

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Überwachung des Therapieansprechens bei Patienten
mit Multiplem Myelom unter systemischer Therapie mit
der diffusionsgewichteten
Magnetresonanztomographie und anhand des Apparent
Diffusion Coefficient (ADC)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Gronbach, Felix Gerhard

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. S. Horger

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Bethge

Tag der Disputation: 21.04.2022

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 1 |
| 1 Einleitung | 3 |
| 1.1 Das Multiple Myelom | 3 |
| 1.1.1 Epidemiologie | 3 |
| 1.1.2 Pathogenese | 4 |
| 1.1.3 Diagnosekriterien | 5 |
| 1.1.4 Infiltrationsmuster des Knochenmarks | 6 |
| 1.1.5 Therapie des Multiplen Myeloms | 7 |
| 1.1.6 Prognose | 11 |
| 1.2 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie | 11 |
| 1.2.1 Grundlagen | 11 |
| 1.2.2 Die MR-Sequenz | 13 |
| 1.2.3 Apparent Diffusion Coefficient | 15 |
| 1.3 Möglichkeiten des Therapiemonitorings bei Multiplem Myelom | 16 |
| 1.3.1 Bildgebende Verfahren und Laborparameter | 16 |
| 1.3.2 Die Knochenmarkpunktion | 18 |
| 1.4 Fragestellung der Arbeit | 20 |
| 2 Material und Methoden | 22 |
| 2.1 Studiendesign | 22 |
| 2.2 Technische Angaben zu den Aufnahmen der diffusionsgewichteten Ganzkörper-MRT | 23 |
| 2.3 Auswertung der MRT-Bilder | 25 |
| 2.4 Einteilung des Patientenkollektivs | 26 |
| 2.5 Laborparameter | 27 |
| 2.6 Statistische Auswertung | 27 |
| 3 Ergebnisse | 29 |
| 3.1 Kategorien des Therapieansprechens nach hämatologischen Kriterien | 29 |
| 3.2 Ausgangspunkte des Multiplen Myeloms | 29 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.3 | ADC- Werte vor Therapiebeginn und Korrelation des ADC-Werts mit dem Stadium des Multiplen Myeloms _____ | 29 |
| 3.4 | Auswertung nach dem Muster des Knochenmarkbefalls _____ | 30 |
| 3.4.1 | Zeitlicher Verlauf der ADC-Werte bei fokalen Läsionen _____ | 31 |
| 3.4.2 | Zeitlicher Verlauf der ADC-Werte bei diffusem Knochenmarkbefall _____ | 35 |
| 3.5 | Zeitlicher Verlauf der ADC-Werte bei Patienten mit Complete Response oder Near Complete Response _____ | 39 |
| 3.6 | Auswertung des Therapieansprechens mittels eines Cut-off-Werts von $<0,5 - 0,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD 0,17) _____ | 41 |
| 4 | Diskussion _____ | 43 |
| 5 | Zusammenfassung _____ | 56 |
| 6 | Literaturverzeichnis _____ | 59 |
| 7 | Abbildungs- und Tabellenverzeichnis _____ | 71 |
| 8 | Erklärung zum Eigenanteil _____ | 73 |
| 9 | Veröffentlichung _____ | 74 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|--|
| ADC | Apparent Diffusion Coefficient |
| ASZT | Autologe Stammzelltransplantation |
| CRAB | Hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, bone lesions |
| CT | Computertomographie |
| D | Diffusionskoeffizient |
| DG | Diffusionssensitiver Gradient |
| DKMI | Diffuse Knochenmarkinfiltration |
| DW | Diffusion-weighted |
| DWI | Diffusion-weighted Imaging |
| FL | Fokale Läsion |
| Flash | Fast Low Angle Shot |
| FOV | Field of view |
| FU1 /2 /3 | Folgeuntersuchung 1 /2 /3 |
| G-CSF | Granulozyte-Colony Stimulating Factor |
| IgA, IgG, IgD | Immunglobulin A, Immunglobulin G, Immunglobulin D |
| IMWG | International Myeloma Working Group |
| KRD | Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason |
| LWS | Lendenwirbelsäule |
| m | Meter |
| µm | Mikrometer |
| MGUS | Monoclonal gammopathy of unknown significance |

| | |
|-----------------|--|
| MM | Multiples Myelom |
| mm ² | Quadratmillimeter |
| MR | Magnetresonanz |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| ms | Millisekunde |
| NSA | Number of signals acquired |
| PET-CT | Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie |
| SD | Standard deviation |
| STIR | Short-Tau Inversion Recovery |
| T | Tesla |
| TE | Echozeit |
| Tim | Total Imaging Matrix |
| TR | Repetitionszeit |
| VOI | Volume of Interest |
| VRD | Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason |

1 Einleitung

Mit einem Anteil von einem Prozent aller Krebserkrankungen wird dem Multiplen Myelom große Bedeutung in der Onkologie beigemessen (Siegel, Miller und Jemal, 2016). Dabei stellen die Diagnostik und Überwachung des MM weiterhin zwei der wesentlichen Herausforderungen im Management der Erkrankung dar. Bisherige Methoden des Monitorings mittels Laborparametern und wiederholten Knochenmarkpunktionen weisen verschiedene Schwächen auf, die die Suche nach weiteren Ansätzen erforderlich machen (Giles *et al.*, 2014). Einzelne Studien deuten in diesem Zusammenhang bereits auf die Relevanz der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie als vielversprechendes Verfahren zur Einschätzung des Therapieansprechens hin (Hillengass *et al.*, 2011; Horger *et al.*, 2011). Aufgrund der Einschränkungen vorangehender Studien bezüglich der Größe des Patientenkollektivs und des kurzen Beobachtungszeitraums nach Therapiebeginn leistet diese Arbeit einen weiteren wichtigen Beitrag zur Untersuchung des Zusammenhangs von Therapieansprechen bei Patienten mit MM und der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie.

1.1 Das Multiple Myelom

1.1.1 Epidemiologie

Das Multiple Myelom ist nach dem Lymphom die zweithäufigste maligne hämatologische Erkrankung und macht etwa ein Prozent aller Krebserkrankungen aus (Kazandjian, 2016; Siegel, Miller und Jemal, 2016; Teras *et al.*, 2016). Die Inzidenz der Erkrankung zeigt deutliche regionale Unterschiede und liegt beispielsweise in China bei 1/100.000 Einwohner und in Industriestaaten der westlichen Welt bei ca. 4 – 5/100.000 Einwohner (Durie, 2018; Kazandjian, 2016; Phekoo *et al.*, 2004; Sant *et al.*, 2010). Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen und die Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter immer weiter an (Phekoo *et al.*, 2004). Das mittlere Alter zum

Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei etwa 70 Jahren und eine Erkrankung vor dem 30. Lebensjahr ist extrem selten (Altekruse SF et al., 2010; Kristinsson et al., 2007). Zudem haben Menschen afrikanischer Abstammung im Vergleich zu anderen Bevölkerungsgruppen ein doppelt so hohes Risiko am MM zu erkranken (Durie, 2018).

1.1.2 Pathogenese

Die Pathogenese des MM geht von den reifen B-Zellen aus, ist jedoch noch nicht vollständig verstanden. Es finden genetische Veränderungen in mehreren Schritten statt, die häufig die Chromosomen 13 und 14 betreffen und die Differenzierung der Zellen sowie den normalen Zelltod verhindern. So kommt es zu einer ungehemmten Proliferation und schließlich zu einer Ansammlung der Plasmazellen im Knochenmark (Bataille und Harousseau, 1997; Dewald et al., 1985). Die zytogenetischen Veränderungen können analysiert werden, um Aussagen zu Prognose und Management der Erkrankung treffen zu können (Rajan und Rajkumar, 2015). Als Risikofaktoren für die Entstehung eines MM wird die Exposition zu verschiedenen chemischen Stoffen, wie beispielsweise Dichlormethan, Benzol und Formaldehyd, diskutiert (Sergentanis et al., 2015). Zudem konnte eine erhöhte Inzidenz bei übergewichtigen Personen festgestellt werden (Wallin und Larsson, 2011).

In vielen Fällen geht dem MM die Vorstufe der Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und die Zwischenstufe des Smoldering Myeloma voraus (Landgren et al., 2009; Palumbo Antonio und Anderson Kenneth, 2011; Weiss et al., 2009), die meist asymptomatisch verlaufen und nicht therapiert werden. Das Risiko der Progression der Erkrankung zu einem MM wird in der Literatur mit 0,5 – 1 % pro Jahr für die MGUS (Kyle et al., 2002; Turesson et al., 2014) und 10% pro Jahr für das Smoldering Myeloma (Kyle et al., 2007) angegeben.

Die malignen Plasmazellen des Myeloms produzieren ein spezifisches Immunglobulin (Nathans et al., 1958). In den meisten Fällen handelt es sich um monoklonales IgG, IgA oder um Teile davon, wie die freien Leichtketten Lambda

oder Kappa (Bataille und Harousseau, 1997). Häufige Komplikationen des MM sind bakterielle Infektionen, Anämie, Frakturen infolge osteolytischer Läsionen und Niereninsuffizienz (Bataille und Harousseau, 1997).

Der Fokus dieser Arbeit liegt dabei auf den Knochenläsionen. Deren Entstehung liegen multiple molekulare Mechanismen in den betroffenen Knochen zugrunde, die zu einem Ungleichgewicht von Osteoblasten und Osteoklasten führen. Beispielsweise führt eine Inhibition des Wnt-Signalwegs zu einer verminderten Produktion und Funktion der Osteoblasten, während die Osteoklasten vermehrt über den Rank-Signalweg aktiviert werden (Palumbo Antonio und Anderson Kenneth, 2011; Roodman, 2009). Zudem führen durch maligne Zellen des MM induzierte lokale Zytokine zu einer vermehrten Bildung und knochenabbauenden Aktivität der Osteoklasten. Dieser verstärkte resorptive Prozess setzt wiederum Wachstumsfaktoren frei, die das Wachstum der malignen Zellen positiv beeinflussen und so einen selbstverstärkenden Kreislauf entstehen lassen (Edwards, C. M. et al., 2008; Roodman, 2009).

1.1.3 Diagnosekriterien

Grundvoraussetzung für die Diagnose eines MM sind entweder mindestens 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark oder ein durch Knochenmarkbiopsie gesichertes Plasmozytom (Rajkumar *et al.*, 2014). Zudem mussten Patienten in der Vergangenheit einen der folgenden Endorganschäden aufweisen: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen (CRAB-Kriterien) (Kyle Robert A., 2003). In einer aktuellen Erweiterung der Diagnosekriterien durch die International Myeloma Working Group wurden folgende Biomarker der Malignität hinzugefügt: klonaler Plasmazell-Anteil im Knochenmark größer oder gleich 60 %, Ratio der involvierten zu nicht-involvierten freien Leichtketten im Serum ≥ 100 (die involvierten freien Leichtketten müssen ≥ 100 mg/l betragen) und mehr als eine fokale Läsion in der MRT-Bildgebung (jede fokale Läsion muss mindestens 5mm groß sein) (Rajkumar *et al.*, 2014). Damit kann die Diagnose des MM jetzt bei Erfüllung der oben beschriebenen Grundvoraussetzung entweder durch das Vorliegen eines der CRAB-Kriterien oder eines positiven

Biomarkers gestellt werden. Diese Veränderung ermöglicht eine frühere Diagnosestellung, wodurch bei rechtzeitigem Therapiebeginn das Entstehen von Endorganschäden vermieden werden kann (Rajkumar, 2016).

1.1.4 Infiltrationsmuster des Knochenmarks

Es können vier verschiedene Infiltrationsmuster des Knochenmarks bei Myelompatienten unterschieden werden. Dieses Muster kann diffus, fokal, diffus und fokal oder dem „salt-and-pepper“-Muster entsprechend ausfallen. Zudem weisen ca. 30 % der Patienten ein normales Knochenmark auf.

Der diffuse Knochenmarkbefall tritt bei ca. 20 % der Myelompatienten auf und entspricht einem auf das gesamte Knochenmark verteilt ablaufenden Prozess der Erkrankung. Auf T1-gewichteten MRT-Bildern kommt es dabei zu einem diffusen Abfall der Signalintensität im Knochenmark, sodass die Bandscheiben als Referenz hyperintens oder isointens zum krankhaften Knochenmark erscheinen (vgl. Dimopoulos *et al.*, 2009). Die fokalen Läsionen bestehen aus umschriebenen Bereichen des Knochenmarks, in denen sich die malignen Plasmazellen ansammeln. Dieses Infiltrationsmuster ist bei ca. 30 % der Myelompatienten zu finden. Auf T1-gewichteten MRT-Bildern sind diese Läsionen hypointens zum gelben Knochenmark und nur etwas hypointenser oder isointens zum roten Knochenmark. T2-gewichtete Bilder lassen die fokalen Läsionen dagegen hyperintenser zum gelben und roten Knochenmark erscheinen. Außerdem kann mit einer STIR-Sequenz ein verbesserter Kontrast zwischen den Läsionen und gesundem Knochenmark generiert werden (vgl. Baur-Melnyk *et al.*, 2005; vgl. Moulopoulos *et al.*, 1992).

Die Kombination des diffusen Infiltrationsmuster mit fokalen Läsionen tritt bei ca. 10 % der Myelompatienten auf. Dabei kommt es neben einem verteilten Befall des gesamten Knochenmarks zusätzlich zu einer lokal vermehrten Anhäufung von Plasmazellen an einer oder mehreren Stellen (Dimopoulos *et al.*, 2009).

Mit nur 3 – 5 % unter den Myelompatienten ist das „salt-and-pepper“-Muster das seltenste Infiltrationsmuster. Sowohl auf T1-gewichteten als auch T2-gewichteten

SE-Sequenzen zeigt sich ein sehr inhomogenes, fleckiges Infiltrat im gesamten Knochenmark. Im Gegensatz zum diffusen Befall gibt es zwischen den Infiltrationen Abschnitte mit gesundem Knochenmark, jedoch sind die Läsionen in diesem Muster deutlich kleiner und zahlreicher als beim fokalen Befall (Baur-Melnyk *et al.*, 2005; Dimopoulos *et al.*, 2009; Moulopoulos *et al.*, 1992). Das „salt-and-pepper“-Infiltrationsmuster korreliert – ebenso wie Patienten ohne kernspintomographisch sichtbare Infiltration – mit einer geringeren Tumorlast. Wohingegen Patienten mit diffusem oder fokalem Befall eine höhere Tumorlast aufweisen (Carlson *et al.*, 1995; Dimopoulos *et al.*, 2009; Stäbler *et al.*, 1996).

Alle Infiltrationsmuster zusammenfassend ist eine ungleichmäßige Verteilung der Knochenläsionen über das menschliche Skelett zu erkennen. Die Wirbelkörper sind in etwa 65 % der Myelompatienten betroffen, die Rippen in 45 %, der Schädel in 40 %, die Schultern in 40 %, das Becken in 30 % und die langen Röhrenknochen in 25 % (Collins, 2004; Dimopoulos *et al.*, 2009).

1.1.5 Therapie des Multiplen Myeloms

Die Therapie des MM setzt sich aus mehreren aufeinanderfolgenden Schritten zusammen. Zunächst erfolgt eine Induktionstherapie mit dem Ziel, eine Remission der Erkrankung zu erreichen. Wenn die Konstitution des Patienten es zulässt, wird anschließend eine Autologe Stammzelltransplantation (ASZT) durchgeführt. Dieser gehen eine Mobilisation und Entnahme der Stammzellen sowie eine Hochdosis-Chemotherapie voraus. Nach der Transplantation der zuvor vermehrten Stammzellen sollte eine Erhaltungstherapie durchgeführt werden, um ein erneutes Aufflammen der Erkrankung zu verhindern (vgl. Rajkumar und Kumar, 2016). Ein Algorithmus für die Therapie des MM ist in Abbildung 1 dargestellt. Hierbei ist zu erwähnen, dass eine Vielzahl an Medikamenten zur Behandlung eingesetzt werden und nur die sichersten und am häufigsten verwendeten Präparate aufgelistet sind.

Zunächst soll die Gruppe der Patienten, die für eine ASZT geeignet sind, betrachtet werden. Hier hat sich die Kombination von Bortezomib, Lenalidomid

und Dexamethason (VRD) für 3 – 4 Zyklen als Induktionstherapie etabliert. Lediglich bei jungen Patienten mit einer Hochrisikokonstellation der zytogenetischen Veränderungen kann die nebenwirkungsreichere und kostenintensivere Therapie mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRD) in Erwägung gezogen werden (vgl. Rajkumar, 2018). In zwei Phase-II-Studien (Jakubowiak *et al.*, 2012; Korde *et al.*, 2013) konnten sehr gute Ergebnisse für den neuen Proteasom-Inhibitor Carfilzomib erzielt werden, deren Verifizierung für den flächendeckenden Einsatz jedoch noch aussteht.

Im zweiten Schritt der ASZT kann zwischen einer frühen Transplantation direkt im Anschluss an die Induktionstherapie und einer späteren zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs nach Induktionstherapie unterschieden werden. Obwohl beide Formen ein nahezu identisches Gesamtüberleben aufweisen, wird nur Patienten mit niedriger zytogenetischer Risikokonstellation eine späte ASZT angeboten, die diese zum Teil aufgrund von persönlichen oder logistischen Gründen bevorzugen. Patienten mit mittlerem und hohem Risiko wird hingegen die frühe ASZT empfohlen (vgl. Rajkumar, 2018).

Der Transplantation geht immer eine Mobilisation der Stammzellen vom Knochenmark ins periphere Blut voraus, die mit einem Chemotherapeutikum (z.B. Cyclophosphamid) und einem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF) erreicht wird (Alegre *et al.*, 1997; Mohty *et al.*, 2014). Danach können die Stammzellen aus dem Blut entnommen werden. Im Anschluss folgt die Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan, die eine vollständige Eradikation aller malignen Plasmazellen zum Ziel hat. Da diese radikale Therapie auch einen Großteil des gesunden Knochenmarks zerstört, werden in einem nächsten Schritt die zuvor aus dem Blut entnommenen und dann kultivierten Stammzellen reimplantiert, um das blutbildende System wiederaufzubauen (vgl. Rajkumar, 2018).

Die darauffolgende Erhaltungstherapie sollte bei Patienten mit niedrigerem Risikoprofil mit Lenalidomid, bei Patienten mit mittlerem Risikoprofil mit Bortezomib und bei hohem Risikoprofil mit Bortezomib oder Carfilzomib durchgeführt werden (vgl. Rajkumar, 2018).

Patienten, die nicht für eine ASZT in Frage kommen, sollten zunächst mit dem VRD-Therapieschema für 8 – 12 Zyklen behandelt werden. Eine Ausnahme bilden Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, fortgeschrittenem Alter (> 75 Jahre) oder mit anderen Beeinträchtigungen, die eine Dreifach-Kombinationstherapie nicht möglich machen. Für diese Patienten sollte die Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason angewandt werden. Die Erhaltungstherapie erfolgt für Patienten mit niederem Risiko mit Lenalidomid allein oder in Kombination mit Dexamethason. Bei mittlerem und hohem Risikoprofil wird Bortezomib zur Erhaltungstherapie angewandt (vgl. Rajkumar, 2018). Trotz großer Fortschritte in der Therapie des MM erleidet ein sehr großer Anteil der Myelompatienten ein oder mehrere Rezidive und mit jedem weiteren Therapie-Regime werden die Abstände zwischen den Rezidiven kürzer (Kumar *et al.*, 2004).

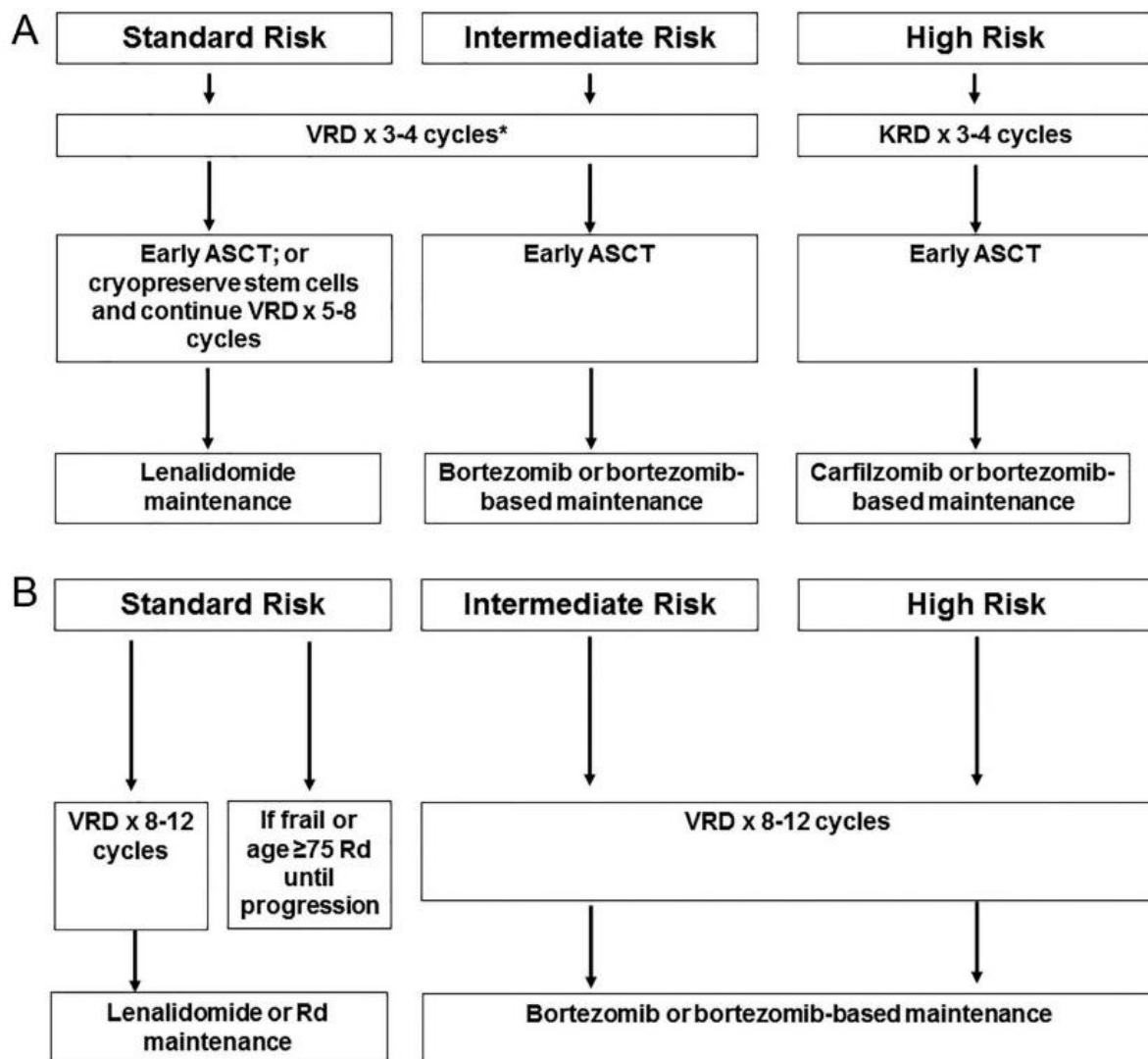


Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie des neudiagnostizierten Multiplen Myeloms in transplantierbaren (A) und nicht transplantierbaren Patienten (B). ASCT, Autologe Stammzelltransplantation; CR, Complete Remission; KRD, Carfilzomib, Lenalidomid, Dexamethason; Rd, Lenalidomid plus Dexamethason; VGPR Very Good Partial Response; VRD, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason. (Rajkumar, 2018, p. 1098)

1.1.6 Prognose

Das 5-Jahres-Überleben unterliegt starken Schwankungen, die durch verschiedene Typen des MM, die Konstitution des Patienten und die unterschiedlichen Therapieformen beeinflusst werden. In einer randomisiert kontrollierten Studie von Durie et al. (2017) wurde ein Gesamtüberleben für Patienten, die neuartige Therapien erhalten haben, von 6 Jahren ermittelt. Patienten über 75 Jahren erreichten in dieser Studie ein mittleres Gesamtüberleben von ungefähr 5 Jahren. Patienten, bei denen eine ASZT durchgeführt werden kann, kommen auf ein Gesamtüberleben von 8 Jahren (Goldschmidt *et al.*, 2018).

1.2 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

1.2.1 Grundlagen

Die Funktionsweise der diffusionsgewichteten Bildgebung in der MRT beruht auf der zufälligen Bewegung von Molekülen, insbesondere Wassermolekülen, die durch die Brownsche Molekularbewegung zu erklären ist (Le Bihan *et al.*, 1988). Die Diffusion entspricht dabei dem Ausmaß dieser molekularen Bewegungen. In reinem Wasser bei 37° Celsius bewegen sich die Moleküle in einem 50 Millisekunden-Intervall um ca. 30 µm (Norris, 2001). Da diese Größe in der Größenordnung menschlicher Zellen liegt, ist eine Interaktion der sich bewegenden Wassermoleküle mit Zellmembranen sehr wahrscheinlich. Daraus resultiert eine unterschiedlich starke Einschränkung der molekularen Bewegungen im menschlichen Körper je nach Gewebetyp. Weitere Faktoren, die die Diffusion der Wassermoleküle beeinflussen können, sind der Wasseraustausch zwischen Intra- und Extrazellularraum, die Zellgröße und die Organisation des Zellverbandes (Padhani *et al.*, 2009). In dichterem Gewebe und bei intakten Zellmembranen ist die Diffusion eingeschränkt, wie Abbildung 2 veranschaulicht (Koh und Collins, 2007).

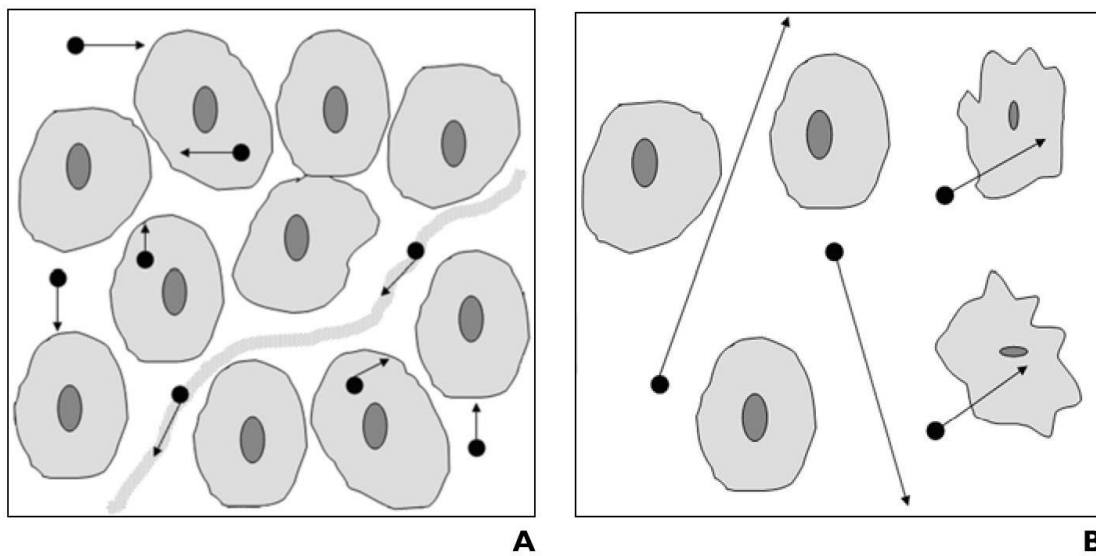


Abbildung 2: Diffusion von Wassermolekülen bei unterschiedlicher Zellularität und Integrität der Zellmembranen.

A. *Eingeschränkte Diffusion: Hohe Zellularität und intakte Zellmembranen.* Die Zeichnung entspricht einem Voxel des mit DWI untersuchten Gewebes, dargestellt sind Wassermoleküle (schwarze Kreise mit Pfeilen), Zellen (graue rundliche Flächen) und ein Blutgefäß (graue längliche Fläche). Die Wassermoleküle befinden sich extrazellulär, intrazellulär und intravasal und tragen alle zum gemessenen MR-Bild bei. In dieser Umgebung mit großer Zellularität ist die Wasserdiffusion eingeschränkt aufgrund von reduziertem Extrazellulärraum und intakter Zellmembranen, die als Barriere für die Bewegung von Wassermolekülen fungieren.

B. *Freie Diffusion: Niedrige Zellularität und defekte Zellmembranen.* In dieser Umgebung niedriger Zellularität erlaubt die relative Zunahme des Extrazellulärraums eine freiere Diffusion von Wassermolekülen. Die defekten Zellmembranen ermöglichen zusätzlich die Bewegung von Wassermolekülen zwischen Extra- und Intrazellulärraum. (Koh and Collins, 2007)

Zur Quantifizierung der Diffusion eines Stoffes in einem Medium wird der Diffusionskoeffizient D herangezogen. Dieser Koeffizient gibt die durchschnittliche Bewegung eines Moleküls in einem bestimmten Medium in Quadrat-Millimeter pro Sekunde (mm^2/s) an. Das bedeutet, dass sich die Moleküle in einem Beobachtungszeitraum von einer Sekunde durchschnittlich über die angegebene Fläche bewegen (Mukherjee *et al.*, 2008).

1.2.2 Die MR-Sequenz

Stejskal und Tanner haben schon 1965 eine Sequenz von MR-Gradienten entwickelt, auf deren Grundlage noch heute die meisten diffusionsgewichteten MR-Bilder aufgenommen werden (Stejskal und Tanner, 1965). Dafür wurde eine T2-gewichtete Spin-Echo-Sequenz um zwei diffusionssensitive Gradienten (DG) erweitert. Zwischen dem 90° und dem 180° - Puls der Spin-Echo-Sequenz wird ein erster DG angelegt. Dieser verändert die Phase in der sich die präzessierenden Protonen befinden zu einem bestimmten Ausmaß. Ein zweiter DG nach dem 180° - Puls sorgt für eine Umkehrung der Phasenveränderung, sodass die Phase statischer Kerne wieder der ursprünglichen entspricht. Sich bewegende, diffundierende Kerne gelangen durch den zweiten DG nicht wieder in die ursprüngliche Phase der Präzessionsbewegung und generieren so ein geringeres Signal als die statischen Kerne. Das Ausmaß der Diffusion ist demnach proportional zum Abfall der Signalintensität (Koh und Collins, 2007) (vgl. Abbildung 3).

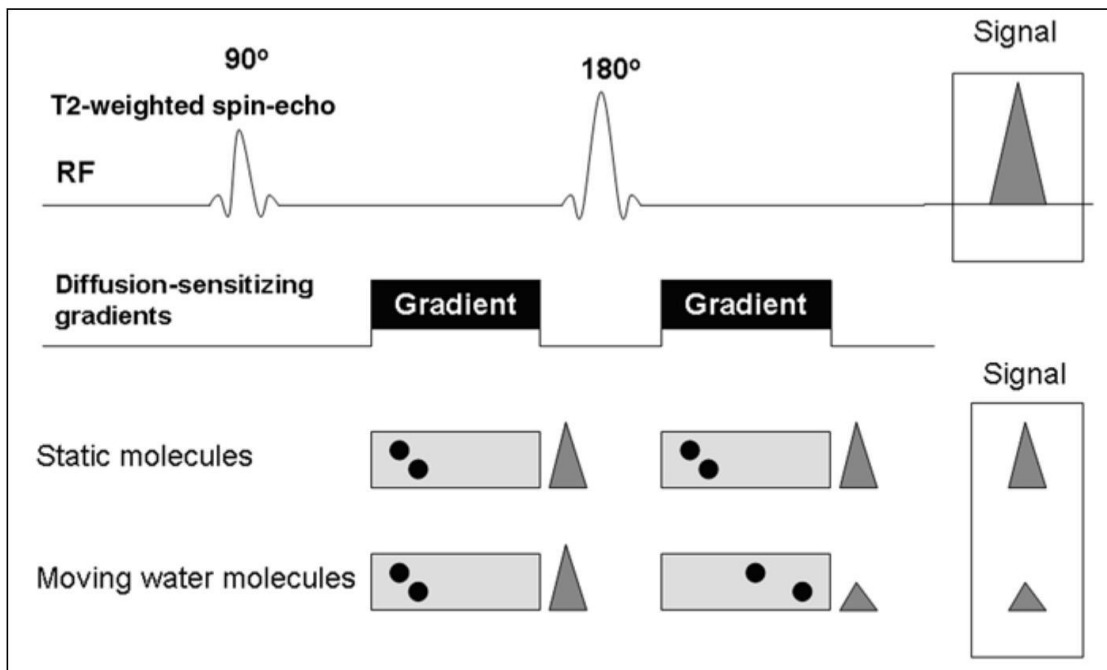


Abbildung 3: MR-Sequenz zur Messung der Diffusion von Wassermolekülen. Stejskal und Tanner (1965) haben eine T2-gewichtete Spin-Echo Sequenz für die Messung der Diffusion angewandt. Dafür werden symmetrische Diffusionssensitive Gradienten um den 180°- Puls angelegt. In dieser schematischen Zeichnung sind statische Moleküle unbeeinträchtigt von diesen Gradienten und die gemessene Signalintensität bleibt erhalten. Im Gegensatz dazu erfahren sich bewegende Moleküle eine Veränderung der Phaseninformation durch den ersten diffusionssensitiven Gradienten, die nicht vollständig durch den zweiten Gradienten umgekehrt wird und somit zu einem Signalabfall führt. Demzufolge wird die Diffusion als Schwächung des gemessenen MR-Signals gemessen. RF, Radiofrequency Pulse. (Koh and Collins, 2007)

Durch eine variable Einstellung der diffusionssensitiven Gradienten bezüglich ihrer Amplitude, Dauer und zeitlichem Abstand voneinander ist eine Gewichtung des Bildes auf Bereiche unterschiedlicher Diffusionskapazität möglich. Die Veränderung der genannten drei Eigenschaften des DG wird im b-Wert zusammengefasst, der im klinischen Gebrauch Werte von 0 bis ca. 1500 s/mm² annehmen kann. Der b-Wert berechnet sich aus der Formel:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3),$$

in der γ die physikalische Konstante der gyromagnetischen Ratio, G die Amplitude des DG, δ die Dauer eines DG und Δ das Intervall zwischen erstem und zweitem DG ist (vgl. Mukherjee *et al.*, 2008). Höhere b-Werte ermöglichen eine Differenzierung der Diffusion in Bereichen, die insgesamt eine geringe Diffusionskapazität aufweisen (z. B. Bildgebung eines hyperakuten Schlaganfalls beim Erwachsenen). Niedrige b-Werte dagegen werden für die Differenzierung der Bereiche mit insgesamt hoher Diffusionskapazität angewandt (z.B. Bildgebung von Feten in utero) (Mukherjee *et al.*, 2008).

Die direkt aus der MR-Sequenz generierten Bilder, die sogenannten TRACE DW Images, stellen Bereiche mit starker Diffusion aufgrund des Abfalls des Signals hypointenser dar als Bereiche schwächerer Diffusion. Erst die Berechnung des Apparent Diffusion Coefficient (ADC) und die Erstellung der ADC Maps kehrt diese Beziehung um und lässt Gewebe mit größerer Diffusionskapazität hyperintenser erscheinen (Koh und Collins, 2007).

1.2.3 Apparent Diffusion Coefficient

Der ADC berechnet sich aus den Signalintensitäten einer DWI-Sequenz ohne Diffusionssensitive Gradienten (DGs) und einer Sequenz mit eingeschalteten DGs. Er dient der Vergleichbarkeit der Diffusionskapazität in unterschiedlichen Bereichen des MRT-Bildes. Die Signalintensität S_i eines bestimmten Bildpunktes in der diffusionsgewichteten Bildgebung mit DGs, die in Richtung i angelegt werden, berechnet sich nach der Formel:

$$S_i = S_0 \cdot e^{-b \cdot ADC_i}.$$

S_0 entspricht der Signalintensität im selben Bildpunkt ohne DGs und ADC_i dem ADC-Wert in Richtung i . Diese Formel lässt sich mit einem natürlichen Logarithmus \ln nach ADC_i auflösen:

$$ADC_i = -\ln(S_i/S_0)/b \text{ (vgl. Mukherjee et al., 2008).}$$

Die Bezeichnung „Apparent“ wurde gewählt, da nicht ausschließlich die Diffusion von Wassermolekülen zur Signalintensität beiträgt (Le Bihan, 1995). Es konnte gezeigt werden, dass vor allem auch die Perfusion des Gewebes Einfluss auf den gemessenen ADC hat (Lemke et al., 2009; Luciani et al., 2008). Ein weiterer Einflussfaktor wird als T2-shine-through Effekt bezeichnet und bezieht sich auf die T2-Gewichtung der DWI-Sequenz. Gewebe mit sehr langer T2-Relaxationszeit können dabei als Areale mit eingeschränkter Diffusion fehlinterpretiert werden, da sie in den TRACE DW Images hell erscheinen und einen diffusionsbedingten Signalabfall an dieser Stelle überlagern können (Koh und Collins, 2007; Mukherjee et al., 2008). Umgekehrt ist auch möglich, dass eine echte Einschränkung der Diffusion durch ein Gewebe mit sehr kurzer T2-Relaxationszeit verschleiert wird. In diesem Fall wird von einem T2-blackout gesprochen (Mukherjee et al., 2008).

1.3 Möglichkeiten des Therapiemonitorings bei Multiplem Myelom

1.3.1 Bildgebende Verfahren und Laborparameter

Eine wichtige Grundlage der Bewertung des Therapieansprechens bei Patienten mit MM bilden Laborparameter und Knochenmarkpunktionen. Dies geht aus den ‚International Myeloma Working Group consensus criteria for response assessment‘ hervor (Kumar et al., 2016). M-Gradienten in Serum oder Urin können beispielsweise die Sekretion von Immunglobulinen durch die malignen Plasmazellen anzeigen und Parameter wie Hämoglobin, Calcium oder Kreatinin

im Serum können auf assoziierte Endorganschäden hinweisen (Caers *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2016). Eine große Einschränkung des Therapiemonitorings mittels Laborparametern stellen Patienten mit einem nichtsekretorischen oder hyposekretorischen Myelom dar, bei denen folglich der Fokus auf bildgebenden Verfahren zur Therapiekontrolle liegt (Dupuis und Tuchman, 2016).

Das konventionelle Röntgen ist aufgrund offensichtlicher Nachteile von moderner Bildgebung weitgehend abgelöst worden. Bis zu 20 verschiedene Aufnahmen und Röntgenexpositionen und eine damit verbundene lange Untersuchungszeit werden für die Abbildung des gesamten Skeletts mit konventionellem Röntgen benötigt (Dimopoulos *et al.*, 2009). Eine systematische Review Studie von 2013 zeigte zudem eine höhere Sensitivität der neuen Verfahren MRT, PET-CT, Ganzkörper-CT gegenüber dem konventionellen Röntgen in der Detektion von Knochenläsionen des MM (Moreau *et al.*, 2017; Regelink *et al.*, 2013). Die IMWG empfiehlt daher den Einsatz eines der neuen Verfahren zur Diagnose und Kontrolle aller Myelompatienten (Rajkumar *et al.*, 2014).

Ein Nachteil der CT-Untersuchungen ist eine nicht unerhebliche Strahlenbelastung (Chassang *et al.*, 2007; Horger *et al.*, 2005), die nach Chassang *et al.* (2007) 1,3- bis 2,9-fach stärker ausfällt als bei entsprechendem konventionellem Röntgen. Zudem besitzt die PET-CT eine geringe räumliche Auflösung von 6 – 8 mm, wodurch sehr kleine Läsionen übersehen werden können. Aber auch falsch-positive Ergebnisse treten in der PET-CT in Bereichen begleitender infektiöser oder entzündlicher Erkrankungen auf (Caers *et al.*, 2014).

In den Empfehlungen der IMWG von 2015 wird die MRT als Goldstandard für die Detektion einer Knochenmarkinfiltration beschrieben (Dimopoulos *et al.*, 2015). Zugleich wird auf die limitierte Aussagekraft der MRT- Untersuchung in Bezug auf das Therapieansprechen hingewiesen (Bannas *et al.*, 2012). Eine Erklärung findet sich in Knochenläsionen, die ein Ansprechen der Therapie zeigen, sich jedoch häufig strukturell unverändert in T1- oder T2- gewichteten MRT-Bildern darstellen (Eisenhauer *et al.*, 2009; Messiou *et al.*, 2012). Diese Läsionen können mit der funktionellen Bildgebung der diffusionsgewichteten MRT noch vor dem

Auftreten struktureller Veränderungen in der konventionellen MRT identifiziert werden (Attariwala und Picker, 2013; Dimopoulos *et al.*, 2015).

In mehreren weiteren Studien konnte eine Korrelation des ADC-Werts aus der diffusionsgewichteten MRT mit dem Therapieansprechen nachgewiesen werden (Giles *et al.*, 2014; Horger *et al.*, 2011; Messiou *et al.*, 2012). Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, wiesen hierbei höhere ADC-Werte auf als Patienten mit stabilem Befund oder progressiver Erkrankung. Die Aussagekraft dieser Arbeiten ist jedoch durch die unterschiedlichen Zeitpunkte der MRT-Untersuchungen nach Therapiebeginn von 13 Wochen (Giles *et al.*, 2014), 3 Wochen (Horger *et al.*, 2011) und 4 – 6 beziehungsweise 20 Wochen (Messiou *et al.*, 2012), sowie durch die kleinen Patientenkollektive von 26 (Giles *et al.*, 2014), 12 (Horger *et al.*, 2011) und 20 Patienten (Messiou *et al.*, 2012) eingeschränkt.

1.3.2 Die Knochenmarkpunktion

Neben der Evaluation der Tumorzellmasse im Körper mit der MRT haben sich die Mikroumgebung des Knochenmarks und die Plasmazellkonzentration als wichtige Parameter zur Beurteilung des MM herausgestellt (Klein *et al.*, 2003; Pagnucco, Cardinale und Gervasi, 2004). Dabei ist die Knochenmarkpunktion von entscheidender Bedeutung, um histologische Informationen zur Knochenmarkinfiltration zu erlangen. Allerdings bringt diese Maßnahme, vor allem bei wiederholten Punktionen im Therapieverlauf, einige Nachteile mit sich, die von Hillengass *et al.* (2011) beschrieben wurden. Zum einen besteht ein erheblicher technischer Aufwand für die Durchführung der Punktion und der anschließenden Fixierung und histologischen Auswertung der Proben. Zum anderen ist eine Knochenmarkbiopsie nicht repräsentativ für das gesamte Geschehen im Körper, sodass eine Entnahme an einer anderen Stelle zu anderen Ergebnissen führen könnte. Des Weiteren ist die Knochenmarkpunktion ein invasiver Eingriff mit dem Risiko lokaler Infektionen, Blutungen sowie der Verletzung benachbarter Strukturen (Hillengass *et al.*, 2011). Zudem stellen

wiederholte Punktionen eine erhebliche emotionale und körperliche Belastung für die Patienten dar (Dupuis und Tuchman, 2016; Hillengass *et al.*, 2011).

Die Vielzahl der negativen Aspekte dieses Eingriffs zeigt die Wichtigkeit der Suche nach einem weniger invasiven Verfahren, das dennoch Informationen über Vorgänge auf Zellebene bietet. Hinsichtlich der diffusionsgewichteten MRT konnte für andere Tumorentitäten bereits ein Zusammenhang zwischen den auf Grundlage dieses MRT-Verfahrens berechneten ADC-Werten und der Zellularität des Tumorgewebes nachgewiesen werden (Gauvain Karen M. *et al.*, 2001; Guo *et al.*, 2002). In beiden Publikationen wurde eine Einschränkung der Diffusion und somit geringere ADC-Werte bei größerer Zellularität nachgewiesen. Weitere Studien konnten auch für Myelompatienten einen Einfluss der Plasmazellinfiltration des Knochenmarks auf die ADC-Werte entsprechender Regionen ausmachen (Dutoit *et al.*, 2014; Hillengass *et al.*, 2011; Padhani *et al.*, 2013).

1.4 Fragestellung der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Nützlichkeit der diffusionsgewichteten MRT zum Monitoring des Therapieansprechens bei Patienten mit MM. Die oben beschriebenen Einschränkungen des Monitorings mittels Laborparametern bei hypo- oder nichtsekretorischem MM, die geringe Praktikabilität wiederholter Knochenmarkpunktionen und die Limitationen des Monitorings mittels Ganzkörper-CT, PET-CT und konventioneller MRT machen die Notwendigkeit der Erforschung neuer Methoden deutlich.

Hillengass et al. (2011) wiesen in ihrer Arbeit zur DWI-MRT als Methode des Monitorings der Knochenmarkinfiltration schon darauf hin, dass durch größer angelegte Studien die diffusionsgewichtete Bildgebung als nützliches Instrument zur Verlaufskontrolle bei MM etabliert werden könnte. Mit der vorliegenden Arbeit wird versucht, den Einschränkungen voriger Publikationen durch eine größere Zahl an Patienten zu begegnen. Für alle Patientengruppen, das heißt für Responder und Non-Responder der verschiedenen Infiltrationsmuster des Knochenmarks, werden eine große Zahl an DWI-MRT Untersuchungen ausgewertet, um eine mögliche Differenzierung der Gruppen voneinander anhand der ADC-Werte festzustellen. Außerdem werden für die Darstellung der zeitlichen Entwicklung der ADC-Werte unter Therapie des MM diffusionsgewichtete MRT- Sequenzen zu verschiedenen Zeitpunkten des Therapieverlaufs eines Patienten ausgewertet. Es soll untersucht werden, zu welchem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung der ADC-Werte stattfindet und welche Patienten davon betroffen sind. Es stellt sich die Frage, ob die Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern aus vorherigen Veröffentlichungen (Giles *et al.*, 2014; Horger *et al.*, 2011) in unserem Patientenkollektiv bestätigt werden und ein Verlauf der ADC-Werte, wie von Dutoit und Verstraete (2016) oder von Wu et al. (2018) beschrieben, beobachtet werden kann?

In der vorliegenden Arbeit werden hierfür die verschiedenen Infiltrationsmuster des Knochenmarks bei MM voneinander getrennt beobachtet, wodurch deren Einfluss auf die diffusionsgewichtete Bildgebung und die gemessenen ADC-

Werte untersucht werden soll. In einem weiteren Schritt soll die Quantifizierung der ADC-Veränderungen untersucht werden. Daraus könnten sich bei entsprechender Datenlage Cut-off-Werte für die Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern ableiten lassen.

Zusammenfassend steht folgende Frage im Zentrum dieser Arbeit: Ist die diffusionsgewichtete MRT ein geeignetes Verfahren zum Monitoring des Therapieansprechens bei Patienten mit Multiplem Myelom?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie, die dieser Dissertationsschrift zugrunde liegt, war retrospektiv angelegt und wurde von der Ethikkommission unter dem Aktenzeichen 722/2019BO2 zugelassen. Die Akquirierung der Patientendaten erfolgte über eine Datenbankabfrage des Universitätsklinikums Tübingen für den Zeitraum Januar 2012 bis August 2019. Einschlusskriterien für Patienten waren eine aktive Erkrankung des MM, die Notwendigkeit einer systemischen Therapie des MM, sowie eine Einstufung zu Beginn der Erkrankung und Kontrolluntersuchungen im Verlauf mittels Ganzkörper- MRT. Die behandelnden Hämatologen stellten die Therapieindikation gemäß aktueller internationaler Richtlinien zur Therapie des MM (Cavo *et al.*, 2011). Die Häufigkeit und Abstände der Kontrolluntersuchungen lagen ebenfalls in der Hand der zuständigen Ärzte, die sich dabei am Verlauf der serologischen Parameter orientierten. Andere maligne Erkrankungen, hämatologische Störungen, MRT- Kontraindikationen, sowie abweichende MRT-Protokolle und das Ablehnen der Aufnahme in klinische Studien führten zum Ausschluss der jeweiligen Patienten aus der Studie.

Somit konnten 93 Fälle in die Studie aufgenommen werden. Diese setzten sich aus 73 Patienten mit einem MM in Stadium III (Durie und Salmon, 1975) zu Therapiebeginn zusammen, da einige Patienten während der Therapie die Kategorie des Therapieansprechens wechselten und somit mehrere Fälle in der Statistik bilden. Das Patientenkollektiv enthielt 34 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren und einer Altersspanne von 42 – 79 Jahren sowie 39 Männer mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren und einer Altersspanne von 42 – 78 Jahren. Bei allen Patienten wurde eine MRT-Bildgebung mit DWI-Sequenz vor Therapiebeginn (Baseline) und eine oder mehrere Folgeuntersuchungen im Verlauf der Therapie (FU1, FU2, FU3) durchgeführt. Zu jedem Zeitpunkt einer MRT-Untersuchung wurden hämatologische Parameter erhoben, wie beispielsweise die M-Gradienten in Urin und Serum, Calcium, Hämoglobin und Kreatinin. Keiner der Patienten erhielt eine

Strahlentherapie in der Region der ADC-Messung oder direkt benachbart daran. Folgende Typen des MM wurden bei unseren Patienten diagnostiziert: IgG kappa (n = 30), IgG lambda (n = 13), IgA kappa (n = 11), IgA lambda (n = 8), IgD lambda (n = 1) und das Leichtkettenmyelom (n = 10).

Insgesamt wurden 223 Ganzkörper- MRT- Untersuchungen der 73 Patienten ausgewertet, 130 davon waren Folgeuntersuchungen. Im Mittel fand die erste Folgeuntersuchung (FU1) 3 Monate nach Therapiebeginn mit einer Spanne von 2-3 Monaten statt. Die zweite Folgeuntersuchung (FU2) fand im Mittel 10 Monate nach Therapiebeginn mit einer Spanne von 4-26 Monaten statt und die dritte Folgeuntersuchung (FU3) im Mittel 18 Monate nach Therapiebeginn mit einer Spanne von 5-33 Monaten. Es musste kein Patient von der abschließenden Auswertung ausgenommen werden.

2.2 Technische Angaben zu den Aufnahmen der diffusionsgewichteten Ganzkörper-MRT

Alle Aufnahmen wurden mit einem Magnetom Avanto 1,5 T (Tesla) MR-Scanner des Herstellers Siemens Healthcare durchgeführt, der Magnetfeldgradienten mit einer Amplitude von 45 mT/m und einer Slew Rate von 200 mT/m/ms erzeugt. Die Tim-Technologie (Total Imaging Matrix System) des MR-Scanners erlaubt es bis zu 76 Spulenelemente zu verbinden und bis zu 18 davon für ein bestimmtes Field of View (FOV) zu nutzen. Für die Untersuchung wurden die Patienten auf dem Rücken liegend und mit dem Kopf voraus auf dem Tisch des MR-Scanners positioniert. Es wurden fünf Phased-Array-Spulen für den Empfang der Signale von Kopf, Nacken, Thorax, Abdomen und Becken bis proximale Oberschenkel angebracht. Die Spulen für die Wirbelsäule waren im Tisch des MR-Scanners integriert.

Es wurden insgesamt vier MR-Sequenzen aufgenommen. Darunter waren eine koronare T1-gewichtete Turbo Spin-Echo 2D Sequenz, eine T2-gewichtete STIR (Short-Tau Inversion Recovery) Sequenz, eine sagittale T2* Flash (Fast Low Angle Shot) 2D Sequenz und eine Ganzkörper Single-Shot Spin-Echo Echo-

Planar DWI-Sequenz mit Spectral Fat Suppression nach dem Stejskal-Tanner Schema. Die DWI-Sequenzen waren dabei die entscheidenden Aufnahmen für die Auswertung dieser Studie.

Die T1-gewichtete Turbo Spin-Echo 2D-Sequenz wurde mit einer Repetitionszeit TR von 654 ms und einer Echozeit TE von 11 ms, einer Number of Signals Acquired (NSA) von 6, einer Matrix von 192 x 256, einem FOV von 320 x 320 mm und einer Section Thickness von 5 mm aufgenommen. Die T2-gewichtete STIR-Sequenz wurde mit einer TR/TE von 7020/87 ms, einer Inversion Time von 150 ms, einer Echo Train Length von 15, einer NSA von 4, einer Matrix von 192 x 256, einem FOV von 320 x 320 mm und einer Section Thickness von 5 mm aufgenommen. Die T2* Flash 2D-Sequenz war sagittal orientiert und wurde mit einer Slice Thickness von 3,3 mm, 75 % Sampling, TR/TE von 406/12 ms, einem Flip Angle von 15° und einer Matrix von 256 x 192 aufgenommen. Für die DWI-Sequenz wurden b-Werte von 50 und 800 s/mm² genutzt, TR/TE entsprach 4300/60 ms, die NSA betrug 2, das Sampling 100 %, der Flip Angle 90°, die Matrix 117 x 192, das FOV 324 x 399 mm und die Section Thickness 4 mm ohne Lücken zwischen den Schichten. Das FOV war so festgelegt, dass das Multistep DWI durchgeführt und Maximum-Intensity-Projection Bilder generiert werden konnten. Die Voxel-Größe betrug 2,8 x 2,2 x 4 mm. Die MR-Software erstellte ADC Maps unter Einbeziehung zweier b values und der Annahme eines linearen Signalabfalls. Mit dem niederen b value von 50 s/mm² konnten Signale von Gefäßen und Perfusionseffekte ausgeglichen werden. Der hohe b value von 800 s/mm² diente einer besseren Differenzierung von Läsionen und gesundem Gewebe.

Die Untersuchungen wurden bei normaler Atmung der Patienten durchgeführt. Durch parallele Bildgebung mit einem Parallel Acceleration Factor von zwei konnten die Echozeit (TE) und die Bilderfassungszeit reduziert werden. Zudem diente die parallele Bildgebung der Reduzierung der Verzerrung des Bildes durch magnetische Suszeptibilität.

2.3 Auswertung der MRT-Bilder

Die erste Sichtung der Bilder bestimmte in T1-gewichteten Aufnahmen das Muster des Knochenmarkbefalls durch Übereinstimmung der Radiologen Prof. Dr. med. Marius Horger mit 26 Jahren Erfahrung und Dr. med. Regine Perl mit 2 Jahren Erfahrung. Dieses Muster wurde als fokal, diffus oder gemischt fokal und diffus beschrieben. Die Signalintensität der Wirbelsäule wurde in den T1-gewichteten Bildern als pathologisch beschrieben, wenn sie isointens oder hypointens zu einer nicht degenerierten Bandscheibe oder eines Muskels war (Koutoulidis *et al.*, 2017).

Im Anschluss wurden fokale Läsionen und diffuse Knochenmarkinfiltrationen des Myeloms ausgemessen, indem diese Läsionen an ihrem größten Umfang umrissen wurden. Bei der Messung fokaler Läsionen wurde darauf geachtet, Artefakte durch Partial Volume Averaging, also durch eine nicht vollständige Deckung des Messbereichs mit der Läsion, möglichst gering zu halten. Es wurden die ADC-Werte in fokalen Läsionen und im diffus infiltrierten Knochenmark des axialen Knochenskeletts und des Beckens gemessen. Bei Patienten mit fokalen Läsionen wurden bis maximal zwei führende Läsionen ausgewählt, in die manuell ein Volume of Interest (VOI) gelegt wurde. Bei diffusem Knochenmarkbefall wurden dagegen jeweils ein standardisiertes VOI in einen Wirbelkörper der Lendenwirbelsäule, sowie in das Sakrum und in das Ilium gelegt. Hierbei wurde ein möglichst homogen infiltrierter Bereich der genannten Knochen ausgewählt. In Abbildung 4 sind Beispiele der standardisierten Messungen bei einem Patienten mit diffuser Knochenmarkinfiltration dargestellt.

Bei Patienten mit diffusem und fokalem Befall des Knochenmarks wurden sowohl VOI in bis zu zwei führenden fokalen Läsionen als auch in den standardisierten Bereichen in LWS, Sakrum und Ilium angelegt. Hierbei wurde darauf geachtet, dass in diesen standardisierten Bereichen keine fokale Läsion vorhanden ist. Die Ergebnisse für den diffusen und fokalen Befall wurden dann getrennt voneinander betrachtet und ausgewertet. Das beschriebene Vorgehen wurde für alle MRT-Untersuchungen durchgeführt und die ADC-Werte mit der

entsprechenden Fallnummer, dem Datum der Untersuchung, der Messregion sowie der Bezeichnung Baseline, FU1, FU2 oder FU3 notiert.

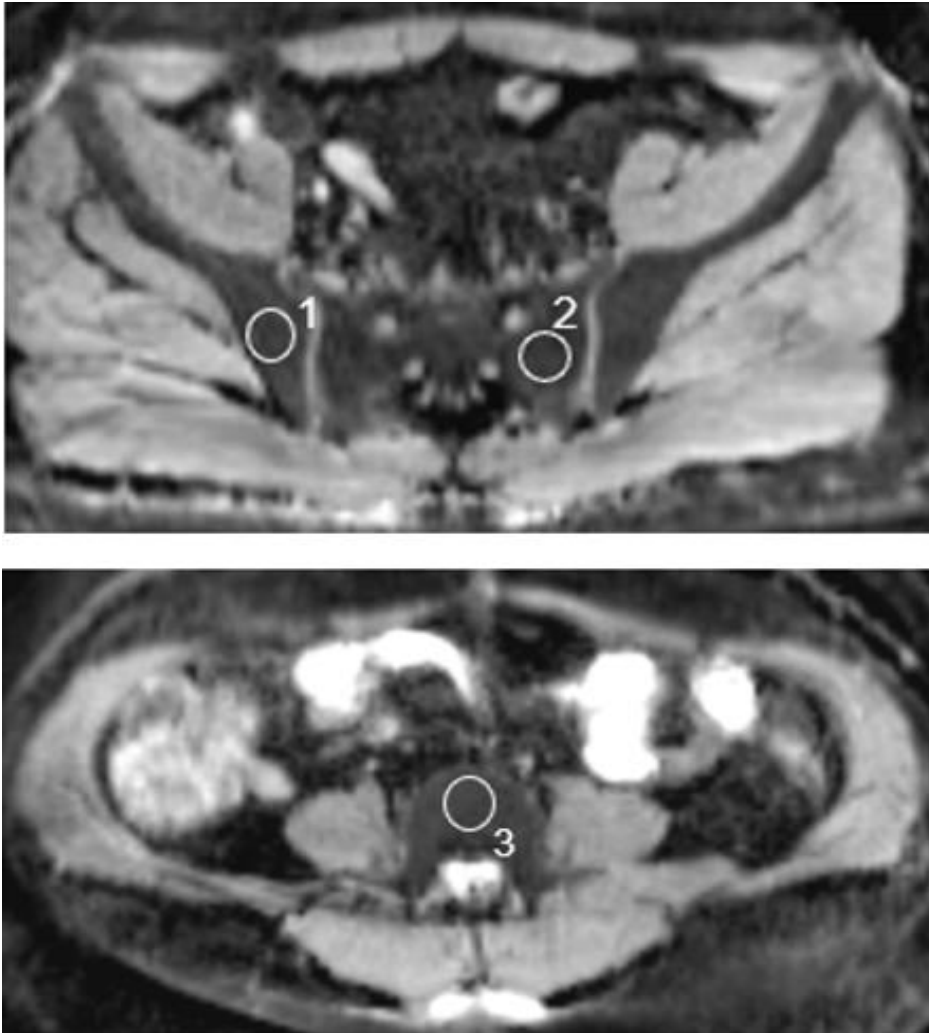


Abbildung 4: ADC Map aus einer Baseline Untersuchung eines Patienten mit diffuser Knochenmarkinfiltration. Beispielhaft gezeigt sind die standardisiert angelegten VOI in Os ilium (1), Os sacrum (2) und einem Lendenwirbelkörper (3).

2.4 Einteilung des Patientenkollektivs

Als Cut-off-Wert zwischen aktiver und nicht aktiver Erkrankung wurde ein ADC-Wert von $0,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ mit einer Standardabweichung (SD) von 0,17 festgelegt (Lacognata *et al.*, 2017). Die Kategorien des Therapieansprechens wurden

jeweils zu den Zeitpunkten der MRT-Untersuchungen bestimmt. Der Definition der International Myeloma Working Group (IMWG) folgend wurden die Kategorien des Therapieansprechens anhand der M-Gradienten in Serum und Urin definiert, wobei ein erhöhter M-Gradient auf eine Paraproteinämie beziehungsweise Paraproteinurie hinweist (Kumar *et al.*, 2016). Die Kategorien Complete Response (n=39), Near Complete Response (n=7), Very Good Partial Response (n=5) und Partial Response (n=8) wurden als Responder zusammengefasst. Die Non-Responder setzten sich aus Stable Disease (n=17) und Progressive Disease (n=17) zusammen.

2.5 Laborparameter

Der M-Gradient in Urin und Serum wurde für jeden Patienten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und zu jedem weiteren Zeitpunkt, an dem eine MRT-Untersuchung stattfand, bestimmt. Daraus wurden die Kategorien des Therapieansprechens abgeleitet, wobei eine CR immer durch eine Immunfixationselektrophorese bestätigt wurde. Die hämatologischen Referenzwerte des Labors des Universitätsklinikums Tübingen waren für IgG 700 – 1600 mg/dl; IgA 70 – 400 mg/dl; IgM 40 – 230 mg/dl; Serum Leichtketten Lambda 8,1 – 33,0 mg/l; und Leichtketten Kappa 3,6 – 15,9 mg/l.

2.6 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte getrennt für Patienten mit fokalen Läsionen und für Patienten mit diffuser Knochenmarkinfiltration. Dabei wurden jeweils Mittelwerte der ADC-Werte für Responder und Non-Responder zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten gebildet. Zudem erfolgte eine separate Betrachtung und Auswertung der Patienten mit CR oder nCR aufgeteilt in Patienten mit fokalen Läsionen und mit diffuser Infiltration.

Alle statistischen Auswertungen und graphischen Darstellungen wurden mit Graph Pad Prism 8 (GraphPad Software Inc., San Diego, California, USA) und Microsoft Excel (Microsoft 365 MSO Version 16.0.14026.20202) erstellt. Die Normalverteilung wurde mit der Saphiro-Wilk Methode bestimmt. Die normalverteilten Daten wurden mittels einer zweifachen Varianzanalyse mit Tukey- Mehrfachvergleichstest auf signifikante Unterschiede getestet. Ein p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant definiert. Die in den Tabellen 1 – 3 zusammengefassten Mittelwerte der ADC-Wert-Messungen wurden in drei Grafiken (Abbildungen 7, 10, 11) dargestellt, die den zeitlichen Verlauf der ADC-Werte veranschaulichen.

3 Ergebnisse

3.1 Kategorien des Therapieansprechens nach hämatologischen Kriterien

Das Therapieansprechen wurde auf der Grundlage hämatologischer Laborparameter in Responder und Non-Responder aufgeteilt. In unserem Patientenkollektiv konnten 59 Responder und 34 Non-Responder identifiziert werden. In die Responder-Gruppe fielen 39 Fälle, die eine CR aufwiesen, 7 Fälle mit einer nCR, 5 mit einer Very Good Partial Response und 8 mit einer Partial Response. In der Gruppe der Non-Responder wurden 17 Fälle mit Progressive Disease und 17 Fälle mit Stable Disease klassifiziert.

3.2 Ausgangspunkte des Multiplen Myeloms

Vor Beginn der Therapie zum Zeitpunkt der ersten MRT-Untersuchung (Baseline) wurden IgG-, IgA- und Leichtketten- Serumspiegel bestimmt. Der Mittelwert des IgG im Serum betrug 2,11 g/dl, der Mittelwert des IgA im Serum lag bei 1,84 g/dl und der Mittelwert der Leichtketten im Serum bei 1,36 g/dl. Diese Ausgangswerte dienten als Referenz zu den im Verlauf gemessenen Laborwerten, wodurch eine Einschätzung des Therapieansprechens möglich wurde.

3.3 ADC- Werte vor Therapiebeginn und Korrelation des ADC-Werts mit dem Stadium des Multiplen Myeloms

Bei Patienten mit fokalen Läsionen des Knochenmarks konnte kein signifikanter Unterschied der ADC-Werte zwischen Respondern und Non-Respondern vor Beginn der Therapie festgestellt werden (Signifikanzwert $p=0,06$). Dabei wiesen Responder einen Mittelwert von $0,994 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ auf. Non-Responder lagen

bei im Mittel $0,560 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. In der Gruppe der Patienten mit diffusem Knochenmarkbefall betragen die ADC-Werte vor Therapiebeginn im Mittel $0,528 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD 0,17) bei den Respondern und $0,464 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD 0,20) bei den Non-Responder.

Nach der Klassifikation von Salmon und Durie von 1975 konnten die Patienten, anhand ihres M-Gradienten, in die Stadien I, II und III eingeteilt werden (Durie und Salmon, 1975). Dabei wiesen Patienten des Stadium I einen mittleren ADC-Wert von $0,352 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD 0,17) auf, Patienten des Stadium II wiesen ADC-Werte von im Mittel $0,64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD 0,13) auf und Patienten des Stadium III einen Mittelwert von $0,645 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD 0,13).

3.4 Auswertung nach dem Muster des Knochenmarkbefalls

Das Muster des Knochenmarkbefalls der Myelompatienten unserer Studie wurde unterteilt in fokale Läsionen, diffusen Knochenmarkbefall und eine gemischt fokale und diffuse Infiltration des Knochenmarks. In unserem Patientenkollektiv konnten 12 Patienten mit ausschließlich fokalen Läsionen identifiziert werden. 24 Patienten zeigten ausschließlich einen diffusen Knochenmarkbefall und 23 Patienten zeigten eine gemischte fokale und diffuse Knochenmarkinfiltration. Die restlichen 14 Patienten konnten keinem der zuvor genannten Muster zugeordnet werden. Aufgrund des erhöhten M-Gradienten, der auch bei diesen Patienten gemessen wurde, wurden diese dennoch der Kategorie des diffusen low-grade Knochenmarkbefalls zugeteilt.

3.4.1 Zeitlicher Verlauf der ADC-Werte bei fokalen Läsionen

Zum Zeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung (FU1) nach im Mittel 3 Monaten konnte bei Patienten mit fokalem Infiltrationsmuster des Knochenmarks ein deutlicher Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern festgestellt werden (vgl. Tabelle 1 und Abbildung 7). In der Gruppe der Responder zeigte sich ein signifikanter Anstieg der ADC-Werte im Vergleich zur Untersuchung vor Therapiebeginn ($p=0,001$), wohingegen bei den Non-Respondern kein signifikanter Anstieg zu erkennen war ($p<0,9$). Responder wiesen zur FU1 im Mittel einen ADC-Wert von $1,900 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ auf, woraus sich eine Differenz zur Baseline von $0,906 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ergibt. Non-Responder wurden bei der FU1 mit einem ADC-Mittelwert von $0,865 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ gemessen, der einem Anstieg zur Baseline von $0,305 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ entspricht.

Die zweite Folgeuntersuchung (FU2) nach im Mittel 10 Monaten zeigte dann einen Rückgang der ADC-Werte auf in etwa das Ausgangsniveau. Im Vergleich der ADC-Werte mit der Baseline-Untersuchung, konnte ein um $0,051 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ größerer ADC-Wert bei den Respondern ($p>0,9$) und ein um $0,016 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ größerer ADC-Wert bei Non-Respondern ($p>0,9$) gemessen werden. Die absoluten Werte lagen zur FU2 bei $1,045 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für Responder und $0,576 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für Non-Responder. Das entspricht einer Abnahme des ADC-Werts zwischen FU1 und FU2 von $0,855 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei Respondern und von $0,289 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei Non-Respondern.

Beispielhaft für einen Patienten mit fokalen Knochenmarkläsionen und CR sind die Abbildungen 5 und 6. Die meisten fokalen Läsionen der Baseline Untersuchung (Abb.5) sind in der FU2 (Abb. 6) nicht mehr zu erkennen. Eine größere Läsion im Os sacrum (weiße Pfeilspitze mit Sternchen in Abb. 6) zeigt in der FU2 hingegen ein deutlich hyperintenseres Signal als in der Baseline.



Abbildung 4: ADC Map aus einer Baseline Untersuchung eines Patienten mit fokalen Läsionen. Es ist eine Vielzahl an fokalen Läsionen in Os ilium und Os sacrum zu erkennen (weiße Pfeilspitzen). Die sehr helle Läsion im dorsalen Os ilium (weißer Pfeil) entspricht am ehesten einer reaktiven Veränderung auf die an dieser Stelle erfolgte Knochenmarkpunktion.

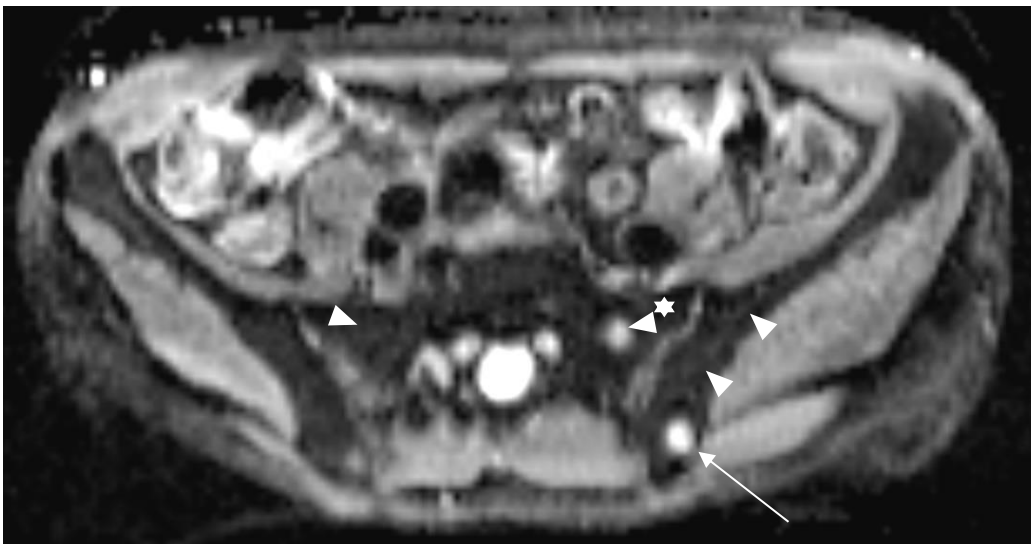


Abbildung 5: ADC Map aus der FU2 (ca. 7 Monate nach Baseline) des Patienten aus Abb. 4 mit fokalen Läsionen und Complete Response. Die meisten fokalen Läsionen haben auf die Therapie angesprochen (weiße Pfeilspitzen) und wurden durch unauffälliges Knochenmaterial ersetzt.

Eine größere Läsion im Os sacrum (Pfeilspitze mit Sternchen) stellt sich im Vergleich zur Baseline kleiner und hyperintenser dar. Dies deutet auf eine zystische Degeneration nach Nekrose der malignen Zellen in dieser Läsion hin. Die Signalalteration nach Knochenmarkpunktion im dorsalen Os ilium links bildet sich zurück (weißer Pfeil).

In der dritten Folgeuntersuchung (FU3) nach im Mittel 18 Monaten wurde ein weiterer signifikanter Abfall der ADC-Werte bei Respondern unter das Ausgangsniveau ($p < 0,02$) und ein leichter Anstieg bei Non-Respondern gemessen. Responder zeigten mit einem absoluten Wert von $0,512 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ eine Differenz von $0,482 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zur Baseline und einen Abfall von $0,533 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zur FU2. Bei den Non-Respondern entsprach der absolute Wert von $0,848 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ im Vergleich zur Baseline einem Anstieg von $0,288 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und im Vergleich zur FU2 einem Anstieg von $0,272 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Für die beschriebenen Veränderungen der ADC-Werte im Therapieverlauf der Non-Responder konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (vgl. Abbildung 7 und Tabelle 1).

Tabelle 1: Mittelwerte und Spannweite der ADC-Werte bei Patienten mit fokalen Läsionen in $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Erstveröffentlichung in Perl et al., 2020)

| | ADC Responder | | | ADC Non-Reponder | | |
|-----------------|---------------|---------|------------|------------------|---------|------------|
| | Maximum | Minimum | Mittelwert | Maximum | Minimum | Mittelwert |
| Baseline | 1,834 | 0,000 | 0,994 | 0,941 | 0,198 | 0,560 |
| FU1 (3 Monate) | 2,256 | 1,070 | 1,900 | 1,044 | 0,531 | 0,865 |
| FU2 (10 Monate) | 2,450 | 0,374 | 1,045 | 0,724 | 0,420 | 0,576 |
| FU3 (18 Monate) | 1,264 | 0,076 | 0,512 | 1,059 | 0,689 | 0,848 |

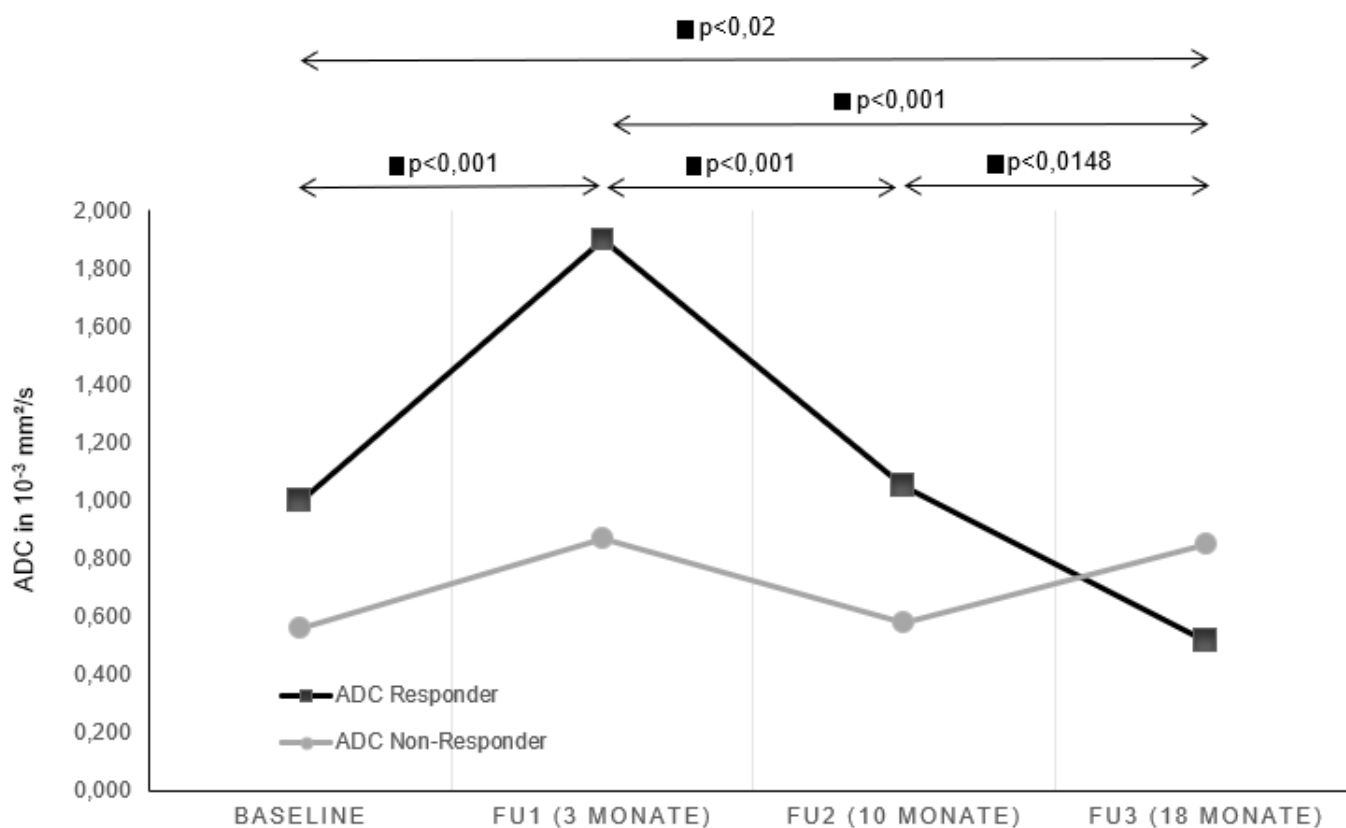


Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der ADC-Werte bei fokalen Läsionen.

(p, Signifikanzniveau; ADC, Apparent Diffusion Coefficient; FU1(2,3), Folgeuntersuchung 1(2,3))

Es ist der zeitliche Verlauf der ADC-Werte bei Patienten mit fokalen Knochenmarkläsionen dargestellt. Die Responder zeigten einen signifikanten Anstieg der ADC-Werte zur ersten Folgeuntersuchung ($p < 0,001$), einen Abfall auf nahezu den Ausgangswert in der zweiten Folgeuntersuchung und einen weiteren signifikanten Abfall der ADC-Werte unter der den Ausgangswert zur dritten Folgeuntersuchung ($p < 0,02$). Bei der Gruppe der Non-Responder konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen im Verlauf der ADC-Werte gemessen werden (Erstveröffentlichung in Perl et al., 2020).

3.4.2 Zeitlicher Verlauf der ADC-Werte bei diffusem Knochenmarkbefall

Die zeitlichen Verläufe der ADC-Werte von Respondern und Non-Respondern mit diffusem Knochenmarkbefall unterschieden sich von der Baseline bis zur FU2 nur wenig voneinander (vgl. Tabelle 2 und Abbildung 10). Erst zur dritten Folgeuntersuchung zeigte die Kurve der Non-Responder einen leichten Anstieg, während die ADC-Werte der Responder weiter abfielen. Sowohl Responder als auch Non-Responder unter den Patienten mit diffuser Infiltration des Knochenmarks zeigten in der FU1 einen Abfall der ADC- Werte im Vergleich zur Baseline. Dieser Abfall war nicht statistisch signifikant und betrug $0,090 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für die Responder-Gruppe bei einem berechneten Mittelwert von $0,438 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und $0,093 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für die Gruppe der Non-Responder bei einem Mittelwert von $0,371 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Im Verlauf fielen die ADC- Werte der Responder und Non-Responder zum Zeitpunkt der zweiten Folgeuntersuchung weiter. Die Responder wiesen einen ADC-Wert von $0,266 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und eine Differenz zur Baseline von $0,162 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($p < 0,001$) auf, die Non-Responder einen ADC-Wert von $0,304 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und eine Differenz zur Baseline von $0,160 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($p = 0,15$). Beispielhaft sind in den folgenden beiden Abbildungen 8 und 9 eine Baseline-Untersuchung und eine FU2 eines Patienten mit diffuser Knochenmarkinfiltration dargestellt. Auffällig ist die insgesamt hypointensere Knochenstruktur in der FU2.



Abbildung 7: ADC Map aus einer Baseline Untersuchung eines Patienten mit diffuser Knochenmarkinfiltration. Der gemessene mittlere ADC-Wert lag bei $0,450 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Zu beachten ist die hyperintensere Knochenstruktur im Vergleich zur FU2 in Abb. 9 (weißer Pfeil).

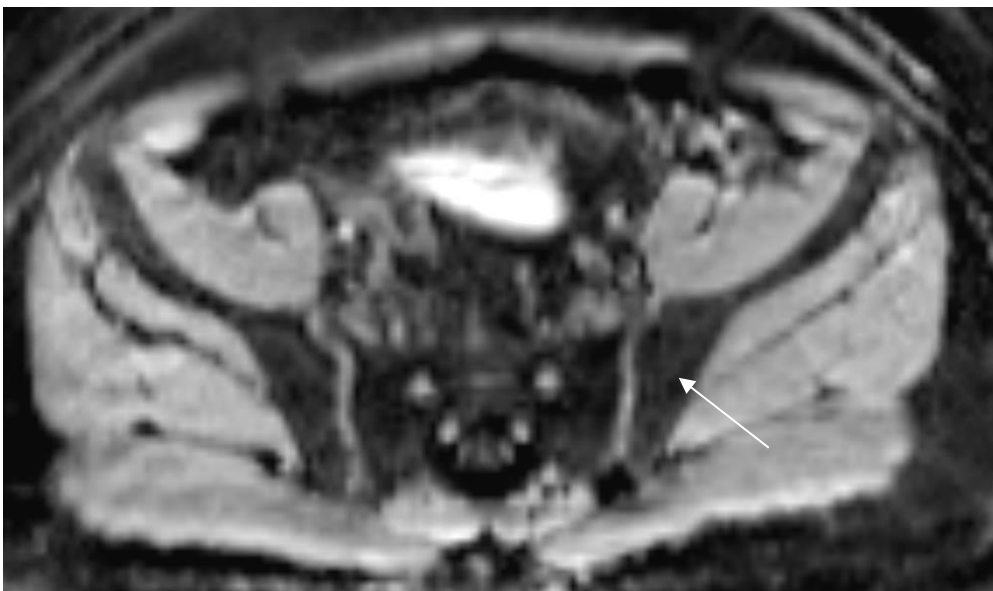


Abbildung 8: ADC Map aus der FU2 (ca. 9 Monate nach Baseline) des Patienten von Abb. 7 mit CR. Der gemessene mittlere ADC-Wert lag bei $0,076 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Die Signalintensität der Knochenstruktur hat gegenüber der Baseline Untersuchung abgenommen (weißer Pfeil).

In der FU3 konnten ADC-Werte von im Mittel $0,235 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für Responder und $0,345 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für Non-Responder gemessen werden. Das entsprach einer Abnahme gegenüber der Baseline von $0,293 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei den Respondern und $0,119 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei den Non-Respondern. Allerdings stieg der ADC-Wert in der Gruppe der Non-Responder im Vergleich zur Voruntersuchung (FU2) um $0,041 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ an, während der ADC-Wert der Responder um $0,031 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ abfiel. Die Veränderungen der ADC-Werte zwischen Baseline und FU2 und zwischen Baseline und FU3 erwiesen sich für die Responder-Gruppe als statistisch signifikant, jedoch nicht für die Gruppe der Non-Responder (vgl. Abbildung 10).

Tabelle 2: Mittelwerte und Spannweite der ADC-Werte bei Patienten mit diffusem Knochenmarkbefall in $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Erstveröffentlichung in Perl et al., 2020)

| | ADC Responder | | | ADC Non-Reponder | | |
|-----------------|---------------|---------|------------|------------------|---------|------------|
| | Maximum | Minimum | Mittelwert | Maximum | Minimum | Mittelwert |
| Baseline | 0,959 | 0,176 | 0,528 | 0,897 | 0,156 | 0,464 |
| FU1 (3 Monate) | 0,623 | 0,300 | 0,438 | 0,705 | 0,075 | 0,371 |
| FU2 (10 Monate) | 0,565 | 0,076 | 0,266 | 0,535 | 0,139 | 0,304 |
| FU3 (18 Monate) | 0,426 | 0,109 | 0,235 | 0,560 | 0,198 | 0,345 |

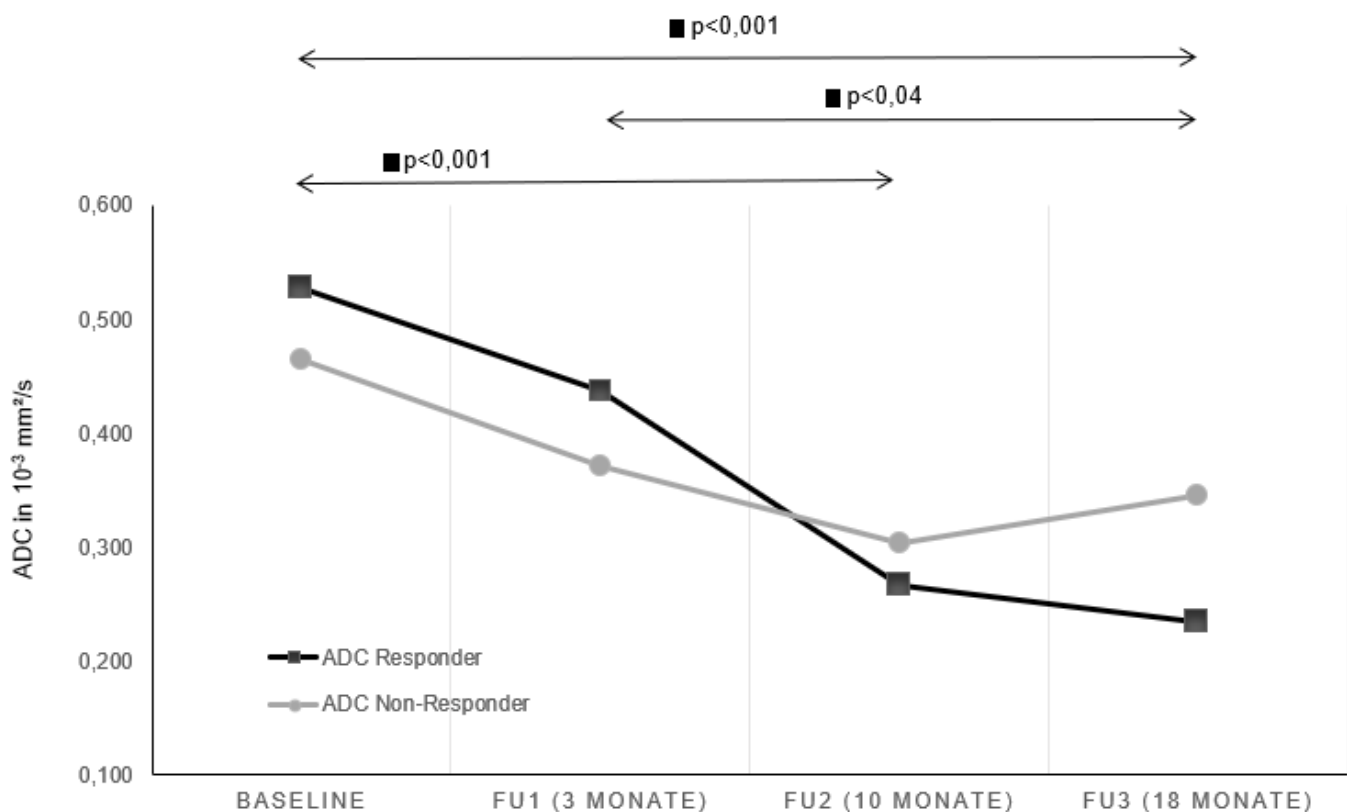


Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der ADC-Werte bei diffusem Knochenmarkbefall. (p, Signifikanzniveau; ADC, Apparent Diffusion Coefficient; FU1 /2 /3, Folgeuntersuchung 1/2/3)

In Abbildung 10 ist der zeitliche Verlauf der ADC-Werte bei Patienten mit diffusem Knochenmarkbefall dargestellt. Die Responder zeigten einen kontinuierlichen Abfall der ADC-Werte mit einem signifikanten Unterschied von der Baseline zur zweiten Folgeuntersuchung ($p < 0,001$) und von der Baseline zur dritten Folgeuntersuchung ($p < 0,001$). Bei den Non-Respondern war ein ähnlicher Verlauf mit einem Abfall der ADC-Werte bis zur zweiten Folgeuntersuchung zu beobachten. Von zweiter zu dritter Folgeuntersuchung zeigte sich dann ein mäßiger Anstieg der ADC-Werte. Die Unterschiede zur Baseline-Untersuchung waren bei den Non-Respondern nicht statistisch signifikant (Erstveröffentlichung in Perl et al., 2020).

3.5 Zeitlicher Verlauf der ADC-Werte bei Patienten mit Complete Response oder Near Complete Response

Es wurden Patienten mit fokalen Läsionen und einer CR oder nCR mit Patienten verglichen, die ein diffuses Infiltrationsmuster und eine CR oder nCR aufwiesen. Die Gruppe mit fokalen Läsionen zeigte dabei im Intervall von Baseline zur FU1 einen Anstieg des ADC-Werts um $0,533 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ von $1,062$ auf $1,595 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. In den folgenden Untersuchungen FU2 und FU3 konnte ein deutlicher Abfall der ADC-Werte beobachtet werden. Zum Zeitpunkt der FU2 betrug der ADC-Wert im Mittel $0,852 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, was einem Abfall von $0,210 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zur Baseline und einem Abfall von $0,743 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zur FU1 entspricht. Zur FU3 fiel der ADC-Wert dann nochmals um $0,318 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, d.h. um $0,528 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zur Baseline. Da nur sehr wenige Patienten dieser Gruppe eine FU1 ca. drei Monate nach Therapiebeginn erhielten, können die Veränderungen der ADC-Werte hier nur als eine Tendenz gesehen werden. Statistische Signifikanz konnte im Intervall Baseline zu FU3, sowie zwischen FU1 und den weiteren Folgeuntersuchungen für den Abfall der ADC-Werte nachgewiesen werden.

Die Gruppe der Patienten mit diffusem Knochenmarkbefall und CR/ nCR zeigte einen kontinuierlichen Abfall der ADC-Werte in den Folgeuntersuchungen. Die ADC-Werte lagen bei $0,536 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in der Baseline, $0,417 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in der FU1, $0,252 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in der FU2 und $0,221 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in der FU3. Entsprechend ergaben sich Differenzen zur Baseline für die FU1 von $0,119 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, für die FU2 von $0,284 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und für die FU3 von $0,315 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Die Veränderungen von der Baseline zur zweiten Folgeuntersuchung ($p < 0,005$) und von der Baseline zur dritten Folgeuntersuchung ($p < 0,005$) erreichten statistische Signifikanz (vgl. Abbildung 11 und Tabelle 3).

Tabelle 3: Mittelwerte und Spannweite der ADC-Werte bei Patienten mit Complete Response oder Near Complete Response aufgeteilt in Patienten mit fokalen Läsionen (ADC FL) und Patienten mit diffuser Knochenmarkinfiltration (ADC DKMI) in $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Erstveröffentlichung in Perl et al., 2020)

| | ADC FL | | | ADC DKMI | | |
|-----------------|---------|---------|------------|----------|---------|------------|
| | Maximum | Minimum | Mittelwert | Maximum | Minimum | Mittelwert |
| Baseline | 1,834 | 0,110 | 1,062 | 0,959 | 0,176 | 0,536 |
| FU1 (3 Monate) | 2,120 | 1,070 | 1,595 | 0,474 | 0,360 | 0,417 |
| FU2 (9 Monate) | 1,066 | 0,563 | 0,852 | 0,416 | 0,076 | 0,252 |
| FU3 (18 Monate) | 1,264 | 0,076 | 0,534 | 0,426 | 0,109 | 0,221 |

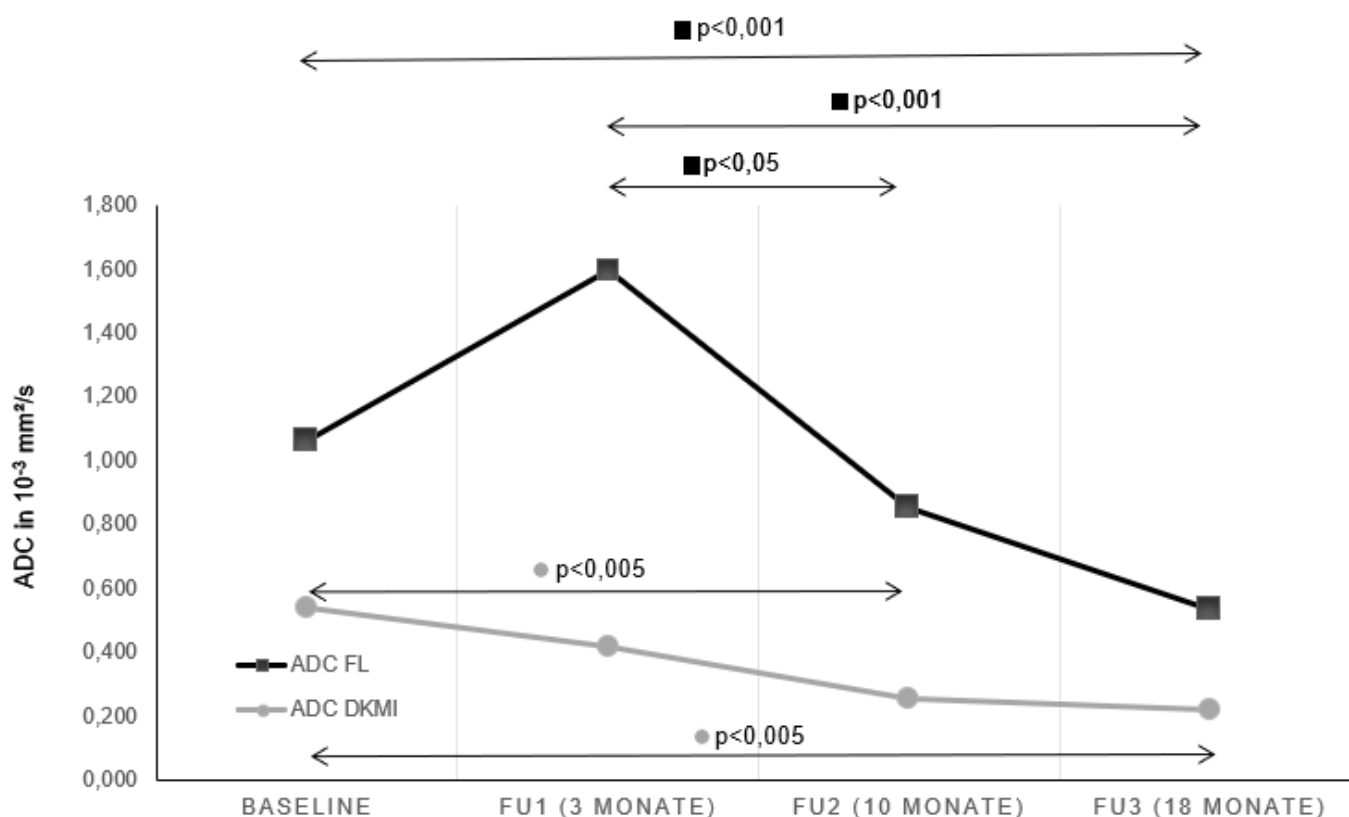


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der ADC-Werte bei Patienten mit Complete Response oder Near Complete Response.

(p, Signifikanzniveau; ADC, Apparent Diffusion Coefficient; FL, fokale Läsionen;

DKMI diffuse Knochenmarkinfiltration; FU1 /2 /3, Folgeuntersuchung 1/ 2 /3) Abbildung 11 zeigt den zeitlichen Verlauf der ADC-Werte nach Auswertung der Gruppe von Patienten, die eine CR oder nCR aufwiesen. Dabei konnte bei Patienten mit fokalen Läsionen zunächst ein Anstieg der ADC-Werte zwischen Baseline und erster Folgeuntersuchung festgestellt werden. Im Anschluss fielen die Werte wieder zur zweiten und dritten Folgeuntersuchung mit einem signifikanten Abfall der ADC-Werte zwischen Baseline und dritter Folgeuntersuchung ($p < 0,001$). Patienten mit einem diffusen Infiltrationsmuster des Knochenmarks zeigten einen kontinuierlichen Abfall der ADC-Werte über den gesamten Verlauf. Statistisch signifikant waren dabei die Unterschiede von der Baseline zur FU2 ($p < 0,005$) und von der Baseline zur FU3 ($p < 0,005$) (Erstveröffentlichung in Perl et al., 2020).

3.6 Auswertung des Therapieansprechens mittels eines Cut-off-Werts von $<0,5 - 0,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD 0,17)

Die ADC-Werte der Patienten mit fokalen Knochenmarkläsionen befanden sich sowohl für Responder als auch für Non-Responder zu keinem Zeitpunkt der durchgeführten Untersuchungen unterhalb des Cut-off-Werts von $0,5 - 0,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Die Responder zeigten jedoch im späteren Therapieverlauf einen deutlichen Abfall der ADC-Werte zur FU3 auf einen Mittelwert von $0,512 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und damit eine starke Tendenz in Richtung einer möglichen Unterschreitung des Cut-Off-Wertes zu späteren Untersuchungszeitpunkten. Diese Tendenz lässt sich in den Ergebnissen der Non-Responder mit mehreren Anstiegen und Abfällen der ADC-Werte und einem mittleren ADC-Wert von $0,848 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zur FU3 nicht erkennen.

Bei Patienten mit diffusem Knochenmarkbefall liegen die ADC-Werte sowohl für Responder als auch Non-Responder im gesamten Therapieverlauf unterhalb des Cut-off-Werts von $0,5 - 0,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Lediglich die Baseline der Responder liegt mit $0,528 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ noch im Bereich des Cut-off-Werts.

In der separaten Betrachtung der Patientengruppe mit CR oder nCR werden die beschriebenen Beobachtungen für fokale Läsionen und diffusen Knochenmarkbefall bestätigt. Auch hier zeigt sich für Patienten mit fokalen Läsionen nach initialem Anstieg der ADC-Werte ein Abfall auf $0,534 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zur dritten Folgeuntersuchung. Für Patienten mit diffuser Infiltration des Knochenmarks wurde mit $0,536 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ebenfalls ein ADC-Wert der Baseline im Bereich des Cut-off-Werts gemessen. Alle weiteren Folgeuntersuchungen zeigten hier Werte unterhalb des Cut-off-Werts.

4 Diskussion

Das Patientenkollektiv wurde anhand hämatologischer Parameter in 59 Responder und 34 Non-Responder aufgeteilt. Anhand des Infiltrationsmusters des Knochenmarks ergaben sich 12 Patienten mit ausschließlich fokalen Läsionen, 24 mit diffusem Befall, 23 mit gemischt diffusem und fokalem Befall und 14 Patienten, die weder der diffusen noch der fokalen Knochenmarkinfiltration zugewiesen werden konnten.

In der Baseline-Untersuchung konnten weder für Patienten mit fokalem Befall noch für Patienten mit diffusem Befall des Knochenmarks signifikante Unterschiede der ADC-Werte zwischen Respondern und Non-Respondern festgestellt werden. Patienten in den unterschiedlichen Stadien nach Salmon und Durie (1975) wiesen höhere ADC-Werte in Stadium II und III auf als in Stadium I. In der Gruppe der Patienten mit fokalem Knochenmarkbefall konnte ein deutlicher Anstieg der ADC-Werte in der ersten Folgeuntersuchung und ein folgender Abfall der Werte in der zweiten und dritten Folgeuntersuchung bei den Respondern festgestellt werden. Bei den Non-Respondern dieser Gruppe waren die ADC-Werte hingegen über alle Folgeuntersuchungen konstant auf einem niederen Niveau und zeigten lediglich minimale Anstiege in der ersten und dritten Folgeuntersuchung sowie einen leichten Abfall in der zweiten Folgeuntersuchung.

In der Gruppe der Patienten mit diffusem Knochenmarkbefall konnten keine deutlichen Unterschiede in den Verläufen der ADC-Werte zwischen Respondern und Non-Respondern festgestellt werden. Lediglich zwischen zweiter und dritter Folgeuntersuchung zeigten Non-Responder einen leichten Anstieg der ADC-Werte, während die Werte der Responder weiter abfielen.

Innerhalb der Gruppe von Patienten, die eine CR oder nCR aufweisen, konnten deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit fokalen Läsionen und Patienten mit diffusem Knochenmarkbefall nachgewiesen werden. Bei Patienten mit fokalen Läsionen kam es zu einem deutlichen Anstieg der ADC-Werte in der ersten Folgeuntersuchung und zu einem folgenden Abfall der Werte in der

zweiten und dritten Folgeuntersuchung. Die Patienten mit diffusem Knochenmarkbefall wiesen dagegen abfallende ADC-Werte in allen Folgeuntersuchungen auf.

Die geringen Unterschiede der ADC-Werte zwischen Respondern und Non-Respondern in der Baseline-Untersuchung lassen sich dadurch begründen, dass alle Patienten unserer Studie vergleichbar große M-Gradienten vor Beginn der Therapie aufwiesen. Da die M-Gradienten in Zusammenhang mit der Tumorlast stehen, die wiederum das Maß der Plasmazellinfiltration des Knochenmarks bestimmt, und da der ADC-Wert von der Plasmazellinfiltration abhängig ist, entsprechen die wenig voneinander abweichenden Ausgangswerte den zu erwartenden Ergebnissen (Dutoit und Verstraete, 2016; Hillengass *et al.*, 2011).

Auch die höheren ADC-Werte bei Patienten in den Stadien II und III als bei Patienten in Stadium I unterstützen nochmals die These des Zusammenhangs der ADC-Werte mit der Tumorlast beziehungsweise der Plasmazellinfiltration des Knochenmarks. Aufgrund der großen Anzahl sowohl von Respondern als auch Non-Respondern in unserem Patientenkollektiv, die sich in der Baseline-Untersuchung nicht deutlich voneinander unterschieden, lässt sich also ableiten, dass die Tumorlast (repräsentiert durch den M-Gradienten und die diffusionsgewichtete Bildgebung) keinen geeigneten Parameter darstellt, um eine prognostische Aussage bezüglich des Therapieansprechens der Patienten zu treffen. Deutlich aussagekräftiger scheinen in diesem Zusammenhang zytogenetische Veränderungen der malignen Plasmazellen zu sein, die sich nur durch eine Probenentnahme untersuchen lassen (Rajan und Rajkumar, 2015). Beispielsweise wurden die Genveränderungen t(14;16), t(14;20), der Verlust des p53- Genlokus durch del(17p) oder eine Monosomie 17 als Hochrisiko-Varianten mit einem kürzeren mittleren Überleben und einem schlechteren Therapieansprechen beschrieben (Boyd *et al.*, 2012; Mikhael *et al.*, 2013).

Hillengass *et al.* (2010) beschrieben zudem das Vorliegen von mehr als einer fokalen Läsion in einer Ganzkörper-MRT-Untersuchung bei Patienten mit asymptomatischem MM als wichtigen Risikofaktor für die Progression der

Erkrankung zu einem symptomatischen MM. Dieses Ergebnis konnte von Kastritis et al. (2014) in einer Studie bestätigt werden, die eine mittlere Zeit bis zur Progression der Erkrankung von 15 Monaten für Patienten mit mehr als einer fokalen Läsion zeigte und von über 5 Jahren für Patienten mit einer oder keiner fokalen Läsion.

Der deutliche Anstieg der ADC-Werte in der ersten Folgeuntersuchung bei Respondern mit fokalen Läsionen ist vermutlich auf einen therapieassoziierten Zelluntergang in entsprechenden Regionen des Knochenmarks zurückzuführen. Dies führt zu Ödemen, Hämorrhagie und Nekrose mit Verlust der Integrität von Zellmembranen. Somit ist mehr interstitielles Wasser vorhanden und die Zellmembranen sind in ihrer Funktion als Barriere der Diffusion beeinträchtigt, wodurch diffundierende Teilchen sich uneingeschränkter bewegen und höhere ADC-Werte gemessen werden können (Messiou *et al.*, 2012; Padhani, A. R. et al., 2011). In Abbildung 6 ist eine Läsion (weiße Pfeilspitze mit Sternchen) zu erkennen, die sich in dieser ersten Phase des Therapieansprechens befindet. Die Diffusionskapazität ist entsprechend erhöht und das Signal in der ADC MAP hyperintenser.

Im weiteren Verlauf der Therapie findet eine Reorganisation des Gewebes statt, die mit einer Rückkehr von zuvor verdrängten Fettzellen in die Knochenmarkläsionen einhergeht (Dutoit *et al.*, 2014; Giles *et al.*, 2014). Der daraus resultierende Abfall der ADC-Werte kann durch eine Reduktion der extrazellulären Matrix und eine geringere Wasserprotonendichte in diesem Raum erklärt werden (Messiou *et al.*, 2011). Zudem stellen die Fettzellen eine Diffusionsbarriere dar und wirken aufgrund ihrer hydrophoben Eigenschaften abweisend auf Wassermoleküle (Messiou *et al.*, 2011; Messiou *et al.*, 2012). Weitere bestätigende Erkenntnisse zur negativen Korrelation des ADC-Werts mit der Zunahme des Fettgewebe konnten in Studien zur Osteoporose gewonnen werden (Griffith *et al.*, 2006; Hatipoglu *et al.*, 2007; Yeung *et al.*, 2004). Als Beispiele für die Reorganisation des Gewebes bei fokaler Infiltration können die Läsionen aus den Abbildungen 5 und 6 (weiße Pfeilspitzen) herangezogen

werden. In Abbildung 6 (FU2 nach ca. 7 Monaten) sind die meisten fokalen Läsionen nicht mehr zu erkennen und es liegt eine homogene Knochenstruktur vor.

Die Neuorganisation des Knochenmarks im weiteren Therapieverlauf führt auch zu einer reduzierten Perfusion im Vergleich zur aktiven, nicht therapierten Knochenmarkläsion (Griffith *et al.*, 2005; Messiou *et al.*, 2011). Aufgrund der Effekte der Perfusion auf die Ausprägung des ADC-Werts findet sich auch hier ein weiterer Beitrag zum Abfall der ADC-Werte im Verlauf der Therapie. Denn verschiedene Studien zeigten erhöhte ADC-Werte in Geweben mit stärkerer Perfusion (Le Bihan, 1995; Lemke *et al.*, 2009; Luciani *et al.*, 2008).

Der relativ konstante Verlauf der ADC-Werte bei Non-Respondern mit fokalen Läsionen weist auf die sich im Therapieverlauf wenig verändernde Tumorlast und Plasmazellinfiltration des Knochenmarks hin. Es scheint zu keinen wesentlichen Umbauprozessen im Knochenmark zu kommen, die eine Veränderung der Diffusionskapazität des Gewebes zur Folge hätten. Entsprechend liegen die ADC-Werte der Non-Responder zur zweiten und dritten Folgeuntersuchung innerhalb des Bereichs zwischen $0,5 - 0,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, der für eine aktive Erkrankung des MM angelegt wird (Lacognata *et al.*, 2017). Betrachtet man hingegen den späteren Verlauf der ADC-Werte für Responder mit fokalen Läsionen, so ist ein deutlicher Abfall auf Werte an der unteren Grenze des Bereichs für eine aktive Erkrankung zu erkennen. An dieser Stelle könnten weiterführende Studien anknüpfen, die den Verlauf zu noch späteren Zeitpunkten der Therapie untersuchen und eventuell einen weiteren Rückgang der ADC-Werte in Bereiche gesunden Knochenmarks zwischen $0,2$ und $0,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Dietrich *et al.*, 2009) beobachten können.

Für Patienten mit fokalen Läsionen lässt sich auf Grundlage unserer Daten sagen, dass mithilfe der diffusionsgewichteten Bildgebung zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie Responder von Non-Respondern unterschieden werden können und auch in der Betrachtung des Verlaufs der ADC-Werte deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen liegen.

In der Gruppe der Patienten mit diffusem Knochenmarkbefall konnten in der Baseline-Untersuchung bei Respondern und Non-Respondern geringere ADC-Werte im Vergleich zu Patienten mit fokalen Läsionen festgestellt werden. Diese Beobachtung lässt sich durch die bei diffusem Befall geringere Tumorlast in einem umschriebenen Knochenmarkbereich erklären (Dutoit und Verstraete, 2016). Die malignen Plasmazellen sind bei einer diffusen Infiltration von gesundem Knochenmark umgeben, das einen negativen Einfluss auf die Diffusionskapazität des Gewebes hat und so zu niedrigeren Ausgangswerten führt. Dieser Effekt kommt in unserer Studie besonders zum Tragen, da die Patienten mit diffuser Knochenmarkinfiltration nur eine geringe Infiltration mit malignen Zellen aufwiesen, wie die niedrigen M-Gradienten belegen.

Dutoit et al. (2014) beschreiben in ihrer Studie, dass der ADC-Wert bei Patienten mit MM erst zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Erkrankung ansteigt, an dem die gesunden Zellen des Knochenmarks von malignen Zellen verdrängt wurden. In den Bereichen fokaler Infiltration des Knochenmarks wird diese Verdrängung des gesunden Knochenmarks früher erreicht und der Anteil an malignen Zellen ist demnach innerhalb der Läsion deutlich höher als in Bereichen diffuser Knochenmarkinfiltration. Diese erhöhte Zellularität wirkt sich wiederum in einem Anstieg des ADC-Werts aus (Dutoit und Verstraete, 2016; Hillengass *et al.*, 2011).

Der Zusammenhang einer erhöhten Zellularität mit einem Anstieg der ADC-Werte scheint zunächst im Gegensatz zu den in der Einleitung beschriebenen negativen Auswirkungen der Zellularität auf die Diffusionskapazität eines Gewebes zu stehen (Chenevert, Sundgren und Ross, 2006; Koh und Collins, 2007). Zu erklären ist der inverse Zusammenhang mit sehr niedrigen Ausgangs-ADC-Werten des gesunden Knochenmarks bevor eine Infiltration stattfindet (Messiou *et al.*, 2011; Nonomura *et al.*, 2001). Aufgrund der Fülle an Fettzellen, der reduzierten Dichte an Wasserprotonen sowie den hydrophoben Eigenschaften des Gewebes, weist gesundes Knochenmark geringe Diffusionskapazitäten auf (Goodsitt *et al.*, 1994; Hwang und Panicek, 2007; Laor und Jaramillo, 2009). Eine Infiltration mit malignen Zellen des Myeloms, entsprechend einer Zunahme der Zellularität, führt demnach, verglichen mit den

geringen ADC-Werten gesunden Knochenmarks, zu einer Zunahme der Diffusionskapazität in diesem Bereich. Somit lässt sich auch der verringerte Einfluss des gesunden Knochenmarks auf die gemessenen ADC-Werte bei diffuser Infiltration erklären. Hier trägt das zwischen malignen Zellen liegende gesunde Knochenmark zu einer geringeren Diffusionskapazität bei (siehe oben).

Der Abfall der ADC-Werte bei Respondern mit diffusem Knochenmarkbefall im Verlauf der Therapie beruht auf denselben Prozessen der Reorganisation des Gewebes wie sie für fokale Läsionen beschrieben wurden. Zusätzlich ist bei der diffusen Knochenmarkinfiltration davon auszugehen, dass bei Therapieansprechen der relative Anteil an gesundem und somit fetthaltigem Knochenmark noch weiter zunimmt und zu einer weiteren Reduktion der ADC-Werte beiträgt. Die Auswirkungen dieser Umbauprozesse im Knochenmark auf die ADC Maps der diffusionsgewichteten Bildgebung sind in den Abbildungen 8 und 9 zu erkennen. Dort weist der Patient mit CR zur FU2 eine signalärmere Knochenstruktur und geringere ADC-Werte im Vergleich zur Baseline auf.

Für den Verlauf zwischen Baseline und erster Folgeuntersuchung würden wir jedoch im Gegensatz zu unseren Ergebnissen einen leicht steigenden oder zumindest stabilen ADC-Wert erwarten, da es auch in diffusen Läsionen zum Zelluntergang und entsprechenden verstärkenden Einflüssen auf die Diffusion kommen müsste (Messiou *et al.*, 2012). Der von uns beschriebene leichte Rückgang der ADC-Werte in der ersten Folgeuntersuchung steht im Widerspruch zu diesem Erklärungsansatz und sollte in weiteren Studien überprüft werden. Dabei wäre es sinnvoll, histopathologische Veränderungen des Knochenmarks mit dem Verlauf der ADC-Werte zu korrelieren, indem Gewebeproben zu den Zeitpunkten der DWI-MRT-Untersuchungen entnommen werden. Wasser *et al.* (2005) führten derartige Untersuchungen durch, wobei jedoch die diffusionsgewichtete Bildgebung nicht berücksichtigt wurde, sondern eine Korrelation der Histopathologie aus Stanzbiopsien mit MR-Bildern aus T1-gewichteten Spin-Echo Sequenzen erfolgte.

Insgesamt kam es in unserer Patientengruppe mit diffusem Knochenmarkbefall zu starken Überlappungen der ADC-Werte von Respondern, Non-Respondern

sowie mit Werten gesunden Knochenmarks. Auffällig war, dass auch Non-Responder einen Abfall der ADC-Werte bis zur zweiten Folgeuntersuchung zeigten. Dies deutet darauf hin, dass die Tumorläsionen auch bei Non-Respondern auf die Therapie reagierten, ohne dabei ein Therapieansprechen nach hämatologischen Kriterien zu zeigen. Auch diese Veränderungen des Knochenmarks, die nicht einem Ansprechen auf die Therapie entsprechen, könnten in weiteren Studien mit einer Korrelation von Gewebeproben und diffusionsgewichteter Bildgebung untersucht werden. In jedem Fall ist an dieser Stelle zu betonen, dass nicht jeder Abfall eines ADC-Werts direkt mit einem Therapieansprechen in Verbindung gebracht werden darf.

Erst in der dritten Folgeuntersuchung entwickelten sich die ADC-Werte von Respondern und Non-Respondern etwas auseinander. Während Responder einen weiteren Abfall von zweiter zu dritter Folgeuntersuchung aufwiesen, kam es zu einem leichten Anstieg der ADC-Werte bei Non-Respondern. Weitere Studien könnten mit der Untersuchung des noch späteren Therapieverlaufs mögliche signifikante Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern bei diffuser Knochenmarkinfiltration aufzeigen. Anhand unserer Daten ist die diffusionsgewichtete MRT jedoch kein geeignetes Verfahren das Therapieansprechen bei Patienten mit diffuser Knochenmarkinfiltration zu überwachen.

Die Auswertung der Messwerte der Patienten mit CR und nCR diente einer schärferen Abgrenzung zur Gruppe der Non-Responder. Zuvor waren auch Patienten mit Very Good Partial Response und Partial Response in der Responder-Gruppe zusammengefasst. Der zuvor beschriebene Verlauf der ADC-Werte für fokale Läsionen und diffuse Knochenmarkinfiltration ließ sich in der Gruppe der Patienten mit CR und nCR bestätigen. Interessanterweise fiel der Anstieg des ADC-Werts bei Patienten mit fokalen Läsionen in der ersten Folgeuntersuchung mit $0,533 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ geringer aus als in der Patientengruppe, die auch Very Good Partial Response und Partial Response zu

den Respondern zählte. Hier betrug der Anstieg in der ersten Folgeuntersuchung $0,906 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Entgegen unserer Erwartung führte ein besseres Therapieansprechen zu diesem Zeitpunkt also nicht zu einer Verstärkung der Effekte, die bei Therapieansprechen einen Anstieg der ADC-Werte zur Folge haben. Eine Erklärung für diesen geringeren Anstieg bei Patienten mit CR oder nCR könnte ein früherer Peak der ADC-Werte sein, der noch vor der ersten Folgeuntersuchung dieser Studie liegt. Horger et al. (2011) wiesen beispielsweise einen Anstieg der ADC-Werte für Responder von 63,9 % nach im Mittel 23 Tagen nach. Möglicherweise reagierten die Patienten mit CR und nCR also früher auf die Therapie und wiesen zum Zeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung wieder abfallende ADC-Werte auf.

In weiterführenden Studien könnten zur Klärung dieses Zusammenhangs und zur Ermittlung des Zeitpunktes der maximalen Ausprägung des ADC-Werts noch kürzere Intervalle der Folgeuntersuchungen angewendet werden. Im weiteren abfallenden Verlauf der ADC-Werte ist kein derart großer Unterschied zur vorherigen Auswertung der Ergebnisse bei Patienten mit fokalen Läsionen zu erkennen. Auch für Patienten mit diffusem Knochenmarkbefall ergab die getrennte Betrachtung der Patientengruppe mit CR oder nCR im gesamten Verlauf keine deutlichen Unterschiede zu vorherigen Ergebnissen.

Die Auswertung unserer Messungen unter Verwendung eines Cut-off-Werts von $<0,5 - 0,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD 0,17) (Lacognata et al., 2017) ergab für Patienten mit fokalen Läsionen lediglich eine Tendenz, dass bei Respondern im späteren Therapieverlauf nach der dritten Folgeuntersuchung ein Abfall der ADC-Werte unter diesen Cut-off-Wert beobachtet werden könnte. Non-Responder mit fokalen Läsionen blieben über den gesamten beobachteten Zeitraum oberhalb des Cut-off-Werts. Die ADC-Werte der Patienten mit diffuser Infiltration des Knochenmarks lagen sowohl bei Respondern als auch bei Non-Respondern dauerhaft unterhalb des Cut-off-Werts und innerhalb des Bereichs für gesundes Knochenmark von $0,2 - 0,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Dietrich et al., 2009).

Die Verwendung eines Cut-off-Werts für die Abgrenzung von Respondern und Non-Respondern scheint daher vor allem bei diffuser Knochenmarkinfiltration mit niedrigen M-Gradienten nicht sinnvoll zu sein. Doch auch bei Patienten mit fokalen Läsionen des Knochenmarks ist die Nützlichkeit eines Cut-off-Werts begrenzt, da sich die ADC-Werte über einen langen Zeitraum, in dem schon ein Ansprechen der Therapie besteht, noch oberhalb des Grenzwerts befinden. Zur Einschätzung des Therapieansprechens empfiehlt es sich daher nicht, einen allgemeinen Cut-off-Wert zu definieren. Aussagekräftiger bezüglich des Therapieansprechens ist es, den Verlauf der ADC-Wert-Veränderungen einer Läsion im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiebeginn zu beurteilen (vgl. Padhani *et al.*, 2013).

Mit unserer Studie leisten wir einen weiteren Beitrag zum aktuellen wissenschaftlichen Diskurs des Therapiemonitorings bei Patienten mit MM. Hillengass *et al.* (2011) verweisen auf die Wichtigkeit der Etablierung einer nicht-invasiven Methode zur Einschätzung des Therapieansprechens aufgrund der vielfältigen Nachteile wiederholter Knochenmarkpunktionen: z. B. der technische Aufwand des Eingriffs, die begrenzte Aussagekraft auf das Geschehen im gesamten Knochenmark und begleitende Risiken einer Infektion oder Blutung. Die Notwendigkeit der Entwicklung eines weiteren Verfahrens zum Therapiemonitoring wird zudem in der Betrachtung von Patienten mit einem hypo- oder nicht-sekretorischen MM deutlich. In diesen Fällen ist die Einschätzung des Therapieverlaufs anhand von Laborparametern nicht möglich und bildgebende Verfahren rücken in den Mittelpunkt der Diagnostik (Dupuis und Tuchman, 2016). Neben der MRT spielt die FDG-PET/ CT eine wichtige Rolle und wurde von Zamagni *et al.* (2016) als die Bildgebung der Wahl für das Therapiemonitoring von Läsionen des MM, die außerhalb des Knochenmarks liegen, beschrieben.

Die diffusionsgewichtete MRT ist hingegen der FDG-PET/ CT in der Detektion fokaler Läsionen des Knochenmarks und diffuser Knochenmarkinfiltration überlegen (Barwick *et al.*, 2019; Pawlyn *et al.*, 2016). In einer Gegenüberstellung

von ADC-Werten aus diffusionsgewichteten MR-Bildern mit der Signalintensität aus diffusionsgewichteten MR-Bildern und der Signalintensität von T1- und T2-gewichteten MR-Bildern konnte gezeigt werden, dass lediglich durch die ADC-Werte eine Unterscheidung von Patienten mit MM und gesunden Kontrollpersonen möglich war (Dutoit *et al.*, 2014). Die Messung der Signalintensitäten der DWI-MRT-Bilder und der T1- bzw. T2-gewichteten Bilder reichten nicht aus, die erkrankten Patienten von gesunden Probanden zu unterscheiden. Eine Einschränkung der Studie von Dutoit *et al.* (2014) stellt das junge mittlere Alter der Kontrollgruppe von 40 Jahren dar, da ihre Knochenmarkstruktur und somit die gemessenen ADC-Werte sich deutlich von den Myelompatienten mit einem mittleren Alter von über 60 Jahren unterscheiden. Dieser Unterschied begründet sich vor allem in einem höheren Anteil an rotem Knochenmark in jüngerem Alter mit einem geringeren Fettanteil, höheren Wasseranteil und höherer Zellularität im Vergleich zu gelbem Knochenmark, dessen Anteil mit steigendem Alter zunimmt (Silva *et al.*, 2013; Vande Berg *et al.*, 1998).

Zur Beurteilung des ADC-Werts bei Patienten mit MM können die von Dietrich *et al.* (2009) und Lacognata *et al.* (2017) beschriebenen Bereiche für gesundes Knochenmark und eine aktive Erkrankung herangezogen werden. ADC-Werte im Bereich von $0,2 - 0,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ sprechen dabei für gesundes Knochenmark (Dietrich *et al.*, 2009), während ADC-Werte zwischen $0,5 - 0,6$ und $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für eine aktive Erkrankung des MM sprechen (Lacognata *et al.*, 2017).

Neben den bereits erwähnten Studien zur Detektion eines MM gibt es einige Publikationen, die sich mit der diffusionsgewichteten Bildgebung und ADC-Werten im Verlauf der Therapie des MM auseinandersetzen. In einer Studie von Fenchel *et al.* (2010) zeigten 8 von 9 Patienten mit Therapieansprechen einen Anstieg der ADC-Werte 3 und 8 Wochen nach Therapiebeginn. Es wurde ein Anstieg von $0,68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ auf $0,94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ nach drei Wochen beziehungsweise auf $0,96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ nach acht Wochen gemessen. Horger *et al.* (2011) bestätigten diese Ergebnisse an 11 Respondern, die einen durchschnittlichen Anstieg der ADC-Werte von 63,9 % nach im Mittel 23 Tagen aufwiesen. Zusätzlich wurde zu diesem Zeitpunkt ein Abfall des ADC-Werts bei

einem Non-Responder um 7,8 % beschrieben. Alle Patienten dieser Studie wiesen fokale Läsionen auf. Messiou et al. (2012) zeigten einen ähnlichen Verlauf für 7 Patienten mit Therapieansprechen, die einen Anstieg des ADC-Werts von $0,782 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in der Baseline auf $0,960 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ nach 4 – 6 Wochen aufwiesen. Hier konnte zudem ein Abfall der ADC-Werte bei noch 6 Patienten im weiteren Verlauf auf $0,721 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ nach 20 Wochen beobachtet werden. Acht Patienten mit Stable Disease wiesen ADC-Werte von $0,709 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zu Beginn, $0,703 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ nach 4 – 6 Wochen und $0,675 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ nach 20 Wochen auf. Dabei machten die Autoren keine Angaben, ob es sich um fokale Läsionen des Knochenmarks oder eine diffuse Infiltration handelte (Messiou *et al.*, 2012). Zwei weitere Studien wiesen einen Anstieg der ADC-Werte für Responder nach 13 (Giles *et al.*, 2014) beziehungsweise 21 Wochen (Lacognata *et al.*, 2017) und einen Abfall der Werte bei Non-Respondern nach. Lacognata *et al.* (2017) waren die Einzigen, die ihr Patientenkollektiv getrennt nach fokalen Läsionen und diffuser Infiltration auswerteten und dabei nur für Patienten mit fokalen Läsionen den beschriebenen Anstieg der ADC-Werte nachweisen konnten. Bei Patienten mit diffuser Knochenmarkinfiltration konnte hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern festgestellt werden.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Ergebnissen, die in die Richtung der Resultate unserer Arbeit gehen, zeigten Hillengass et al. (2011) für 15 Patienten, bestehend aus 12 mit mindestens Near Complete Remission, zwei mit Partial Response und einem mit Stable Disease, einen Rückgang der ADC-Werte von $0,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ auf $0,32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ nach Therapie. Es bleibt jedoch unklar, zu welchem Zeitpunkt nach der Therapie die zweite Messung der ADC-Werte durchgeführt wurde, weshalb ein Vergleich mit anderen Ergebnissen schwierig ist. Es ist jedoch anzunehmen, dass es sich um eine späte Kontrolluntersuchung handelte, die den Abfall der ADC-Werte deutlich nach dem initialen Anstieg abbildete (Hillengass *et al.*, 2011).

In der Betrachtung der ADC-Werte zur Baseline fällt die Publikation von Sommer et al. (2011) auf, die signifikant höhere ADC-Werte bei Patienten mit geringeren M-Gradienten im Serum nachwies. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu

unserer Arbeit, in der wir für höhere M-Gradienten und somit höhere Stadien des MM nach Salmon & Durie auch höhere Werte des ADC gemessen haben. Unserem Erklärungsansatz einer sehr geringen Diffusionskapazität von gesundem Knochenmark, das bei zunehmender Infiltration mit malignen Zellen verdrängt wird und somit zu höheren ADC-Werten führt, steht die Annahme gegenüber, dass die stärkere Knochenmarkinfiltration zu einer erhöhten Zelldichte mit eingeschränkter Diffusion führt. Eine mögliche Erklärung der unterschiedlichen Ergebnisse könnte sein, dass in der Studie von Sommer et al. (2011) Patienten mit erheblich stärkerer Infiltration des Knochenmarks untersucht wurden, sodass der Prozess der Verdrängung gesunden Knochenmarks schon abgeschlossen war und deshalb nur noch die negativen Effekte einer erhöhten Zellularität auf die ADC-Werte beobachtet werden konnten.

Unsere Studie wurde unter folgenden Einschränkungen des Studiendesigns und der technischen Durchführung realisiert. Zunächst handelt es sich um eine retrospektiv angelegte Studie, sodass wir keinen Einfluss auf die Zeitpunkte der Untersuchungen nehmen konnten und diese voneinander abweichen. Außerdem erhielten die Patienten verschiedene Therapieformen, die mit Sicherheit unterschiedliche Auswirkungen auf die Läsionen des Knochenmarks, deren Diffusionskapazität und das Therapieansprechen haben. Unsere Studie zielte jedoch nicht darauf ab, den Einfluss verschiedener Therapien zu untersuchen, sondern den zeitlichen Verlauf des ADC-Werts in Abhängigkeit des Therapieansprechens nach hämatologischen Kriterien abzubilden. Des Weiteren wurde der Cut-off-Wert zur Unterscheidung gesunden Knochenmarks von einer aktiven Erkrankung des MM aus der Literatur übernommen. Es ist jedoch anzunehmen, dass dieser Cut-off-Wert abhängig vom verwendeten MR-Scanner und den Protokollen zur Bilderfassung ist. Eine Schwierigkeit in der Messung der ADC-Werte stellte zudem die manuelle Festlegung eines Volume of Interest dar. Hier ist nicht mit Sicherheit zu sagen, dass sich der Messbereich der Baseline-Untersuchung vollständig mit dem Messbereich der Folgeuntersuchungen deckt. Darüber hinaus beeinflusst der Effekt des Partial Volume Averaging die gemessenen ADC-Werte, da nicht auszuschließen ist, dass andere Strukturen

als infiltriertes Knochenmark im Messbereich liegen, die den gemessenen ADC-Wert beeinflussen.

Zusammenfassend ist der zeitliche Verlauf der ADC-Werte bei Patienten mit MM unter systemischer Therapie lediglich für fokale Läsionen des Knochenmarks aussagekräftig in Bezug auf das Therapieansprechen. Die diffusionsgewichtete MRT könnte somit bei diesen Patienten als hilfreiche Methode zur Überwachung des Therapieansprechens im klinischen Alltag Anwendung finden. Wohingegen bei diffuser Knochenmarkinfiltration, vor allem bei Patienten mit nur mäßiger Infiltration, sich die ADC-Werte für ein Therapieansprechen nicht deutlich von denen ohne ein Ansprechen der Therapie unterscheiden. Daher ist ein Monitoring des Therapieansprechens bei Patienten mit diffuser Knochenmarkinfiltration mithilfe der diffusionsgewichteten MRT nicht sinnvoll.

5 Zusammenfassung

Zu Beginn dieser Arbeit und in der Phase der Konzeption stand die Frage, wie die diffusionsgewichtete MRT im Therapieverlauf von Patienten mit MM zum Monitoring des Therapieansprechens sinnvoll eingesetzt werden kann. Vorherige Studien zeigten, dass ein Zusammenhang zwischen gemessenen ADC-Werten und dem Ansprechen auf die Therapie des MM besteht. Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, diese Zusammenhänge anhand eines größeren Patientenkollektivs genauer zu untersuchen und einen langfristigen Verlauf der ADC-Werte während der Therapie darzustellen. Konkret wollten wir daraus ableiten, ob sich ein Therapieansprechen anhand der ADC-Werte von einem Nichtansprechen unterscheiden lässt und welche Rolle dabei das Muster der Knochenmarkinfiltration spielt.

Es wurden hierfür insgesamt 223 diffusionsgewichtete MRT-Untersuchungen von 73 Patienten mit einer aktiven Erkrankung des MM retrospektiv ausgewertet. Das Patientenkollektiv bestand aus 34 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren und 39 Männern mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren. Alle Patienten erhielten eine Baseline MRT-Untersuchung vor Therapiebeginn und bis zu drei Folgeuntersuchungen im Therapieverlauf. Zu jeder Untersuchung wurden das Infiltrationsmuster des Knochenmarks, hämatologische Parameter und das von den behandelnden Ärzten festgelegte Therapieansprechen festgehalten. In den diffusionsgewichteten MR-Bildern wurden manuell Volumes of Interest (VOI) zur Messung des ADC-Werts angelegt, dabei wurden bei Patienten mit fokalen Läsionen bis zu zwei führende Läsionen ausgewählt und bei diffuser Knochenmarkinfiltration standardisierte VOI in Os ilium, Os sacrum und einem Lendenwirbelkörper angelegt. Die Messungen wurden getrennt nach Infiltrationsmuster, Therapieansprechen und Zeitpunkt der Untersuchung ausgewertet und für die einzelnen Kategorien (z.B. Responder mit fokalen Läsionen zur ersten Folgeuntersuchung) Mittelwerte der ADC-Werte gebildet. Der zeitliche Verlauf dieser Mittelwerte konnte in Graphiken dargestellt und somit anschaulich miteinander verglichen werden.

Die Auswertung des Musters der Knochenmarkinfiltration ergab eine Zusammensetzung des Patientenkollektivs aus 12 Patienten mit fokalen Läsionen, 24 mit diffuser Knochenmarkinfiltration, 23 mit gemischt diffuser und fokaler Infiltration und 14 Patienten, die zunächst keinem Muster eindeutig zugeordnet werden konnten, aber aufgrund des erhöhten M-Gradienten letztlich der diffusen low-grade Knochenmarkinfiltration zugeteilt wurden. Von diesen Patienten zeigten 59 ein Therapieansprechen (Responder) und 34 kein Therapieansprechen (Non-Responder).

Bei den Patienten mit fokalen Knochenmarkläsionen konnten deutliche Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern festgestellt werden. Die Kurve des zeitlichen Verlaufs der ADC-Werte zeigte für Responder einen deutlichen Anstieg zur ersten Folgeuntersuchung von $0,994$ auf $1,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, während Non-Responder zur Baseline bei $0,56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und zur FU1 bei $0,865 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ lagen. Im weiteren Verlauf konnte für Responder ein Abfall der ADC-Werte auf nahezu den Ausgangswert zur FU2 und eine weitere Abnahme zur FU3 beobachtet werden. Non-Responder zeigten dagegen im gesamten Verlauf nicht signifikante Änderungen im Bereich von $0,5 - 0,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Für Patienten mit diffuser Knochenmarkinfiltration konnte kein deutlicher Unterschied der ADC-Werte für Responder und Non-Responder festgestellt werden. Beide Gruppen zeigten Ausgangswerte in einem vergleichbaren Bereich ($0,528 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei Respondern; $0,464 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei Non-Respondern) und einen simultanen Abfall der Werte zur ersten und zweiten Folgeuntersuchung. Lediglich zur FU3 fielen die ADC-Werte der Responder weiter leicht ab auf $0,235 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, während Non-Responder einen leichten Anstieg auf $0,345 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zeigten. Eine getrennte Auswertung der Patienten mit CR und nCR bestätigte die zeitlichen Verläufe für fokale Läsionen und diffusen Befall.

Letztlich zeigte die Auswertung der Ergebnisse mit einem Cut-off-Wert von $<0,5 - 0,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ für eine nicht aktive Erkrankung, dass bei Patienten mit fokalen Läsionen die ADC-Werte für Responder und Non-Responder dauerhaft oberhalb dieses Cut-off-Werts lagen. Die ADC-Werte der Patienten mit diffusem

Knochenmarkbefall lagen hingegen über alle Folgeuntersuchungen unterhalb dieses Cut-off-Werts. Lediglich für Responder mit fokalen Läsionen ließ sich eine mögliche Tendenz für einen Abfall der ADC-Werte zu Zeitpunkten nach der FU3 unterhalb des Cut-off-Werts ableiten.

Die Diskussion unserer Ergebnisse führte zunächst zu einem Erklärungsansatz für den deutlichen Anstieg der ADC-Werte bei Respondern mit fokalen Läsionen. Es ist davon auszugehen, dass es zu einem therapieassoziiertem Zelluntergang mit begleitendem Ödem und Hämorrhagie in den Läsionen kommt, der zu einer Steigerung der Diffusion im Gewebe führt. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Reorganisation des Gewebes mit der Rückkehr gesunder Zellen, wodurch der folgende Abfall der Werte zustande kommt. Beim diffusen Knochenmarkbefall ist der initiale Anstieg nicht beobachtet worden, da die malignen Zellen nicht so geballt vorliegen, sondern bereits von gesunden Zellen umgeben sind. Der Anteil des gesunden Knochenmarks nimmt dann im Verlauf der Therapie zu und trägt zu den abfallenden ADC-Werten bei. Die Verwendung eines Cut-off-Werts zur Unterscheidung von Respondern und Non-Respondern erwies sich als nicht sinnvoll. Für diese Abgrenzung scheint es wichtiger zu sein, den Verlauf der ADC-Werte eines Patienten im Vergleich zu seinen Ausgangswerten zu betrachten.

Im wissenschaftlichen Kontext bestätigte und ergänzte unsere Arbeit die Ergebnisse vorangehender Studien anhand einer größeren Zahl an Patienten. Zudem konnte die Wichtigkeit der Unterscheidung des Infiltrationsmusters für die Anwendbarkeit der diffusionsgewichteten MRT zum Monitoring des Multiplen Myeloms hervorgehoben werden.

Zusammenfassend geht aus dieser Arbeit hervor, dass die diffusionsgewichtete MRT und darin gemessene ADC-Werte nur bei Myelompatienten mit fokalen Läsionen zur Überwachung des Therapieansprechens geeignet sind. Für Patienten mit diffuser Infiltration des Knochenmarks stellt diese Untersuchung hingegen keinen zusätzlichen Nutzen dar.

6 Literaturverzeichnis

Alegre, A. *et al.* (1997) 'Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma: high-dose cyclophosphamide plus GM-CSF vs G-CSF alone', *Bone Marrow Transplantation*, 20(3), pp. 211–217.

Altekruse SF *et al.* (2010) *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER website, 2010.

Attariwala, R. und Picker, W. (2013) 'Whole body MRI: improved lesion detection and characterization with diffusion weighted techniques', *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 38(2), pp. 253–268.

doi: 10.1002/jmri.24285

Bannas, P. *et al.* (2012) 'Diagnostic performance of whole-body MRI for the detection of persistent or relapsing disease in multiple myeloma after stem cell transplantation', *European Radiology*, 22(9), pp. 2007–2012.

doi: 10.1007/s00330-012-2445-y

Barwick, T. *et al.* (2019) 'Imaging in myeloma with focus on advanced imaging techniques', *The British Journal of Radiology*, 92(1095), p. 20180768.

doi: 10.1259/bjr.20180768

Bataille, R. und Harousseau, J.L. (1997) 'Multiple Myeloma', *The New England journal of medicine*, pp. 1657–1664.

Baur-Melnyk, A. *et al.* (2005) 'Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma', *European Journal of Radiology*, 55(1), pp. 56–63.

doi: 10.1016/j.ejrad.2005.01.017

Boyd, K.D. *et al.* (2012) 'A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial', *Leukemia*, pp. 349–355. doi: 10.1038/leu.2011.204

Caers, J. *et al.* (2014) 'The role of positron emission tomography-computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis and follow up of

multiple myeloma', *Haematologica*, 99(4), pp. 629–637.

doi: 10.3324/haematol.2013.091918

Caers, J. *et al.* (2018) 'European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when', *Haematologica*, 103(11), pp. 1772–1784. doi: 10.3324/haematol.2018.189159

Carlson, K. *et al.* (1995) 'MR imaging of multiple myeloma in tumour mass measurement at diagnosis and during treatment', *Acta Radiologica*, 36(1), pp. 9–14.

Cavo, M. *et al.* (2011) 'International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation', *Blood*, 117(23), pp. 6063–6073.

doi: 10.1182/blood-2011-02-297325

Chassang, M. *et al.* (2007) 'Can low-dose computed tomographic scan of the spine replace conventional radiography? An evaluation based on imaging myelomas, bone metastases, and fractures from osteoporosis', *Clinical imaging*, 31(4), pp. 225–227.

Chenevert, T.L., Sundgren, P.C. und Ross, B.D. (2006) 'Diffusion imaging: insight to cell status and cytoarchitecture', *Neuroimaging Clinics of North America*, 16(4), 619-32, viii-ix. doi: 10.1016/j.nic.2006.06.005

Collins, C.D. (2004) 'Multiple myeloma', *Cancer Imaging : the Official Publication of the International Cancer Imaging Society*, 4 Spec No A, S47-53.

doi: 10.1102/1470-7330.2004.0010

Dewald, G.W. *et al.* (1985) 'The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia, or amyloidosis', *Blood*, 66(2), pp. 380–390.

Dietrich, O. *et al.* (2009) 'Diffusion-weighted imaging of bone marrow', *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, 13(2), pp. 134–144. doi: 10.1055/s-0029-1220884

Dimopoulos, M. *et al.* (2009) 'International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the

diagnosis and monitoring of multiple Myeloma', *Leukemia*, 23(9), pp. 1545–1556. doi: 10.1038/leu.2009.89

Dimopoulos, M.A. *et al.* (2015) 'Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement', *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(6), pp. 657–664. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9961

Dupuis, M.M. und Tuchman, S.A. (2016) 'Non-secretory multiple myeloma: from biology to clinical management', *OncoTargets and Therapy*, 9, pp. 7583–7590. doi: 10.2147/OTT.S122241

Durie, B.G.M. *et al.* (2017) 'Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial', *The Lancet*, 389(10068), pp. 519–527.

Durie, B.G.M. (2018) 'Concise Review of the Disease and Treatment Options'. A publication of the International Myeloma Foundation. Available at: <https://www.myeloma.org/sites/default/files/2019-04/CR.pdf> (Accessed: 6 May 2020).

Durie, B.G.M. und Salmon, S.E. (1975) 'A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival', *Cancer*, 36(3), pp. 842–854. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842::AID-CNCR2820360303>3.0.CO;2-U

Dutoit, J.C. *et al.* (2014) 'The diagnostic value of SE MRI and DWI of the spine in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance, smouldering myeloma and multiple myeloma', *European Radiology*, 24(11), pp. 2754–2765. doi: 10.1007/s00330-014-3324-5

Dutoit, J.C. und Verstraete, K.L. (2016) 'MRI in multiple myeloma: a pictorial review of diagnostic and post-treatment findings', *Insights into Imaging*, 7(4), pp. 553–569. doi: 10.1007/s13244-016-0492-7

Edwards, C. M. *et al.* (2008) 'The pathogenesis of the bone disease of multiple myeloma', *Bone*, 42(6), pp. 1007–1013.

Eisenhauer, E.A. *et al.* (2009) 'New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)', *European journal of cancer*, 45(2), pp. 228–247.

Fenchel, M. *et al.* (2010) 'Response assessment in patients with multiple myeloma during antiangiogenic therapy using arterial spin labeling and diffusion-weighted imaging: a feasibility study', *Academic Radiology*, 17(11), pp. 1326–1333. doi: 10.1016/j.acra.2010.08.002

Gauvain Karen M. *et al.* (2001) 'Evaluating Pediatric Brain Tumor Cellularity with Diffusion-Tensor Imaging', *AJR. American journal of roentgenology* (177), pp. 449–454.

Giles, S.L. *et al.* (2014) 'Whole-body diffusion-weighted MR imaging for assessment of treatment response in myeloma', *Radiology*, 271(3), pp. 785–794. doi: 10.1148/radiol.13131529

Goldschmidt, H. *et al.* (2018) 'Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial', *Leukemia*, 32(2), pp. 383–390.

Goodsitt, M.M. *et al.* (1994) 'The composition of bone marrow for a dual-energy quantitative computed tomography technique. A cadaver and computer simulation study', *Investigative Radiology*, 29(7), pp. 695–704.
doi: 10.1097/00004424-199407000-00006

Griffith, J.F. *et al.* (2005) 'Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy', *Radiology*, 236(3), pp. 945–951.

Griffith, J.F. *et al.* (2006) 'Vertebral marrow fat content and diffusion and perfusion indexes in women with varying bone density: MR evaluation', *Radiology*, 241(3), pp. 831–838.

Guo, Y. *et al.* (2002) 'Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging', *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 16(2), pp. 172–178. doi: 10.1002/jmri.10140

Hatipoglu, H.G. *et al.* (2007) 'Quantitative and diffusion MR imaging as a new method to assess osteoporosis', *American journal of neuroradiology*, 28(10), pp. 1934–1937.

Hillengass, J. *et al.* (2010) 'Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma', *Journal of Clinical Oncology*, 28(9), pp. 1606–1610.

doi: 10.1200/JCO.2009.25.5356

Hillengass, J. *et al.* (2011) 'Diffusion-weighted imaging for non-invasive and quantitative monitoring of bone marrow infiltration in patients with monoclonal plasma cell disease: a comparative study with histology', *British Journal of Haematology*, 153(6), pp. 721–728. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08658.x

Horger, M. *et al.* (2005) 'Whole-body low-dose multidetector row-CT in the diagnosis of multiple myeloma: an alternative to conventional radiography', *European journal of radiology*, 54(2), pp. 289–297.

Horger, M. *et al.* (2011) 'Whole-body diffusion-weighted MRI with apparent diffusion coefficient mapping for early response monitoring in multiple myeloma: preliminary results', *AJR. American Journal of Roentgenology*, 196(6), W790-5.

doi: 10.2214/AJR.10.5979

Hwang, S. und Panicek, D.M. (2007) 'Magnetic resonance imaging of bone marrow in oncology, Part 1', *Skeletal Radiology*, 36(10), pp. 913–920.

doi: 10.1007/s00256-007-0309-3

Jakubowiak, A.J. *et al.* (2012) 'A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma', *Blood*, 120(9), pp. 1801–1809. doi: 10.1182/blood-2012-04-422683

Kastritis, E. *et al.* (2014) 'The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma', *Leukemia*, 28(12), pp. 2402–2403.

doi: 10.1038/leu.2014.230

- Kazandjian, D. (2016) 'Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy', *Seminars in Oncology*, 43(6), pp. 676–681.
doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.11.004
- Klein, B. *et al.* (2003) 'Survival and proliferation factors of normal and malignant plasma cells', *International Journal of Hematology*, 78(2), pp. 106–113.
doi: 10.1007/BF02983377
- Koh, D.-M. und Collins, D.J. (2007) 'Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology', *AJR. American Journal of Roentgenology*, 188(6), pp. 1622–1635. doi: 10.2214/AJR.06.1403
- Korde, N. *et al.* (2013) 'Phase II Clinical and Correlative Study Of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Followed By Lenalidomide Extended Dosing (CRD-R) Induces High Rates Of MRD Negativity In Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients', *0006-4971*, 122(21), p. 538.
doi: 10.1182/blood.V122.21.538.538
- Koutoulidis, V. *et al.* (2017) 'Quantitative Diffusion-weighted Imaging of the Bone Marrow: An Adjunct Tool for the Diagnosis of a Diffuse MR Imaging Pattern in Patients with Multiple Myeloma', *Radiology*, 282(2), pp. 484–493.
doi: 10.1148/radiol.2016160363
- Kristinsson, S.Y. *et al.* (2007) 'Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003', *Journal of Clinical Oncology*, 25(15), pp. 1993–1999.
doi: 10.1200/JCO.2006.09.0100
- Kumar, S. *et al.* (2016) 'International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma', *The Lancet Oncology*, 17(8), e328-e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
- Kumar, S.K. *et al.* (2004) 'Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma', *Mayo Clinic Proceedings: Elsevier*, pp. 867–874.

- Kyle, R.A. *et al.* (2002) 'A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance', *The New England Journal of Medicine*, 346(8), pp. 564–569. doi: 10.1056/NEJMoa01133202
- Kyle, R.A. *et al.* (2007) 'Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma', *The New England Journal of Medicine*, 356(25), pp. 2582–2590. doi: 10.1056/NEJMoa070389
- Kyle Robert A. (2003) 'Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group', *British Journal of Haematology*, 121(5), pp. 749–757. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x
- Lacognata, C. *et al.* (2017) 'Diffusion-weighted whole-body MRI for evaluation of early response in multiple myeloma', *Clinical Radiology*, 72(10), pp. 850–857. doi: 10.1016/j.crad.2017.05.004
- Landgren, O. *et al.* (2009) 'Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study', *Blood*, 113(22), pp. 5412–5417. doi: 10.1182/blood-2008-12-194241
- Laor, T. und Jaramillo, D. (2009) 'MR imaging insights into skeletal maturation: what is normal?' *Radiology*, 250(1), pp. 28–38. doi: 10.1148/radiol.2501071322
- Le Bihan, D. *et al.* (1988) 'Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging', *Radiology*, 168(2), pp. 497–505. doi: 10.1148/radiology.168.2.3393671
- Le Bihan, D. (1995) 'Diffusion, perfusion and functional magnetic resonance imaging', *Journal Des Maladies Vasculaires*, 20(3), pp. 203–214.
- Lemke, A. *et al.* (2009) 'Differentiation of pancreas carcinoma from healthy pancreatic tissue using multiple b-values: comparison of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion derived parameters', *Investigative Radiology*, 44(12), pp. 769–775. doi: 10.1097/RLI.0b013e3181b62271
- Luciani, A. *et al.* (2008) 'Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging--pilot study', *Radiology*, 249(3), pp. 891–899. doi: 10.1148/radiol.2493080080

- Messiou, C. *et al.* (2011) 'Optimising diffusion weighted MRI for imaging metastatic and myeloma bone disease and assessing reproducibility', *European Radiology*, 21(8), pp. 1713–1718. doi: 10.1007/s00330-011-2116-4
- Messiou, C. *et al.* (2012) 'Assessing response of myeloma bone disease with diffusion-weighted MRI', *The British Journal of Radiology*, 85(1020), e1198-203. doi: 10.1259/bjr/52759767
- Mikhael, J.R. *et al.* (2013) 'Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013', *Mayo Clinic Proceedings*, 88(4), pp. 360–376. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019
- Mohty, M. *et al.* (2014) 'Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation', *Bone Marrow Transplantation*, 49(7), pp. 865–872. doi: 10.1038/bmt.2014.39
- Moreau, P. *et al.* (2017) 'Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and 18FFluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study', *Journal of Clinical Oncology*, 35(25), pp. 2911–2918. doi: 10.1200/JCO.2017.72.2975
- Moulopoulos, L.A. *et al.* (1992) 'Multiple myeloma: Spinal MR imaging in patients with untreated newly diagnosed disease', *Radiology*, 185(3), pp. 833–840.
- Mukherjee, P. *et al.* (2008) 'Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings', *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 29(4), pp. 632–641. doi: 10.3174/ajnr.A1051
- Nathans *et al.* (1958) 'The formation of myeloma protein by a mouse plasma cell tumor', *The Journal of Experimental Medicine*, 108(1), pp. 121–130. doi: 10.1084/jem.108.1.121

- Nonomura, Y. *et al.* (2001) 'Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient', *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 13(5), pp. 757–760. doi: 10.1002/jmri.1105
- Norris, D.G. (2001) 'The effects of microscopic tissue parameters on the diffusion weighted magnetic resonance imaging experiment', *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*, 14(2), pp. 77–93.
- Padhani, A.R. *et al.* (2009) 'Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations', *Neoplasia (New York, N.Y.)*, 11(2), pp. 102–125. doi: 10.1593/neo.81328
- Padhani, A.R. *et al.* (2013) 'Assessing the relation between bone marrow signal intensity and apparent diffusion coefficient in diffusion-weighted MRI', *AJR. American Journal of Roentgenology*, 200(1), pp. 163–170. doi: 10.2214/AJR.11.8185
- Padhani, A. R. *et al.* (2011) 'Whole-body diffusion-weighted MR imaging in cancer: current status and research directions', *Radiology*, 261(3), pp. 700–718. doi: 10.1148/radiol.11110474
- Pagnucco, G., Cardinale, G. und Gervasi, F. (2004) 'Targeting multiple myeloma cells and their bone marrow microenvironment', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1028, pp. 390–399. doi: 10.1196/annals.1322.047
- Palumbo Antonio und Anderson Kenneth (2011) 'Multiple Myeloma', *The New England journal of medicine* (364), 1064-60. Available at: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1011442?articleTools=true> (Accessed: 6 May 2020).
- Pawlyn, C. *et al.* (2016) 'Whole-body diffusion-weighted MRI: a new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma?' *Leukemia*, 30(6), pp. 1446–1448. doi: 10.1038/leu.2015.338
- Perl, R.M. *et al.* (2020) 'Longitudinal monitoring of apparent diffusion coefficient (ADC) in myeloma patients with lower M-gradient levels undergoing systemic treatment and whole-body MRI monitoring', *European Journal of Radiology*, 132, p. 109306. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109306

Phekoo, K.J. *et al.* (2004) 'A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK', *British Journal of Haematology*, 127(3), pp. 299–304. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05207.x

Rajan, A.M. und Rajkumar, S.V. (2015) 'Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice', *Blood Cancer Journal*, 5, e365. doi: 10.1038/bcj.2015.92

Rajkumar, S.V. *et al.* (2014) 'International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma', *The Lancet Oncology*, 15(12), e538-e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5

Rajkumar, S.V. (2016) 'Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma', *American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting*, 35, e418-23. doi: 10.1200/EDBK_159009

Rajkumar, S.V. (2018) 'Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management', *American Journal of Hematology*, 93(8), pp. 981–1114. doi: 10.1002/ajh.25117

Rajkumar, S.V. und Kumar, S. (2016) 'Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment', *Mayo Clinic Proceedings*, 91(1), pp. 101–119. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.11.007

Regelink, J.C. *et al.* (2013) 'Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review', *British Journal of Haematology*, 162(1), pp. 50–61.

Roodman, G.D. (2009) 'Pathogenesis of myeloma bone disease', *Leukemia*, 23(3), pp. 435–441.

Sant, M. *et al.* (2010) 'Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project', *Blood*, 116(19), pp. 3724–3734. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632

- Sergentanis, T.N. *et al.* (2015) 'Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses', *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 15(10), 563-77.e1-3. doi: 10.1016/j.clml.2015.06.003
- Siegel, R.L., Miller, K.D. und Jemal, A. (2016) 'Cancer statistics, 2016', *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 66(1), pp. 7–30. doi: 10.3322/caac.21332
- Silva, J.R. *et al.* (2013) 'MRI of bone marrow abnormalities in hematological malignancies', *Diagnostic and Interventional Radiology (Ankara, Turkey)*, 19(5), pp. 393–399. doi: 10.5152/dir.2013.067
- Sommer, G. *et al.* (2011) 'Signal characteristics of focal bone marrow lesions in patients with multiple myeloma using whole body T1w-TSE, T2w-STIR and diffusion-weighted imaging with background suppression', *European Radiology*, 21(4), pp. 857–862. doi: 10.1007/s00330-010-1950-0
- Stäbler, A. *et al.* (1996) 'Contrast enhancement and quantitative signal analysis in MR imaging of multiple myeloma: assessment of focal and diffuse growth patterns in marrow correlated with biopsies and survival rates', *AJR. American journal of roentgenology*, 167(4), pp. 1029–1036.
- Stejskal, E.O. und Tanner, J.E. (1965) 'Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient', *The Journal of Chemical Physics*, 42(1), pp. 288–292. doi: 10.1063/1.1695690
- Teras, L.R. *et al.* (2016) '2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes', *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 66(6), pp. 443–459. doi: 10.3322/caac.21357
- Turesson, I. *et al.* (2014) 'Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden', *Blood*, 123(3), pp. 338–345. doi: 10.1182/blood-2013-05-505487
- Vande Berg, B.C. *et al.* (1998) 'Magnetic resonance imaging of normal bone marrow', *European Radiology*, 8(8), pp. 1327–1334. doi: 10.1007/s003300050547

Wallin, A. und Larsson, S.C. (2011) 'Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies', *European Journal of Cancer* (Oxford, England: 1990), 47(11), pp. 1606–1615.

doi: 10.1016/j.ejca.2011.01.020

Wasser, K. *et al.* (2005) 'Korrelation zwischen MRT und Histopathologie des Knochenmarks bei Patienten mit Multiplem Myelom', *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 177(8), pp. 1116–1122. doi: 10.1055/s-2005-858362

Weiss, B.M. *et al.* (2009) 'A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients', *Blood*, 113(22), pp. 5418–5422. doi: 10.1182/blood-2008-12-195008

Wu, C. *et al.* (2018) 'Discriminating Depth of Response to Therapy in Multiple Myeloma Using Whole-body Diffusion-weighted MRI with Apparent Diffusion Coefficient: Preliminary Results From a Single-center Study', *Academic Radiology*, 25(7), pp. 904–914. doi: 10.1016/j.acra.2017.12.008

Yeung, D.K.W. *et al.* (2004) 'Bone marrow diffusion in osteoporosis: evaluation with quantitative MR diffusion imaging', *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 19(2), pp. 222–228.

Zamagni, E. *et al.* (2016) 'Multiple myeloma: disease response assessment', *Expert Review of Hematology*, 9(9), pp. 831–837.

doi: 10.1080/17474086.2016.1212654

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen:

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie des neudiagnostizierten Multiplen Myeloms in transplantierbaren (A) und nicht transplantierbaren Patienten (B). (Rajkumar, S.V. (2018) 'Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management', <i>American Journal of Hematology</i> , 93(8), p. 1098. doi: 10.1002/ajh.25117) | 10 |
| Abbildung 2: Diffusion von Wassermolekülen bei unterschiedlicher Zellularität und Integrität der Zellmembranen. (Koh, D.-M. und Collins, D.J. (2007) 'Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology', <i>AJR. American Journal of Roentgenology</i> , 188(6), p. 1623. doi: 10.2214/AJR.06.1403) | 12 |
| Abbildung 3: MR-Sequenz zur Messung der Diffusion von Wassermolekülen. (Koh, D.-M. und Collins, D.J. (2007) 'Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology', <i>AJR. American Journal of Roentgenology</i> , 188(6), p. 1623. doi: 10.2214/AJR.06.1403) | 14 |
| Abbildung 4: ADC Map aus einer Baseline Untersuchung eines Patienten mit diffuser Knochenmarkinfiltration. | 26 |
| Abbildung 5: ADC Map aus einer Baseline Untersuchung eines Patienten mit fokalen Läsionen. | 32 |
| Abbildung 6: ADC Map aus der FU2 (ca. 7 Monate nach Baseline) des Patienten aus Abb. 5 mit fokalen Läsionen und Complete Response. | 32 |
| Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der ADC-Werte bei fokalen Läsionen. | 34 |
| Abbildung 8: ADC Map aus einer Baseline Untersuchung eines Patienten mit diffuser Knochenmarkinfiltration. | 36 |
| Abbildung 9: ADC Map aus der FU2 (ca. 9 Monate nach Baseline) des Patienten von Abb. 8 mit CR. | 36 |
| Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der ADC-Werte bei diffusem Knochenmarkbefall. | 38 |
| Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der ADC-Werte bei Patienten mit Complete Response oder Near Complete Response. | 40 |

Tabellen:

Tabelle 1: Mittelwerte und Spannweite der ADC-Werte bei Patienten mit fokalen Läsionen in $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ _____ 33

Tabelle 2: Mittelwerte und Spannweite der ADC-Werte bei Patienten mit diffusem Knochenmarkbefall in $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ _____ 37

Tabelle 3: Mittelwerte und Spannweite der ADC-Werte bei Patienten mit Complete Response oder Near Complete Response aufgeteilt in Patienten mit fokalen Läsionen (ADC FL) und Patienten mit diffuser Knochenmarkinfiltration (ADC DKMI) in $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ _____ 40

8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger und Frau Dr. med. Regine Perl.

Sämtliche Messungen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger durch Frau Dr. med. Regine Perl und mich durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch Frau Dr. med. Regine Perl und mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Marius Horger und Dr. med. Regine Perl) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Innsbruck, den

Felix Gronbach

9 Veröffentlichung

In der folgenden Publikation wurden bereits Teile dieser Dissertationsschrift veröffentlicht:

Regine Marietta Perl, Felix Gronbach, Jan Fritz, Marius Stefan Horger, Tobias Hepp (2020) 'Longitudinal monitoring of apparent diffusion coefficient (ADC) in myeloma patients with lower M-gradient levels undergoing systemic treatment and whole-body MRI monitoring', *European Journal of Radiology*, 132, p. 109306. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109306