

Stefanie Milker-Zabel  
Dr. med.

## **Pharmakokinetische Analyse der Kontrastmittel-Anreicherung in Mammaläsionen mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanz-Mammographie**

Geboren am 31.01.1970 in Hildesheim  
Reifeprüfung am 12.05.1989 in Heidelberg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1992 bis SS 1998  
Physikum am 07.04.1994 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Schwetzingen  
Staatsexamen am 06.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) / Radiologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. V. Knopp

In der vorliegenden Arbeit wurde das Kontrastmittel-Anreicherungsverhalten von Mammaläsionen mit der MR-Mammographie hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter ihrer Signal-Intensitäts-Kurven analysiert. Ziel der Studie war es, eine Beziehung zwischen den pharmakokinetischen Parametern Amplitude (Amp), Austauschratenkonstante ( $k_{21}$ ), Eliminationsratenkonstante ( $k_{el}$ ), Kurvenverlauf und der Histologie der detektierten Befunde aufzuzeigen, und damit eine Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen zu ermöglichen. Es sind in der durchgeführten prospektiven klinischen Studie innerhalb eines Zeitraumes von zwei Jahren 314 Patientinnen mittels funktioneller Magnet-Resonanz-Mammographie unter Einsatz des MR-Kontrastmittels Gd-DTPA und einer speziellen Mamma-Doppelspule untersucht und die Befunde histologisch gesichert worden. Es handelt sich dabei um 138 Karzinome und 176 gutartige Läsionen.

Neben der Parametrisierung wurden auch neue Verfahren, die sich auf die Kontrastmittel-Anflutung im Gefäßsystem beziehen, eingeführt. Beim vorgestellten PK<sub>2</sub> wird zwischen zwei Verteilungsvolumina, dem Plasma und dem Extrazellularraum, unterschieden. Bei der Analyse der Signal-Intensitäts-Kurven können aufgrund der Kontrastmittel-Anreicherung einer Läsion unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen Parameter Amp,  $k_{21}$  und  $k_{el}$  folgende grund-legende Beobachtungen gemacht werden: Die Amplitude als Maß für die Höhe des Signal-Anstiegs der Kontrastmittel-Anreicherung wird durch die Zunahme des „Permeabilitäts-Raumes“, d.h. der Dichte der Mikrokapillaren pro Volumeneinheit beeinflusst. Die Austausch-ratenkonstante, die ein Maß für die Steilheit der Signal-Kurve darstellt, hängt vom „Permeabilitäts-Faktor“, d.h. von der Durchlässigkeit der Mikrokapillarwände ab. So zeigt die Analyse des Parameters  $k_{21}$  einen signifikanten Unterschied zwischen malignen und benignen Befunden ( $p < 0,05$ ), ebenso bei der Differenzierung einzelner maligner Entitäten. Die Sensitivität der rein pharmakokinetischen Klassifizierung von Amp,  $k_{21}$  lag für die invasiv duktales Karzinome bei 85%, für die invasiv lobulären Karzinome bei 72% und für die duktales Karzinome bei 46%. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich hingegen für die Amplitude zwischen malignen und benignen Läsionen. Weiter konnte gezeigt werden, daß zwischen den Parametern Amp und  $k_{el}$  eine relative Beziehung ( $p < 0,001$ ) besteht. Dabei zeigen maligne Läsionen unabhängig von der Parenchymdichte vor allem positive  $k_{el}$ -Werte, bedingt durch das karzinomtypische wash-out Phänomen. Bei den benignen Läsionen zeigt sich hingegen mit abnehmender Parenchymdichte ein gehäuftes Auftreten negativer  $k_{el}$ -Werte,

das einem Kumulationsphänomen entspricht. Das Vorzeichen von  $k_{el}$  hängt also bei benignen Läsionen im Gegensatz zu malignen auch von der Parenchymdichte ab. Anhand der Ergebnisse konnte gezeigt werden, daß durch die pharmakokinetische Analyse bei der Betrachtung aller drei Parameter  $Amp$ ,  $k_{21}$  und  $k_{el}$ , zwischen benignen und malignen Läsionen differenziert werden kann. Ebenfalls konnte nachgewiesen werden, daß der manuell ermittelte Parameter  $T_{max}$  (Maximum der Signalkurve) in seiner Aussagekraft durch die Aorten-Peak-korrigierte Quanti-fizierung, nun bezeichnet als AOP, verbessert werden konnte. Die zeitabhängige Quanti-fizierung der KM-Anreicherung weist auf den Einfluß der Eingangsfunktion der Aorten-Signal-Kurve hin. AOP führt demnach zu einer verbesserten Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen, nachgewiesen durch eine leichte Sensitivitäts-Steigerung. Hiermit konnte gezeigt werden, daß durch eine in vivo-Korrektur die Patienten-individuelle Variabilität in der Kontrastmittel-Anflutungsgeschwindigkeit ausgeglichen werden kann. Weiterhin konnte eine Korrelation zwischen dem Kurvenverlauf und der Histologie des detektierten Befundes ( $p=0,001$ ) bewiesen werden. So zeigt sich in 50% der Karzinome ein langsamer Abfall bzw. in 30% kein Abfall der Signalkurve. Ein Anstieg der Signalkurve konnte bei den benignen Läsionen in 63% der Mastopathien, in 55% der Parenchymkurven und in 54% der Fibro-adenome aufgezeigt werden. Wie zu erwarten war ergab sich keine Korrelation zwischen der Parenchymdichte und der Histologie des detektierten Befundes ( $p>0,02$ ). Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte pharmakokinetischen Analysen hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit bei MR-mammographischen Untersuchungen haben auch die Limitation des PK\_2 erkannt und dieses durch ein erweitertes Vier-Kompartiment-Modell (PK\_4), welches das Verteilungs-volumen des Extrazellularraumes zusätzlich in zwei unterschiedlich schnelle Kompartments unterteilt, erweitert. Das PK\_4 ermöglicht eine noch bessere Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen aufgrund der Anzahl der vorhandenen Kompartments der detektierten Befunde. Benigne Läsionen zeichnen sich durch nur ein langsames Kompartiment aus. Lediglich Fibroadenome zeigen in nur 13% zwei unterschiedlich schnelle Kompartments, bedingt durch den Grad der Epithelhyperplasie. Maligne Läsionen weisen in 63% zwei unterschiedlich schnelle Kompartments auf, ebenso alle invasiv lobulären Karzinome. Mit diesem erweiterten PK\_4 wurden somit grundlegende pharmakokinetische Unterschiede in der Kontrastmittelkinetik maligner und benigner Läsionen nachgewiesen. Der diagnostische Nutzen der pharmakokinetischen Analyse konnte mit der Parametrisierung der Signal-Intensitäts-Kurven prinzipiell aufgezeigt werden und stellt eine sinnvolle Grundlage für Kodierungstechniken, z.B. Farbkodierungen der MR-Mammographie dar.