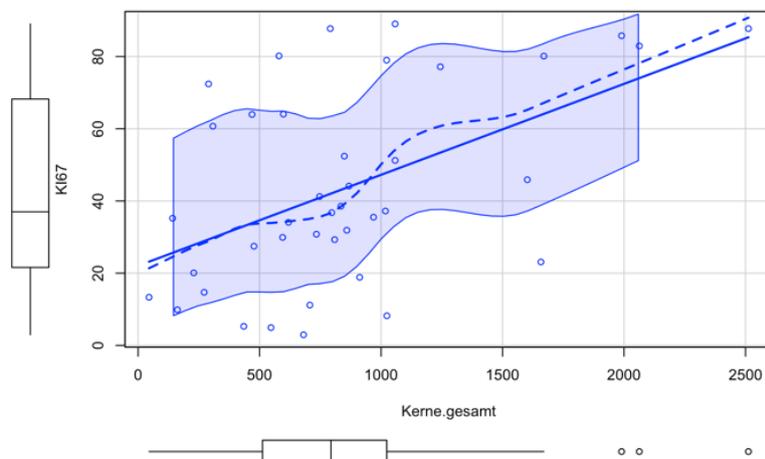
**Abbildung 9:** Darstellung der mittleren nADC-Werte in (A) der Metastase und (B) im zugehörigen Perifokalödem. Die Faktoren Ki67 und die Gesamtzahl der Kerne wurden entsprechend der IQ-Ranges geclustert.

Dabei zeigte sich für niedrige Ki67-Werte (Q1: 2,9% – 22,3% und Q2: 22,34 – 37,0%) ein konstanter Abfall des nADC mit zunehmender Anzahl der Kerne (Signifikanzen). Dieser Effekt wird für sowohl für die nADC-Werte der Metastasen als auch für die nADC-Werte der Ödeme beobachtet (Abbildung 9). Bei höherem Ki67 (Q3 und Q4: 37,9 – 86,0 %) ist dieser Effekt nicht mehr zu beobachten.



**Abbildung 10:** Darstellung der Sub-Gruppe, bei der ein signifikanter Effekt von Ki67 und der Gesamtzahl der Kerne auf den mittleren nADC-Werten in (A) der Metastase und (B) im zugehörigen Ödem beobachtet wird. Die Faktoren Ki67 und die Gesamtzahl der Kerne wurden entsprechend der IQ-Ranges geclustert

Dabei wird sowohl für die Metastasen als auch für das Perifokalödem bei einem Ki67 im Bereich der ersten Quantile (Q1: 2,9% – 22,3%) ein im Vergleich zur zweiten Quantile (Q2: 22,3% – 37,0%) signifikant kleinerer nADC-Wert beobachtet.



**Abbildung 11:** Korrelation zwischen Zellzahl und Ki67

Über alle Daten zeigte sich auch, dass zwischen der Gesamtzellzahl und der proliferativen Aktivität eine signifikante positive Korrelation besteht (Spearman,  $\rho = 0,47$  und  $p = 0,002$ ).

#### 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Untersuchung einer möglichen Korrelation von histologischen Parametern wie Ki67 und der Gesamtzellzahl mit den Ergebnissen der MRT-Bildgebung. Im Vergleich wurde als bildmorphologisches Surrogat die diffusionsgewichtete MRT und insbesondere das Ergebnis der daraus berechneten ADC-Werte. Zielstellung war es Wissen abzuleiten, um deutlich zügiger eine passende onkologische Therapie einleiten zu können. Neben der Auswertung der ADC-Werte erfolgte parallel eine Analyse der sogenannten nADC-Werte, um die hohe Heterogenität der untersuchten Bilddaten, insbesondere der genutzten MRT-Technik, zu kompensieren (Mishra et al. 2021; Foltyn-Dumitru et al. 2023; Qin et al. 2018)

Es konnte gezeigt werden, dass eine signifikante positive Korrelation zwischen der Gesamtzellzahl und dem Ki67-Wert ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,001$ ) besteht. Für die untersuchten Faktoren Ki67 sowie die Gesamtzahl der Kerne war hingegen kein signifikanter Effekt auf den ADC-Wert der Metastasen nachweisbar. Lediglich für den ADC-Wert des Perifokalödems wurde ein signifikanter Effekt identifiziert.

Der Einfluss der Gesamtzellzahl war dabei grenzwertig nicht signifikant.

Mittels der parallel genutzten Methodik der nADC konnte hingegen ein Einfluss dieser Faktoren nachgewiesen werden. Bei niedrigen Ki67-Werten ( $Ki67 < 37\%$ , Median des beobachteten Ki67) wurde bei zunehmender Gesamtzellzahl eine Abnahme des normierten ADC-Wertes (nADC) der Metastasen und des Ödems identifiziert ( $p \leq 0,003$ ).

Bei modellhafter Annahme einer nicht beeinflussten ADC in der Referenzregion ist dieses auf eine Abnahme des ADC bedingt durch die zunehmende Zellzahl im Volumen zurückzuführen. Bei Tumoren mit einem Ki67 oberhalb des Medians in der untersuchten Patientenkohorte ist dieser Effekt nicht mehr nachweisbar.

Eine mögliche Hypothese ist, dass bedingt durch den deutlich höheren Anteil Ki67-positiver Zellen bei zunehmender Gesamtzellzahl die Diffusionsfähigkeit im Gewebe (dargestellt über die Abnahme des nADC) nicht mehr mit der zunehmenden Zellzahl (im Sinne einer Zelldichte) korreliert. Dieses kann aus den vorliegenden Daten aber nicht abschließend nachgewiesen werden, da hier der absolut quantifizierende Charakter des Verfahrens nicht gegeben ist und sich die Effekte lediglich bei einer zusätzlichen Normierung auf den ADC einer Referenzregion darstellen.

Darüber hinaus war auch für den Ki67 bei Werten unterhalb der Verteilungsmedians zusätzlich eine positive Korrelation mit dem nADC der cerebralen Metastasen nachweisbar. Ein ähnlicher Zusammenhang besteht auch für die nADC-Werte des zugehörigen Perifokalödems, sodass sich zusammenfassend die bisher veröffentlichten Daten nicht uneingeschränkt auf eine cerebrale Metastasierung übertragen lassen. Im Gegensatz zeigt die vorherrschenden Literatur eine moderat negative Korrelation mit den ADC-Werten der Adenokarzinome. Dies bedeutet also, dass die Zellproliferationsaktivität umso geringer ist, desto höher der ADC-Wert ist (Ren et al. 2021). Die Analyse von Ren et al. bezog sich dabei aber auf die Analyse des Primarius, wobei der Ki67 im Bereich von 20% - 40% lag und damit gut auf unser beobachtetes Werteintervall korrelieren lässt. Für Metastasen fehlen in der Literatur publizierte Daten, so dass die Diskrepanz insbesondere vor dem Hintergrund der später diskutierten methodischen Limitation nicht aufgelöst werden kann.

Bisher erfolgten unterschiedliche Versuche, um die Diffusionsbildgebung für den quantifizierenden Nachweis zellulärer Eigenschaften zu nutzen. Von besonderem Interesse sind dabei z.B. die Differenzierung verschiedener histologischer Subtypen (Adenokarzinom, SCLS, Plattenepithelkarzinom) u.a. anhand der verschiedenen Zellularität. Grundlage für den methodischen Ansatz ist die verschiedene Zellgröße der histologischen Subtypen. So beträgt diese für die Kleinzelligen Karzinome 4 - 9  $\mu\text{m}$ , für Plattenepithelkarzinome durchschnittlich 16  $\mu\text{m}$  und für Adenokarzinome bis zu 40  $\mu\text{m}$  (Junker et al. 2000).

Die publizierten ADC-Werte der Adenokarzinom-Kohorten liegen dabei zwischen den niedrigeren Werten der SCLC und den etwas höheren Werten der Plattenepithelkarzinome. So beträgt der ADC-Wert der Adenokarzinome in einer Arbeit aus dem Jahr 2018 für den Primarius bei einer Kohorte  $n = 56$  durchschnittlich  $786,4 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  (Jung WS et al. 2018). In einer Arbeit aus dem Jahr 2022 (Li G et al. 2022) zeigten sich ADC-Werte des Primarius in einer Kohorte mit  $n = 33$  von  $1219,6 \pm 201,3 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

Hierbei ist bereits eine deutliche Varianz der absoluten Werte zu erkennen. Jung et al. untersuchten zusätzlich, ob es einen Zusammenhang zwischen ADC-Werten und weiteren histopathologischen Faktoren wie dem epidermal growth factor receptor (EGFR)-Status oder weiteren Mutationen wie der anaplastic lymphoma kinase (ALK) oder der Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) gibt.

Dabei konnte Korrelation nachgewiesen werden.

Vergleicht man die aktuellen Ergebnisse mit den ADC-Werten aus der hier vorliegenden Arbeit (ADC-Metastase: Median  $1220,24 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ), dann lässt sich hier eine nahezu vollständige Übereinstimmung der ADC-Werte des Primarius mit den hier untersuchten cerebralen Metastasen dokumentieren.

Des Weiteren besteht bei einem intra-individuellen Vergleich der ADC-Werte des Perifokalödems eine signifikante positive Korrelation mit den ADC-Werten der cerebralen Metastase ( $r = 0,77$  und  $p \leq 0,001$ ).

Es stehen bisher mehrere Arbeiten zur Verfügung, die bildmorphologische Parameter mit der Histologie des Primärtumors korrelieren. So konnte in einer Metaanalyse mit 2016 Patient:innen aus dem Jahr 2015 gezeigt werden, dass mittels Diffusionsbildgebung sicher zwischen Kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC) und Nicht-Kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) unterschieden werden kann.

Die hohe Zellularität der Kleinzelligen Lungenkarzinome, was wie bereits erwähnt nur eine sehr geringe Diffusion und dadurch sehr geringe absolute ADC-Werte bedingt, war hier bezüglich der Differenzierung der zentrale Aspekt.

Vergleichbares konnte für die Unterscheidung zwischen SCLC-Zellen und dem Adenokarzinom gezeigt werden. Wiederum erfolgte die Differenzierung aufgrund der deutlichen Unterschiede in der Zellgröße, welche beim SCLC zu einem dichteren Packing im Tumor führt und damit einhergehend in einem typischerweise deutlich verringerten Extrazellularraum resultiert. Dieses bedingt dann die Möglichkeit der Differenzierung aufgrund des niedrigeren ADC-Werts der Kleinzelligen Karzinome im Vergleich zu den Adenokarzinomen (Zhang B. et al. 2023).

Eine genauere Unterscheidung der einzelnen Subtypen der NSCLC gelang bisher hingegen nicht. Die Unterscheidungen zwischen z.B. Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen konnte bisher anhand der ADC-Methodik nicht geleistet werden (Shen G et al. 2016; Li G et al. 2022). Eine mögliche Ursache kann sein, dass vergleichbar zur vorliegenden Arbeit beobachteten Effekte bezüglich von Variationen der Zellzahl und des Ki67 nicht durch die im klinischen Setting gemessenen ADC-Werte aufgelöst werden konnten. Patientenindividuelle und systemspezifische Aspekte (z.B. MRT-Feldstärke) wurden hier bisher nicht berücksichtigt. Im Vergleich dazu war das hier genutzte Konzept der nADC bezüglich der Auflösung des Einflusses von zellulären und individuellen Faktoren der MRT-Bildgebung erfolgreicher (Schmeel, F.C. 2019).

Trotz der Entwicklung der MRT-Technik und der sich damit darstellenden deutlich verbesserten Messbedingungen, kann die erforderliche Empfindlichkeit und Stabilität der Systeme bezüglich der Messung zellulärer Variationen (z.B. der Dichte) nicht ausreichend gewährleistet werden.

In der Zusammenschau ist das Konzept der Nutzung der ADC zur Identifizierung von Gewebetypen/-subtypen mit mehreren methodischen Schwierigkeiten verbunden. So werden allgemein bei vergleichbaren Gewebetypen erhebliche Schwankungen in der ADC beobachtet.

In diesem Kontext sind verschiedene Faktoren kritisch zu diskutieren.

Diese sind verschiedene Parametrisierungen für die Messung der einer ADC-Berechnung zugrundeliegenden DWI (z.B. der verwendeten b-Werte), die Feldstärke des Scanners, die Patienten- und Spulengeometrie, zeitliche Fluktuationen im Magneten und Unterschiede bei den Messungen zwischen den Auswertern (Hu YC et al. 2020). So beeinflusst die Feldstärke des Magnetresonanztomographen (MRT) verschiedene Aspekte der Bildqualität und der Signalintensität, was sich wiederum auf die Messung der Diffusionseigenschaften von Gewebe auswirken kann.

Höhere Feldstärken bieten in der Regel ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis (SNR), was zu präziseren und zuverlässigeren ADC-Messungen führen kann.

Allerdings können bei höheren Feldstärken auch spezifische Artefakte auftreten, wie z.B. verstärkte Suszeptibilitätsartefakte, welche die Messungen beeinflussen können. Zusätzlich können Unterschiede in den Sequenzeinstellungen, die oft angepasst werden, um die höhere Feldstärke optimal zu nutzen, zu Variationen in den gemessenen ADC-Werten führen. Daher ist es wichtig, bei der Interpretation von ADC-Werten die Feldstärke des MRTs sowie die spezifischen Scan-Parameter zu berücksichtigen.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich das Potential der Normalisierung klinisch ermittelter ADC-Werte (nADC-Methodik). Dieses zeigte sich durch den Nachweis von Effekten in den nADC-Werten, die methodisch-plausibel mit den histologischen Ergebnissen korrelieren. Dieses Ergebnis zeigte sich bereits auch bei anderen Tumorentitäten wie z.B. in der Leber (Do et al. 2010) und der Prostata (Boesen et al. 2015; De Cobelli et al. 2015).

Zur Berechnung der nADC-Werte wird aus Gründen der Praktikabilität in der Regel ein benachbartes Gewebekompartiment (in der identischen MRT-Schicht) als Referenzregion analysiert. Dabei wird angenommen, dass diese Region denselben Feldheterogenitäts- und Suszeptibilitätseffekten wie die Läsion selbst unterliegt.

Eine Einschränkung besteht jedoch darin, dass das scheinbar gesunde benachbarte Parenchym, das für die Normierung verwendet wird, in gewissem Maße von einer Grunderkrankung betroffen sein kann, welche den ADC-Wert ebenfalls beeinflusst (Leitao et al. 2012).

Parallel demonstrierten verschiedene Autoren, dass die ADC-Messung eine gute Reproduzierbarkeit aufweist, sofern hierfür das gleiche MRT-Gerät genutzt wurde. Starke Variationen in der ADC wurden dabei aber zwischen verschiedenen Modellen und unterschiedliche Feldstärken (1,5T und 3T) nachgewiesen (Zhu et al. 2017).

Für die klinische Praxis und Forschung ist es essenziell, ADC-Messungen innerhalb derselben Studie oder diagnostischen Bewertung mit derselben Feldstärke und unter möglichst ähnlichen Scan-Bedingungen durchzuführen, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

In diesem Kontext gelang bereits die Korrelation von histologisch-basierten Parametern mit dem bildmorphologischen Surrogat der ADC. So konnte bereits 2017 in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass zwischen den ADC-Werten und der Zellularität in verschiedenen Tumorentitäten ein direkter Zusammenhang besteht und in allen untersuchten Entitäten eine moderate negative Korrelation vorliegt (Surov et al. 2017). Für invasive Mamma-Karzinome konnte bereits eine signifikante Korrelation der ADC-Werte mit dem Tumorgrading publiziert werden.

So sind die ADC-Werte für G1-Tumoren signifikant höher als für G2- bzw G3-Tumore (Santucci et al. 2021).

In einer aktuellen Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass die ADC-Werte mit der Tumorzellularität in hepatozellulären Karzinomen (HCC), intrahepatischen cholangiocellulären Karzinomen (iCC) und Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen (CRC) korreliert (Surov et al. 2023). Auch für Karzinome der Kopf-/Hals-Region (Oropharynx/ Hypopharynx/ Larynx) konnte eine negative Korrelation bzgl. der Zellularität und der ADC-Werte dargelegt werden (Driessen et al. 2015).

Für nicht-epitheliale Tumoren wie beispielsweise das primäre ZNS-Lymphom konnten im Trend moderate negative Korrelationen - wenngleich nicht signifikant - aufgezeigt werden (Schob et al. 2016).

Die Homogenität in der für die MRT-Diagnostik genutzten Geräte-Pools kann jedoch nicht ohne weiteres gewährleistet werden. Vor diesem Hintergrund etablieren sich verschiedene internationale Initiativen zur Standardisierung der MRT-Bildgebung. Zielstellung ist dabei die u.a. die Optimierung der DWI/ADC-Methodik bezüglich einer reproduzierbaren und vergleichbaren Ergebnisqualität (Shukla-Dave et al. 2019), um somit valide Ergebnisse für klinische Anwendungen und für die Forschung zu gewährleisten - beispielhaft hierfür sind dabei die Initiativen der Europäischen Gesellschaft für Radiologie (EIBALL – European Imaging Biomarkers Alliance) und der Radiologischen Gesellschaft Nordamerika (RSNA - QIBA Quantitative Imaging Biomarkers Alliance).

Diese unterstreichen auch die Notwendigkeit der Standardisierung der Bildgebung und in diesem Kontext der Qualifizierung einzelner Systeme.

Bisher praktizierte Lösungsansätze der Patientenuntersuchung am identischen System, wie es in klinischen Studien umgesetzt wird, bzw. die Nutzung einer Normierung auf ein von der diagnostizierten (pathologischen) Struktur spezifisches zu wählendes Referenzgewebe bleiben aus methodischen Gründen dahinter zurück.

In diesem Kontext weist die hier vorliegende Arbeit eine Reihe von Einschränkungen auf, darunter ihr retrospektiver Charakter und die heterogene Patientenpopulation mit z.T. abweichender Parametrisierung der zugrundeliegenden DWI-Aufnahmetechnik (b-Werte, Magnetfeldstärke, Spulenausstattung mit unterschiedlichem Rauschverhalten, etc.).

Bei einer Verbesserung der Korrelation der nADC-Werte mit histologischen Eigenschaften des Gewebes wäre auch eine Analyse anderer Entitäten und Subtypen von Interesse gewesen.

Aufgrund der Ein-/Ausschlusskriterien gelang es nicht, vergleichbare und repräsentative Kohorten zu generieren. Hinderlich war hier die variantenreiche klinische Realität, welche bei der Formierung der Studienpopulation zu einer hohen Ausschlussrate (z.B. infolge fehlender Daten) führte.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie konnte eine signifikante Korrelation bezüglich der Zellzahl, der proliferativen Aktivität sowie den nADC-Werten von cerebralen Metastasen bzw deren Perifokalödemen von metastasierten Adenokarzinomen der Lunge belegt werden. Die Daten aus den publizierten Arbeiten bzgl des jeweiligen Primarius ließen sich auf cerebrale Metastasen in hohem Maße übertragen. Mit dieser Erkenntnis eignet sich die Diffusionsbildgebung als nicht-invasive Methode, um bereits in Routine-MRT-Untersuchungen bei der Detektion von cerebralen Metastasen einen Zusammenhang zum histologischen Subtyp und somit auch zur Prädiktion des klinischen Outcomes herzustellen.

Im Kontext der Ergebnisse kann jedoch auch davon ausgegangen werden, dass die ADC-Normierung ein vielversprechendes Instrument zur Verbesserung der Genauigkeit der ADC-Messung und der diagnostischen Leistung ist.

Als Einschränkung sollten bei der Verwendung der normierten ADC berücksichtigt werden, dass Scanner-Protokoll und Patienten-immanente Effekte, die einen Bias in der ADC-Methodik darstellen nur in Grenzen kompensiert werden können.

Die fehlende Standardisierung der DWI-MRT (einschließlich des Aufnahmeprotokolls und der Signalanalyse) ist eine wichtige Einschränkung, um translative Vergleiche zwischen Studien (aber auch zwischen Patienten) zu ermöglichen.

Um diese Einschränkungen zu überwinden, können normierte ADC-Modelle als künftige Forschungsansätze betrachtet werden, da technologische Innovationen die Qualität der klinischen diffusionsgewichteten MRT weiter verbessern und inzwischen ausgereifere Datenverarbeitungssysteme verfügbar sind.

Alternativ sind aber auch die sich international etablierenden Konzepte der Standardisierung und Qualifizierung der diffusionsgewichteten MRT zu berücksichtigen.

Zukünftig sollten große Kohorten von verschiedenen Tumorentitäten mit den jeweiligen präoperativen MRT-Untersuchungen und insbesondere den ADC-Werten (o.a. nADC-Werten) im retrospektiven Design korreliert werden, um allgemein gültige Cutoff-Werte zu generieren und zukünftig schnellstmöglich eine zielgerichtete onkologische Therapie einleiten zu können.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 2019;85: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30741509>
2. Wild C, Weiderpass E, Stewart BW, International Agency for Research on Cancer WHO. World cancer report cancer research for cancer prevention. 2020
3. Erdmann F, Spix C, Katalinic A, Christ M, Folkerts J, Hansmann J, et al. Krebs in Deutschland für 2017/2018, . 2021; URL: <http://dx.doi.org/10.25646/8353>
4. Kraywinkel K, Schönfeld I, Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert-Koch-Institut. *Der Onkologe*.2018, URL: <http://doi.org/10.1007/s00761-018-0480-2>
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
6. Wild C, Weiderpass E, Stewart BW, International Agency for Research on Cancer WHO. World cancer report cancer research for cancer prevention. 2020
7. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer*. 2001;91:876-887. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11275995>
8. Mons U, Kahnert S. Neuberechnung der tabakattributablen Mortalität – Nationale und regionale Daten für Deutschland. *Das Gesundheitswesen*. 2017; im Druck: URL: <https://www.thiemeconnect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0042-123852>
9. McNeill A. TOBACCO USE AND EFFECTS ON HEALTH. Tobacco or health in the European union - past, present and future. 2004; URL: [http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_determinants/life\\_style/tobacco/documents/tobacco\\_fr\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_determinants/life_style/tobacco/documents/tobacco_fr_en.pdf)
10. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*. 2009;10:1033-4. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891056>
11. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005;330:223. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613366>
12. Pesch B. JKH. Luftverunreinigung und Lungenkrebs. *Biometrie und Epidemiologie in der Medizin und Biologie*. 1995;134-153

13. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-60
14. Bhatia R, Lopipero P, Smith AH. Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology*. 1998;9:84-91. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9430274>
15. International Agency for Research on C. Monographs Volume 35: Polynuclear Aromatic Compounds Part 4, Bitumens, Coal-tars and Derived Products, Shale-oils and Soots Lyon. World Health Organization. 1985
16. Drechsel-Schlund C, Butz M, Haupt B, et al. Asbestverursachte Berufskrankheiten in Deutschland - Entstehung und Prognose Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG). <http://www.hvbg.de/d/pages/statist/brosch/asbest1.pdf>. 2003
17. Torre, L.A., Siegel, R.L., Jemal, A. (2016). Lung Cancer Statistics. In: Ahmad, A., Gadgeel, S. (eds) Lung Cancer and Personalized Medicine. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 893. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1)
18. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML (2015) Lung Cancer Incidence Trends by Gender, Race and Histology in the United States, 1973–2010. *PLoS ONE* 10(3): e0121323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121323>
19. J. Lortet-Tieulent, I. Soerjomataram, J. Ferlay, M. Rutherford, E. Weiderpass, F. Bray, International trends in lung cancer incidence by histological subtype: Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women, *Lung Cancer*, Volume 84, Issue 1, 2014, Pages 13-22, ISSN 0169-5002, <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.01.009>.
20. Meza R, Meernik C, Jeon J, Cote ML (2015) Lung Cancer Incidence Trends by Gender, Race and Histology in the United States, 1973–2010. *PLoS ONE* 10(3): e0121323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121323>
21. Noguchi, Masayuki, et al. "Small adenocarcinoma of the lung. Histologic characteristics and prognosis." *Cancer* 75.12 (1995): 2844-2852.
22. Inamura, K. Clinicopathological Characteristics and Mutations Driving Development of Early Lung Adenocarcinoma: Tumor Initiation and Progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 1259. <https://doi.org/10.3390/ijms19041259>
23. Hansell, David M., et al. "Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging." *Radiology* 246.3 (2008): 697-722.
24. Yankelevitz, David F., et al. "CT screening for lung cancer: nonsolid nodules in baseline and annual repeat rounds." *Radiology* 277.2 (2015): 555-564.

25. Henschke, Claudia I., et al. "CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules." *American Journal of Roentgenology* 178.5 (2002): 1053-1057.
26. Lee, Ho Yun, et al. "Pure ground-glass opacity neoplastic lung nodules: histopathology, imaging, and management." *American Journal of Roentgenology* 202.3 (2014): W224-W233.
27. Suzuki, Kenji, et al. "'Early' peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan." *The Annals of thoracic surgery* 74.5 (2002): 1635-1639.
28. Cohen, Julien G., et al. "Software performance in segmenting ground-glass and solid components of subsolid nodules in pulmonary adenocarcinomas." *European radiology* 26 (2016): 4465-4474.
29. Goodman, Lawrence R., et al. "Inherent variability of CT lung nodule measurements in vivo using semiautomated volumetric measurements." *American journal of roentgenology* 186.4 (2006): 989-994.
30. Ko, Jane P., et al. "Lung adenocarcinoma: correlation of quantitative CT findings with pathologic findings." *Radiology* 280.3 (2016): 931-939.
31. van Riel, Sarah J., et al. "Observer variability for classification of pulmonary nodules on low-dose CT images and its effect on nodule management." *Radiology* 277.3 (2015): 863-871.
32. Travis, William D., et al. "International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma." *Journal of thoracic oncology* 6.2 (2011): 244-285.
33. Lee, Ho Yun, et al. "Pure ground-glass opacity neoplastic lung nodules: histopathology, imaging, and management." *American Journal of Roentgenology* 202.3 (2014): W224-W233.
34. Si, Ming-Jue, et al. "Thin-section computed tomography–histopathologic comparisons of pulmonary focal interstitial fibrosis, atypical adenomatous hyperplasia, adenocarcinoma in situ, and minimally invasive adenocarcinoma with pure ground-glass opacity." *European Journal of Radiology* 85.10 (2016): 1708-1715.
35. Nakahara, R., et al. "Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: a clinicopathological study of 118 cases including cases with multiple atypical adenomatous hyperplasia." *Thorax* 56.4 (2001): 302-305.
36. Travis, William D., et al. "International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma." *Journal of thoracic oncology* 6.2 (2011): 244-285.

37. Lee, Ho Yun, et al. "Pure ground-glass opacity neoplastic lung nodules: histopathology, imaging, and management." *American Journal of Roentgenology* 202.3 (2014): W224-W233.
38. Raptis, Constantine A., Caroline L. Robb, and Sanjeev Bhalla. "Tumor staging of lung cancer: essential concepts for the radiologist." *Radiologic Clinics* 56.3 (2018): 391-398.
39. Lee, Sang Min, et al. "Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules: differentiation by using CT features." *Radiology* 268.1 (2013): 265-273.
40. Kadota, Kyuichi, et al. "Prognostic significance of adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and nonmucinous lepidic predominant invasive adenocarcinoma of the lung in patients with stage I disease." *The American journal of surgical pathology* 38.4 (2014): 448.
41. Lim, Hyun-ju, et al. "Persistent pure ground-glass opacity lung nodules  $\geq$  10 mm in diameter at CT scan: histopathologic comparisons and prognostic implications." *Chest* 144.4 (2013): 1291-1299.
42. Fujita, Atsushi, Yoichi Kameda, and Tomoyuki Goya. "Clinicopathology of stromal invasion in lung adenocarcinoma." *Pathology international* 59.1 (2009): 1-6.
43. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I; WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep;10(9):1243-1260. doi: 10.1097/JTO.0000000000000630. PMID: 26291008.
44. Travis, William D., et al. "International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma." *Journal of thoracic oncology* 6.2 (2011): 244-285.
45. Yoshizawa, Akihiko, et al. "Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases." *Modern pathology* 24.5 (2011): 653-664.
46. Kadota, Kyuichi, et al. "Prognostic significance of adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and nonmucinous lepidic predominant invasive adenocarcinoma of the lung in patients with stage I disease." *The American journal of surgical pathology* 38.4 (2014): 448.
47. Duhig, Edwina Elizabeth, et al. "Mitosis trumps T stage and proposed international association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society classification for prognostic value in resected stage 1 lung adenocarcinoma." *Journal of Thoracic Oncology* 10.4 (2015): 673-681.

48. Lim, Hyun-ju, et al. "Persistent pure ground-glass opacity lung nodules  $\geq$  10 mm in diameter at CT scan: histopathologic comparisons and prognostic implications." *Chest* 144.4 (2013): 1291-1299.
49. Kakinuma, Ryutaro, et al. "Natural history of pulmonary subsolid nodules: a prospective multicenter study." *Journal of Thoracic Oncology* 11.7 (2016): 1012-1028.
50. de Cos, Julio Sánchez, et al. "Non-small cell lung cancer and silent brain metastasis: Survival and prognostic factors." *Lung cancer* 63.1 (2009): 140-145.
51. Matys, Tomasz, et al. "Routine preoperative brain CT in resectable non-small cell lung cancer—Ten years experience from a tertiary UK thoracic center." *Lung Cancer* 122 (2018): 195-199.
52. Waqar, Saiama N., et al. "Non–small-cell lung cancer with brain metastasis at presentation." *Clinical lung cancer* 19.4 (2018): e373-e379.
53. Novello, Silvia, et al. "Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of Oncology* 27 (2016): v1-v27.
54. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983 Jan 15;31(1):13-20. doi: 10.1002/ijc.2910310104. PMID: 6339421.
55. Liu Y, Yao X, Zhang Q, Qian L, Feng J, Bian T, Zhang J, Tian Y. Expression of Kruppel-like factor 8 and Ki67 in lung adenocarcinoma and prognosis. *Exp Ther Med*. 2017 Aug;14(2):1351-1356. doi: 10.3892/etm.2017.4632. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28810596; PMCID: PMC5526062.
56. Pauli W (1924) Entdeckung des „Kernspins“ zur Erklärung der Hyperfeinstruktur der Atomspektren. *Naturwissenschaften* 12
57. Gerlach W, Stern O (1924) Über die Richtungsquantelung im Magnetfeld. *Ann Phys* 74:673–699 (s. auch: dies (1922) Das magnetische Moment des Silberatoms. *Z Phys* V9(N1):353–355)
58. Rabi II, Zacharias JR, Millman S, Kusch P (1938) A new method of measuring nuclear magnetic moment. *Phys Rev* 53:318
59. Gorter CJ, Broer LJF (1942) Negative result of an attempt to observe nuclear magnetic resonance in solids. *Physica (The Hague)* 9:591
60. Bloch F, Hanson WW, Packard M (1946) Nuclear induction. *Phys Rev* 69:127 (s. auch: Purcell EM, Torrey HC, Pound RV (1946) Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 69:37–38)
61. Lauterbur PC (1973) Image formation by induced local interactions: examples of employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 242:190–191

62. Kumar A, Welte D, Ernst RR (1975) NMR Fourier zeugmatography. *J Magn Reson* 18:69–83
63. Fermi, E. "Zur Quantelung des einatomigen idealen Gases." *Z. Phys* 36 (1926): 902-912.
64. Bloch F, Hanson WW, Packard M (1946) Nuclear induction. *Phys Rev* 69:127 (s. auch: Purcell EM, Torrey HC, Pound RV (1964) Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 69:37–38)
65. Odeblad E, Bhar BN, Lindström G (1956) Proton magnetic resonance of human red blood cells in heavy water exchange experiments. *Arch Biochem Biophys* 63:221–225
66. Axel L. Relaxation times and NMR signals. *Magn Reson Imaging*. 1984;2(2):121-30. doi: 10.1016/0730-725x(84)90066-3. PMID: 6530921.
67. Kneeland JB, Knowles RJ, Cahill PT. Magnetic resonance imaging systems: optimization in clinical use. *Radiology*. 1984 Nov;153(2):473-8. doi: 10.1148/radiology.153.2.6484181. PMID: 6484181.
68. Minhas AS, Oliver R. Magnetic Resonance Imaging Basics. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1380:47-82. doi: 10.1007/978-3-031-03873-0\_3. PMID: 36306094.
69. Stejskal EO, Tanner JE (1965) Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 42(1):288–292
70. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M (1986) MR imaging of intravoxel incoherent motions. *Radiology* 161:401–407
71. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, Dzik-Jurasz A, Ross BD, Van Cauteren M, Collins D, Hammoud DA, Rustin GJ, Taouli B, Choyke PL. *Neoplasia*. 2009 Feb;11(2):102-25. doi: 10.1593/neo.81328
72. Lavdas I, Behan KC, Papadaki A, McRobbie DW, Aboagye EO. A phantom for diffusion-weighted MRI (DW-MRI). *J Magn Reson Imaging*. 2013 Jul;38(1):173-9. doi: 10.1002/jmri.23950. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23576443.
73. Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology*. 1992 Sep;42(9):1717-23. doi: 10.1212/wnl.42.9.1717. Erratum in: *Neurology* 1992 Nov;42(11):2192. PMID: 1513459.
74. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990 May;11(3):423-9. PMID: 2161612; PMCID: PMC8367476.
75. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Apr;13(4):534-46. doi: 10.1002/jmri.1076. PMID: 11276097.

76. Wang J, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, Momose M, Ishiyama T. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology*. 2001 Sep;220(3):621-30. doi: 10.1148/radiol.2202010063. PMID: 11526259.
77. Shen G, Jia Z, Deng H. Apparent diffusion coefficient values of diffusion-weighted imaging for distinguishing focal pulmonary lesions and characterizing the subtype of lung cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2016 Feb;26(2):556-66. doi: 10.1007/s00330-015-3840-y. Epub 2015 May 24. PMID: 26003791.
78. Ren H, Ma J, Wang J. Correlation between apparent diffusion coefficient and Ki-67 in different pathological types of lung cancer. *Transl Cancer Res*. 2021 Dec;10(12):5364-5371. doi: 10.21037/tcr-21-2515. PMID: 35116383; PMCID: PMC8798236.
79. Cagney DN, Alexander BM, Aizer AA. Whole brain radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Lancet*. 2017 Apr 8;389(10077):1394-1395. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30895-4. PMID: 28402816.
80. Mishra, G., Agrawal, A., Fulzele, P. & Bagde, A. Apparent diffusion coefficient values with normalization in Correspondence with WHO grading of glial tumours of the brain. 2021 Seventh Int. Conf. Bio Signals, Images, Instrum. (ICBSII) 00, 1–4 (2021)
81. Foltyn-Dumitru, M. et al. Impact of signal intensity normalization of MRI on the generalizability of radiomic-based prediction of molecular glioma subtypes. *Eur. Radiol*. 1–9 (2023) doi:10.1007/s00330-023-10034-2.
82. Qin, L. et al. Normalization of ADC does not improve correlation with overall survival in patients with high-grade glioma (HGG). *J. Neuro-Oncol*. 137, 313–319 (2018)
83. Ren H, Ma J, Wang J. Correlation between apparent diffusion coefficient and Ki-67 in different pathological types of lung cancer. *Transl Cancer Res*. 2021 Dec;10(12):5364-5371. doi: 10.21037/tcr-21-2515. PMID: 35116383; PMCID: PMC8798236.
84. Junker K, Wiethage T, Müller KM. Pathology of small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2000 Jul;126(7):361-8. doi: 10.1007/pl00008483. PMID: 10929757.
85. Jung WS, Park CH, Hong CK, Suh SH, Ahn SJ. Diffusion-Weighted Imaging of Brain Metastasis from Lung Cancer: Correlation of MRI Parameters with the Histologic Type and Gene Mutation Status. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Feb;39(2):273-279. doi: 10.3174/ajnr.A5516. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29301782; PMCID: PMC7410588.

86. Li G, Huang R, Zhu M, Du M, Zhu J, Sun Z, Liu K, Li Y. Native T1-mapping and diffusion-weighted imaging (DWI) can be used to identify lung cancer pathological types and their correlation with Ki-67 expression. *J Thorac Dis.* 2022 Feb;14(2):443-454. doi: 10.21037/jtd-22-77. PMID: 35280462; PMCID: PMC8902102.
87. Zhang, B., Zhou, F., Zhou, Q. et al. Whole-tumor histogram analysis of multi-parametric MRI for differentiating brain metastases histological subtypes in lung cancers: relationship with the Ki-67 proliferation index. *Neurosurg Rev* 46, 218 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10143-023-02129-7>
88. Shen G, Jia Z, Deng H. Apparent diffusion coefficient values of diffusion-weighted imaging for distinguishing focal pulmonary lesions and characterizing the subtype of lung cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2016 Feb;26(2):556-66. doi: 10.1007/s00330-015-3840-y. Epub 2015 May 24. PMID: 26003791.
89. Li G, Huang R, Zhu M, Du M, Zhu J, Sun Z, Liu K, Li Y. Native T1-mapping and diffusion-weighted imaging (DWI) can be used to identify lung cancer pathological types and their correlation with Ki-67 expression. *J Thorac Dis.* 2022 Feb;14(2):443-454. doi: 10.21037/jtd-22-77. PMID: 35280462; PMCID: PMC8902102.
90. Schmeel, F. C. Variability in quantitative diffusion-weighted MR imaging (DWI) across different scanners and imaging sites: is there a potential consensus that can help reducing the limits of expected bias? *Eur. Radiol.* 29, 2243–2245 (2019)
91. Hu YC, Yan LF, Han Y, Duan SJ, Sun Q, Li GF, Wang W, Wei XC, Zheng DD, Cui GB. Can the low and high b-value distribution influence the pseudodiffusion parameter derived from IVIM DWI in normal brain? *BMC Med Imaging.* 2020 Feb 10;20(1):14. doi: 10.1186/s12880-020-0419-0. PMID: 32041549; PMCID: PMC7011602.
92. Do, R. K. G. et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis with diffusion-weighted imaging: value of normalized apparent diffusion coefficient using the spleen as reference organ. *AJR Am. J. Roentgenol.* 195, 671–6 (2010)
93. Boesen L, Chabanova E, Logager V, Balslev I, Thomsen HS. Apparent diffusioncoefficient ratio correlates significantly with prostate cancer gleason score at finalpathology. *J Magn Reson Imaging* (2015) 42(2):446–53. doi: 10.1002/jmri.24801
94. De Cobelli F, Ravelli S, Esposito A, Giganti F, Gallina A, Montorsi F, et al. Apparent diffusion coefficient value and ratio as noninvasive potential biomarkers to predict prostate cancer grading: comparison with prostate biopsy and radical prostatectomy specimen. *AJR Am J Roentgenol* (2015) 204(3):550–7. doi: 10.2214/AJR.14.13146
95. Leitão HS, Doblaz S, d'Assignies G, et al. Fat deposition decreases diffusion parameters at MRI: a study in phantoms and patients with liver steatosis. *Eur Radiol* 2012:2626—8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-012-2626-8>

96. Zhu, J. et al. Apparent diffusion coefficient normalization of normal liver. *Medicine* 96, e5910 (2017).
97. Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Correlation Between Minimum Apparent Diffusion Coefficient ( $ADC_{min}$ ) and Tumor Cellularity: A Meta-analysis. *Anticancer Res.* 2017 Jul;37(7):3807-3810. doi: 10.21873/anticancer.11758. PMID: 28668879.
98. Santucci D, Faiella E, Calabrese A, Beomonte Zobel B, Ascione A, Cerbelli B, Iannello G, Soda P, de Felice C. On the Additional Information Provided by 3T-MRI ADC in Predicting Tumor Cellularity and Microscopic Behavior. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 15;13(20):5167. doi: 10.3390/cancers13205167. PMID: 34680316; PMCID: PMC8534264.
99. Surov A, Eger KI, Potratz J, Gottschling S, Wienke A, Jechorek D. Apparent diffusion coefficient correlates with different histopathological features in several intrahepatic tumors. *Eur Radiol.* 2023 Sep;33(9):5955-5964. doi: 10.1007/s00330-023-09788-6. Epub 2023 Jun 22. PMID: 37347430; PMCID: PMC10415451.
100. Driessen JP, van Kempen PM, van der Heijden GJ, Philippens ME, Pameijer FA, Stegeman I, Terhaard CH, Janssen LM, Grolman W. Diffusion-weighted imaging in head and neck squamous cell carcinomas: a systematic review. *Head Neck.* 2015 Mar;37(3):440-8. doi: 10.1002/hed.23575. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24347513.
101. Schob S, Meyer J, Gawlitza M, Frydrychowicz C, Müller W, Preuss M, Bure L, Quäschling U, Hoffmann KT, Surov A. Diffusion-Weighted MRI Reflects Proliferative Activity in Primary CNS Lymphoma. *PLoS One.* 2016 Aug 29;11(8):e0161386. doi: 10.1371/journal.pone.0161386. PMID: 27571268; PMCID: PMC5003362.
102. Shukla-Dave A, Obuchowski NA, Chenevert TL, Jambawalikar S, Schwartz LH, Malyarenko D, et al. Quantitative imaging biomarkers alliance (QIBA) recommendations for improved precision of DWI and DCE-MRI derived biomarkers in multicenter oncology trials. *J Magn Reson Imaging* (2019) 49(7):e101– e21. doi: 10.1002/jmri.26518

**Danksagungen:**

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

## **Ehrenerklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Korrelation von bildmorphologischen und histologischen Parametern in cerebral-metastasierten Adenokarzinomen der Lunge“

in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin

mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Maciej Pech, Herrn Prof. Dr. med. Alexej Surov, Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Christian Mawrin und Herrn Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Oliver Großer ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Unterschrift

## **Darstellung des Bildungsweges**

Der Lebenslauf ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Magdeburg, den

Unterschrift

Anlage 1 – Untersuchungsprotokolle der verschiedenen MRT-Hersteller

GE:

- a) axiale T2-gewichtete Spin-Echo-Sequenzen mit 5 mm Schichtdicke (TR 7260/ TE 118),
- b) axiale T1-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenzen mit 4 mm Schichtdicke (TR 8/TE 3) nach Gabe von intravenösem Kontrastmittel mit 1 ml/10 kg Körpergewicht (Gadovist, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland),
- c) axiale Diffusions-gewichtete Sequenzen (DWI) sowie Apparent Diffusion Coefficient (ADC) mit 5mm Schichtdicke (TR 5825/ TE 76); FoV 260 x 260 mm; Akquisitionsmatrix 128 x 128

Philips:

- a) axiale T2-gewichtete Spin-Echo-Sequenzen mit 5 mm Schichtdicke (TR 5345/ TE 98),
- b) axiale Flüssigkeits-gesättigte T2-gewichtete Sequenz mit inversem Spin (FLAIR) mit 5 mm Schichtdicke (TR 6000/ TE 90),
- c) axiale T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenzen mit 5mm Schichtdicke (TR450/ TE 15) nach Gabe von intravenösem Kontrastmittel mit 1 ml/10 KG Körpergewicht (Gadovist, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland)
- d) axiale T1-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenzen mit 1,5 mm Schichtdicke (TR24/ TE 8) nach Gabe von intravenösem Kontrastmittel mit 1ml/10 KG Körpergewicht (Gadovist, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland),
- e) axiale Diffusions-gewichtete Sequenzen (DWI) sowie Apparent Diffusion Coefficient (ADC) mit 4mm Schichtdicke (TR 5382/ TE 116); FoV 230 x 230mm; Akquisitionsmatrix 152 x 106)

Siemens:

- a) axiale T2-gewichtete Spin-Echo-Sequenzen mit 4 mm Schichtdicke (TR 6000/ TE 79),
- b) axiale Flüssigkeits-gesättigte T2-gewichtete Sequenzen mit inversem Spin (TIRM) und 3 mm Schichtdicke (TR 9000/ TE 84),
- c) axiale T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenzen mit 5 mm Schichtdicke (TR 491/TE 9) nach Gabe von intravenösem Kontrastmittel mit 1ml/10 kg Körpergewicht (Gadovist, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland),
- d) axiale T1-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenzen mit 1 mm Schichtdicke (TR 1900/TE 3) nach Gabe von intravenösem Kontrastmittel mit 1ml/10 kg Körpergewicht (Gadovist, Bayer Healthcare, Leverkusen, Deutschland),
- e) axiale Diffusions-gewichtete Sequenzen (DWI) sowie Apparent Diffusion Coefficient (ADC) mit 5mm Schichtdicke (TR 8800/ TE 72); FoV 250 x 250mm; Akquisitionsmatrix 140 x 140)

## Anlage 2 – Histopathologische Aufarbeitung des Resektats

### 1. Aufbereitung

Unmittelbar nach Erhalt wurde das resezierte Gewebe beschrieben, vermessen, gewogen und anschließend nummeriert.

### 2. Gewebeeinfiltration

Die Proben wurden in einen Gewebeeinfiltrationsautomaten (Leica TP 1020, Leica Biosystems Nussloch GmbH, Nussloch, Deutschland) gelegt.

Hier ist jede Probe automatisiert mit einer Reihe von Agenzien inkubiert wurden. So wurde das Biopat zunächst für 4h in 4%-ige Formaldehyd-Lösung, gepuffert (Otto Fischer GmbH & Co. KG, Saarbrücken, Deutschland) gegeben. Anschließend durchlief die Probe verschiedene Ethanole für jeweils eine Stunde: Ethanol 70% vergällt mit MEK (TH. Geyer GmbH & Co. KG, Renningen, Deutschland), Ethanol 85% vergällt, zwei Mal 96% vergällt und anschließend zwei Mal 99% vergällt (jeweils TH. Geyer GmbH & Co. KG, Renningen, Deutschland).

Nun wurde die Probe für jeweils eine Stunde in 2 nacheinander folgenden Kohlenwasserstoffe inkubiert (ProTaq Clear, quartett Immunodiagnostika, Biotechnologie + Kosmetik Vertriebs GmbH, Berlin, Deutschland).

### 3. Paraffinierung und Schnitt

Die Paraffinierung erfolgte dann in einer automatisierten Paraffineinbettstation (Leica HistoCore Arcadia H, Leica Biosystems Nussloch GmbH, Nussloch, Deutschland) unter Verwendung von Leica Surgipath Paraplast für 2 mal zwei Stunden.

Die so generierten Paraffinblöcke wurden unter Zuhilfenahme eines Mikrotoms (Leica SM 2000R, Leica Biosystems Nussloch GmbH, Nussloch, Deutschland) in 2-3 Mikrometer dünne Schichten geschnitten und anschließend in einem Trockenschrank (UF1060, Memmert GmbH & Co. KG, Schwabach, Deutschland) bei 62°C für 30 Minuten getrocknet.

#### 4. Entparaffinierung

Nun wurden die Proben in einem automatisierten Entparaffinierungs- und Rehydratisierungsautomaten (PT Link, Agilent, Santa Clara, CA, USA) unter Zuhilfenahme eines Puffers (Envision Flex Target Retrieval Solution low pH, Agilent, Santa Clara, CA, USA) für die Immunfärbung vorbereitet.

Dafür wurden die Proben mit dem Puffer auf 97°C für 20 Minuten erhitzt und anschließend für weitere 20 Minuten auf 84°C abgekühlt.

Nun wurde bei Zimmertemperatur ein Waschpuffer (Envision Flex Wash Buffer, Agilent) für 10 Minuten verwendet.

#### 5. Immunhistofärbung

In einem Autostainer (Autostainer Link48, Agilent) wurden die entparaffinierten Proben nun zunächst für 5 Minuten mit einem Reagenz zur Blockierung der endogenen Peroxidase versetzt (EnVision Flex Peroxidase Blocking Reagent, Agilent).

Anschließend erfolgte die Inkubation mit dem monoklonalen Maus-Antikörper (MIB-1, Agilent) für weitere 20 Minuten.

Um die Bindung des MIB-1 zu verstärken, wurde für weitere 20 Minuten ein sekundärer Ziegenantikörper hinzugefügt (EnVision Flex/HRP).

Dieser reagiert mit dem Maus-Immunglobulin-gekoppelten Dextran des MIB-1.

Zur Kontrastverstärkung wird die Probe für weitere 20 Minuten mit einem weiteren Agenz inkubiert (EnVision Flex DAB+ Chromogen) und anschließend mit Hematoxylin (EnVision Flex Hematoxylin) gegengefärbt. Durch diese Immunfärbung bekommen alle KI67-positiven Zellen einen bräunlichen Zellkern während alle KI67-negativen Zellen einen bläulichen Zellkern behalten.

#### 6. Nachbearbeitung

Nach Immunfärbung müssen die Proben kurz in verschiedenen Agentien entwässert werden. Dazu werden die bereits oben beschriebenen folgenden Materialien verwendet: Ethanol 70% vergällt, Ethanol 96% vergällt, zwei Mal Ethanol 99% vergällt und anschließend 3 mal ProTaq Clear.

Nun kann die gefärbte und entwässerte Probe mit einem Eindeckmedium (ProTaq PARAmount) und einem Deckglas versehen werden.