

Nicole Anja Himmelhan

Dr. med.

## **Quantifizierung der Kontrastmittelanreicherung in der Funktionellen Magnetresonanztomographie**

Geboren am 02.05.1970 in Waibstadt

Reifeprüfung am 25.04.1989 in Neckarbischofsheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990/91 bis SS 1998

Physikum am 31.08.1992 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Montpellier/Heidelberg

Praktisches Jahr in Bietigheim

Staatsexamen am 13.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Michael V. Knopp

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Entwicklung reproduzierbarer Auswertungsmodelle zur standardisierten Interpretation der dynamischen MR-Mammographie. Zur Analyse des Kontrastmittel-Anreicherungsverhaltens einer suspekten Läsion wurden sieben verschiedene Quantifizierungstechniken eingesetzt, die ohne großen rechnerischen Aufwand anwendbar sind. Anders als die morphologische Auswertung, welche mehr auf subjektiven Dignitätskriterien beruht und somit wesentlich vom persönlichen Erfahrungsschatz des befundenden Arztes abhängt, sollen diese Methoden eine objektive, Befunder-unabhängig reproduzierbare Interpretationsgrundlage darstellen. Mittels ROC-Analyse wurden Trennkriterien zur Unterscheidung zwischen malignen und benignen Tumoren validiert und optimiert. Die Analyse der 314 histologisch gesicherten Läsionen unter Betrachtung der einzelnen Methoden erlaubte dann einen Vergleich der diagnostischen Wertigkeit.

In Anlehnung an die morphologische Auswertung werden zwei Schwellenwertstechniken konzipiert, deren Treffsicherheiten zwischen 56% und 66% liegen. Durch die zusätzliche Berücksichtigung der zeitlichen Komponente in Form einer Bewertung der Signalintensität zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Kontrastmittelgabe kann die Treffsicherheit angehoben werden auf 76% bis 81%. Es werden dabei Sensitivitäten von 74% - 80% und Spezifitäten von

73% - 81% erreicht. Durch Normalisierung der KM-Anflutung auf die Konzentration in der Aorta kann eine durchweg hervorragende diagnostische Wertigkeit erreicht werden, vor allem auch bei der Charakterisierung benigner, KM-aufnehmender Tumoren, was die Notwendigkeit einer standardisierten, zeitlich exakten Analyse der KM-Anflutung verdeutlicht.

Die beiden pharmakokinetischen Parameter Amplitude und Austauschratenkonstante, sowie die manuell quantifizierten Parameter Tmax (Zeit bis zum Erreichen des maximalen KM-Enhancements) und KM-Enhancement erlauben aufgrund der Differenzen zwischen malignen und benignen Befunden (signifikant für  $k_{21}$  sowie Tmax mit  $p < 0,0001$ ) die Entwicklung dynamischer, MR-mammographischer Dignitätskriterien, die verglichen mit der morphologischen Dignitätsbeurteilung den Vorteil der Objektivität aufweisen.

Auch die Betrachtung des weiteren Kurvenverlaufs kann aufschlußreiche Informationen liefern, wobei ein Kurvenabfall nach dem ersten Scheitelpunkt als malignomverdächtig, ein Kumulationsphänomen als typisch für einen benignen Befund eingestuft wird.

Die Funktionelle MR-Mammographie (FMRM) stellt den Versuch der Konzeption einer MR-mammographischen Untersuchung dar, welche der morphologischen und der dynamischen Analyse gleichermaßen Beachtung schenkt. Die objektive Analyse einer dynamischen Untersuchung mit Hilfe der Quantifizierungstechniken soll die detaillierte, von Erfahrungswerten abhängige morphologische Interpretation nicht ersetzen, sie soll vielmehr einen ersten Eindruck über das KM-Anreicherungsverhalten einer verdächtigen Region vermitteln. Ein Blick auf die graphische Darstellung der beiden zuverlässigsten Quantifizierungstechniken (KM\_ET70\_140% und MQ\_AOP) genügt, um festzustellen, ob die dynamischen Daten der untersuchten Läsion im malignomverdächtigen Bereich, also oberhalb der mittels ROC-Analyse optimierten Trennlinie, oder im unverdächtigen, „benignen“ Bereich unterhalb der Trenngeraden liegen. Die Quantifizierung des KM-Enhancements 70 sek post injectionem mit einem Schwellenwert von 140% KM\_E betont dabei die Sensitivität, während die manuelle Quantifizierung zum Aortenpeak-korrigierten Zeitpunkt des Maximums die Spezifität stärker gewichtet. Die anschließende detaillierte morphologische Interpretation der statischen FLASH-3D-Bilder mittels konventioneller Dignitätskriterien sollte dann der Abrundung bzw. Erweiterung der mit Hilfe der Dynamik erlangten ersten Einschätzung der Dignität der Läsion dienen. Bei dieser Kombination der morphologischen und dynamischen Beurteilung lassen sich sowohl die Sensitivität, als auch die Spezifität anheben auf 87% bzw. 96%, was einer Treffsicherheit der FMRM von 92% entspricht (positive Vorhersage 94%, negative Vorhersage 90%).

Weiterhin muß der Sensitivität klinischerseits die größere Bedeutung zugemessen und die Früherkennung maligner Tumoren dabei aufgrund der besseren Therapiemöglichkeiten und Prognose betont werden. In der Praxis der dynamischen Analyse erfordert dies eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung. Jedoch kommt auch eine Verbesserung der Spezifität der jeweiligen Patientin direkt zugute, vor allem bei Berücksichtigung der bereits angeführten Tatsache, daß benigne Tumoren momentan noch mehr als die Hälfte des Mamma-Operationsgutes darstellen. Die Funktionelle MR-Mammographie setzt hier an den Schwachstellen der Röntgen-Mammographie an, indem sie diese an Spezifität weit übertrifft und insbesondere eine verbesserte Beurteilung diffus mastopathisch veränderter, dichter Drüsenkörper erlaubt.

Zusammengefaßt konnten die Analysen der verschiedenen Quantifizierungstechniken aufzeigen, daß sich eine Erhöhung der Spezifität ohne Einbuße der Sensitivität durch Einbringen der zeitlichen Komponente erreichen läßt. Vor allem die zur Quantifizierung eingesetzten Parameter Austauschratenkonstante ( $k_{21}$  in  $\text{min}^{-1}$ ) und Zeit bis zum Erreichen der maximalen Kontrastmittelaufnahme ( $T_{\text{max}}$  in sek), welche den zeitlichen Aspekt des KM-Anreicherungsverhaltens einer Läsion kodieren, eignen sich durch die signifikanten Unterschiede ( $p < 0,0001$ ) zwischen malignen und benignen Tumoren hervorragend für eine objektive Dignitätsbeurteilung.