Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K.J. Klose
Klinik für Strahlendiagnostik
Direktor: Prof. Dr. K.J. Klose

Computerassistierte Diagnostik in der Magnetresonanz-Mammographie (MRM): Anwendung und Validierung der Software MT-Dyna® (Fa. MeVis, Bremen)

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Philipp Grebe
aus Marburg

Marburg, 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am 17.2.2005.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. K.J. Klose

Korreferent: Prof. Dr. U. Wagner

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG 1

1.1 Brustkrebs im Überblick 1
1.2 Bildgebung bei Brustkrebs (Überblick) 3
1.3 Ansätze zur Verbesserung der Spezifität der MRM 4
1.4 Fragestellungen 6

2 ANATOMIE UND PATHOLOGIE DER WEIBLICHEN BRUST 8

2.1 Anatomie und Physiologie 8
2.2 Benigne Brusterkrankungen 9
2.3 Maligne Brusterkrankungen 10

3 MAMMA-DIAGNOSTIK 15

3.1 Klinische Untersuchung 15
3.2 Mammographie 15
3.3 Sonographie 18
3.4 Stanzbiopsie 19

4 MAGNETRESONANZ-MAMMOGRAPHIE 22

4.1 Grundlagen des MRT-Prinzips 22
4.2 Magnetresonanz-Mammographie (MRM) 24

5 PATIENTINNEN UND METHODEN 27

5.1 Studiendesign und Studienziel 27
5.2 Patientinnen 28
5.3 Untersuchungsmethode 28
5.3.1 MRM-Untersuchung 28
5.3.2 Bildnachverarbeitungsprogramm MT-Dyna® 31
5.3.3 Magnetresonanztomographische Auswertkriterien, Scores 33

5.4 Statistische Auswertung 39
5.5 Schematische Darstellung des Studiendesigns 41

6 ERGEBNISSE 42

6.1 Patientinnencharakteristika 42
6.2 Histologie 43
6.3 MRM-Befunde der Testperson (mit MT-Dyna®) 49
6.3.1 falsch-negative MRM-Befunde (Testperson mit MT-Dyna®) 50
6.3.2 falsch-positive MRM-Befunde (Testperson mit MT-Dyna®) 52
6.4 MRM-Befunde durch den Radiologen 57
6.4.1 falsch-negative Befunde (Radiologe) 58
6.4.2 falsch-positive Befunde (Radiologe) 58
6.5 Ergebnisse der Scores 63
6.6 Schematische Darstellung der Ergebnisse aus 6.3 bis 6.5 67
6.7 Häufigkeiten einzelner diagnostischer Kriterien 68
6.7.1 Morphologische Kriterien 71
6.7.2 Kinetische Kriterien 74

7 DISKUSSION 76

7.1 Sensitivität und Spezifität der Befundung der Testperson mit MT-Dyna® 76
7.2 Diagnostische Kriterien und Scores 83
7.3 MT-Dyna® 91

8 SCHLUSSFOLGERUNG 97

9 ZUSAMMENFASSUNG 98

LITERATURVERZEICHNIS 101

ANHANG 110

1 Einleitung

1.1 Brustkrebs im Überblick

Das Mammakarzinom ist in Europa und Nordamerika die häufigste Krebserkrankung der Frau (Colemann et al. 1993). In Deutschland macht es ca. 25% der Malignome bei Frauen aus (Schleicher 1995). In den westlichen Industrieländern erkrankt etwa jede 9. Frau im Verlaufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom (Braun et al. 2002).

In den USA verursacht das Mammakarzinom ca. 18 % der krebsbedingten Todesfälle bei Frauen (Kaiser et al. 1993). Im Vergleich zu Tumoren anderer Körperregionen fällt beim Mammakarzinom eine hohe Sterblichkeit in jüngeren Altersgruppen auf; bei Frauen unter 40 ist sogar ein Drittel aller Krebstodesfälle auf das Mammakarzinom zurückzuführen (Vutuc et al. 1998). Bei Frauen zwischen 35 und 45 ist Brustkrebs die häufigste Todesursache überhaupt.

Die altersstandardisierte Inzidenz betrug 1990 ca. 90 pro 100000 Frauen, sie zeigte in den letzten Jahrzehnten eine steigende Tendenz, besonders bei jungen Frauen (Beckmann et al. 1997). Die Erkrankungsrate ist in Europa 8-10mal höher als in Japan und Südamerika (Schumpelick et al. 1999). In Deutschland schätzt man die Zahl der Neuerkrankungen im Jahr 2001 auf 47500, die Zahl der an der Erkrankung verstorbenen Patientinnen auf 16600 (Beckmann et al. 2002).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 56 Jahre, wobei ein erster Häufigkeitsgipfel zwischen 40 und 45, ein zweiter zwischen 65 und 74 Jahren liegt (Thomas et al. 1996).

Zu den Risikofaktoren für die Erkrankung an Brustkrebs zählen fortgeschrittenes Lebensalter, familiäre und genetische Disposition, reproduktive und hormonelle Risikofaktoren (sehr frühe oder sehr späte Erstschwangerschaft, kurze Stillzeit, Kinderlosigkeit, frühe Menarche, späte Menopause, lange postmenopausale Östrogensubstitution) und exogene Faktoren (z.B. ionisierende Strahlen) (Hepp 1999,

Braun et al. 2002). Auch Lebensgewohnheiten, wie z.B. Adipositas, bewegungsarme Lebensweise, Stadtleben und Alkoholkonsum begünstigen die Entstehung eines Mammakarzinoms (Vutuc et al. 1998; Hulka et al. 1995).

Bezüglich der familiären Disposition zeigte sich, dass sich das Risiko für eine Erkrankung an Brustkrebs bei Vorliegen der Erkrankung bei einer Verwandten ersten Grades (Mutter oder Schwester) um das zwei bis dreifache erhöht. Sind sogar zwei Verwandte ersten Grades betroffen, so geht man von einer vierfachen Zunahme des Brustkrebsrisikos aus (Hulka et al. 1995, Vutuc et al.1998).
Auf genetischer Ebene wurden in den letzten Jahren zwei Gene (BRCA1 und BRCA2) identifiziert, die bei der Vererbung der Empfänglichkeit für Brustkrebs eine entscheidende Rolle spielen. Mutationen in diesen Genen werden bei ca. 30 bis 40 % der hereditären Fälle von Brustkrebs gefunden. Weitere Gene, die bei der genetischen Prädisposition für ein Mammakarzinom eine Rolle spielen, sind das TP53-Gen, das ATM-Gen (Ataxia telangiectatica) und das PTEN-Gen (Cowden-Syndrom) (Beckmann 2002). Insgesamt sollen ca. 5 bis 10 % aller Mammakarzinome genetisch bedingt sein (Thomssen et al. 2002).

Die Prognose der Erkrankung hängt wesentlich vom Krankheitsstadium zum Diagnosezeitpunkt ab. Dieses lässt sich vorwiegend anhand der Parameter Tumorgröße, axillären Lymphknotenstatus und Vorhandensein von Fernmetastasen abschätzen. Weitere prognostische Faktoren sind der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie das Alter der Patientin und der Menopausenstatus (Braun et al. 2002). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem Mammakarzinom beträgt im Durchschnitt 75%, die 10-Jahres-Überlebensrate etwa 59% (Tumorzentrum München 1996). In fortgeschritteneren Tumorstadien wie z.B. bei Fernmetastasierung reduzieren sich diese Werte erheblich (28 bzw. 15%).
Dank verbesserter Diagnostik und Therapie konnte eine abnehmende Brustkrebsmortalität in den letzten 10 Jahren festgestellt werden (Thomssen 2002).

Aus diesen Zahlen geht hervor, dass die Früherkennung von Brustkrebs von besonderer Bedeutung ist. Bisher bestand das gesetzlich festgelegte

Krebsfrüherkennungsprogramm aus Anamnese, Inspektion, Palpation sowie Anleitung zur Selbstuntersuchung bei Frauen ab dem 30. Lebensjahr. Eine Mammographie sollte nur bei auffälligen klinischen Befunden durchgeführt werden. Ein offizielles Programm zur Mammographie-Reihenuntersuchung (Screening) gab es bis vor kurzem nicht. Da sich in anderen europäischen Ländern gezeigt hat, dass das Mammographie-Screening für Patientinnen zwischen 50 und 70 die Brustkrebssterblichkeit erheblich senken kann (Schreer 1994), wurde das Mammographie-Screening ab 2003 auch in Deutschland stufenweise eingeführt. Alle Frauen zwischen 50 und 69 Jahren sollen alle 2 Jahre zu einer Mammographie eingeladen werden. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass ein solches Screening auch bei Patientinnen zwischen 40 und 49 und über 70 Jahren sinnvoll sein könnte (Schulz et al. 1997).

Auch in anderen Bereichen der Brustkrebsdiagnostik (Staging, Follow-up) haben neben Anamnese und klinischer Untersuchung die bildgebenden Verfahren einen herausragenden Stellenwert.

1.2 Bildgebung bei Brustkrebs (Überblick)

Die konventionelle Röntgen-Mammographie stellt aufgrund ihrer hohen Aussagekraft, guten Treffsicherheit und einfachen Durchführbarkeit das vorrangige Verfahren zur Abklärung eines klinischen Tumorverdachts dar (Bauer 2000). Außerdem ist sie das einzige als Screening einsetzbare bildgebende Verfahren (Gibbis et al. 1998b).
Sie ist besonders geeignet zur Darstellung von Mikrokalzifikationen. Schlechter ist ihre Aussagekraft bei jungen Patientinnen (unter 35 Jahren) und beim Vorliegen von Narben oder einer Mastopathie (Kessler et al. 1997). Desweiteren ist sie mit einer Strahlenexposition verbunden.

Die Sonographie ist Bestandteil der Routinediagnostik bei palpablen und nicht palpablen Brustveränderungen (Beckmann et al. 2000). Neben der Unterscheidung zwischen soliden Tumoren und Zysten liefert sie oft ergänzende Aussagen zum Mammographiebefund (Delorme 2001). Bei jungen Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe und somit eingeschränkter mammographischer Beurteilbarkeit ist

sie besonders gut geeignet (Kessler et al. 1997). Ein alleiniger Einsatz der Sonographie zur Brustkrebsfrüherkennung bei asymptomatischen Frauen ist jedoch aufgrund der unzureichenden Sensitivität und Spezifität sowie der Untersucherabhängigkeit nicht vertretbar (Schulz et al. 1997, Teh et al. 1998).

Die Kontrastmittel-unterstützte Magnetresonanz-Mammographie (MRM), die das zentrale Thema der vorliegenden Arbeit darstellt, ist ein relativ neues Verfahren. In den letzten 15 Jahren hat sie eine stark zunehmende klinische Bedeutung erlangt. Bemerkenswert an der MRM ist, dass sie im Gegensatz zur Mammographie kein Überlagerungsbild sondern Schichtbilder der Brust erzeugt. Sie zeigt hierbei einen sehr hohen Weichteilkontrast und beeindruckt durch ihre Fähigkeit, die anatomischen Strukturen sehr genau darzustellen (Rankin 2000, Golder 2001). Die MRM ist nicht-invasiv und geht mit keiner Strahlenbelastung einher (Jehenson et al. 1988).
Das Verfahren der dynamischen MRM beruht auf Serien von MR-Aufnahmen der Mammae nach i.v.-Gabe von Kontrastmittel. Insbesondere maligne Tumoren bilden eine Vielzahl von Angiogenesefaktoren (u.a. VEGF und VPF), was zu ihrer starken Vaskularisierung führt (Brasch et al. 2000). Zudem zeigen die Gefäße eine erhöhte Gefäßpermeabilität. Diese und weitere Faktoren bewirken, dass maligne Tumoren eine besonders starke und schnelle Kontrastmittelanreicherung zeigen (Knopp et al. 1999).
Neben der rein morphologischen Beurteilung einer Läsion erlaubt die MRM somit durch die Kontrastmittelanreicherung (Enhancement) auch eine funktionelle Beurteilung von Läsionen.

1.3 Ansätze zur Verbesserung der Spezifität der MRM

Unterschiedliche Studien bestätigten wiederholt eine sehr gute Sensitivität der Magnet-Resonanz-Mammographie (MRM) für invasive Karzinome (Kuhl 2000), die der konventionellen Mammographie überlegen zu sein scheint (Kessler et al. 1997). Die Spezifität ist mit Werten je nach Studie zwischen 37 und 97% (Kacl et al. 1997) jedoch nur mäßig.
Da die MRM außerdem technisch vergleichsweise aufwendig und kostenintensiv ist (Golder 2001), hat sie momentan nur sehr spezielle Indikationen (siehe Kapitel 4).

Inwieweit sie als additives Verfahren in der Abklärung des klinisch, sonographisch und mammographisch unklaren Befundes eingesetzt werden kann, ist nach wie vor ein zentrales Thema in der Diskussion bezüglich der MRM (Lee et al. 1999, Ikeda et al. 2000, Orel et al. 1996, Sardanelli et al. 1998, Kuhl 2000). Diese Indikation ist unmittelbar von der diagnostischen Leistungsfähigkeit der MRM abhängig, insbesondere von der Spezifität (Ikeda et al. 2000), deren Verbesserung ein wichtiges Ziel der MRM-Forschung ist.

Verbesserungsbedarf gibt es v.a. seitens der radiologischen Auswertung der MRM. Ein besonders großes Problem stellt hierbei die mangelnde Standardisierung hinsichtlich der radiologischen Auswertekriterien dar (Helbich 2000, Delorme 2001, Orel et al. 2001, Kuhl 2000). In den letzten Jahren wurden die Auswertungskriterien von verschiedenen Autoren zunehmend genauer definiert und bezüglich ihrer Aussagekraft überprüft. Dennoch herrscht immer noch Unklarheit darüber, welche Auswertekriterien am aussagekräftigsten sind und angewendet werden sollten. Desweiteren wurde versucht, Regeln zur Vorgehensweise bei der Auswertung der MRM aufzustellen. Zu derartigen Auswertungsregeln gehören auch sogenannte Scores, die unter anderem von FISCHER (2000) und von OREL (1999) entwickelt wurden.

Erschwerend wirkt sich auf die Auswertung der MRM aus, dass sie mit einer hohen Anzahl von Bildern und dadurch mit einer zeitaufwendigen Bildnachverarbeitung einhergeht (Golder 2001, Engelmeier et al. 2000). Aus diesem Grund wurden von mehreren Arbeitsgruppen Bildnachverarbeitungsprogramme entwickelt, die die Arbeit des Radiologen erleichtern sollen. Zum einem ermöglichen sie bestimmte Bildnachverarbeitungen, zum anderen helfen sie die Fülle der erhobenen Bilder in einfach organisierter Form zu überblicken und zu bearbeiten.

In der vorliegenden Arbeit kam ein solches neues Bildnachverarbeitungsprogramm zum Einsatz.

1.4 Fragestellungen

Ziel der Arbeit war es, das Bildnachbearbeitungsprogramm MT-Dyna® der Firma MeVis-Technology (Bremen) in der praktischen Anwendung zu testen. Das Programm sollte auf ein Patientinnenkollektiv angewendet werden, und es sollten Sensitivität, Spezifität, positiv- und negativ- prädiktiver Wert sowie Effizienz der MT-Dyna®-gestützten Diagnostik bestimmt werden.

In den letzten Jahren gewann bei der MR-Mammographie der Verlauf der Kontrastmittelanreicherung von Läsionen zunehmende Bedeutung. Man vermutet, dass durch die genaue Analyse des Kurvenverlaufs die diagnostische Leistungsfähigkeit der MR-Mammographie verbessert werden könnte. Das Bildnachverarbeitungsprogramm Mt-Dyna® wurde daher insbesondere darauf ausgelegt, die Auswertung der Kurvenverläufe der KM-Anreicherung zu erleichtern. Die Auswertung der MR-Mammographien sollte vor allem anhand des Kurvenverlaufs erfolgen, um das diagnostische Potential der Kurvenverlaufanalyse zu überprüfen.

Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, ist die Auswertung der MR-Mammographie bisher ungenügend standardisiert. In unserer Studie sollte durch den Einsatz eines unerfahrenen Untersuchers eine möglichst hohe Standardisierung der Auswertung erreicht werden. Der Vorteil, den die Befundung durch einen Nicht-Radiologen für diese Studie hat, liegt darin, dass dieser im Gegensatz zu einem erfahrenen Untersucher in einem höheren Maße auf standardisierte Auswertungsrichtlinien angewiesen ist.

Darüber hinaus sollte überprüft werden, wie sich die von verschieden Arbeitsgruppen herausgearbeiteten Auswertekriterien und deren Verrechnung in Scores unter Verwendung des Programms anwenden lassen.

Beim Arbeiten mit dem Programm MT-Dyna® sollten Vor- und Nachteile des Programms nachgegangen werden und Verbesserungsmöglichkeiten aufgezeigt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die MR-Mammographien von 59 Patientinnen mit klinisch, mammographisch und sonographisch unklarem Befund von einem Nicht-Radiologen mit Hilfe des Programms MT-Dyna® ausgewertet. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert sowie Effizienz Computer-assistierten MRM Diagnostik wurden bestimmt. Als Goldstandard diente das Ergebnis der histologischen Abklärung.

2 Anatomie und Pathologie der weiblichen Brust

2.1 Anatomie und Physiologie

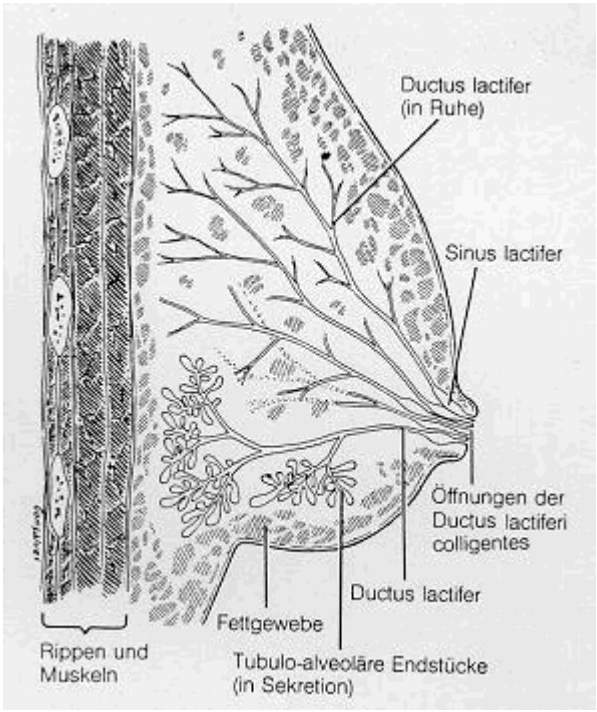


Abbildung 1 Anatomie der weiblichen Brust (nach Junqueira et al. 1996)

Die weibliche Brustdrüse besteht aus 15 bis 20 tubuloalveolären Einzeldrüsen, deren Ausführungsgänge getrennt auf der Brustwarze münden. Jede einzelne Drüse ist von einer dünnen Bindegewebshülle umgeben. Außerdem wird die Brustdrüse von straffen Bindegewebssepten (Retinaculae) durchzogen, die die Einzeldrüsen voneinander abgrenzen.

Die Einzeldrüsen bestehen jeweils aus den Drüsenendstücken, den Milchgängen (Ductus lactiferi) und den Ausführungsgängen (Ductus lactiferi colligentes). Kurz vor der Mündung auf der Brustwarze weisen die Ausführungsgänge eine Erweiterung auf, die man als Milchsäckchen (Sinus lactiferi) bezeichnet. Die Milchgänge sind vielfach verzweigt, und am Ende leicht verdickt. Sie stellen das Verbindungsglied zwischen den Endstücken und den Ausführungsgängen dar. Die alveolären Endstücke bilden sich erst während der Schwangerschaft vollständig aus.

2.2 Benigne Brusterkrankungen

Fibroadenom

Fibroadenome sind die häufigsten gutartigen Tumoren der Brust (Böcker 2001). Sie kommen bei ca. 30% aller Frauen vor, gehäuft im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Sie treten häufig solitär auf, aber auch multipel (20%), oder bilateral (3 bis 5 %) (Thomas 1996). Klinisch imponieren sie als derbe, glatte, gut verschiebliche Knoten ohne Einbeziehung von Haut oder Muskelfaszie.

Es handelt sich um Mischtumoren aus epithelialen und mesenchymalen Läppchenanteilen (Riede 1995). Das Wachstum ist hormonabhängig, weshalb oft Größenzunahmen am Ende des Menstruationszyklus und in der Schwangerschaft auftreten.

Mit zunehmendem Alter neigen Fibroadenome zum Fibrosieren, weshalb junge Fibroadenome zellreicher sind, während bei älteren die bindegewebige Komponente überwiegt.

Mastopathie

Mastopathie ist ein Umbauprozess der Brustdrüse, der sich durch abnormale Proliferation des duktalen und lobulären Epithels, Fibrosierung des Zwischengewebes und Zystenbildung auszeichnet. Die Ursache für diese Veränderungen beruht auf einer Hormoninbalance mit relativ vermehrtem Östrogen (Riede et al. 1995) sowie auf einer herdförmig unterschiedlicher Hormonempfindlichkeit (Eder et al. 1990). 40 bis 90% der Frauen zwischen 46 und 50 Jahren sind hiervon betroffen (Thomas 1996). Klinisch kommt es zu zyklusabhängigem Anschwellen und Schmerzhaftigkeit der Brüste, wobei oft höckerige Veränderungen des Drüsenkörpers getastet werden können.

Je nach Ausmaß der histologischen Veränderungen wird die Mastopathie in drei Unterklassen unterteilt:

Die Mastopathie I zeichnet sich durch Gangerweiterungen, Drüsenvermehrung und Zysten aus. Sie macht ca. 75% der Mastopathien aus (Thomas 1996).

Die Mastopathie II zeigt eine Epithelhyperplasie mit Vermehrung der Acinus- und Milchgangsepithelien. Es liegen keine Zellatypien vor. Diese Mastopathieform kommt in 20% der Fälle von Mastopathien vor.

Die Mastopathie III stellt eine Präkanzerose dar. Es liegt eine duktale oder lobuläre Epithelhyperplasie mit atypischen Zellen vor, das Krebsrisiko ist um den Faktor fünf erhöht. Sie macht ca. 5% aller Mastopathien aus (Riede et al. 1995). Die Herde sind in einem Drittel der Fälle bilateral zu finden.

Mastitis

Bei der akuten Mastitis unterscheidet man zwischen der Mastitis puerperalis und der Mastitis nonpuerperalis. Erstere ist eine bakteriell bedingte, meist entlang der Drüsenausführungsgänge aszendierende Infektion (v.a. Staphylococcus aureus haemolyticus) (Böcker et al. 2001). Sie kommt bei etwa 1% der stillenden Frauen vor (Thomas 1996).

Die zweite Form, die Mastitis nonpuerperalis ist eine wesentlich seltenere Infektion außerhalb des Wochenbettes. Die aszendierende Infektion wird bei dieser Form der akuten Mastitis durch verstärkte Sekretbildung bei Hormontherapie, Hyperprolaktinämie oder Status post abortum begünstigt.

Klinische Zeichen der akuten Mastitis sind Rötung, Druckschmerzhaftigkeit der Brust und Schwellung der regionären Lymphknoten. Die Mastitis kann in einen Abszess übergehen.

Bei der chronischen Mastitis kommt es infolge von Sekretretention zu einer abakteriellen, chemisch induzierten Entzündung. Im Endstadium treten Fibrosierung und Gangobliterationen auf (Eder et al. 1990).

Zysten

Zysten sind mit Epithel ausgekleidete Hohlräume, die mit Flüssigkeit gefüllt sind. Man unterscheidet multiple und solitäre Zysten. Weitere Formen sind Makrozysten (ein- oder mehrkammerig) und Mikrozysten (1-2-mm Durchmesser). Zysten werden häufig bei anderen Brustveränderungen vor, wie z.B. bei Mastopathie oder bei Sekretretention.

2.3 Maligne Brusterkrankungen

Das Mammakarzinom ist bevorzugt im oberen äußeren Quadranten zu finden (49% der Fälle). 16 % der Fälle betreffen den oberen inneren , 6% den unteren inneren, 12% den

unteren äußeren Quadranten (Braun 2002). 17 % befinden sich im Mammillenbereich. Karzinome treten in 4 % der Fälle bilateral auf. In 10 bis 20 % der Fälle liegen multiple Herde vor. Hierbei unterscheidet man zwischen Multifokalität und Multizentrizität. Multifokalität bedeutet, dass mehrere Herde im gleichen Quadranten liegen. Multizentrizität bezeichnet das Vorkommen von Herden in verschiedenen Quadranten (Thomas 1996). Die Metastasierung beim Mammakarzinom erfolgt lymphogen v.a. in die axillären Lymphknoten. Die hämatogene Metastasierung betrifft vor allem das Skelettsystem (60-70%), Lunge und Pleura (60-70%), Leber (50%), Nebennieren (30%), Perikard (30%) und Ovarien (20%).

In zwei Dritteln der Fälle fällt das Mammakarzinom durch einen harten, schmerzlosen Knoten in der Mamma auf. Weitere typische klinische Zeichen des Mammakarzinoms sind Einziehungen der Haut über dem Knoten, Mamillenhochstand, Unverschieblichkeit des Knotens gegenüber der Haut oder der Unterlage, Hautödem (Apfelsinenhaut, Peau d'orange), blutige Mammillensekretion, Infiltration und ggf. Exulzeration in der Haut. Der Morbus Paget zeichnet sich durch ekzemartige Mammillennveränderungen aus. Bei bereits erfolgter Metastasierung in das Skelettsystem sind nicht selten starke Wirbelsäulen- und Extremitätenschmerzen Erstsymptom des Mammakarzinoms.

Histologisch lässt sich das Mammakarzinom in drei Gruppen einteilen: invasive und nicht-invasive Mammakarzinome und Sonderformen des Mammakarzinoms.

a) invasive Mammakarzinome

Invasiv-duktales Karzinom

Das invasiv-duktale Karzinom ist mit 70% das häufigste Mammakarzinom. Es geht von den Gangsystemen der Brustdrüsenläppchen aus. Histologisch werden drei Typen unterschieden. Je nach vorherrschender Komponente spricht man von szirrhösen, gemischten oder soliden Tumoren.

Invasiv-lobuläes Karzinom

Das invasiv-lobuläre Karzinom geht von den Drüsenläppchen aus. Mit einer Häufigkeit von 10 bis 15 % ist es seltener als das invasiv-duktale Karzinom. Histologisch zeigt sich dieses Karzinom oft stromareich, mit kleinen Karzinomzellen, die entweder in Reihen wachsen (indian file pattern) oder Ringe um die Milchgänge bilden (targetoid pattern).
In 80% der Fälle lassen sich auch Komponenten des Carcinoma lobulare in situ (s.u.) nachweisen. Das lobuläre Karzinom tritt häufiger bilateral oder multizentrisch auf, oft finden sich kontralaterale Lymphknotenmetastasen.

b) nicht-invasive Mammakarzinome

50% der Mammakarzinome entwickeln sich auf dem Boden einer Präkanzerose (C. Thomas). Zu den Präkanzerosen zählen proliferierende atypische Mastopathien, Papillomatose mit atypischen Epithelproliferationen und das lobuläre Carcinoma in situ. Das duktale Carcinoma in situ wird bereits als prä-invasives intraduktales Karzinom aufgefasst.

Duktles carcinoma in situ (DCIS; Intraduktales Karzinom)

Das intraduktale Karzinom macht 3 bis 5 % der Karzinome aus. Es geht von dem Gangsystem der Drüsenläppchen aus. Die atypischen Epithelproliferationen haben die Basalmembran noch nicht durchbrochen. Je nach Wachstumsmuster wird das DCIS in die Untertypen Komedokarzinom, Clinging Carcinoma, kribiformes Karzinom und mikropapilläres intraduktales Karzinom eingeteilt.
Beim DCIS handelt es sich um eine präkanzeröse Läsion. Das Risiko für ein nachfolgendes invasives Karzinom liegt bei 30-50% (Frykberg et al.). Man teilt das DCIS anhand des Kerngradings und des Vorliegens von Nekrosen in drei Gruppen ein, die mit dem Karzinomrisiko korrelieren (non-high-grade ohne/mit Nekrosen, high-grade-DCIS); (Silverstein et al 1995).

Lobuläres carcinoma in situ (Carcinoma lobulare in situ; CLIS)

Das von den Drüsenläppchen ausgehende carcinoma lobulare in situ hat eine Häufigkeit von 3 bis 7 Prozent unter den Mammakarzinomen. Die Läppchen werden ausgeweitet,

aber die Architektur bleibt erhalten. Sehr häufig tritt es multizentrisch (70-90%) oder bilateral (30%) auf.
Das CLIS stellt ein Risikofaktor für Brustkrebs dar. In 20% der Fälle kommt es über 10 Jahre zu einem invasiv-lobulären Karzinom.

c) Sonderformen des Mammakarzinoms

Tubuläres Karzinom

Tubuläre Karzinome sind kleine, hochdifferenzierte invasiv duktale Karzinome mit tubulären Wachstumsmuster. Da sie häufig zu einer stark fibrotischen Reaktion des umliegenden Gewebes führen, sind sie im Schnellschnitt schwer von radiären Narben abgrenzbar. Die Prognose ist günstiger als bei den anderen Brustkrebsformen. Ungefähr 2% aller Mammakarzinome sind tubuläre Karzinome.

Medulläres Karzinom

Medulläre Karzinome sind gut abgegrenzte, markige Tumoren, die eine ausgeprägte Lymphozyteninfiltration aufweisen. Sie sind meist glatt begrenzt oder lobuliert. Sie kommen häufiger bei jungen Frauen und BRCA1-Trägerinnen vor.

Papilläres Karzinom

Papilläre Karzinome zeigen vorwiegend noduläres Wachstum. Oft liegen sie submamillär.

Muzinöses Karzinom

Dieses Karzinom besteht aus schleimbildenden Zellen, die z.T. die typische Siegelringzellen bilden. Das typische muzinöse Karzinom kommt vor allem im hohen Lebensalter vor.

Inflammatorisches Karzinom

Beim inflammatorischen Karzinom kommt es zu einer ausgeprägten lymphogenen Ausbreitung der Tumorzellen im Mamillenbereich. Sie ist oft schwer von einer Mastitis abzugrenzen. Die Prognose dieser Tumorform ist sehr schlecht.

Adenozystisches Karzinom

Das adenozystische Karzinom oder auch Adenokarzinom besteht aus PAS-positiven Zellen und zeigt ein speicheldrüsentumorartiges Wachstumsmuster .

3 Mamma-Diagnostik

3.1 Klinische Untersuchung

Inspektion und Palpation der Brust gehören zum Gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramm (GKFP) und sollten bei Frauen ab dem 30. Lebensjahr jährlich durchgeführt werden (Beckmann et al. 2000). Die Frauen werden hierbei auch zur Brustselbstuntersuchung angeleitet. Herdbefunde mit einem Durchmesser kleiner als 5 mm können nicht getastet werden. Herde zwischen 6 und 10 mm sind meist nur dann zu tasten, wenn sie in der Nähe der Haut liegen (Gibbis et al. 1998). Metastasierung ist jedoch bereits ab einer Tumorgröße von ca. 0,6 cm möglich; bei einem etwa 1 cm großen Tumor liegen in 30% der Fälle schon Lymphknotenmetastasen in der Axilla vor (Barth 1994).

Der Vorteil der Palpation liegt vor allem in der einfachen Durchführbarkeit und der Möglichkeit zur Selbstuntersuchung. Letztere ist jedoch der Untersuchung durch den Arzt unterlegen (Weinreb et al. 1995, Baines 1997).

3.2 Mammographie

Die Mammographie ist die Methode der Wahl zur Abklärung eines klinischen Tumorverdachts. Darüber hinaus stellt sie das einzige als Screening einsetzbare bildgebende Verfahren der Brustkrebsdiagnostik dar (Kacl et al. 1997). Ihre Fähigkeit, die Brustkrebsmortalität zu senken, wurde in mehreren internationalen Studie bewiesen. MOSER (1996) gibt eine Mortalitätsreduktion von 30% an, vorausgesetzt, dass 70% der Frauen am Screening teilnehmen.

In Deutschland wurde die zweijährige Screening-Mammographie ab 2003 schrittweise eingeführt. Zuvor sollte die Mammographie offiziell nur auf besondere Veranlassung des behandelnden Arztes bei klinischem verdächtigen Befunden durchgeführt werden (Hepp 1999). Diese Richtlinie führte in Deutschland dennoch dazu, dass die Mammographie in ähnlichem Ausmaß wie bei einem Screening eingesetzt wurde (Engel et al. 1999; Gibis et al. 1998), ohne dass die Einhaltung der europäischen Qualitätsstandards flächendeckend garantiert werden konnte.

Die Mammographie erfolgt meist mit Geräten, die mit Molybdänanoden ausgestattet sind. Die charakteristische Strahlung dieses Materials liegt in einem für die Mammographie günstigen, weichen Wellenlängenbereich. Die an die Röhre angelegte Spannung wird je nach Brustgröße auf 26 bis 35 kV eingestellt. Es werden besonders feinkörnige Röntgenfilme verwendet. Die Aufnahme erfolgt unter Kompression der Mamma, um Dickeunterscheide auszugleichen und Bewegungen während der recht langen Belichtung zu vermeiden. In der Regel werden zwei Aufnahmen, im kraniokaudalen und im schrägen Strahlengang (oblique), angefertigt. Zusätzliche Projektionen können bei bestimmten Fragestellungen hinzugezogen werden, z.B. zur Darstellung der axillären Drüsenkörperausläufer oder präpektoral gelegener Verschattungen. Biopsien und Markierungen können mammographie-gesteuert erfolgen (Hardy et al. 1990). Desweiteren kann die Mammographie erfolgreich zur Steuerung stereotaktischer Feinnadel-Punktionen eingesetzt werden (Heywang-Köbrunner et al. 1997).

Die Röntgen-Mammographie ist kostengünstig und weniger aufwendig als Sonographie und Magnetresonanztomographie. Gegenüber diesen beiden Verfahren hat sie den Vorteil, dass sie Mikroverkalkungen genau darstellen kann. Dies ist in der Mamma-Diagnostik von großer Bedeutung, weil Mirkoverkalkungen bei 60-70% aller Malignome in der Mammographie nachweisbar sind. Bei einem Teil der nichtpalpaplen Tumoren können sie das einzige Diagnosekriterium darstellen (Sickles 1990). Auch das anderweitig schwer zu diagnostizierende duktale Carcinoma in situ kann häufig durch Mikroverkalkungen identifiziert werden (Heywang-Köbrunner et al. 1997).

Im Einsatz bei einer Screening-Bevölkerung zeigte die Mammographie in der Malmö-Studie eine Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von 97% (Gibbis et al. 1998). Derartige Werte können bei dieser Indikation bisher von keinem anderen bildgebenden Verfahren überboten werden, so dass als Screening-Methode kein anderes Verfahren in Frage kommt (Delorme 2001).
Bei den oben angegebenen Werten für Sensitivität und Spezifität ist jedoch zu bedenken, dass sich diese auf eine Screening-Population beziehen, in der nur wenige

Krebsfälle vorkommen. In Studien mit Patientinnen, bei denen ein klinischer Tumorverdacht besteht, zeigt die Mammographie jedoch schlechtere Werte, insbesondere bei der Spezifität (Kacl et al. 1997, Müller-Schimpfle et al. 1997, Fobben et al. 1995, Fenlon et al. 1997).

Ein Nachteil der Mammographie ist ihre eingeschränkte Sensitivität, die dazu führt, dass 5-15% der Karzinome durch die Mammographie nicht detektiert werden können (Sickles 1990). Da insbesondere die Entdeckung des Karzinoms in einem frühen Stadium einen Eingriff in den Krankheitsverlauf ermöglicht, stellt dies die wichtigste Einschränkung der Mammographie dar.
Besonders bei jungen Patientinnen mit dichtem Brustdrüsengewebe ist die Darstellbarkeit von Karzinomen erheblich eingeschränkt (Kessler et al. 1997). Auch nach Brusteingriffen zur Rezidiverkennung, nach Strahlentherapie und nach Implantation von Silikonprothesen ist sie nur bedingt aussagekräftig (Boné et al. 1996). Desweiteren zeigt sie Schwächen in der Darstellung von multizentrischen Läsionen und von lobulären Karzinomen (Heywang-Köbrunner et al. 1995, Boetes et al. 1995).

Ein weiteres Problem in der Mammographie-Diagnostik ist die große Zahl von falsch-positiven Fällen, d.h. Fälle von eigentlich gesunden Patientinnen, bei denen fälschlicherweise die Diagnose eines Karzinoms gestellt wird (Barth 1994). Die positive Vorhersagewahrscheinlichkeit des malignen Befundes wird für die Mammographie in der Literatur mit 10 bis 54% angegeben (Kaiser 1992). Dies bedeutet, dass nur 10 bis 54% der Frauen, bei denen in der Mammographie ein Karzinom diagnostiziert wurde, wirklich Brustkrebs haben. Bei einer retrospektiven Auswertung von 2400 Patientinnen, die über 10 Jahre am Screening teilnahmen und 4 Mammographien unterliefen, wurde bei 30% der Patientinnen mindest einmal eine falsch-positive Diagnose gestellt (Gibbis et al. 1998). Falsch-positive Fälle führen einerseits zu einer unnötigen Biopsie mit Narbenbildung, zum anderen gehen sie mit einer erheblichen psycho-sozialen Belastung für die betroffene Patientin einher (Westerhausen 1994).
Auch bei der Abklärung von klinisch auffälligen Brustveränderungen, also bei Anwendung der Mammographie in einer vorselektierten Population, ist eine Reduktion von falsch-positiven Befunden wünschenswert.

Aus diesen Gründen sucht man nach weiteren bildgebenden Methoden, die die Brustkrebsdiagnostik verbessern könnten. Sonographie und Magnetresonanzmammographie können die Mammographie zur Zeit nicht als Screening-Methode ersetzen. Die Mammographie ist Methode der Wahl zur Abklärung eines klinischen Tumorverdachts. Bei bestimmten Indikationen können jedoch andere Verfahren additiv eingesetzt werden.

3.3 Sonographie

Die Sonographie hat ihren festen Platz in der Routinediagnostik der Brust. Sie stellt ein wichtiges additives Verfahren zur Mammographie dar (Müller-Schimpfle et al. 1997). Die Hauptindikationen der Sonographie sind die Abklärung des palpatorisch oder mammographisch unklaren Befundes, Unterscheidung von Zysten und Rundherden, Nachsorgediagnostik nach Operation, Steuerung von Biopsien und anderen Interventionen, Untersuchung bei Patientinnen mit sehr dichtem Brustdrüsenkörper, z.B. junge Patientinnen, Schwangere, Patientinnen mit Mastopathie oder nach Strahlentherapie (Madjar 2002). Da die Sonographie kostengünstig und einfach durchzuführen ist, erfolgt sie jedoch nahezu regelmäßig als Ergänzung zur Mammographie (Delorme 2001). TEUBNER et al. (1993) zeigten, dass durch die Kombination der Mammographie mit der Sonographie Sensitivität und Spezifität der Mamma-Diagnostik erhöht werden. Andere Studien kommen zu dem Schluss, dass die routinemäßige Anwendung der Sonographie im Anschluss an die Mammographie zwar die Sensitivität erhöht, dies jedoch auf Kosten der Spezifität (Hardy et al. 1992, Moss et al 1999, Ruhland et al. 2000).

Inzwischen wird sogar der Einsatz der Sonographie als Screeningmethode diskutiert. Dem steht jedoch die noch recht hohe Zahl von falsch-positiven und falsch-negativen Befunden entgegen (Kopans 1999).

Die Sonographie kann besonders gut zwischen soliden Tumoren und Zysten unterscheiden, wobei letztere die klassischen Zystenkriterien (Echofreiheit,

Rückwandecho, dorsale Schallverstärkung, laterales Schattenzeichen, glatte scharfe Begrenzung) zeigen. Bei Dichteasymmetrien und anderen mammographisch unklaren Befunden (u.a. nicht palpable Befunde) gibt sie erste Hinweise darauf, ob überhaupt eine Läsion vorhanden ist. Außerdem ist sie gut geeignet bei jungen Frauen mit strahlendichten und somit mammographisch ungenügend beurteilbaren Brüsten (Orel et al. 1993). Insbesondere Schwangere und junge Patientinnen profitieren von der fehlenden Strahlenexposition.

Auch bei der Differentialdiagnose solider Herde hat die Sonographie durch ihre technische Weiterentwicklung eine immer bessere Aussagekraft erlangt (Flobbe et al. 2002). Diese erfolgt anhand der Kriterien der Form, Begrenzung, Echostruktur, Schalverstärkung und Abschwächung, Verschieblichkeit, räumliche Ausrichtung, Verlagerung und Destruktion der normalen Mammagewebe. Während früher feine Ausläufer der Läsionen dem Untersucher häufig entgingen und die Tumorausdehnung oft unterschätzt wurde (Yarnold et al. 1986), ist heute eine Auflösung von Strukturdetails unter 1mm möglich (Merrit 1999, Madjar 2002).

Ein Nachteil der Sonographie ist, dass das Verfahren relativ zeitaufwendig und stark untersucherabhängig ist (Jackson 1995). Insbesondere Karzinome mit einem Durchmesser von weniger als 1 cm können dem Untersucher leicht entgehen (Delorme 2001). Die Darstellung von Mikrokalk ist mit der Sonographie eingeschränkt möglich.

3.4 Stanzbiopsie

Die Stanzbiopsie ist ein kostengünstiges und zuverlässiges Verfahren, mit dem z.B. unklare Mammographiebefunde abgeklärt werden können (Fehr et al. 2002). Sie kann ambulant und in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Sie wird heute meistens stereotaktisch gesteuert, d.h., dass ein Computer anhand von Planungsröntgenaufnahmen den Zugang zu der Läsion errechnet.
Man unterscheidet die Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie, die vakuumassistierte Stanzbiopsie und die Schneiderohrbiopsie.

Bei der Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie wird ein innerer Trokar mit einer Biopsiekammer in die Läsion vorgeschoben. Anschließend wird das in die Biospiekammer gedrückte Gewebe durch eine über den Trokar gleitende, schneidende Kanüle abgeschnitten (Sittek et al. 2002).
Die vakuumassistierte Stanzbiopsie arbeitet mit Nadeln, die seitlich ein Biopsiefenster aufweisen. Durch einen Vakuumsog wird das Gewebe in diese Öffnung gezogen und mit einem Schneidemechanismus abgeschnitten. Die Nadel dreht sich um eine Zwölftel-Umdrehung um Ihre Achse, und es werd erneut ein Gewebezylinder herausgeschnitten. Dieser Vorgang wird wiederholt, bis sich die Nadel zweimal um ihre Achse gedreht hat.
Bei der Schneiderohrbiopsie werden mit Hilfe von schneidenden Rohren (10 bis 22 mm Durchmesser) Gewebezylinder entnommen.

Insgesamt besitzt die Stanzbiopsie eine sehr hohe Trefferquote. DE WAAL gibt die Sensitivität mit 98% und die Spezifität mit 97% an, den negativen und positiven prädiktiven Wert mit 99 bzw. 100% (hier jedoch sonographische nicht-stereotaktische Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie; prospektive Studie des Brustzentrums Dachau 1997-99). Bei der Abklärung diskordanter Resultate anderer Untersuchungen (Mammographie, Palpation, Sonographie) und Hochrisikoläsionen beträgt die Rate an verfehlten Karzinomen weniger als 0,7% (Fehr et al. 2002). Bei der offenen Biopsie wird sie mit 2,7% angegeben. Im Vergleich zur offenen Biopsie (d.h. nach Drahtmarkierung und operativer Freilegung) geht die Stanzbiopsie mit einer geringeren Belastung für die Patientin und mit geringerem Personalaufwand einher. Bei der Abklärung nicht palpabler Mammographiebefunde hat die stereotakische Stanz- und Schneiderohrbiopsie die Feinnadelbiopsie (Aspirationszytologie) weitgehend verdrängt, da die Sensitivität besser ist (Ibrahim et al 2002).

Ein Problem der Stanzbiopsie ist technisches Versagen, das auftritt, wenn zu wenig Gewebe gewonnen wird oder wenn das Biopsiegerät nicht in die gewünschte Position gebracht werden kann. Ersteres tritt bei vakuumassistierter Stanzbiopsie und Schneiderohrbiopsie seltener auf als bei der Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie (Fehr et al. 2002). Daneben kann es zu histologischer Unterschätzung der Gewebeprobe kommen. Die Häufigkeit der histologischen Unterschätzung ist umgekehrt proportional

zu der gewonnenen Gewebemenge, weshalb Schneiderohr und vakuumassistierte Stanzbiopsie hier besser abschneiden als die Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie.

4 Magnetresonanz-Mammographie

4.1 Grundlagen des MRT-Prinzips

Die Magnetresonanztomographie arbeitet mit Magnetfeldern und Hochfrequenzimpulsen.

Wasserstoffkerne stellen aufgrund ihrer Rotation um die eigene Achse einen magnetischen Dipol dar, d.h. sie sind mit einem kleinen Stabmagneten vergleichbar. In einem starken Magnetfeld kommt es zu einer Ausrichtung (Polarisation) der Wasserstoffkerne. Hierbei richten sie sich entweder parallel oder antiparallel zum Magnetfeld aus. Der parallele Ausrichtungszustand wird geringfügig bevorzugt, da er der energieärmere ist.
Neben der Rotation um die eigene Achse vollziehen die Protonen auch eine Rotation um die Achse des Magnetfeldes. Die Bewegung der Protonen im Magnetfeld ähnelt folglich der Bewegung eines Kreisels, der von außen angestoßen wurde und taumelt. Bei den Protonen nennt man dieses Phänomen Präzession.

Wird bei bestehendem Magnetfeld eine kurze Sequenz von Radiowellen (Hochfrequenzimpuls) eingestrahlt, lässt sich bei einer ganz bestimmten Frequenz dieser Radiowellen das Phänomen der Resonanz beobachten. Resonanz ist ein häufig vorkommender physikalischer Vorgang: Er bedeutet, dass ein Körper (hier die Protonen) bei Einwirken von periodischen Kräften (hier ein eingestrahlter Hochfrequenzimpuls) besonders stark mitschwingt, wenn diese Kräfte mit der Eigenfrequenz des Körpers einwirken (hier die Präzessionsfrequenz).

Bei den Protonen im Magnetfeld äußert sich die Resonanz zum einen darin, dass vermehrt Protonen aus dem parallelen in den antiparallelen Zustand „umklappen“, zum anderen daran, dass die Protonen phasensynchron „kreiseln“.

Nach Beendigung der Einstrahlung der Radiowellen (Hochfrequenzimpuls) kehren die Kerne wieder in ihre energieärmere Ausgangslage zurück, was man als Relaxation

bezeichnet. Dabei geben sie Radiowellen ab, die die gleiche Frequenz wie der zuvor anregende Hochfrequenzimpuls haben, jedoch viel schwächer sind. Dieses Antwortsignal wird bei der MRT mit Hilfe von Spulen gemessen.
Bei der Relaxation lassen sich genauer betrachtet zwei Vorgänge beobachten: Zum einen kommt es zu Wechselwirkungen des Kernspins mit der Umgebung, die man als Spin-Gitter-Relaxation oder Längsrelaxation bezeichnet. Dieser Vorgang wird durch die Relaxationszeit T1 beschrieben.
Zum anderen finden auch Wechselwirkungen zwischen den Kerne selbst statt, was man als Spin-spin-Relaxation oder Querrelaxation bezeichnet. Diese Wechselwirkung zwischen den Kernen wird durch die Zeitkonstante T2 charakterisiert.

Bei der MRT-Untersuchung befindet sich der Körper des Patienten im Grundmagnetfeld. Die Spulen, die das Antwortsignal auf das eingestrahlte Signal auffangen, umschließen entweder den gesamten Körper (Ganzkörperspule) oder zumindest die interessierende Körperregion. Die Empfangsspulen fangen folglich die von Protonen im gesamten umschlossenen Volumen ausgehenden Antwortsignale auf. Um aus diesen Signalen das dreidimensionale Bild zu errechnen, ist noch eine räumliche Zuordnung nötig. Dies geschieht durch Frequenzkodierung und Phasenkodierung.
Bei der Frequenzkodierung nutzt man die Tatsache aus, dass die Resonanzfrequenz der Protonen und somit auch die Frequenz des Antwortsignals von der Stärke des statischen Magnetfeldes abhängen. Daher sorgt man mit weiteren Spulensystemen für zusätzliche Gradientfelder, die das Grundmagnetfeld überlagern. Dies führt dazu, dass das resultierende Magnetfeld nicht an jeder Stelle des untersuchten Volumens gleich stark ist. Jeder Punkt in den untersuchten Volumen hat eine bestimmte Magnetfeldstärke und somit eine bestimmte Resonanzfrequenz. Dementsprechend haben die Antwortsignale auch verschiedene Frequenzen, je nach dem, an welchem Ort sie ausgesendet werden.

4.2 Magnetresonanz-Mammographie (MRM)

Die MRM (Magnetresonanz-Mammographie) ist die Anwendung der Magnet-Resonanz-Tomographie auf die Brust. Dabei werden Schnittbilder durch die Brust erstellt.

Die erste Anwendung der MRM erfolgte 1979 , wobei eine Ganzkörperspule eingestzt wurde. MANSFIELD et al. (1979) stellten ein Karzinom in einem Brustresektat dar. Die Ergebnisse waren jedoch auf Grund schlechter Signal-Rausch-Verhältnisse nicht klinisch einsetzbar. Diese Problematik wurde durch die Einführung von Brustspulen z.T. behoben. Anfangs verwendete man eine Ein-Brust-Spule, später Doppelspulen (Kaiser 1983). Die Methode blieb jedoch ohne klinische Bedeutung.

Erst durch die Einführung von Kontrastmittel in die MRM (Kaiser et al. 1986) konnte die Methode entscheidend verbessert werden, da sich Fibroadenome und Karzinome durch starke Kontrastmittelanreicherungen auszeichneten. Es wurde gezeigt, dass sogar mammographisch und sonographisch okkulte Läsionen dargestellt werden konnten (Orel et al. 1995, Harms et al. 1993) Desweiteren erfolgten die Einführung schneller Gradientechosequenzen (Flash u.a.) (Heywang et al. 1989, Hylton et al. 1993) und Multischicht-Meßsequenzen (Kaiser et al 1990), wodurch die dynamische Untersuchung der kompletten Brust möglich wurde. Unter einer dynamischen Untersuchung versteht man die Beobachtung des Verlaufes von Kontrastmittelanreicherungen, wobei über einen bestimmten Zeitraum nach KM-Applikation wiederholte Aufnahmen beider Brüste erfolgen.

In den letzten 10 Jahren wurden u.a. verbesserte Messprotokolle vorgeschlagen, leistungsfähigere MR-Geräte mit höheren Schicht und In-Schicht-Auflösungen eingesetzt, Brustspulen verbessert, verschiedene Kontrastmitteldosen und Kontrastmittel eingesetzt und an MR-gesteuerten Biopsie-Geräten gearbeitet. Trotz der bereits Ende der Achtziger Jahre erfolgten Einführung in die klinische Diagnostik befindet sich die MRM noch immer in einer fortlaufenden Entwicklung.

Die MRM zeigte in vielen verschiedenen Studien sehr gute Sensitivitäten, jedoch geringere Spezifitäten (siehe Tabelle 20). Die meisten Studien wurden mit Kollektiven aus symptomatischen Patientinnen durchgeführt, bei denen Klinik, Mammographie und Sonographie keine definitive Aussage ermöglichten. Die MRM lässt sich nicht auf eine Screening-Population anwenden, da in einer solchen mit einer noch schlechteren Spezifität zu rechnen ist, als in einer Population aus symptomatischen Patientinnen (Kessler et al. 1997). Dadurch (und durch die niedrige Prävalenz des Mammakarzinoms in einer Screening-Bevölkerung) ergäben sich wesentlich schlechtere positiv prädiktive Werte für Karzinome und eine noch größere Anzahl von falsch-positiven Befunden als bei der Mammographie als Sreeningmethode.

Dennoch gibt es Hinweise darauf, dass die MRM beim klinisch und mammographisch unklaren Befund, also bei einer vorselektierten Population, hilfreich ist (Sardanelli et al. 1998). Zum einen kann sie aufgrund ihrer höheren Sensitivität von nahezu 100% Karzinome darstellen, die durch die Mammographie nicht dargestellt werden können (z.B. nur palpatorisch auffällige Karzinome). Zum anderen vermuten verschiedene Autoren, dass sie in diesem Kollektiv die Zahl der Biopsien reduzieren könnte, da sie über hohe negativ-prädiktive Werte verfügt (Turkat et al. 1994, Orel et al. 2001, Lee et al. 1999, Ikeda et al. 2000). Die Problematik hierbei besteht darin, dass von einem additiven Verfahren, das in dieser Situation angewendet wird, eine hohe Spezifität zu fordern ist. Die MRM ist jedoch eine hochsensitive Methode mit mäßiger Spezifität, wobei die Angaben zur Spezifität in der Literatur stark schwanken. Daraus ergibt sich die Frage, ob die Zahl der durch die MRM zusätzlich detektierten Karzinome die durch die MRM hervorgerufenen falsch-positiven Befunde rechtfertigen kann. Darüber hinaus konkurriert die MRM bezüglich der Indikation des mammographisch und sonographisch unklaren Befundes mit der Stanzbiopsie, die die MRM in diesem Bereich weitgehend verdrängte. Die Stanzbiopsie stellt ein kostengünstiges, hoch verlässliches jedoch invasives Verfahren dar.

Gesicherte Indikationen der MRM sind nach IKEDA et al. (2000) der Einsatz der MRM

- als Screening-Methode bei Hoch-Risiko-Patientinnen (u.a. familiäre bzw. genetische Prädisposition wie BRCA1- und 2-Trägerinnen), insbesondere bei jungen Frauen mit strahlendichten Brüsten;
- zur präoperativen Beurteilung der Multizentrität bzw. zum Staging eines Karzinoms;
- zur Rezidiverkennung bzw. zur Differenzierung zwischen Narbe und Karzinom;
- zur Primärherdsuche bei axillären LK-Metastasen unklaren Ursprungs bei negativen Befunden der konventionellen diagnostischen Verfahren;
- Beurteilung des Ansprechverhaltens auf neoadjuvante Chemotherapie.

Trotz der hohen Sensitivität der MRM gibt es dennoch Läsionen, die diagnostische Probleme bereiten.
Das duktale Carcinoma in situ (DCIS) bleibt MR-mammographisch bisweilen unentdeckt auf Grund fehlender bis geringer Vaskularisierung. In 30 bis 50% der Fälle zeigt das DCIS keine Kontrastmittelanreicherung (Bick 2000, Gilles et al. 1995, Fischer et al. 1996, Sittek et al. 1997). Außerdem können mit der MRM keine Mikrokalzifikationen dargestellt werden, welche mammographisch bei zwei Dritteln der DCIS nachweisbar sind (Fischer et al. 1996).
Darüber hinaus gibt es Berichte über MR-mammographisch okkulte invasiv-lobuläre und invasiv-duktale Karzinome (Boetes et al. 1997, Gilles et al. 1994, Mussurakis et al. 1995, Harms 1996).

Die nur mäßige Spezifität der MRM ist darauf zurückzuführen, dass manche benigne Läsionen malignitätstypische Charakteristika zeigen:
Insbesondere junge Fibroadenome sind oft gut vaskularisiert und zeigen karzinomähnliche starke Kontrastmittelanreicherungen (Brinck et al. 1997, Hochmann et al. 1994). Diffus und inhomogen anreichernde Mastopathien können Herdbefunde vortäuschen (Rieber et al. 1999). Desweiteren treten bei der MRM häufig sogenannte UBOs (unidentyfied bright objects) auf. Es handelt sich dabei um fokale Kontrastmittelanreicherungen, die kein histologisches Korrelat haben, und stellen einen Normalbefund des prämenopausalen Drüsenparenchyms dar (Kuhl et al. 1995).

5 Patientinnen und Methoden

5.1 Studiendesign und Studienziel

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, Sensitivität, Spezifität, negativen und positiven Vorhersagewert der MRM-Untersuchungen unter Zuhilfenahme des Bildnachverarbeitungsprogramms MT-Dyna® der Firma MeVis-Technology (Bremen) zu bestimmen. Zwar ist das Programm an mehreren deutschen Zentren im Einsatz, eine Studie zur diagnostischen Leistungsfähigkeit der MRM unter Verwendung dieses Programms liegt bisher jedoch nicht vor.

Es wurden dynamische MRM-Bilder von 59 Patientinnen (mit 68 histologisch gesicherten Läsionen) retrospektiv unter Verwendung des Programms MT-Dyna® ausgewertet. Die Beurteilung wurde von einem Nicht-Radiologen (Doktoranden) durchgeführt. Sie erfolgte ohne Kenntnis des histologischen Befundes und des Resultats einer vorausgegangenen Befundung der MRM-Bilder durch einen Radiologen.

Während der Studie sollten Vorteile und Nachteile des Programms MT-Dyna® aufgedeckt werden und über Erfahrungen mit diesem Programm berichtet werden.

Desweiteren kamen drei Entscheidungshilfen, sogenannte Scores, zum Einsatz (siehe 5.3c).

Die MRM-Ergebnisse wurden in Zusammenarbeit mit dem medizinischen Zentrum für Pathologie mit den Resultaten der histologischen Untersuchungen verglichen (Goldstandard).

Darüber hinaus wurden im Anschluss an die vorliegende Studie die ursprünglichen MRM-Befunde der Abteilung für Strahlendiagnostik eingesehen und mit in der Studie erhobenen Befunden verglichen.

5.2 Patientinnen

Bei der hier vorliegenden retrospektiven Studie wurde auf das in der Abteilung für Strahlendiagnostik gesammelte MRM-Bildmaterial des Zeitraums vom 04.01.95 bis zum 13.10.97 zurückgegriffen.

Die Patientinnen waren gemäß den Einschlusskriterien und nach Aufklärung (Anlage 2) und schriftlichem Einverständnis (Anlage 1) nicht randomisiert in die Studie aufgenommen worden.

Einschlusskriterien waren der nach Anamnese und klinischer, sonographischer und mammographischer Untersuchung diagnostizierte Mammatumor unklarer Dignität sowie der vorbestehende Termin einer Probeexzision (PE), einer Tumorexstirpation (TE) oder eines Ablatio.

Ausschlusskriterien waren die Ablehnung der weiteren artdiagnostischen Abklärung (PE, TE, Ablatio) und eine positive oder suspekte Metallanamnese.

Die ursprüngliche MRM-Untersuchung der Abteilung für Strahlendiagnostik erfolgte unter Kenntnis des klinischen, sonographischen und mammographischen Befundes.
Die in der vorliegenden Studie wiederholte Beurteilung der MRM-Bilder unter Verwendung des Programms MT-Dyna® erfolgte ohne Kenntnis dieser Angaben zu den Patientinnen und ohne Kenntnis des bei der ursprünglichen MRM-Untersuchung erhobenen Befundes.

5.3 Untersuchungsmethode

5.3.1 MRM-Untersuchung

Bei allen Patientinnen wurde ein 1,0 MAGNETOM Impact (Fa. Siemens) mit einer Mamma-Doppelspule verwendet. Die Untersuchung erfolgte in Bauchlage mit nach vorne ausgestreckten Armen, wobei die Brüste in zwei entsprechend geformten Plastikschalen hingen, welche von der Mammaempfangsspule umgeben waren

(Abbildung 2). Die Kontrastmittelgabe erfolgte, um Bewegungen zu vermeiden, über einen zwei Meter langen Schlauch in die Cubitalvene.

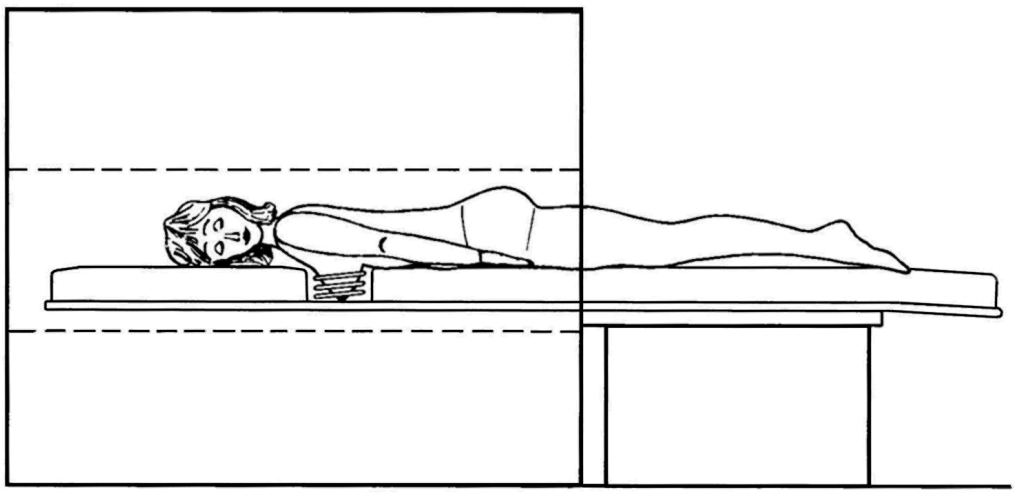


Abbildung 2 Patientin im Magnetom (nach Kaiser 1993)

Zwei Messprotokolle kamen bei den MRM-Untersuchungen zum Einsatz:

Tabelle 1 Untersuchungsprotokoll, das bei 47 Patientinnen angewendet wurde

Sequenz	TR/TE/FA	Schichtdicke (mm)	Orientierung	Schichten/ Bilder
TSE	3800/90	4-6	Transversal	19/19
FLASH 2D fs	441/6/30	8	Transversal	15/15
KM-i.v.-Injektion 0,1 mmol/kg Gd-DTPA				
FLASH 2D	210/6/80	4-8*	Transversal	15/105

* 6mm bei 31 Patientinnen; 7mm bei zehn Patientinnen; 8mm bei sechs Patientinnen.

Tabelle 2 Untersuchungsprotokoll, das bei 12 Patientinnen angewendet wurde

Sequenz	TR/TE/FA	Schichtdicke (mm)	Orientierung	Schichten/ Bilder
TSE	3500/90	5	Transversal	19/19
FLASH 2D fs	461/6/30	5	Transversal	19/19
KM-i.v.-Injektion 0,1 mmol/kg Gd-DTPA				
FLASH 3D	14/7/25	4	Transversal	32/224

In beiden Fällen gingen den dynamischen Serien jeweils eine schnelle TSE-Sequenz und eine fettsupprimierte FLASH 2D- Sequenz voraus.

Bei 47 Patientinnen erfolgten die dynamischen Serien in der 2D-Technik (**Tabelle 1**);
Es lag ein FOV (Field of view) von 320 mm x 320 mm vor bei einer Matrix von 256 x 256. Die Akquisitionszeit lag bei 54 bis 56 Sekunden.

Bei 12 Patientinnen wurde die 3D-Technik angewandt (**Tabelle 2**). Auch hier betrug das FOV 320 mm x 320 mm, allerdings bei einer Matrix von 128 x 256. Die Akquisitionszeit betrug 58 Sekunden.

Die Aufnahmen der dynamischen Serien erfolgten an einem Zeitpunkt vor und an sechs Zeitpunkten nach intravenöser Kontrastmittelgabe (unmittelbar nach KM, nach der 1., 2., 3., 5. und 7. Minute).

Bei der Auswertung durch die Testperson wurden **nur die dynamischen Serien** der jeweiligen MRM-Untersuchungen auf einen mit MT-Dyna® ausgestatteten Computer kopiert und befundet.

5.3.2 Bildnachverarbeitungsprogramm MT-DynaÒ

Während die Befundung der Radiologen an einer konventionellen Konsole erfolgt war, wurden die Bilder für die vorliegende Studie auf einen Unix-basierten Silicon Graphics PC (Indigo 2; Silicon Graphics, Mountain View, Kalifornien) übertragen. Es wurden nur die dynamischen Serien kopiert und beurteilt. Der Computer war mit der Bildnachverarbeitungssoftware MT-Dyna® (Fa. MeVis-Technology, Bremen) ausgestattet, deren klinische Einsetzbarkeit in dieser Studie überprüft werden sollte. Dieses Programm verfügt über eine Vielzahl von Funktionen, von denen im folgenden die wichtigsten bzw. die in der Studie verwendeten dargestellt werden:

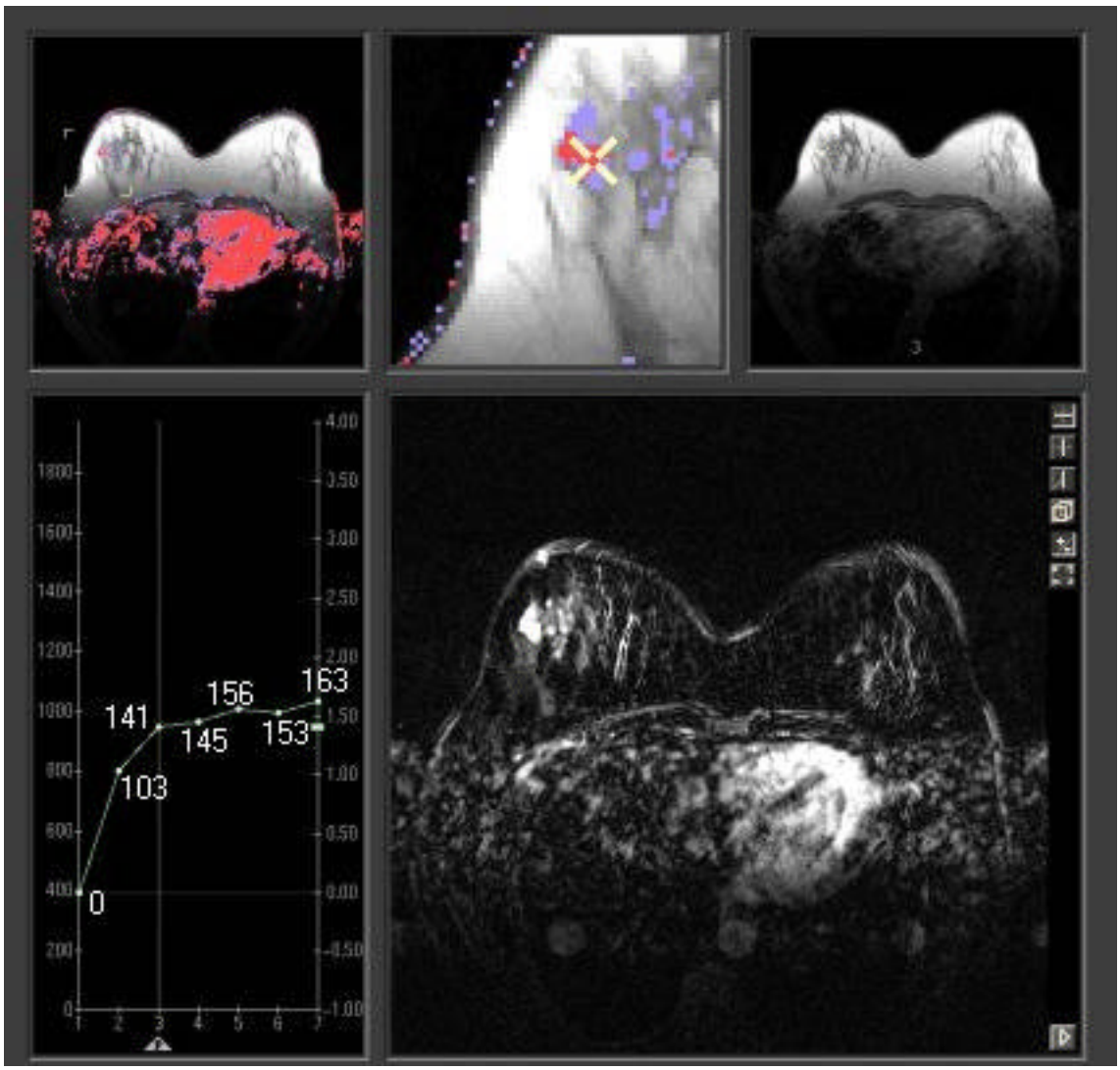


Abbildung 3 Bildnachverarbeitungsprogramm MT-Dyna® der Firma MeVis-Technology (Bremen)

Wie in Abbildung 3 zu sehen ist, besteht die Diagnostikoberfläche des Programms aus fünf Fenstern: Ein großes sowie drei kleinere Fenster, in denen die MRM-Bilder in verschiedenen Arten dargestellt werden können; ein mittelgroßes Fenster, in dem der Kurvenverlauf der Kontrastmittelanreicherung in der ROI (region of interest) dargestellt wird.

Es besteht die Möglichkeit, die Bilder der sieben Zeitpunkte einer Schicht im großen Fenster filmartig abspielen zu lassen. Dabei lässt sich die Abspielgeschwindigkeit und die zeitliche Richtung des Abspielens verändern. Durch diese Cine-Darstellung der Bilder lassen sich Kontrastmittelanreicherungen besonders leicht detektieren. Desweiteren besteht hierbei die Möglichkeit, mit der Maus an beliebiger Stelle eine ROI zu setzen, wobei der zeitliche Kurvenverlauf der Signalintensität an der entsprechenden Stelle im linken, unteren Fenster zu sehen ist. Zudem kann die dargestellte Schicht jederzeit mit Hilfe der Pfeiltasten auf der Tastatur gewechselt werden. Der Untersucher kann auf diese Weise innerhalb weniger Sekunden das gesamte untersuchte Volumen nach anreichernden Läsionen absuchen.

In den kleineren Fenstern können verschiedene Vergrößerungen, farblich kodierte Bilder und Subtraktionsbilder der gleichen Schicht wie im großen Fenster angezeigt werden. Eine weitere Einstellungsoption ermöglicht es, dass diese Bilder beim Wechseln der Schicht im großen Fenster automatisch aktualisiert werden.
Bei den Subtraktionsbildern kann eingestellt werden, welche Zeitpunkte voneinander subtrahiert werden sollen. Die Subtraktionsbilder können auch im großen Fenster betrachtet werden.
Bei den farblich codierten Bildern werden die Differenzen der Signalintensitäten der einzelnen Volumenelemente (Voxel) farblich dargestellt. So können zum Beispiel die innerhalb der ersten Minute über 100% anreichernden Voxel rot markiert werden (Die Werte dienen nur als Beispiel und können verändert werden). Man kann auch den weiteren Kurvenverlauf der Signalintensitäten der einzelnen Voxel in einem farblich kodierten Bild darstellen. Ein Beispiel hierfür ist die folgende Einstellung: Alle Voxel, die in der ersten Minute über 100% anreichern werden in Farbtönen der Farbe rot

dargestellt. Die Voxel, die im weiteren Verlauf einen Abfall der Signalintensität um mehr als 10% zeigen, werden dunkelrot dargestellt; die Voxel, die einen weiteren Anstieg der Signalintensität um mehr als 10% zeigen, werden hellrot dargestellt. Auf diese Weise lassen sich die Voxel mit malignitätstypischen Kurvenverläufen leicht detektieren. Durch Verstellen der Schwellenwerte für die farbliche Kodierung, kann die Zahl der Voxel einer Läsion, die für die Plazierung der ROI geeignet sind, beliebig vermindert werden.

Eine weitere Funktion des Programms MT-Dyna® ist die 3D-Funktion. Hierbei errechet das Programm ein virtuelles dreidimensionales Bild aus Subtraktionsbildern der einzelnen Schichten. Auch hier kann eingestellt werden, aus welchen Zeitpunktaufnahmen die Subtraktionsbilder erstellt werden sollen. Das virtuelle Bild kann entlang einer horizontal verlaufenden Achse gedreht werden.

Das Programm errechnet aus den in einer bestimmten Ebene vorliegenden Schichtbildern auch die beiden anderen Ebenen und stellt diese auf Wunsch in dem großen Fenster dar.

In den Fenster links unten wird der Kurvenverlauf an der ausgewählten ROI dargestellt. Der Untersucher kann hierbei u.a. zwischen der Darstellung von absoluten Signalintensitäten oder der relativen Signalintensitäten in bezug auf den ersten Zeitpunkt wählen.

5.3.3 Magnetresonanztomographische Auswertkriterien, Scores

Die Testperson traf bei der Befundung jeweils eine Entscheidung zwischen benigne und maligne.
Zunächst wurden die Läsionen anhand der Kontrastmittelanreicherung lokalisiert. Hierzu wurden alle Schichten unter Anwendung der im vorigen Kapitel beschriebenen Cine-Funktion betrachtet, wobei die anreichernden Läsionen durch Setzen von ROIs überprüft wurden. Anschließend wurden die Subtraktionsbilder (Zeitpunkte „vor

Kontrastmittelgabe“ und „eine Minute nach Kontrastmittelgabe“) jeder Schicht betrachtet.

Bei der Beurteilung der einzelnen Läsionen wurde zunächst die ROI mit dem am ehesten für Malignität sprechenden Kurvenverlauf gesucht. Dies erfolgte durch Umsetzen der ROI und durch Verwendung der im vorigen Abschnitt beschriebenen Farbkodierung. Als Malignitätskriterien galten hierbei die relative initiale Signalzunahme von über 100% in den ersten drei Minuten und ein postinitialer Verlauf der das Washout-Kriterium oder zumindest das Plateau-Kriterium erfüllte. Bei Läsionen die einen initialen Signalanstieg von weniger als 100% zeigten, wurde im postinitialen Verlauf ebenfalls nach Wash-out und Plateau-Kriterien gesucht.
Der postinitiale Verlauf bezieht sich auf den weiteren Verlauf der Signalintensität nach dem in den ersten drei Minuten erreichten Spitzenwert (Peak). Ein Abfall von mehr als 10% im weiteren Verlauf bis zur 7. Minute charakterisiert ein Wash-out. Fällt die Signalintensität nicht mehr als 10% ab und steigt sie auch nicht mehr als 10% an, so spricht man von einem Plateau (Fischer 2000).

Zeigte die Morphologie der Läsion malignitätstypische Merkmale wie ringförmige KM-Anreicherung (Ring-Enhancement), Tumorausläufer, zentripetale Kontrastmittelanreicherung, so unterstützte dies die Diagnose von Malignität. Demgegenüber wurden eindeutig glatte Begrenzung und interne Septierungen als Zeichen für Benignität gewertet, insbesondere wenn die Konstellation der kinetischen und morphologischen Kriterien den Verdacht auf ein Fibroadenom lenkten.

Zusätzlich zu dieser Befundung aller Läsionen erfolgte bei den fokalen Läsionen die Anwendung dreier Scores, die in der Literatur beschrieben werden. Ein Score ist eine Sammlung und Kategorisierung von diagnostischen Merkmalen einer Läsion. Die Anwendung eines Scores auf eine Läsion erfolgt, indem einzelne diagnostische Kriterien der Läsion der Reihe nach betrachtet werden; für jedes diagnostische Kriterium wird aus einer Liste das am ehesten auf die Läsion zutreffende Charakteristikum ausgewählt. Ein Beispiel ist das diagnostische Kriterium „Form“ des Fischer-Scores, für das der Läsion die einzelnen Charakteristika „rund“, „oval“,

„linear“, „polygonal“, „dendritisch“, „sternförmig“, „polyzyklisch“ zugeordnet werden können. Der Name Score ist darauf zurückzuführen, dass den einzelnen Charakteristika Punktwerte zugeordnet sind. Am Ende der Beurteilung einer Läsion liegt eine Sammlung von Charakteristika und den ihnen zugeordneten Punktwerten vor. Die Punktwerte werden addiert, und man erhält für die betrachtete Läsion somit einen Gesamtpunktwert. In einer zum Score gehörenden Tabelle kann die Bedeutung des Scorewertes abgelesen werden: So gab es z.B. bei dem in unserer Studie verwendeten Score nach Fischer drei verschiedene Punktwertbereiche: Die Punktwerte null bis zwei kennzeichnen den Bereich „benigne“; die Punktwerte vier bis acht stehen für maligne Läsionen. Der Punktwert drei bedeutet „unklare Dignität“.

Scores wurden nur für *fokale* Läsionen entwickelt. Diffuse Mehranreicherungen können nicht durch die hier verwendeten Scores beurteilt werden. Aus diesem Grund werden in dieser Studie Scorewerte nur für fokale Läsionen erhoben.

Außer den Scores wurde auch der von KAISER et al. beschriebene Schwellenwert von 90% für initiale Kontrastmittelanreicherungsverhalten überprüft.

Fischer-Score (1999)

	Diagnostisches Kriterium	Charakteristikum	Punktwert
1	Form	rund	0
		oval	0
		polygonal	0
		linear	0
		dendritisch	1
		sternförmig	1
2	Begrenzung	scharf	0
		unscharf	1
3	Anreicherungsmuster	homogen	0
		inhomogen	1
		septiert	0
		randständig	2
4	Initialer Signalanstieg	< 50%	0
	(1.-3. Minute)	50 – 100%	1
		> 100%	2
5	Postinitialer Verlauf	kontinuierlich	0
		Plateau	1
		„wash-out“	2

Auswertung:

Punktwert	Beurteilung
0-2	benigne
3	unklar
>4	maligne

High Sensitivity Score nach Orel (1999)

	Diagnostisches Kriterium	Charakteristikum	Punktwert
1	Form und Begrenzung	lobuliert, gut abgegrenzt	0
		schlecht abgegrenzt	5
		Spiculi, fokale Ausläufer	10
2	Anreicherungsmuster	zenrifugal/ keine Anreicherung	0
		homogen/ minimal	0
		heterogen	3
		Ringförmig	5
3	Max. Kontrastmittelanreicherg.		
		<40%	0
		40-60%	2
		>60%	4
4	Max. Intensitäts-Zeit-Rate	< 25%	0
		25-49%	4
		>50%	8
5	Kontrastmittel Auswaschen	benigne	0
		verdächtig	4
		maligne	8

Auswertung

Score-Wert:	Beurteilung:
0-13	Malignität unwahrscheinlich
14-21	unklare Dignität
22-35	hohe Wahrscheinlichkeit für Malignität

High Specificity Score nach Orel (1999)

	Diagnostisches Kriterium	Charakteristikum	Punktwert
1	Form und Begrenzung	lobuliert, gut abgegrenzt	0
		schlecht abgegrenzt	5
		Spiculi, fokale Ausläufer	10
2	Anreicherungsmuster	zenrifugal/ keine Anreicherg.	0
		homogen/ minimal	0
		heterogen	3
		Ringförmig	5
3	Max. Kontrastmittelanreicherg.	<40%	0
		40-60%	4
		>60%	8
4	Max. Intensität-Zeit-Rate	< 25%	0
		25-49%	4
		>50%	8
5	Kontrastmittel Auswaschen	benigne	0
		verdächtig	4
		maligne	8
6	initiale Anreicherung (1.Minute)	< 70%	0
		70 –100 %	5
		>100%	10

Auswertung

Score-Wert:	Beurteilung:
0-19	Malignität unwahrscheinlich
20-31	unklare Dignität
32-46	hohe Wahrscheinlichkeit für Malignität

5.4 Statistische Auswertung

Datengewinnung

Die Befundung der MRM-Bilder durch die Testperson mit dem Programm MT-Dyna® erfolgte ohne Kenntnis der Anamnese, der Befunde von Sonographie, Mammographie, MR-Mammographie und des histologischen Befundes.

Während der Begutachtung der MRM-Bilder durch die Testperson wurden die erhobenen Befunde für jede Patientin in einem Dokumentationsbogen festgehalten (siehe Anlage 3). Für die untersuchten Läsionen wurden hier die einzelnen von den Scores vorgeschlagenen Charakteristika und die sich daraus ergebenden Score-Werte eingetragen. Am Ende des Bogens befindet sich ein Feld für die endgültige Diagnose durch die Testperson.

Datenauswertung

Nach Beendigung der Studie wurden die in den Dokumentationsbögen gesammelten Daten in eine Datenbank eingegeben, und der Betreuerin der Arbeit übergeben.
Anschließend wurden die histologischen Diagnosen sowie die durch die Radiologen gestellten Diagnosen in die Datenbank eingetragen. Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe von Excel® auf einem IBM-kompatiblen PC.

Statistische Datenanalyse

Folgende Größen wurden bestimmt:

1. Sensitvität, Spezifität, positiv-prädiktiver Wert, negativ-prädiktiver Wert und Effizienz der Befundung durch die Testperson unter Verwendung des Programms MT-Dyna®.

2. Sensitvität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert und Effizienz der Befundung durch den Radiologen.

3. Sensitvität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert und Effizienz der drei Scores.

4. Sensitvität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert und Effizienz der einzelnen diagnostischen Kriterien.

Für die Werte wurde jeweils das 95% - Konfidenzintervall angegeben. Hierbei wurde von einer Normalverteilung ausgegangen.

Unter der *Sensitivität* eines Tests versteht man die Wahrscheinlichkeit, mit der der Test bei Vorliegen der Erkrankung positiv ausfällt (Richtig-positive / Erkrankte im Kollektiv). Die Sensitivität ist Prävalenz-unabhängig.

Unter der *Spezifität* eines Tests versteht man die Wahrscheinlichkeit, mit der der Test bei Abwesenheit der Erkrankung negativ ausfällt (richtig negative / Gesunde im Kollektiv). Die Spezifität ist Prävalenz-unabhängig.

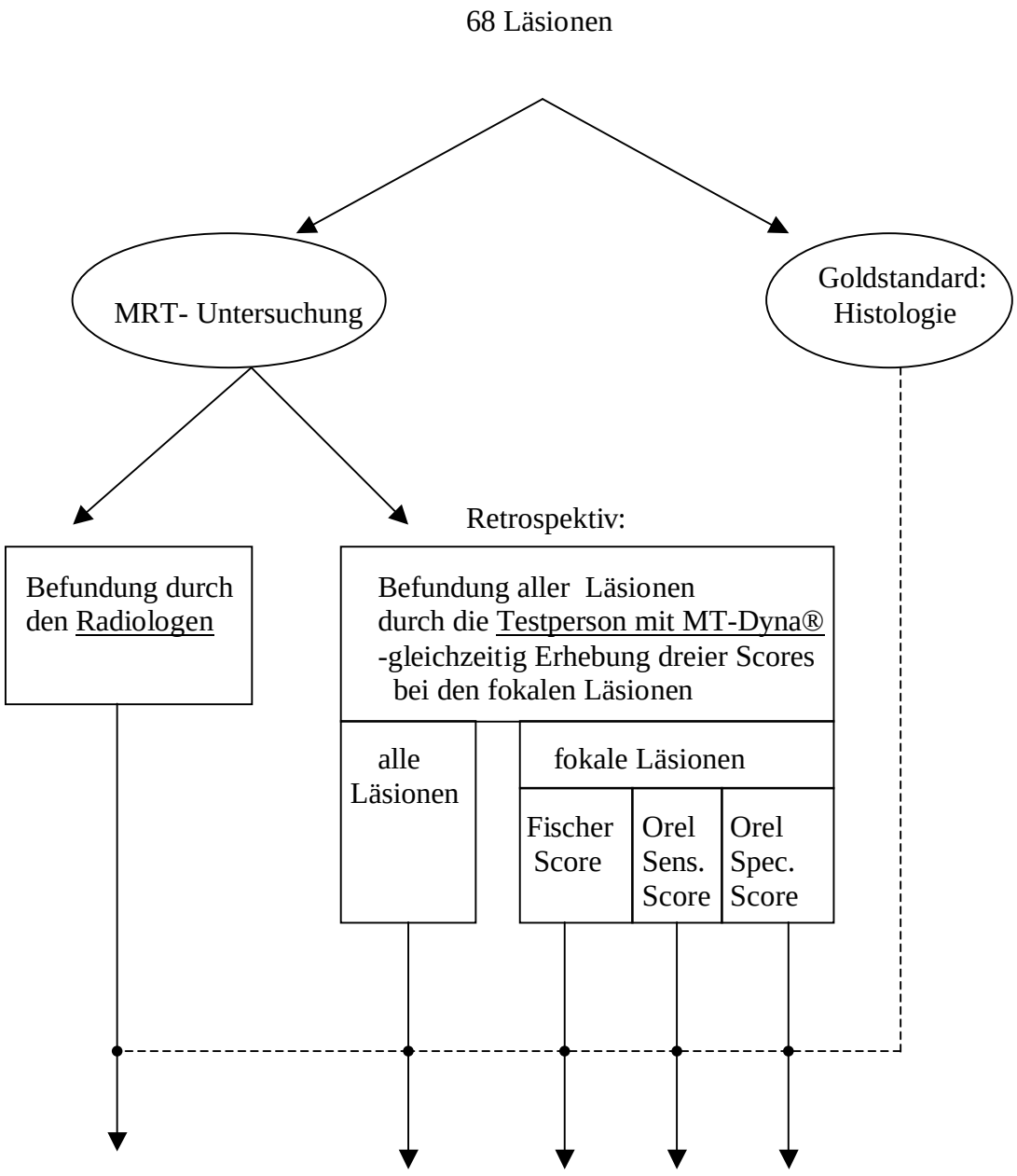
Der *positiv-prädiktive Wert* eines Symptoms sagt aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Krankheit vorliegt, wenn der Test positiv ist (Richtig-positive / Anzahl der positiven Testresultate). Der positiv-prädiktive Wert ist Prävalenz-abhängig.

Der *negativ-prädiktive Wert* eines Symptoms sagt aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Krankheit nicht vorliegt, wenn der Test negativ ist (Richtig-negative/ Anzahl der negativen Testresultate). Der negativ-prädiktive Wert ist Prävalenz-abhängig.

Die *Effizienz* ist die Rate der richtigen Entscheidungen ((Richtig-positive + Richtig-negative)/ Anzahl der Testanwendungen).

Ein *95%-Konfidenzintervall* gibt einen Bereich um einen Schätzwert an, in mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit der tatsächliche Wert liegt.

5.5 Schematische Darstellung des Studiendesigns



Ziel: Jeweils Sensitivität, Spezifität, positiv- und negativ-prädiktive Werte, Effizienz bestimmen.

6 Ergebnisse

6.1 Patientinnencharakteristika

Insgesamt wurden die MRM-Bilder von 59 Patientinnen durch die Testperson mit dem Programm MT-Dyna® retrospektiv ausgewertet. Die Patientinnen waren zwischen 28 und 80 Jahren alt; das Durchschnittsalter betrug 50,4 Jahre.

Die Patientinnen hatten in dem Zeitraum zwischen dem 04.01.95 und dem 13.10.97 in der Abteilung für Strahlendiagnostik der Philipps-Universität Marburg eine MR-Mammographie erhalten. In der Folgezeit war eine histologische Abklärung in Form einer Biopsie, einer Probeexzision oder eines Ablatios unternommen worden.

Bei den 59 Patientinnen lagen histologische Ergebnisse von 68 Läsionen vor (Tabelle 3).

6.2 Histologie

Tabelle 3 Ergebnisse der histologischen Abklärung

59 Patientinnen	
68 histologisch abgeklärte Läsionen	
26 maligne Läsionen	42 benigne Läsionen
20 invasiv-duktale Karzinome 2 invasiv-lobuläre Karzinome 1 tubuläres Karzinom 2 intraduktale Karzinome 1 Carcinoma dissolutum	27 Mastopathien 6 Fibroadenome 3 Mastitiden 1 Hämangiom 2 Fettgewebsnekrosen 1 fibrosiertes Mammagewebe 1 Kapselfibrose 1 tumorfreies Mammagewebe

Histologisch wurden unter den 68 Läsionen 42 benigne und 26 maligne Läsionen diagnostiziert. Bei neun Patientinnen erfolgte die histologische Abklärung bilateral.

Den 26 malignen Läsionen lagen 20 invasiv-duktale, zwei invasiv-lobuläre, zwei intraduktale, ein tubuläres Karzinom und ein Carcinoma dissolutum zu Grunde.

In einem Fall traten Malignome bilateral auf: Bei einer 80-jährigen Patientin wurde beidseitg ein invasiv-duktales Karzinom diagnostiziert.

Eine Patientin wies auf der einen Seite einen bösartigen Befund auf, auf der Gegenseite einen gutartigen.

13 Patientinnen waren bereits zuvor auf Grund eines Mammakarzinoms operiert worden, bei fünf von diesen Patientinnen wurden histologisch Rezidive diagnostiziert:

Bei zwei Patientinnen traten Rezidive drei bzw. sechs Jahre nach Teilextirpation auf (Nr. 17, 58). Eine Patientin entwickelte zwei Jahre nach brusterhaltender Therapie und Bestrahlung ein Rezidiv (Nr. 36). Bei einer Patientin tauchte das Rezidiv drei Jahre nach kompletter Mastektomie und Prothesenimplantation an der gleichen Brust auf (Nr. 25). Bei einer weiteren Patientin wurde bei Zustand nach Ablatio mammae rechts histologisch Lymphangiosis carcinomatosa auf der Gegenseite diagnostiziert (Nr.18).

Die drei jüngsten Patientinnen mit malignen histologischen Befunden waren 28, 30 und 33 Jahre alt, die älteste Patientin 80 Jahre.

Die 42 benignen Läsionen handelte es sich in 27 Fällen um eine Mastopathie, in sechs Fällen um Fibroadenome, in zwei Fällen um eine chronische und einem Fall um eine akuten Mastitis. Bei einer Patientin lag ein Hämangiom vor. In einem Fall ergab die histologische Abklärung fibrosiertes Mammagewebe, bei einer weiteren Patientin lag eine Kapselfibrose vor. In zwei Fällen lagen Fettgewebsnekrosen vor. Eine Biopsie ergab tumorfreies, atrophisches Mammagewebe.

Sieben Patientinnen mit gutartigen Läsionen erfuhren an beiden Brüsten invasive Eingriffe zur histologischen Abklärung.

Bei den oben angeführten Häufigkeiten ist zu beachten, dass die Ergebnisse der histologischen Abklärung in einigen Fällen eine Mischung aus verschiedenen Krankheitsbildern der weiblichen Brustdrüse ergaben. Bei derartigen Befunden wurde in der Auswertung nur der jeweils maligne Befund berücksichtigt.

Tabelle 4 Patientinnencharakteristika

Nr.:	Alter:	HIST. DIAGNOSE:	MR-Diagnose Testperson	MR-Diagnose Radiologe	Fischer -Score		Orel-High-Sensitivity-Score		Orel-High-Specificity-Score	
					Wert	entspricht	Wert	entspricht	Wert	entspricht
1	34	invasiv-duktales Karzinom	multizentrisches Karzinom	multifokales Karzinom	8	maligne	32	maligne	43	maligne
2	65	invasiv-duktales Karzinom	Karzinom	Karzinom	5	maligne	22	maligne	33	maligne
3	36	invasiv-duktales Karzinom	multifokales Karzinom	bifokales Karzinom	6	maligne	26	maligne	37	maligne
4	57	invasiv-duktales Karzinom	Karzinom	Karzinom	6	maligne	27	maligne	38	maligne
5	43	Mastopathie (links) bandförmig fibrosiertes Mammagewebe (rechts)	Mastopathie Mastopathie	Mastopathie malignomverdächtig	0 3	benigne unklar	12 16	benigne unklar	18 27	benigne unklar
6	56	Mastopathie	keine Malignität	Fibroadenome und Mastopathie	5	maligne	22	maligne	23	unklar
7	38	invasiv-duktales Karzinom	multifokales Karzinom	multifokales Karzinom	5	maligne	20	unklar	31	unklar
8	71	Mastopathie	Narbe	Narbe	2	benigne	10	benigne	11	benigne
9	63	Mastopathie	Narbe	Narbe						
10	65	invasiv-duktales Karzinom	Karzinom mit Satelittenherden	multifokales Karzinom	5	maligne	17	unklar	28	unklar
11	44	Mastopathie	Karzinom	malignomverdächtig	6	maligne	30	maligne	41	maligne
12	53	Mastopathie	keine Malignität	keine Malignität						
13	47	invasiv-lobuläres Karzinom	Karzinom-Rezidiv	malignomverdächtig	4	maligne	22	maligne	33	maligne
14	55	Mastopathie	Mastopathie °I	Mastopathie						
15	55	invasiv-lobuläres Karzinom	Karzinom	Karzinom	7	maligne	35	maligne	41	maligne
16	54	Mastopathie	Karzinom	Mastopathie	4	maligne	22	maligne	33	maligne
17	53	invasiv-duktales Karzinom	multifokales Karzinom	multifokales Karzinom	4	maligne	19	unklar	30	unklar
18	54	Carcinoma dissolutum	Mastopathie	Mastopathie	1	benigne	9	benigne	10	benigne
19	46	Mastopathie	Fibroadenom	Fibroadenom	2	benigne	12	benigne	23	unklar
20	33	Mastopathie	Mastopathie	Mastopathie	3	unklar	12	benigne	18	benigne

Tabelle 4 Patientinnencharakteristika (Fortsetzung)

Nr.:	Alter:	HIST. DIAGNOSE:	MR-Diagnose Testperson	MR-Diagnose Radiologe	Fischer -Score		Orel-High-Sensitivity-Score		Orel-High-Specificity-Score	
					Wert	entspricht	Wert	entspricht	Wert	entspricht
21	40	Mastopathie	Mastopathie	keine Malignität	3	unklar	12	benigne	13	benigne
22	45	Fibroadenom	Karzinom	Fibroadenom	5	maligne	16	unklar	27	unklar
23	51	kapilläres Hämangiom (links); Fibroadenom (rechts)	Mastopathie Mastopathie	keine Malignität keine Malignität	1 0	benigne benigne	4 2	benigne benigne	5 3	benigne benigne
24	64	Kapselfibrose	kein Rezidiv	keine Malignität						
25	48	Rezidivzellen eines invasiv-duktalen Karzinoms	Mastopathie	keine Malignität						
26	30	Mastitis	Karzinom	Karzinom	7	maligne	32	maligne	43	maligne
27	45	Mastopathie	Mastopathie	keine Malignität	4	maligne	16	unklar	17	benigne
28	46	invasiv-duktales Karzinom	Karzinom	Karzinom	2	benigne	16	unklar	22	unklar
29	70	invasiv-duktales Karzinom	Karzinom	Karzinom	8	maligne	27	maligne	38	maligne
30	50	invasiv-duktales Karzinom	multizentrisches Karzinom	Karzinom	7	maligne	26	maligne	37	maligne
31	44	Mastopathie (links) Mastopathie (rechts)	Mastopathie Mastopathie	Mastopathie Karzinom	4 3	maligne unklar	12 19	benigne unklar	23 25	unklar unklar
32	80	invasiv-duktales Karzinom invasiv-duktales Karzinom	multizentrisches Karzinom multizentrisches Karzinom	Karzinom Karzinom	6 7	maligne maligne	30 32	maligne maligne	41 43	maligne maligne
33	39	invasiv-duktales Karzinom	Karzinom	Karzinom	7	maligne	32	maligne	43	maligne
34	62	Tumorfreies, atrophisches Mammagewebe	keine Malignität	Fibroadenom						
35	61	Mastopathie	Karzinom	Karzinom	4	maligne	15	unklar	21	unklar
36	42	invasiv -duktales Karzinom	Karzinom	malignomverdächtig	8	maligne	35	maligne	46	maligne
37	67	Mastopathie (links) Mastopathie (rechts)	keine Malignität keine Malignität	keine Malignität keine Malignität						

Tabelle 4 Patientinnencharakteristika (Fortsetzung)

Nr.:	Alter:	HIST. DIAGNOSE:	MR-Diagnose Testperson	MR-Diagnose Radiologe	Fischer -Score		Orel-High-Sensitivity-Score		Orel-High-Specificity-Score	
					Wert	entspricht	Wert	entspricht	Wert	entspricht
38	55	Mastopathie	keine Malignität	fokale Mastopathie	0	benigne	4	benigne	5	benigne
39	52	Mastopathie (links)	Karzinom-Rezidiv (links)	malignomverdächtig	4	maligne	16	unklar	27	unklar
		Mastopathie (rechts)	keine Malignität (rechts)	malignomverdächtig	0	benigne	0	benigne	0	benigne
40	45	Mastopathie	Mastopathie	Mastopathie	4	maligne	16	unklar	27	unklar
41	48	Fibroadenom	Fibroadenom	Fibroadenom	4	maligne	12	benigne	13	benigne
42	43	invasiv-duktales Karzinom	Karzinom	Karzinom	6	maligne	22	maligne	32	maligne
43	60	Fettgewebsnekrosen	keine Malignität	keine Malignität						
		Fettgewebsnekrosen	keine Malignität	keine Malignität						
44	56	Mastopathie	keine Malignität	keine Malignität						
45	50	Mastopathie	Mastopathie	malignomverdächtig	3	unklar	17	unklar	23	unklar
46	64	invasiv-duktales Karzinom (links)	multizentrisches Karzinom (links)	multizentrisches Karzinom	8	maligne	37	maligne	48	maligne
		Mastopathie (rechts)	Mastopathie (rechts)	malignomverdächtig	4	maligne	21	unklar	27	unklar
47	42	Mastopathie	keine Malignität	keine Malignität	5	[maligne]	30	[maligne]	36	maligne
48	51	Xanthomatös resorptive Mastits	keine Malignität	keine Malignität	2	benigne	10	benigne	11	benigne
49	40	Fibroadenom (links)	Karzinomverdacht	multizentrisches Karzinom	4	maligne	12	benigne	23	unklar
		Fibroadenome (rechts)	Karzinomverdacht	multizentrisches Karzinom	5	maligne	16	unklar	27	unklar
50	59	Mastopathie	keine Malignität	keine Malignität	3	unklar	9	benigne	10	benigne
51	48	intraduktales Karzinom	Karzinom	malignomverdächtig	6	maligne	30	maligne	36	maligne
52	55	Fibroadenom	Fibroadenom	Fibroadenom	1	benigne	7	benigne	8	benigne
53	51	invasiv-duktales Karzinom	Karzinom	Karzinom	6	maligne	30	maligne	41	maligne
54	56	invasiv-duktales Karzinom	multifokales Karzinom	Karzinom	6	maligne	22	maligne	33	maligne

Tabelle 4 Patientinnencharakteristika (Fortsetzung)

Nr.:	Alter:	HIST. DIAGNOSE:	MR-Diagnose Testperson	MR-Diagnose Radiologe	Fischer -Score		Orel-High-Sensitivity-Score		Orel-High-Specificity-Score	
					Wert	entspricht	Wert	entspricht	Wert	entspricht
55	48	chronische Mastitis	Karzinom	Karzinom	5	maligne	30	maligne	36	maligne
56	53	tubuläres Karzinom	Fibroadenom	Karzinom	3	unklar	16	unklar	22	unklar
57	28	invasiv-duktales Karzinom	multifokales Karzinom	multifokales Karzinom	7	maligne	32	maligne	43	maligne
58	36	intraduktales Karzinom	multifokales Karzinom	Karzinom	7	maligne	25	maligne	36	maligne
59	30	Mastopathie	Mastopathie	Mastopathie	4	maligne	12	benigne	23	unklar

Anmerkung zu Tabelle 4:

Die in der vorstehenden Tabelle hellgrau hinterlegten Felder markieren die falsch-positven Diagnosen, die dunkel-grau hinterlegten Felder markieren die falsch-negativen Diagnosen.

Die leeren Felder im Bereich der Score-Werte ergeben sich dadurch, dass bei nicht-fokalen Läsionen keine Score-Werte erhoben werden konnten; die Scores sind für fokale Läsionen konzipiert.

6.3 MRM-Befunde der Testperson (mit MT-Dyna®)

Tabelle 5 MRM-Befunde der Testperson versus Histologie

	Histologie		
	Benigne	Maligne	Gesamt
Testperson (MT-Dyna®)			
benigne	33	3	36
maligne	9	23	32
Gesamt	42	26	68

Von den 26 histologisch malignen Läsionen wurden durch die Testperson 23 Läsionen als maligne erkannt. Drei maligne Läsionen wurden fälschlicherweise als benigne eingestuft (drei falsch negative Testergebnisse).
Dieses Ergebnis entspricht einer **Sensitivität von 88,5%**, wobei das 95% Konfidenzintervall KI= [76,2% ; 100%] ist.
Der **positiv prädiktive Wert** beträgt **71,9%** (KI=[56,3%; 87,5%]).

Von den 42 histopathologisch gesichert benignen Läsionen wurden 33 als benigne beurteilt. Bei neun Läsionen entschied sich die Testperson fälschlicherweise für einen malignen MRM-Befund (neun falsch positive Testergebnisse).
Dieses Ergebnis entspricht einer **Spezifität von 78,6 %** (KI=[66,2%; 91%])**.**
Der **negativ prädiktive Wert** beträgt **91,7%** (KI=[82,7%; 100%]).

Die **Effizienz** der MRM-Befundung durch die Testperson mit MT-Dyna® ist **82,4%** (KI=[73,3%;91,4%]).

6.3.1 falsch-negative MRM-Befunde (Testperson mit MT-Dyna®)

Tabelle 6 falsch-negative Befunde (Testperson mit MT-Dyna®)

Pat. Nr.	MRM-Befund der Testperson unter Verwendung von MT-Dyna®	Histologisches Biopsieergebnis
18	Keine Malignität	Carcinoma dissolutum
25	Keine Malignität	Invasiv duktales Karzinom, Rezidiv; links
56	Fibroadenom, benigne	Tubuläres Karzinom

Bei **Patientin Nr. 18** war MR-mammographisch linksseitig eine kleine, runde, homogen anreichernde, jedoch unscharf begrenzte Mehranreicherung sichtbar. Die Anreicherungskurve verlief flach und kontinuierlich (45 % nach einer Minute, 70% nach 5 Minuten). Somit wurde die Mehranreicherung als benigne angesehen. Der Fischer-Score ergab den Wert 1, der Orel-High-Sensitivity-Score den Wert 9 und der Orel-High-Specify-Score den Wert 10 (entspricht in allen drei Fällen der Klassifikation „benigne“). Die rechte Mamma war mastektomiert. Histologisch wurden linksseitig Tumorzellen in den Gewebsspalten im Sinne einer Lymphangiosis carcinomatosa diagnostiziert, als Rezidiv des rechtseitigen Mammakarzinoms. Die Befundung der MR-Bilder durch die Radiologen hatte diesen Befund ebenfalls nicht detektiert. Bei der Revision der MR-Bilder nach der Auswertung fielen unter Kenntnis des histopathologischen Befundes Zeichen der Lymphangiosis auf, die zu einer richtigen Befundung hätten führen können. Außer der durch die Testperson bemerkten fokalen Mehranreicherung wurden keine weiteren gefunden.

Bei **Patientin Nr. 25** wurde histologisch ein Rezidiv eines invasiv-duktalen Karzinoms festgestellt. Die Patientin war drei Jahre zuvor linksseitig mastektomiert worden, die Brust war durch eine Prothese rekonstruiert worden. MR-mammographisch wurden

weder durch die Testperson unter der Verwendung von MT-Dyna® noch durch die Radiologen Mehranreicherungen an der betroffenen Brust detektiert. Auch eine Revision der MR-Bilder nach Auswertung der Studie ergab keine MR-mammographischen Hinweise auf ein malignes Geschehen. Vermutlich handelte es sich um ein Rezidiv mit sehr disseminierten Tumorzellen, so dass es infolge fehlender vaskulärer Organisation zu keiner sichtbaren Mehranreicherung kam.

Bei **Patientin Nr. 56** ergab die Biopsie der rechten Mamma ein tubuläres Karzinom G2 pT1b.
MR-mammographisch wurde durch die Testperson im oberen äußeren Quadranten eine runde, glatt begrenzte Läsion gesehen. Im 3D-Modus des Programms MT-Dyna® zeigte diese Läsion eine endotumorale Septierung. Diese morphologischen Kriterien sind richtungsweisend für benigne Läsionen, insbesondere für Fibroadenome. Die Dynamik der Läsion deutete hingegen auf einen malignen Prozess hin: Maximales Enhancement mit 91% Kontrastmittel-Anreicherung nach einer Minute, Washout bis auf 74% nach 7 Minuten. Die Testperson entschied sich angesichts der im 3D-Modus sichtbaren endotumoralen Septierungen fälschlicherweise für die Diagnose eines Fibroadenoms. Die Verrechnung dieser morphologischen und dynamischen Kriterien ergab bei allen drei Scores die Klassifikation „unklar“. Die Radiologen beurteilten diese Läsion richtig als maligne.

6.3.2 falsch-positive MRM-Befunde (Testperson mit MT-Dyna®)

Tabelle 7 falsch-positive Befunde (Testperson mit MT-Dyna®)

Pat. Nr.	MRM-Befund der Testperson unter Verwendung von MT-Dyna®	Histologischer Biopsieergebnis
11	Karzinom	Mastopathie
16	Karzinom	Mastopathie
22	Karzinom	Fibroadenom
26	Karzinom	Eitrig abzedierende Mastitis
35	Karzinom	Fibrös-zystische Mastopathie
39	Karzinomrezidiv	Mastopathie und Fremdkörper-granulome post OP
49	Karzinom (links) Karzinom (rechts)	Fibroadenom (links) Fibroadenom (rechts)
55	Karzinom	Mastopathie , chronische Mastitis

Die Fälle mit *grau hinterlegten Patientinnummern* wurden sowohl von den Radiologen als auch von der Testperson fälschlicherweise als maligne eingeordnet.

Patientin Nr. 11 wies MR-mammographisch im oberen äußeren Quadranten der rechten Mamma eine polygonal geformte und unscharf begrenzte Mehranreicherung auf. Die Anreicherungen verteilten sich inhomogen über die Läsion. Der Kurvenverlauf ergab einen Peak von 157% nach einer Minute, gefolgt von einem Wash-out bis auf 127% nach sieben Minuten. Die Messungen wurden durch Bewegungen der rechten Brust beeinflusst. Die drei Scores (Fischer-, Orel-High-Sensitivity- und Orel-High-Specify-Score) ergaben malignitätstypische Werte, die Diagnose der Testperson lautete Karzinom. Die Radiologen beurteilten die Läsion als malignitätsverdächtig und abklärungsbedürftig. Das histopathologische Ergebnis ergab eine Mastopathie Grad zwei.

Bei **Patientin Nr. 16** fiel der Testperson eine präpektoral gelegene Läsion der linken Mamma auf, die ein auffälliges Anreicherungsverhalten zeigte (Anreicherung innerhalb der ersten beiden Minuten bis auf 136%, gefolgt von einem Wash-Out). Die Messung des Kurvenverlaufs wurde durch Bewegungen der Patientin verfälscht. Eine manuelle Korrektur der Bewegung ergab dennoch einen malignitätsverdächtigen Kurvenverlauf mit einem Peak von 111% nach den ersten beiden Minuten und einem Wash-Out auf 96% nach der siebten Minute. Die Läsion erschien rund und scharf begrenzt, wobei jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, ob es sich bei dem radiär um die Läsion angeordneten mastopathischen Veränderungen um Tumorausläufer handelte. Die Testperson entschied sich für die Diagnose eines Karzinoms. Die Score-Werte aller drei Scores lagen im Bereich „maligne“. Die Radiologen beurteilten die Läsion richtig als benigne (Fibroadenom). Das histopathologische Ergebnis bestätigte die Benignität des Befundes (Mastopathie Grad zwei, sklerosierende Adenose).

Bei **Patientin Nr. 22** lag MR-mammographisch eine große runde, scharf begrenzte, ringförmig kontrastmittelaufnehmende Läsion im oberen äußeren Quadranten der rechten Mamma vor. Der Kurvenverlauf wies einen sehr starken initialen Anstieg bis auf 315 % nach der ersten Minute und 355% nach der dritten Minute auf. Der weitere Kurvenverlauf erfüllte das Wash-Out-Kriterium. Die Testperson beurteilte die Läsion als zentral nekrotisierendes Karzinom. Das Ergebnis der Biopsie ergab jedoch ein Fibroadenom. Die Radiologen beurteilten die Läsion richtig als Fibroadenom.

Bei **Patientin Nr. 26** fand sich retromammillär eine Läsion mit starker Kontrastmittelaufnahme. Die Läsion war polygonal geformt, unscharf begrenzt und reicherte in den Randpartien stärker Kontrastmittel an als im Zentrum (Ring-Enhancement). Der Kurvenverlauf zeigte sich mit einem Spitzenwert (Peak) von 178% nach zwei Minuten und einem Wash-Out bis auf 115% in der 7. Minute malignitätstypisch. Die Testperson stellte daher die Diagnose eines Karzinoms. Die Score-Werte lagen bei allen drei Scores im Bereich „maligne“. Die Läsion wurde auch von den Radiologen als Karzinom beurteilt. Das Biopsieergebnis hingegen ergab die Diagnose Mastitis.

Das Biopsieergebnis von **Patientin Nr. 35** ergab eine zweitgradige Mastopathie. In der MRM-Untersuchung durch die Testperson zeigte sich eine kleine, runde, glatt begrenzte Mehranreicherung im oberen äußeren Quadranten der rechten Mamma. Die Kontrastmittelanreicherung war inhomogen, der zugehörige Kurvenverlauf bot einen raschen Anstieg bis auf 93% in der ersten und 97% in der zweiten Minute, gefolgt von einem Wash-out-Verlauf bis auf 84% in der 7 Minute. Die Testperson beurteilte die Läsion als maligne (falsch-positves Ergebnis). Der Fischer-Score ergab den Wert vier, was der Klassifikation „maligne“ entspricht, während die beiden Orel-Scores Punktwerte des Bereiches „unklar“ ergaben (15 beim Orel-High-Sensitivity-Score, 21 beim Orel-High-Specify-Score). Das Ergebnis der histologischen Abklärung ergab jedoch eine Mastopathie. Bei der Befundung durch die Radiologen führte dieser Fall ebenfalls zu einer falsch-positiven Beurteilung.

Bei **Patientin Nr. 39** zeigten sich MR-mammographisch diffuse Mehranreicherungen im oberen äußeren Quadranten der linken Mamma, direkt unter der Haut. Sie waren unscharf begrenzt und reicherten inhomogen Kontrastmittel an. Der Kurvenverlauf der Kontrastmittelanreicherung stellte sich kontinuierlich dar, mit einer Anreicherung von 112% nach einer Minute und 208% nach 7 Minuten. Da es sich, wie anhand der Bilder zu sehen war, um eine Patientin mit vorausgegangener Brustteilresektion und somit um eine hohe Rezidivwahrscheinlichkeit handelte, beurteilte die Testperson diese Mehranreicherungen als malignitätsverdächtig. Der Scorewert nach Fischer lag im

malignitätstypischen Bereich (Punktwert vier), die beiden Orel-Scores ergaben Werte des Bereichs „unklar“ (Punktwerte 16 und 27 für Orel-High-Sensitivity bzw. Orel-High Specificity-Score). Histologisch wurden beidseits mastopathische Veränderungen gefunden, jedoch keine Hinweise auf ein Rezidiv. Durch die Radiologen waren beide Brüste als malignomverdächtig beurteilt worden.
In der Revision der MR-Bilder unter Kenntnis des histopathologischen Befundes fiel auf, dass sich die Patientin während der Aufnahmen bewegt hatte. Diese Bewegung hatte zur Folge, dass der Kurvenverlauf verfälscht wurde. Dennoch war auch ohne Beachtung des Kurvenverlaufes im Animationsfenster deutlich eine fokale Anreicherung zu sehen.

Die histologische Abklärung bei **Patientin Nr. 49** ergab für beider Brüste juvenile Fibroadenome. MR-mammographisch zeigten sich bilateral mehrere stark anreichernde, gruppierte Läsionen. In den Schnittbildern stellten sie sich überwiegend polygonal und unscharf begrenzt dar. Bei einer Läsion lies sich nicht klar zwischen Ausläufern der Läsion und umliegenden mastopathisch anreicherndem Mammagewebe unterscheiden. Mehrere Läsionen zeigen Kontrastmittelanreicherungen von 100 bis 150% bereits innerhalb der ersten Minute, der weitere Kurvenverlauf war entweder kontinuierlich oder plateauartig. Da sich weder Morphologie noch Kinetik eindeutig als benigne einordnen ließen, stellte die Testperson fälschlicherweise die Verdachtsdiagnose eines multizentrischen Karzinoms mit Beteiligung beider Brüste. Der Fischer-Score und der Orel-High-Sensitivity-Score ergaben bei mehreren Läsionen Werte des Bereichs „unklar“, der Orel-High-Specify-Score deutete auf eine maligne Läsion hin. Die Radiologen stellten ebenfalls die Diagnose eines bilateralen, multizentrischen Karzinoms. (Da es sich um zwei Biopsien -eine Biopsie pro Brust- handelte, wurde dieser Fall dementsprechend in der Auswertung als *zwei falsch-positve Befunde* gewertet).

Patientin Nr. 55 wies im oberen inneren Quadranten der rechten Brust eine kleine, linear geformte und unscharf begrenzte Mehranreicherung auf. Die Brüste waren ansonsten frei von auffälligen Mehranreicherungen. Die Kurvenverlauf der gefundenen Mehranreicherung war malignitätstypisch: starke initiale Anreicherung von 97% gefolgt

von einem Wash-out bis auf 75%. Die Testperson stellte die Diagnose eines Karzinoms. Die Score-Werte der Läsion ergaben einen Fischer-Score von fünf, einen Orel-High-Sensitivity-Score von 30 und einen Orel-High-Specify-Score von 36; bei allen drei Scores entsprechen diese Werte der Einteilung als maligne. Die Radiologen waren in ihrer Befundung zum gleichen Urteil gekommen. Die histologische Diagnose lautete jedoch Mastopathie Grad zwei sowie chronische Mastitis.

6.4 MRM-Befunde durch den Radiologen

Die Auswertung der Befundung der MRM-Bilder durch die Radiologen ergab folgende Ergebnisse:

Tabelle 8 MRM-Befunde durch den Radiologen versus Histologie

	Histologie		
	benigne	maligne	Gesamt
Radiologen			
benigne	30	2	32
maligne	12	24	36
Gesamt	42	26	68

24 der 26 histopathologisch malignen Läsionen wurden als maligne eingestuft, zwei Läsionen wurden als benigne eingeordnet (2 falsch-negative Befunde). Daraus errechnet sich eine **Sensitivität** von **92,3%** mit dem 95%-Konfidenzintervall KI=[82%; 100%].
Der **positiv prädiktive Wert** beträgt **66,7%** (KI=[51,3%; 82,1%]).

Von den 42 benignen Läsionen wurden durch die Radiologen 30 als benigne erkannt, zwölf wurden als maligne befundet (zwölf falsch positive Ergebnisse). Die **Spezifität** der Befundung durch die Radiologen beträgt **71,4 %** (KI=[57,7; 85,1]), der **negativ prädiktive Wert 93,8%** (KI=[85,4%; 100%]).
Die **Effizienz** der Befundung durch den Radiologen lag bei **79,4%** (KI=[69,8; 89]).
Sieben der zwölf falsch-positven Befunden stimmen mit falsch-positiven Befunden der Testperson überein (Patientinnen-Nr. 11, 26, 35, 39, 49 beide Brüste, 55).

6.4.1 falsch-negative Befunde (Radiologe)

Bei den falsch negativen Befunden handelt es sich um zwei Fälle, die auch bei der Befundung durch den Doktoranden mit dem Programm MT-Dyna® zu falsch-negativen Ergebnissen führten (siehe Abschnitt 6.3.1, Patientinnen Nr. 18 und 25).

6.4.2 falsch-positive Befunde (Radiologe)

Tabelle 9 falsch-positive MRM-Befunde durch den Radiologen

Pat. Nr.	MRM-Befund durch den Radiologen	Histologischer Befund
5	Karzinom	Fibrosierendes Mammagewebe rechts
11	Karzinom	Mastopathie
26	Karzinom	Eitrig abzedierende Mastitis
31	Karzinom	Mastopathie
35	Karzinom	Fibrös-zystische Mastopathie rechts
39	Karzinom (links)	Mastopathie (links)
39	Karzinom (rechts)	Mastopathie (rechts)
46	Karzinom	Mastopathie
49	Karzinom (links)	Fibroadenome (links)
49	Karzinom (rechts)	Fibroadenome (rechts)
55	Karzinom	Mastopathie, chronische Mastitis

Die Fälle mit *grau hinterlegten Patientinnummern* wurden sowohl von den Radiologen als auch von der Testperson fälschlicherweise als maligne eingeordnet. Die Beschreibung dieser Fälle ist daher im Teil 6.3 a) dieser Arbeit zu lesen. Im folgenden die Beschreibung der übrigen falsch-positiven Fälle:

Die Radiologen beurteilten die MR-Bilder von **Patientin Nr. 5** als malignomverdächtig. Das Biopsieergebnis hingegen ergab den Befund: bandförmig fibrosiertes Mammagewebe. Die Testperson fand in beiden Brüsten diffuse Mehranreicherungen. Die Ausmessung verschiedener Schwerpunkte ergab zwar zum Teil starke initiale Kontrastmittelanreicherungen mit Werten bis zu 112% nach der ersten Minute, die jedoch einen kontinuierlich weiter ansteigenden Verlauf zeigten. Aufgrund dieses häufig bei benignen Veränderungen gefundenen Kurvenverlaufs und dem diffusen Verteilungsmuster der Mehranreicherungen entschied sich die Testperson für die Diagnose Mastopathie. Die Scores lagen im Bereich „unklar".

Patientin Nr. 31 zeigte MR-mammographisch an beiden Brüsten fleckige Mehranreicherungen. Diese lagen dicht nebeneinander und fast über das ganze Drüsengewebe verteilt. Die Radiologen beurteilten eine dieser fleckigen Läsionen als malignomverdächtig. Von der Testperson wurde diese Läsion als ein Teil der mastopathischen Veränderungen beider Brüste aufgefasst. Die Testperson setzte auch in den von den Radiologen verdächtigten Bereich einen Messpunkt (region of interest, ROI). Es zeigte sich in einem Pixel ein initialer Anstieg von 86% nach einer Minute, gefolgt von einem plateauartigen weiteren Verlauf. In dem umliegenden Brustdrüsengewebe fand sich jedoch eine Vielzahl ähnlicher Anreicherungen, die teilweise einen plateauartigen (dann jedoch mit geringerer initialer Anreicherung), teilweise einen kontinuierlichen postinitialen Verlauf zeigten. Die Diagnose der Testperson lautete fleckige Mastopathie beider Brüste. Die Scorewerte lagen für diese Läsion im Bereich „unklar". Die Ergebnisse der Biopsien beider Seiten ergaben die Diagnose Mastopathie Grad zwei.

Bei **Patientin Nr. 39** wurde die linke, teilextirpierte Brust übereinstimmend von den Radiologen und der Testperson als rezidivverdächtig eingestuft. Die Radiologen beurteilten auch die rechte Brust als malignitätsverdächtig. Im Gegensatz dazu wurde durch die Testperson an der rechten Brust keine malignitätsverdächtige Mehranreicherung detektiert. Der histopathologische Befund dieser Brust lautete Mastopathie Grad eins.

Im MR-Befund zu **Patientin Nr. 45** berichtet der Radiologe von starken Artefaktüberlagerungen in der Axillarregion, die durch die Herzpulsationen ausgelöst worden seien. Dennoch sei korrespondierend zum Befund der konventionellen Mammographie eine scheinbar gut vaskularisierte Läsion im Bereich der vorderen Axillarlinie zu sehen, die als malignitätsverdächtig einstufen seien. Der Testperson, der weder Angaben zur Vorgeschichte der Patientin noch Ergebnisse anderer Voruntersuchungen vorlagen, fiel diese Region nicht als malignitätssuspekt auf. Beide Brüste wurden von der Testperson als mastopathisch anreichernd bezeichnet. Dabei fielen einzelne morphologisch nicht suspekte Pixel aufgrund ihres Kurvenverlaufes auf. Genauere Betrachtung zeigte jedoch, dass die Kurvenverläufe dieser Pixel durch Bewegungen der Patientinnen zwischen der fünften und sechsten, sowie zwischen der sechsten und siebten Serie verfälscht wurden, so dass die Kurvenverläufe durch Umsetzen des Messpunktes entsprechend der Verschiebung dieser beiden Serien korrigiert werden mussten. Der Kurvenverlauf musste aus den absoluten Intensitätswerten der betroffenen Serien errechnet werden. Die Testperson beurteilte die Mehranreicherungen als mastopathische Veränderungen.
Das Schnellschnittergebnis der von den Radiologen verdächtigten Läsion ergab die histopathologische Diagnose „fibröse Mastopathie Grad eins“.

Bei **Patientin Nr. 46** wurde sowohl vom Radiologen als auch von der Testperson in der linken Mamma eine maligne Läsion detektiert. Auf der rechten Seite diagnostizierte der Radiologe einen bösartigen Befund, während die Testperson diese Seite als benigne einordnete (mastopathische Veränderungen). Die Biopsie ergab ebenfalls einen benignen Befund.
Die MRM-Bilder der rechten Mamma zeigten eine kleine, relativ scharf begrenzte und homogen anreichernde Läsion. Der initiale Signalanstieg war mäßig, der weitere Verlauf zeigte ein leichtes Wash-out, allerdings waren die Wash-out-Kriterien erst nach sieben Minuten erfüllt. Insbesondere im Vergleich zu der Gegenseite, die einen klar malignitätstypischen Bildeindruck mit über vier Läsionen mit initialem Signalanstieg bis 174% und starkem Wash-out lieferte, erschien die rechte Seite vom Kurvenverlauf nicht eindeutig malignitätstypisch, was durch die glatte Begrenzung gestützt wurde.

Die folgende Tabelle stellt die in 6.2 und 6.3 bereits beschriebenen Daten noch einmal im Überblick gegenüber:

Tabelle 10 Testperson versus Radiologe

	Testperson (+MT-Dyna®)	**Radiologe**
Sensitivität	88,5 % [76,2%;100%]	92,3 % [82%; 100%]
Spezifität	78,6 % [66,2%;91%]	71,4 % [57,7%; 85,1%]
Falsch-negative Befunde: - Anzahl	3	2
- Patientinen (Nr.)	18, 25, 56	18, 25
Falsch-positve Befunde: - Anzahl	9	12
- Patientinen (Nr.)	11, 26, 35, 39 (links), 49 (rechts), 49 (links), 55, 16, 22	11, 26, 35, 39 (links), 49 (rechts), 49 (links), 55, 5, 31, 39 (rechts), 45, 46

Die in der vorangestellten Tabelle unterstrichenen Patientinnennummern kennzeichnen die Fälle, bei denen eine Übereinstimmung der Befunde durch die Radiologen und die Testperson vorlag. Diese Fälle führten sowohl bei den Radiologen als auch bei der Testperson zu falsch-positven bzw. falsch-negativen Befunden.

Aus der Tabelle geht hervor, dass es bei der Befundung durch die Testperson zu einem falsch-negativen Ergebnis mehr als bei den Radiologen kam, so dass die Sensitivität der

Befundung durch die Testperson bei 88,5% lag, gegenüber 92,3% bei den Radiologen geringer. Die Werte in eckigen Klammern stellen die 95%-Konfidenzintervalle dar.

Bei der Testperson kam es zu neun falsch-positven Befunden, bei den Radiologen zu zwölf. Die Spezifität ist daher bei der Testperson mit 78,6% gegenüber 71,4% bei den Radiologen etwas höher.
Sieben Fälle (Patientin Nummer 12, 27, 36, 41, 52 rechts, 52 links, 58) wurden bei beiden übereinstimmend falsch-positiv bewertet.

Die angegebenen Werte für Sensitivität und Spezifität unterscheiden sich stastisch gesehen nicht signifikant. Es kann folglich keine Aussage darüber getroffen werden, welches Verfahren bei einer größeren Fallzahlen günstigere Ergebnisse erzielen würde.
Die Zahlen sollen als rein deskriptiv angesehen werden.

6.5 Ergebnisse der Scores

Zusätzlich zur Befundung aller 68 Läsionen durch die Testperson des Programms MT-Dyna® wurden für die 56 *fokalen* Läsionen Score-Werte dreier verschiedener Scores bestimmt (siehe Kapitel 5.3).

Jeder dieser Scores ergab einem Punktwert, welcher zu einer Klassifikation der betreffenden Läsion als „benigne“, „maligne“ oder „unklar“ führte. Im folgenden sind die Ergebnisse der drei Scores aufgeführt:

Tabelle 11 Fischer-Score versus Histologie

		Histologie		
		Benigne	Maligne	Gesamt
Fischer-Score	benigne	8	2	10
	unklar	6	1	7
	maligne	17	22	39
Gesamt		31	25	56

Tabelle 12 Orel-High-Sensitivity-Score versus Histologie

		Histologie		
		Benigne	Maligne	Gesamt
OREL High Sensitivity	benigne	15	1	16
	unklar	10	5	15
	maligne	6	19	25
Gesamt		31	25	56

Tabelle 13 Orel-High-Specify-Score versus Histologie

	Histologie		
	Benigne	Maligne	Gesamt
OREL High Specify benigne	12	1	13
unklar	14	5	19
maligne	5	19	24
Gesamt	31	25	56

Der Fischer-Score führte zu zwei **falsch-negativen Ergebnissen**, Orel-High-Sensitivity und Orel-High-Specificity-Scores zu jeweils einem falsch-negativen Ergebnis.
Eine histologisch gesichert maligne Läsion wurde von allen drei Scores fälschlicherweise als benigne eingestuft (Patientin Nr,19: Carcinoma dissolutum).

Beim Fischer-Score kam es zu 17 **falsch-positiven Einstufungen**, beim Orel-High-Sensitivity-Score zu 6, beim Orel-High-Specificity zu 5 falsch-positiven Einstufungen. Demgegenüber weisen die letzteren beiden Scores eine größere Zahl von **unklaren Einstufungen**, nämlich 15 unklare Ergebnisse beim Orel High-Sensitivity-Score und 19 beim Orel-High-Specify-Score gegenüber sieben beim Fischer-Score.

Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die MR-Mammographie bei Patientinnen mit sonographisch und konventionell-röntgenologisch unklarem Befund angewandt wird. Sie stellt gewissermaßen die letzte bildgebende Instanz der Mamma-Diagnostik dar. Ein auch bei der MR-Mammographie unklarer Befund würde folglich wie ein malignitätsverdächtiger Befund behandelt, d.h. es würde eine Biopsie vorgenommen. In der praktischen Umsetzung scheidet somit die Klassifizierung als „unklar“ aus.

Aus diesem Grund bietet es sich an, in diesem Ergebnisteil die Klassen „unklar“ und „maligne“ zusammenzufassen zu der Klasse „malignitätsverdächtig“ (und somit Empfehlung zur Biopsie). Daraus ergibt sich folgende Tabelle :

Tabelle 14 Die drei Scores im Überblick

	Histologie		
	Benigne	Maligne	Gesamt
FISCHER-Score			
benigne	8	2	10
malignitätsverdächtig	23	23	46
OREL High Sensitivity			
benigne	15	1	16
malignitätsverdächtig	16	24	40
OREL High Specificity			
benigne	12	1	13
malignitätsverdächtig	19	24	43

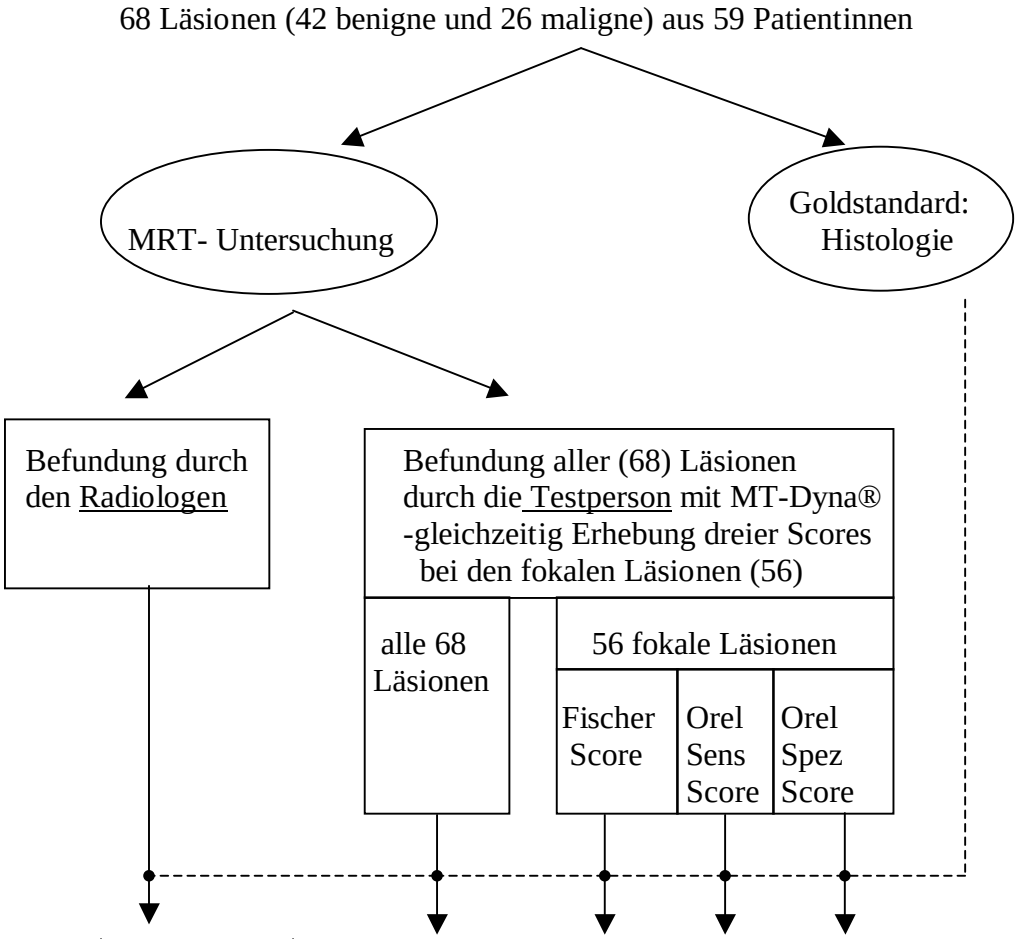
Beim Fischer-Score werden auf diese Weise 23 histologisch benigne Läsionen fälschlicherweise biopsiert (falsch-positves Testergebnis), beim Orel-High-Sensitvity-Score 16, beim Orel-High-Specificity-Score 19.

Hätte sich die Testperson bei der Befundung der MR-Mammographien alleine auf die Werte der Scores gestützt, wobei alle Punktwerte aus dem Bereich unklar als maligne gewertet würden, so hätten sich folgende Werte für Sensitvität und Spezifität ergeben (fokale Läsionen):

Fischer-Scores:	Sensitvität 92%	[81,4%; 100%]
	Spezifität 25,8%	[10,4%; 41,2%]
	PPV für Malignität: 50%	[0,35%; 64,4%]
	NPV für Malignität: 80%	[55,2%; 100%]
	Effizienz: 55,4%	[42,4%; 68,4%]
Orel-High-Sensitivity-Scores:	Sensitivität 96%	[88,3%;100%]
	Spezifität 48,4%	[30,8%; 66%]
	PPV für Malignität: 60%	[44,8%; 75,2%]
	NPV für Malignität: 93,8%	[82%;100%]
	Effizienz: 69,6%	[57,6%; 81,6%]
Orel-High-Specificity-Scores:	Sensitvität 96%	[88,3%; 100%]
	Spezifität 38,7%	[21,6%; 55,8%]
	PPV für Malignität: 55,8%	[41%;70,6%]
	NPV für Malignität: 92,3%	[77,8%; 100%]
	Effizienz: 64,3%	[51,8%;76,8%]

Werte in Klammern: 95% Konfidenzintervall

6.6 Schematische Darstellung der Ergebnisse aus 6.3 bis 6.5



Falsch-negativ* Falsch-positiv*	2 12	3 9	2 23(6)*	1 16(10)*	1 19(14)*
Sensitivität	**92,3** (96)**	**88,5** (92)**	**92**	**96**	**96**
Spezifität	**71,4** (64,5)**	**78,6** (71)**	**25,8**	**48,4**	**38,7**
PPV	**66,7** (68,6)**	**71,9** (71,9)**	**50**	**60**	**55,8**
NPV	**93,8** (95,2)**	**91,7** (95,2)**	**80**	**93,8**	**92,3**
Effizienz	**79,4** (78,6)**	**82,4** (80,4)**	**55,4**	**69,6**	**64,3**

*Werte in Klammern: Anzahl der Läsionen mit der Score-Einstufung „unklar“
** Werte in Klammern für das Subkollektiv der 56 fokalen Läsionen

6.7 Häufigkeiten einzelner diagnostischer Kriterien

Um zu den Score-Werten zu gelangen, wurden die Läsionen durch die Testperson hinsichtlich der Morphologie und des Kurvenverlaufes (Kinetik) der Kontrastmittelanreicherungen beurteilt. Dabei konnten einer Läsion je nach Score für ein bestimmtes morphologisches oder kinetisches Auswertungskriterium (z.B. „Begrenzung der Läsion“) mehrere Charakteristika zugeordnet werden (z.B. „scharf“ oder „unscharf“ begrenzt).
Bezüglich der Auswertung der Studie interessiert hierbei vor allem, wie sich benigne und maligne Läsionen hinsichtlich der Häufigkeiten, mit denen ihnen bestimmte Charakteristika zugeordnet wurden, unterschieden (Tabelle 18 und 19).

Hierbei ist zu beachten, dass die Scores nur für fokal anreichernde Läsionen konzipiert sind. Elf benigne und eine maligne Läsion zeigten bei der MR-Mammographie regionale oder gar keine Kontrastmittelanreicherung und wurden daher nicht wie oben beschrieben beurteilt. Tabelle 18 und 19 beziehen sich demzufolge nur auf 56 Läsionen (25 maligne und 31 benigne Läsionen).

In Tabelle 19 wurde für jedes übergeordnete Auswertkriterium Sensitivität, Spezifität positiver und negativer prädiktiver Wert sowie Effizienz angegeben. Die einzelnen Charakteristika wurden dabei jeweils in zwei Gruppen zusammen gefasst, eine Gruppe für die malignitätstypischen Kriterien (in rot) und eine für die benignitätstypischen Kriterien (in grün). Die Werte in eckigen Klammern stellen die 95%-Konfidenzintervale dar. Die Angaben in eckigen Klammern geben die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle an.

Tabelle 15 Diagnostische Kriterien I

			Benigne Läsionen		Maligne Läsionen	
		Gesamt: Anzahl, Prozent	31	100,0%	25	100,0%
nach Fischer	**Form**	oval	7	22,6%	4	16,0%
	(nach Fischer)	polygonal	8	25,8%	4	16,0%
		linear	1	3,2%	2	8,0%
		polyzyklisch	1	3,2%	0	0,0%
		rund	14	45,2%	12	48,0%
		dendritisch	0	0,0%	1	4,0%
		sternförmig	0	0,0%	2	8,0%
	Begrenzung	scharf	11	35,5%	8	32,0%
	(nach Fischer)	unscharf	20	64,5%	17	68,0%
	Muster der KM Anreicherung	homogen	9	29,0%	3	12,0%
	(nach Fischer)	septiert	0	0,0%	2	8,0%
		ring	3	9,7%	12	48,0%
		inhomogen	19	61,3%	8	32,0%
	Dynamisches Muster	gleichbleibend	20	64,5%	9	36,0%
	(nach Fischer)	zentrifugal	9	29,0%	8	32,0%
		zentripetal	2	6,5%	8	32,0%
nach Orel	**Form und Begrenzung**	well defined	11	35,5%	8	32,0%
	(nach Orel)	poorly defined	20	64,5%	14	56,0%
		spic, focal branching	0	0,0%	3	12,0%
	Muster	homogen	7	22,6%	7	28,0%
	(nach Orel)	zentrifug/no enh	2	6,5%	0	0,0%
		heterogen	19	61,3%	8	32,0%
		Ring	3	9,7%	12	48,0%
nach Fischer	**Initialer Verlauf**	<50%	4	12,9%	1	4,0%
	(nach Fischer)	50 bis100%	13	41,9%	3	12,0%
		>100%(1.-3.Min)	14	45,2%	21	84,0%
	Postinitialer Verlauf	kontinuierlich	15	48,4%	1	4,0%
	(nach Fischer)	plateau	8	25,8%	8	32,0%
		wash out	8	25,8%	16	64,0%
nach Orel	**Initialer Verlauf**	<70%	11	35,5%	1	4,0%
	(nach Orel)	70 bis 100%	8	25,8%	4	16,0%
		>100%(1.Min)	12	38,7%	20	80,0%
	Postinitialer Verlauf	benigne	15	48,4%	1	4,0%
	(nach Orel)	suspekt	8	25,8%	8	32,0%
		maligne	8	25,8%	16	64,0%
	maximale Anreicherung	<40%	0	0,0%	0	0,0%
	(nach Orel)	40 bis 60%	3	9,7%	0	0,0%
		>60%	28	90,3%	25	100,0%
	max. intensity/time-ratio	<25%	16	51,6%	1	4,0%
	(nach Orel)	25 bis 49%	7	22,6%	5	20,0%
		>50%	8	25,8%	19	76,0%
Kaiser	**Initialer Verlauf**	<90% in 1. Min	15	48,4%	1	4,0%
	(nach Kaiser)	>90% in 1. Min	16	51,6%	24	96,0%

Tabelle 16 Diagnostische Kriterien II

			Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Effizienz
nach Fischer	**Form**	oval					
	(nach Fischer)	polygonal					
		linear					
		polyzyklisch					
		rund					
		dendritisch	12,0%	100,0%	100,0%	58,5%	60,7%
		sternförmig	[0,7; 24,7]	[-]	[-]	[45,2;71,7]	[47,9;73,5]
	Begrenzung	scharf					
	(nach Fischer)	unscharf	68,0%	35,5%	45,9%	57,9%	50,0%
			[64,3;86,3]	[18,7;52,3]	[29,8;62]	[35,7;80,1]	[36,9;63,1]
	Muster der KM Anreicherung	homogen					
	(nach Fischer)	septiert					
		ring	80,0%	29,0%	47,6%	64,3%	51,8%
		inhomogen	[64,3;95,7]	[13;45]	[32,5;62,7]	[39,2;89,4]	[38,7;64,9]
	Dynamisches Muster	gleichbleibend					
	(nach Fischer)	zentrifugal					
		zentripetal	32,0%	93,5%	80,0%	63,0%	66,1%
			[13,7;50,3]	[84,8;100]	[55,2;100]	[49;77]	[53,7;78,5]
nach Orel	**Form und Begrenzung**	well defined					
	(nach Orel)	poorly defined	68,0%	35,5%	45,9%	57,9%	50,0%
		spic, focal branching	[49,7;86,3]	[18,7;52,3]	[29,8;61,9]	[35,7;80;1]	[36,9;63,1]
	Muster	homogen					
	(nach Orel)	zentrifug/no enh					
		heterogen	80,0%	29,0%	47,6%	56,3%	51,8%
		Ring	[64,3;95,7]	[13;45]	[32,5;62,7]	[32;80;6]	[38,7;64,9]
nach Fischer	**Initialer Verlauf**	<50%					
	(nach Fischer)	50 bis100%					
		>100%(1.-3.Min)	84,0%	54,8%	60,0%	81,0%	67,9%
			[69,6;98,4]	[37,3;72,3]	[43,8;76,2]	[64,2;97,8]	[55,7;80,1]
	Postinitialer Verlauf	kontinuierlich					
	(nach Fischer)	plateau					
		wash out	64,0%	74,2%	66,7%	71,9%	69,6%
			[45,2;82,8]	[58,8;89,6]	[47,8;85,6]	[56,3;87,5]	[57,6;81,6]
nach Orel	**Initialer Verlauf**	<70%					
	(nach Orel)	70 bis 100%					
		>100%(1.Min)	80,0%	61,3%	62,5%	79,2%	69,6%
			[64,3;95,7]	[44,2;78,4]	[45,7;79,3]	[63;95,4]	[57,6;81,6]
	Postinitialer Verlauf	benigne					
	(nach Orel)	suspekt					
		maligne	64,0%	74,2%	66,7%	71,9%	69,6%
			[45,2;82,8]	[58,8;89,6]	[47,8;85,6]	[56,3;87,5]	[57,6;81,6]
	maximale Anreicherung	<40%					
	(nach Orel)	40 bis 60%					
		>60%	100,0%	9,7%	47,2%	100,0%	50,0%
			[-]	[0;20,1]	[33,8;60,6]	[-]	[36,9;63,1]
	max. intensity/time-ratio	<25%					
	(nach Orel)	25 bis 49%					
		>50%	76,0%	74,2%	70,4%	79,3%	75,0%
			[59,3;92,7]	[58,8;89,6]	[53,2;87,6]	[64,5;94]	[63,7;86,3]
Kaiser	**Initialer Verlauf**	<90% in 1. Min					
	(nach Kaiser)	>90% in 1. Min	96,0%	48,4%	60,0%	93,8%	69,6%
			[88,3;100]	[30,8;66]	[44,8;75,2]	[82;100]	[57,6;81,6]

6.7.1 Morphologische Kriterien

Form (nach Fischer)

Die meisten fokalen Läsionen zeigten eine runde Form (45,2% bei den benignen und 48,2% bei den malignen Läsionen). Die übrigen Läsionen wurden überwiegend als oval oder polygonal bezeichnet, die Charakteristika linear und polyzyklisch wurden nur selten verwendet. Nur drei Läsionen wurden mit den malignitätstypischen Charakteristika beschrieben: eine maligne Läsion wies eine dendritische Form auf, zwei maligne Läsionen waren sternförmig.

Auffällig ist, dass alle benignen Läsionen und 88% der malignen Läsionen mit den als benignitätstypisch bekannten Charakteristika rund, oval, linear, polygonal und polyzyklisch bezeichnet wurden. Außerdem wurden die einzelnen Charakteristika innerhalb der beiden Gruppen (maligne und benigne Läsionen) mit fast gleichen Häufigkeiten verteilt.

Alle (3/3) Läsionen, die als sternförmig oder dendritisch bezeichnet wurden, waren maligne. Unter den Läsionen, die mit benignitätstypischen Form-Charakteristika bezeichnet wurden waren nur 58,5% benigne. Die beiden Malignitätskriterien: „sternförmige“ oder „dendritische Form“ haben somit zusammen genommen eine Spezifität von 100% bei einer Sensitivität von 12 %. Die Effizienz dieses diagnostischen Kriteriums betrug 60,7%.

Begrenzung (nach Fischer)

68,0 % der malignen Läsionen wurden als unscharf begrenzt eingeteilt. Bei den benignen Läsionen waren es 64,5%. Die Sensitivität des Malignitätskriteriums „unscharfe Begrenzung“ betrug 68%, die Spezifität lag bei nur 35,5%. Der positiv prädikative Wert lag sogar unter 50% (45,9%). Dies bedeutet, dass in unserer Studie das Vorliegen einer unscharfen Begrenzung eher auf eine benigne als auf eine maligne Läsion schließen lies. Die Rate der richtigen Entscheidungen (Effizienz) lag bei 50%.

Muster der KM-Anreicherung (nach Fischer)

Bei 61,3% der benignen Läsionen wurde das Muster der KM-Anreicherung als inhomogen bezeichnet. Nur 29% der benignen Läsionen zeigte ein homogenes KM-Anreicherungsverhalten. Drei benigne Läsionen (9,8%) zeigten ein sogenanntes „Ring-Enhancement“ (ringförmige KM-Anreicherung).

Bei den malignen Läsionen zeigten 48 % ein ringförmiges KM-Anreicherungsverhalten. 32 % der malignen Läsionen reicherten inhomogen KM an. Drei Läsionen (12%) zeigten eine homogene KM-Anreicherung, zwei Läsionen (8%) wiesen Septierungen auf.

Die Sensitivität der beiden Malignitätskriterien : inhomogene oder ringförmige KM-Anreicherung betrug 80%, die Spezifität nur 29%. Der positiv prädiktive Wert lag bei nur 47,6%.
Bei dem diagnostischen Kriterium „Muster der KM-Anreicherung“ fiel der hohe Anteil an inhomogen anreichernden benignen Läsionen auf, auf den die geringe Aussagekraft des Kriteriums zurückzuführen ist.

Das Malignitätskriterium „Ring-Enhancement“ alleine betrachtet (d.h. ohne es mit dem Malignitätskriterium „inhomogene KM-Anreicherung“ zu einer Gruppe zusammenzufassen) hat eine höhere Aussagekraft: 12 der Läsionen mit Ring-Enhancement waren maligne, während nur drei benigne waren. Dies entspricht einer Sensitivität von 48%, einer Spezifität von 90,3% und einem positiv prädiktiven Wert von 80%.

Dynamisches Muster der Kontrastmittelanreicherung (nach Fischer)

Die Mehrzahl der benignen Läsionen (64%) reicherten gleichmäßig über die Läsion verteilt Kontrastmittel an. Bei 29% lag eine zentrifugale KM-Anreicherung vor, d.h. die Peripherie der Läsion reicherte zeitlich später KM an als das Zentrum der Läsion. Nur zwei der benignen Läsionen (6,5%) zeigten ein zentripetales Anreicherungsverhalten.

Bei den malignen Läsionen wurden bezüglich des dynamischen KM-Anreicherungsmusters die Merkmale „zentrifugal“, „gleichmäßig“ und „zentripetal“ zu ungefähr gleichen Anteilen beobachtet (36%, 32%, 32%).

Das Malignitätskriterium zentripetale KM-Anreicherung wies eine Spezifität von 93,5% bei einer Sensitivität von 32% auf. Der positive prädiktive Wert betrug 80% (8/10), die Effizienz des Kriteriums 66,1%.

Form und Begrenzung (nach Orel)

Diese Kriterium fasst die beiden Kriterien „Form“ (nach Fischer) und „Begrenzung“ (nach Fischer) zu einem Kriterium zusammen. Die Häufigkeiten der einzelnen Charakteristika („poorly defined“, „well defined“, „spiculated or focal branching“) spiegeln die Häufigkeiten der Charakteristika nach Fischer („unscharfe Begrenzung“, „scharfe Begrenzung“, „sternförmige“ oder „dendritische“ Form) wieder.

Ähnlich wie beim diagnostischen Merkmal „Begrenzung“ nach Fischer verursacht die hohe Zahl an unscharf begrenzten benignen Läsionen eine geringe Spezifität (35,5%), einen geringen positiv prädiktiven Wert (45,9%) und eine geringe Effizienz (50%) dieses Kriteriums.

Muster (nach Orel)

Auch dieses Kriterium nach Orel stellt eine Zusammenfassung zweier Kriterien nach Fischer dar: „dynamisches Muster“ nach Fischer und „Muster der KM-Anreicherung“ nach Fischer.

Die Malignitätskriterien „heterogene KM-Anreicherung“ und „ringförmige-KM-Anreicherung“ zu einer Gruppe zusammengefasst haben eine Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von 29%. Die Effizienz beträgt nur 51,8%.

Das Malignitätskriterium „rinförmige KM-Anreicherung“ alleine betrachtet hat eine Sensitivität von 48%, einen positiv prädiktiven Wert von 80%.

6.7.2 Kinetische Kriterien

Initialer Verlauf (nach Fischer)

84 % der malignen Läsionen zeigten eine Kontrastmittelanreicherung von über 100% in den ersten drei Minuten nach Kontrastmittelapplikation. Bei den benignen Läsionen war dies nur bei 45,2% der Läsionen der Fall. Die Sensitivität dieses Kriteriums betrug 84% bei einer Spezifität von 54,8% und einem positiv prädiktiven Wert betrugen 60. Die Effizienz des Kriteriums erreichte 67,9%.

Initialer Verlauf (nach Orel)

Nach Orel wurde der initiale Verlauf innerhalb der ersten Minute beurteilt.
80 % der malignen Läsionen zeigten eine Mehranreicherung von über 100% schon nach einer Minute. Dieses Kriterium wurde von nur 38,7% der benignen Läsionen erfüllt.
Daraus ergibt sich für die Sensitvität und Spezifität dieses Kriteriums 80 bzw. 61,3%, der positive prädiktive Wert betrug 62,5% und die Effizienz 69,3%.

Initialer Verlauf (nach Kaiser)

96% der malignen Läsionen zeigten nach der 1. Minute eine Mehranreicherung von über 90%. Bei den benigne Läsionen war dies bei 51,6% der Läsionen der Fall. Sensitivität und Spezifität dieses Kriteriums betrugen 96 bzw. 48,4%. Der positive prädiktive Wert und die Effizienz lagen bei 60 bzw. 69,6%.

Postinitialer Verlauf (nach Fischer und nach Orel)

Bei den malignen Läsionen zeigte sich in 64% der Fälle ein Kurvenverlauf mit Wash-out, in 32% der Fälle ein plateauartiger Verlauf und in einem Fall ein kontinuierlich ansteigender Kurvenverlauf.

Bei den benignen Läsionen hingegen zeigte sich bei 56% der Fälle eine kontinuierliche Signalintensitätszunahme. Ein plateauartiger Verlauf lag bei 22,6% der benignen Läsionen vor. Das Wash-out-Kriterium wurde bei 25,8% der benignen Läsionen beobachtet.

Die Sensitivität des Malignitätskriteriums „Wash-out im postinitialen Verlauf“ hatte eine Sensitivität von 64%, eine Spezifität von 74,2%, einen positiv prädiktiven Wert von 66,7% und eine Effizienz von 69,6%

Maximale Kontrastmittelanreicherung (nach Orel)

90,3% der benignen Läsionen und 100% der malignen Läsionen zeigten eine maximale KM-Anreicherung von über 60%. Die Sensitvität diese Malignitätskriteriums beträgt 100%, bei einer Spezifität von 9,7%. Die Effizienz dieses Kriteriums liegt bei nur 50%.

Maximale Intensitäts-Zeit-Rate (nach Orel)

76 % der malignen Läsionen gegenüber 25,8% der benignen Läsionen zeigten eine maximale Intensitäts-Zeit-Rate von über 50%. Die Sensitivität dieses Malignitätskriteriums betrug 76%, die Spezifität 74,2%, der positiv prädiktive Wert 70,4% und die Effizienz 75%.

7 Diskussion

7.1 Sensitivität und Spezifität der Befundung der Testperson mit MT-Dyna®

Das in unserer Studie erzielte Ergebnis der Testperson unter Verwendung des Programms MT-Dyna® liegt mit einer Sensitivität von 88,6 % und einer Spezifität von 78,6 % zum einen im Bereich des Ergebnisses, das zuvor am gleichen Patientenkollektiv durch die Radiologen der Abteilung erreicht worden war (Sensitivität: 92,3%, Spezifität 71,4%). Zum anderen liegt es auch im Rahmen der Ergebnisse anderer Studien. Die Tabelle 20 zeigt Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen.

Tabelle 17 Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen

Arbeitsgruppe *	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Besonderheiten	Untersuchungsparameter
Kaiser 1989 N=145	99	97	Malignitätskriterien: initialer Anstieg über 90%, Plateau	FL 2D TR/TE/FA 110/10/80 5 Schichten, Schichtdicke 4-6 mm; Matrix 256; FOV 320mm
Harms et al. 1993 N=74	94	37	Malignitätskriterium: höhere Signalintensität im Vergleich zum umliegenden Drüsengewebe	
Fischer 1993 N=63	95	90	Retrospektiv; morphologische und kinetische Malignitäts-kriterien; Entwicklung eines Scores	2D Gradient-Echo TR/TE/FA 100/5/80 Schichtdicke 5mm k.A. zu FOV/ Matrix

Gilles et al. 1994 N=143	95	53	Malignitäskriterium: Frühe KM-Anreicherung, simultan mit dem vaskulären Enhancement	T1 w- Spin-echo-Seq. TR/TE 300/12 Matrix 128x256; FOV 160mm; SL 3mm, gap 1,5mm; Akq.z. 47sec
Boné et al. 1996 N=231	93	73	Prospektive Studie; Nur 2 Zeitpunkte nach Kontrastmittelgabe	FL 3D; TR/TE/FA 31/6/60; Matrix 193x 256; FOV 350mm; SL 2,2mm, 64 Schichten.
Heiberg et al. 1996 N=83	100	73	Initialer Kontrastmittelanstieg über 90 % innerhalb der ersten 110 Sekunden als Malignitätskriterium	
Buchberger et al. 1997 N= 254	93,7	83,3	Retrospektive Studie, verblindet, Morphologische und kinetische diagnostische Kriterien (auch postinitialer Verlauf)	TR/TE/FA 11,8/5/25; Matrix 140x256; FOV 260mm; SL 1,5-2,5mm; 56 Schichten
Mussurakis et al. 1997 N= 58	95	86	Prospektive Studie, verblindet, Morphologische und kinetische diagnostische Kriterien (auch postinitialer Verlauf)	TE/TE/FA 27,9/4,2/30 ; Matrix 512 x 256; FOV 200mm; SL 5mm, gap 2mm
Sherif et al. 1997 N= 79	51	100	Nur Wash-out-Zeichen als Malignitätskriterium	TR/TE/FA 11/4,6/25; Matrix 128x256; FOV175mm x 350mm; SL 2,5mm

Kuhl et al. 1999 N=266	91	83	Prospektive Studie, verblindet; Einteilung der Kurvenverläufe in drei Typen : kontinuierlich (I), Plateau (II), Wash-Out (III); Spezifität nur mit initialem Enhancement 37%	TR/TE/FA 220/4,5/80; Matrix 256 x 192; FOV 250 mm x 320mm; SL 4mm, 21 Schichten; Akq.z. 42 sec
Heywang-K. et al. 2000 N=519	95,6	71,4	Multizentrische Studie; retrospektiv und offen; Anwendung von mehreren kinetischen und zwei morphologischen diagnostischen Kriterien	1,5T: TR/TE/FA 12/5/25; Matrix 112 x 256; FOV 160mm x 320mm; SL 2,5mm, 64 Schichten; 1,0T: TR/TE/FA 14/7/25; FOV 160mm x 320mm; Matrix 96 x 256; SL 2,5mm, 64 Schichten
Kinkel et al. 2000	97	96	Retrospektive und offene Entwicklung eines Entscheidungsbaumes mit den zwei Kriterien Wash-out und Begrenzung der Läsion; Kombination von mittlerer zeitlichen (0, 2,5 und 7,5 min) und hohen räumlichen Auflösung	TR/TE 11/4,2 FOV 180 mm, Matrix 256 x 192 ; Schichtdicke 2 mm, insgesamt 60 Schichten in craniocaudaler, mediolateraler und anteroposteriorer Richtung

Nunes et al. 2001 N=454	96	80	Hochauflösende Technik; Retrospektiv und offen, Entwicklung eines Entscheidungsbaumes überwiegend auf Basis von morphologischen Kriterien	TR/TE/FA 20-28/2,4-4,4/30-60; FOV 120mm bis 280mm, Matrix 512 x 256; in-plane-resolution 0,3-0,7mm; Schichtdicke 2-4mm, 28 Schichten;

*N= Zahl der histologisch gesicherten Läsionen

In den einzelnen Veröffentlichungen der letzten 10 Jahren werden von verschiedenen Autoren sehr hohe **Sensitivitäten** von 90 bis 100% angegeben. Die von der Testperson erreichte Sensitivität von 88,6% liegt somit im Bereich der in der Literatur angegebenen Spanne.
Die Spezifität von 78,6% der Testperson liegt im mittleren Bereich der Angaben anderer Autoren.

Beim Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Studien fällt auf, dass die Angaben zur diagnostischen Leistungsfähigkeit der MRM erheblich schwanken. Die Ursache hierfür liegt einerseits in unterschiedlichen Untersuchungsparametern und diagnostischen Kriterien. Andererseits lagen bei den Studien teilweise unterschiedliche Einschlusskriterien vor, was zu unterschiedlichen Prävalenzen der einzelnen histologischen Läsionstypen in den Kollektiven führt. Aus diesem Grund sind die Studien nur bedingt vergleichbar.

Folgende drei Studien sind aufgrund der genannten Charakteristika am ehesten mit unserer Arbeit zu vergleichen:

KUHL et al. (1999) arbeiteten mit ähnlichen Untersuchungsparametern wie in unserer Arbeit. Außerdem verwendeten sie ähnliche diagnostische Kriterien. Die Auswertung erfolgte verblindet für klinische, mammographische und sonographische Befunde. In

ihrer Studie wurden die Läsionen aufgrund des Kurvenverlaufs der Signalintensität beurteilt, wobei besonders der postinitiale Verlauf Beachtung fand. Die ROI wurde mit Hilfe von Parameterbildern ausgewählt. Die Kurven wurden in drei Typen eingeteilt, je nachdem, ob sie einen kontinuierlichen postinitialen Verlauf, ein Plateau oder ein Wash-Out zeigten. Die Werte für Sensitivität und Spezifität betrugen 91 bzw. 83%.

BUCHBERGER et al. (1997) führten eine retrospektive Studie mit 254 Patientinnen durch. Als Malignitätskriterien galten starkes initiales Anreicherungsverhalten (größer 90% innerhalb der ersten 90 Sekunden), Plateau oder Wash-out, inhomogenes oder ringförmiges Enhancement. Eine 12 Pixel große ROI wurde manuell gewählt. Es wurde eine Sensitivität von 93,7% und eine Spezifität von 83,3% erreicht.

MUSSURAKIS et al. (1997) verwendeten in ihrer prospektiven Studie mit 47 Patientinnen sowohl kinetische als auch morphologische Malignitätskriterien. Bei den kinetischen Kriterien kamen den initialen und postinitialen Kurvenverlauf beschreibende Parameter zum Einsatz. Die Werte für Sensitivität und Spezifität betrugen 95 bzw. 86%.

Als typische die **Spezifität** einschränkende Läsionen gelten Fibroadenome und Mastopathien.
Fibroadenome zeigen MR-mammographisch große Variationen. Während in älteren Fibroadenomen die bindegewebige Komponente überwiegt zeigen weniger lange bestehende Fibroadenome oft eine starke Vaskularisierung. Dadurch kommt es oft zu einer starken initialen KM-Anreicherung, z.T. gefolgt von einem Wash-out (Brink 1997, Hochmann 1994). Demgegenüber zeigen Fibroadenome meistens eine benignitätstypische Morphologie.
Fokale Mastopathien imponieren teilweise als fokale Läsionen mit starker KM-Anreicherung (Rieber et al. 1999). Durch einen kontinuierlichen postinitialen Anstieg des KM-Signals können sie jedoch meist von malignen Läsionen unterschieden werden.
In dem Patientinnenkollektiv unserer Arbeit lagen unter den benignen Läsionen viele Mastopathien (62%) und nur wenige Fibroadenome (14%) vor. Da die Diagnostik der

Testperson überwiegend auf kinetischen Kriterien beruhte, könnte die geringe Zahl der Fibroadenome einen positiven Einfluss auf die Spezifität gehabt haben.

Die falsch-positiven Befunde kamen in drei Fällen durch Fibroadenome zustande, in zwei Fällen durch eine akute und eine chronische Mastitis und in 4 Fällen durch eine Mastopathie.

Als typische Einschränkungen der **Sensitivität** werden in der Literatur nicht-invasive Tumoren, v.a. das duktale Carcinoma in situ genannt. Die Sensitivität für diese Tumorart wird mit 40 bis 77% angegeben (Fischer et al. 1996, Sittek et al. 1997, Orel et al. 1997). In unserer Arbeit kamen zwei DCIS vor. In beiden Fällen wurden sie richtig als maligne erkannt. Darüber hinaus gibt es Berichte von MR-mammographisch okkulten invasiv-duktalen und invasiv-lobulären Karzinomen .

Unter den drei falsch-negativen Fällen lagen zwei Fälle vor, die übereinstimmend sowohl von der Testperson als auch von den Radiologen nicht als maligne erkannt wurden. In einem Fall lag ein Carcinoma dissolutum vor, der andere wurde durch ein Rezidiv eines invasiv-duktalen Karzinoms hervorgerufen. In beiden Fällen konnte keine malignitätstypische Mehranreicherung detektiert werden, was vermutlich auf die geringe Vaskularisation der beiden Läsionen zurückzuführen ist. Der dritte falsch-negative Befund wurde durch ein tubuläres Karzinom hervorgerufen.

Das in unserer Studie erreichte Ergebnis stellt ein sehr gutes Ergebnis dar, insbesondere im Hinblick darauf, dass die Auswertung durch einen unerfahrenen Untersucher erfolgte. Diese Tatsache erklärt auch die geringere Sensitivität, da in einem Fall ein Beurteilungsfehler erfolgte, der durch die Radiologen der Abteilung nicht zustande gekommen war. Die Vorteile in der Spezifität sind vermutlich auf die genaue Analyse der Kurvenverläufe mit Hilfe des Programms MT-Dyna® zurückzuführen.

Die Verbesserung der diagnostischen Leistungsfähigkeit, insbesondere der Spezifität ist eines der wichtigsten Anliegen der MRM-Forschung. Durch genauere Definition bzw. Standardisierung der Auswertung konnten in den letzten Jahren eine starke

Verbesserung hinsichtlich diesen Punktes erreicht werden. Durch die Anwendung von Auswertungsrichtlinien und Bildnachverarbeitungsprogrammen wird die bisher große Untersucherabhängigkeit reduziert. Dadurch wird der Aufwand der Auswertung geringer und die Effektivität der Methode verbessert.

Dennoch wird bei der derzeitigen Ergebnislage die histologische Abklärung mit Hilfe von Biopsie oder Operation durch kein bildgebendes Verfahren zu ersetzen sein. Die Rolle der MRM wird somit in der Anwendung als additives Verfahren zur Brustkrebsdiagnostik bestehen, das die Zahl der Biopsien zwar nur in wenigen Fällen verringern kann, jedoch wichtige Zusatzinformationen zur Mammographie und Sonographie insbesondere hinsichtlich der Tumorausbreitung liefern kann.

7.2 Diagnostische Kriterien und Scores

Die Auswertung der einzelnen diagnostischen Kriterien zeigte, dass in der vorliegenden Arbeit die kinetischen Kriterien eine hohe Aussagekraft bezüglich Malignität und Benignität hatten. Die morphologischen Kriterien erwiesen sich bei dem vorliegenden Patientinnenkollektiv als weniger aussagekräftig.

Alle kinetischen Kriterien (außer der maximalen KM-Anreicherung über den gesamten Zeitverlauf nach Orel) zeigten höhere Effizienzen als die morphologischen Kriterien.
Die kinetischen Kriterien, die den initialen Kontrastmittelanstieg beschreiben (initialer Verlauf nach Fischer, nach Orel, nach Kaiser), zeigten gute bis sehr gute Sensitivitäten (84%, 80%, 96%) bei einer nur mäßigen bis schlechten Spezifitäten für Malignität (54,8%, 61,3%, 48,4%).
Die den postinitialen Verlauf beschreibenden kinetischen Kriterien (postinitialer Verlauf nach Fischer, nach Orel) wiesen nur mäßige Sensitivitäten auf (jeweils 64%), bei guten Spezifitäten (jeweils 74,2 %).
Das Kriterium, das die höchste Effizienz aufwies, war die maximale Intensitäts-Zeit-Rate (75%). Sensitivität und Spezifität betrugen 76 bzw. 74,2%.

Bei den morphologischen Kriterien zeigten nur zwei Kriterien mäßige bis gute Effizienzen: die Form der Läsion (60,7%) und das dynamische Anreicherungsverhalten (66,7%). Die zugehörigen malignitätstypischen Charakteristika – sternförmige oder dendritische Form bzw. zentripetale KM-Anreicherung hatten als Gemeinsamkeit, dass sie zwar sehr spezifisch für maligne Läsionen waren, jedoch nur bei wenigen malignen Läsionen zu beobachten waren (geringe Sensitivität). War das entsprechende Kriterium vorhanden, so war die Läsion mit hoher Wahrscheinlichkeit maligne. Fehlte das Kriterium, konnte Malignität hingegen kaum ausgeschlossen werden.
Die übrigen morphologischen Malignitätskriterien (inhomogene KM-Anreicherung und unscharfe Begrenzung) gaben wenig Aufschluss über das Vorliegen von benignen oder malignen Läsionen, da ihre positiv bzw. negativ prädiktiven Werte in dem Bereich der

Häufigkeiten maligner und benigner Läsionen im gesamten Kollektiv der fokalen Läsionen lagen.
Die geringe diagnostische Aussagekraft der Malignitätskriterien „inhomogne KM-Anreicherung“ und „unscharfe Begrenzung“ erklären auch das schlechte Abschneiden der Scores: Da bei vielen benignen Läsionen eine inhomogene Kontrastmittelanreicherung und eine unscharfe Begrenzung beobachtet wurden, erhielten diese Läsionen hohe Score-Werte, die zur Einteilung als unklare Dignität oder als maligne geführt haben. Da Einteilungen als „unklar“ als malignitätsverdächtig gewertet wurden, kam es zu einer hohen Zahl von falsch-positiven Ergebnissen und somit zu sehr schlechten Spezifitäten der drei Scores.

Seit mehreren Jahren besteht in der Literatur ein Disput darüber, ob vorwiegend kinetische oder morphologische Kriterien angewandt werden sollten. Es haben sich zwei „Schulen“ ausgebildet, die „dynamische“ und die „statische Schule“: Autoren vor allem aus dem amerikanischen Raum legen verstärkt Wert auf die morphologischen Kriterien. Dementsprechend arbeiten sie mit einer höheren In-Schicht-Auflösung. Da es hierbei zu langen Akquisitionszeiten kommt, kann nur mit geringeren zeitlichen Auflösung (d.h. mit längeren Abständen der Bilder nach Kontrastmittelgabe) gearbeitet werden (statische Schule).
Im europäischen Raum wird hingegen mit einer geringeren Schichtauflösung zugunsten einer höheren zeitlichen Auflösung gearbeitet (dynamische Schule).

Vielversprechende Ergebnisse werden von beiden Seiten berichtet, was durch die Ergebnisse zweier der wichtigsten Arbeitsgruppen gezeigt wird:

KUHL et al. (1999), die Repräsentanten der dynamischen Schule sind, erreichten mit einem Interpretationsmodel, das auf kinetischen Kriterien beruhte, eine Sensitivität von 91% bei einer Spezifität von 83%. Die Autoren arbeiteten mit einer zeitlichen Auflösung von etwas weniger als einer Minute und einer In-Schicht-Auflösung von ca. 1,3 mm (FOV 320x250mm; Matrix 256x192).

NUNES et al. (2001), die zu den Vertretern der statischen Schule gehören, veröffentlichten ein Interpretationsmodel, das überwiegend auf morphologischen Kriterien beruht. Als kinetisches Kriterium floss nur der initiale Signalanstieg in die Befundung ein. Anhand einer Studie mit 454 Patientinnen erzielten sie eine Sensitivität von 96% bei einer Spezifität von 80%. Die Autoren arbeiten mit einer sehr hohen Auflösung von 300 bis 700 µm bei einer zeitlichen Auflösung von 3-4 Minuten.

Die am häufigsten geäußerte Kritik an der Verwendung der kinetischen Kriterien beruht auf der im vorigen Abschnitt angesprochenen Überlappung zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen. Einige gutartige Läsionen darunter Fibroadenome und fokale Mastopathien werden oft aufgrund eines starken initialen KM-Anreicherungsverhalten teilweise mit Plateau oder Wash-out fälschlicherweise als maligne eingestuft (Brink et al. 1997, Hochmann et al. 1997). Auch in unserer Arbeit wurde ein falsch-positiver Befund durch ein Fibroadenom mit einer initialen Anreicherung von 352% innerhalb der ersten Minute und anschließendem Wash-Out hervorgerufen. Ein weiteres Fibroadenom zeigte eine initiale KM-Anreicherung gefolgt von einem Plateau und führte zu einem weiteren falsch-positiven Fall. Die meisten falsch-positiven Befunde in unserer Arbeit wurden durch Mastopathien hervorgerufen.
Dennoch konnte von verschiedenen Autoren gezeigt werden, dass die Einbeziehung des postinitialen Verlaufs die Zahl der falsch-positiven Einstufungen verringern und die Spezifität erhöhen kann: Kuhl et al. (1999) zeigte in der oben zitierten Studie, dass die Spezifität ohne Einbeziehen des postinitialen Verlaufes bei nur 37% lag. Durch Einteilung der Kurvenverläufe in drei Typen, die jeweils einen kontinuierlichen, einen plateau-artigen und einen Wash-out-Kurvenverlauf darstellten, konnte die Spezifität in ihrer Studie auf 83% gesteigert werden.

SHERIF et al. (1997) führten eine Studie mit 49 Patientinen durch. Als Malignitätskriterium benutzten sie nur das Wash-Out-Kriterium. Sie erreichten eine Sensitivität von nur 51% bei einer Spezifität von 100%. Dieses Ergebnis zeigt ebenfalls die hohe Spezifität des Wash-out-Kriteriums bei nur mäßiger Sensitivität. In unserer Studie wäre mit den Wash-Out als einziges Kriterium eine Sensitivität von 61,5% und eine Spezifität von 81% erreicht worden (fokale und nicht-fokale Läsionen).

Eine weitere Einschränkung der kinetischen Kriterien ist, dass ca. 5% der invasiven Karzinome ein verzögertes Anreicherungsverhalten zeigen (Bick 2000). Sie können folglich nicht anhand der typischen kinetischen Malignitätskriterien (starker initialer KM-Anstieg, Plateau oder Wash-out) erkannt werden.

Die in unserer Arbeit gemachte Beobachtung, dass die morphologischen Kriterien, insbesondere die Begrenzung der Läsion sowie das Muster der KM-Anreicherung bei der von uns verwendeten In-Schicht-Auflösung von 1,25 mm (FOV 320², Matrix 256²) eine nur geringe Aussagekraft bezüglich Malignität oder Benignität der betrachteten Läsion hatte, wird durch folgende Autoren gestützt:

HEYWANG-KÖBRUNNER et al. (2001) stellten in ihrer multizentrischen Studie mit 642 Patientinnen ebenfalls fest, dass in ihrem Patientenkollektiv die morphologischen Kriterien eine geringere Aussagekraft bezüglich malignen und benignen Läsionen hatten, als die kinetischen Kriterien. Als morphologische Kriterien verwendeten sie das Vorhandensein von ringförmiger KM-Anreicherung und das Kriterium „Form der Anreicherung“ (mit den Charakteristika „diffus homogen“, „diffuse patchy“, „ill circumscribed“, „duct like or branching“, „focal spiculated“, „well circumscribed“, „circumscribed, lobulated“ und „other“).
Das morphologische Kriterium „Form der Anreicherung“ führte alleine und in Kombination mit den anderen (kinetischen) Kriterien zu einer höheren Zahl sowohl falsch-negativer als auch falsch-positiver Befunde und konnte somit die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen nicht verbessern. Das Vorhandensein von „ringförmiger KM-Anreicherung“ sei den Autoren zufolge zwar ein starker Hinweis auf Malignität, jedoch seinen alle Läsionen mit ringförmiger KM-Anreicherung bereits aufgrund anderer Kriterien als maligne klassifiziert worden.
Die wichtigsten Kriterien zur Einteilung von Läsionen waren in dieser Studie starkes initiales Anreicherungsverhalten sowie das Wash-out-Kriterium im postinitialen Verlauf, wobei letzteres sich durch eine hohe Spezifität auszeichnete.
Die Autoren sehen als mögliche Gründe für die geringe Aussagekraft der morphologischen Kriterien mangelnde Standardisierung bzw. unklare Definition der

morphologischen Kriterien und ungenügende In-Schicht-Auflösung. Bezüglich des letzteren Punktes bekunden sie jedoch gleichzeitig Zweifel daran, dass eine höhere räumliche Auflösung zu einer wesentlichen Verbesserung der MRM-Diagnostik führe: auch bei der Morphologie sei mit Überschneidungen zwischen malignen und benignen Läsionen zu rechnen, wie dies auch bei der höchstauflösenden Technik, der Mammographie, der Fall sei.

Probleme bei der Anwendung morphologischer Kriterien werden auch von IKEDA et al. (2001) berichtet: Prof. Ikeda ist eine Autorin, die in Zusammenarbeit mit neun weiteren führenden MRM-Forschern von internationalen medizinischen Zentren an einem Lexikon für MRM-Diagnostik arbeitet. In einer Studie (Ikeda et al. 2001) ließ sie ein Patientinnenkollektiv aus 80 Patientinnen von sieben an der Erstellung des Lexikons beteiligten Radiologen bezüglich der durch das Lexikon vorgeschlagenen morphologischen Kriterien beurteilen. Es wurden MRM-Bilder mit einer hohen Auflösung beurteilt. Trotz der hohen Auflösung und trotz der sehr großen Erfahrung jedes Radiologen und der langen Beschäftigung speziell mit den im Lexikon aufgeführten morphologischen Kriterien ergab die Auswertung eine nur mäßige Übereinstimmung zwischen den einzelnen Untersuchern.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch WEDEGÄRTNER et al (2001): In einer Studie ließen sie von fünf Radiologen unabhängig voneinander 62 Läsionen bezüglich vier morphologischer Kriterien beurteilen (Form, Begrenzung, Muster der KM-Anreicherung und Vorhandensein einer ringförmigen Mehranreicherung). Es kam eine Auflösung von etwa 1,2 mm zum Einsatz. Im Gegensatz zu unserer Arbeit zeigten sie relativ gute Sensitivitäten und Spezifitäten der morphologischen Kriterien. Jedoch stellten sie nur geringe Übereinstimmung zwischen den einzelnen Untersuchern fest (chi zwischen 0,35 und 0,4). Das Kriterium „inhomogene KM-Anreicherung“ erreichte in ihrer Studie die geringste Spezifität und die geringste Übereinstimmung zwischen den Untersuchern. Die Malignitätskriterien „ringförmige KM-Anreicherung“ erreichte die höchste Übereinstimmung zwischen den Untersuchern bei einer mäßigen Spezifität. Das Kriterium „Begrenzung der Läsion“ zeigte zwar die höchste Spezifität von 76%, jedoch eine geringe Übereinstimmung zwischen den Untersuchern. Außerdem wurde in

der Studie gezeigt, dass die Übereinstimmung bei den erfahreneren Untersuchern etwas größer war und das bessere Ergebnisse durch Training erzielt werden konnten. Anzumerken ist an dieser Studie jedoch eine recht hohe Prävalenz von bösartigen Läsionen (70, 1% vs 38,1 % in unserer Arbeit) und die geringere Anzahl von nur fünf Mastopathien unter den benignen Läsionen. In den meisten Fällen lagen vermutlich raumfordernde Läsionen vor, und die Zahl der in unserer Arbeit problematisch erscheinenden fokalen Mastopathien war sehr gering.

KINKEL et al. (2000) versuchten in ihrer Studie eine Kombination von hoher In-Schicht-Auflösung (FOV 180mm x 180mm, Matrix 256x192) und ausreichender zeitlicher Auflösung zu erreichen. Hierzu wurden die Läsionen zunächst durch eine hochauflösende T1 gewichtete Spin-Echo-Sequenz und eine fettsupprimierte T2-gewichtete Fast-Spin-Echo-Sequenz lokalisiert (wobei der betroffene Quadrant durch klinische und mammographische Angaben bekannt war). Anschließend wurde eine dynamische T1 gewichtete 3D gradient-echo Sequenz gefahren. Da sie nur den Bereich der Läsion erfasste, konnte eine hohe Auflösung bei geringer Akquisitionszeit erreicht werden. Es wurden Sequenzen an drei Zeitpunkten aufgenommen: vor KM, 2min 30 sec nach KM-Gabe, und 7 min 30 nach KM-Gabe. Im Gegensatz zu anderen Autoren, die mit einer derartig hohen Auflösung arbeiten (u.a. OREL), war somit eine Beurteilung des initialen und postinitialen Kurvenverlaufs möglich. Sie untersuchten auf diese Weise 57 Läsionen (23 benigne und 34 maligne). Es kamen vier morphologische Kriterien zum Einsatz: „Begrenzung“ , „Muster der KM-Anreicherung“, „Sichtbarkeit im nativ T1-Bild“, „Sichtbarkeit im Nativ T2-Bild“. Als kinetische Kriterien kamen die initiale KM-Anreicherung und der postinitiale Verlauf zum Einsatz. Hierbei wurde jedoch auf ROI-Methoden und Nachverarbeitungsprogramme verzichtet, die Parameter wurden visuell abgeschätzt. Das aussagekräftigste Kriterium war in dieser Studie das Malignitätskriterium „Wash-out“ im postinitialen Verlauf mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 87%. Als nächstes folgten das morphologische Kriterium „Begrenzung der Läsion“ (Sensitivität 97%, Spezifität 56%) und das kinetische Kriterium „starker initialer KM-Anstieg“ (Sensitivität 85%, Spezifität 74%) bzw. „moderater oder starker initialer KM-Anstieg“ (Sensitivität 100%, Spezifität 26%).

Dieses Ergebnis bestätigt die von uns gemachte Beobachtung, dass das Wash-Out-Zeichen ein sehr spezifisches Malignitätskriterium ist. Jedoch konnten wir es nur bei 54,8% der malignen Läsionen beobachten (Sensitivität), und auch die von uns beobachtete Spezifität war geringer. Hierbei ist zu beachten, dass KINKEL et al. (2001) das Wash-out-Kriterium visuell erfassten. Bei diesem Vorgehen ist eine Beeinflussung der Entscheidung durch andere gleichzeitig sichtbare Kriterien nicht auszuschließen. Desweiteren wurde als Wash-out ein Signalverlust an beliebiger Stelle der Läsion gewertet. Es wurde nicht wie in unserer Arbeit eine ROI mit möglichst beidem – mit starkem initialen Anstieg *und* mit Plateau oder Wash-out im postinitialen Verlauf - gesucht.

Dennoch ist diese Beobachtung interessant, da sie zeigt, dass die Autoren selbst bei einer hochauflösenden Technik dem kinetischen Verlauf trotz guter Aussagekraft des Kriteriums „Begrenzung“ vorrangige Bedeutung einräumen.
Die im Vergleich zu unserer Studie viel größere Aussagekraft des Kriteriums „Begrenzung“ ist vermutlich auf die hoch-auflösende Technik, die in der zitierten Studie zum Einsatz kam, zurückzuführen. Ferner lag eine geringere Zahl von Mastopathien vor.

Die in der Literatur geäußerte Kritik an der Verwendung der morphologischen Kriterien lässt sich durch folgende drei Punkte zusammenfassen:

- Zum einen ist die Anwendung der morphologischen Kriterien stark untersucherabhängig.
- Zum anderen gibt es auch bei den morphologischen Kriterien Überschneidungen zwischen malignen und benignen Läsionen.
- Hinzu kommt ein weiterer Punkt, nämlich dass die Darstellbarkeit der morphologischen Kriterien eine möglichst hohe räumliche Auflösung erfordert, die durch lange Akquisitionszeiten das hinzuziehen kinetischer Kriterien nahezu unmöglich macht.

Alle drei Punkte spielten vermutlich auch in unserer Arbeit eine Rolle:

Die morphologischen Kriterien stellten den schwierigen Teil der Befundung dar, da sie eine Interpretation des Bildeindrucks erforderten. Die Beurteilung des Kurvenverlaufs erwies sich - insbesondere durch Verwendung des Programms MT-Dyna® - als erheblich einfacher (s.u.). Es ist somit auch mit einer gewissen Untersucherabhängigkeit der Ergebnisse für die morphologischen Kriterien zu rechnen, insbesondere, da in unserer Arbeit eine unerfahrene Testperson als Untersucher eingesetzt wurde.

Die Überschneidungen der morphologischen diagnostischen Kriterien zwischen malignen und benignen Läsionen kamen teilweise dadurch zustande, dass viele Mastopathien als fokale Läsionen imponierten und eine unscharfe Begrenzung sowie ein inhomogenes KM-Anreicherungsmuster zeigten. Umgekehrt führte ein Karzinom aufgrund seiner benignitätstypischen Morphologie (glatte Begrenzung, homogene KM-Anreicherung, interne Septierung) zu einem falsch-negativen Ergebnis.

Dass die Beurteilbarkeit der Morphologie bei der in unserer Arbeit verwendeten In-Schicht-Auflösung von ca. 1,25 mm eingeschränkt ist, ist aufgrund der Berichte anderer Autoren (Bick 2000) und aufgrund der hier vorliegenden Ergebnisse wahrscheinlich. Hinzu kommt, dass in unserer Arbeit bei einem großen Teil der Untersuchungen eine relativ große Schichtdicke von 4 bis 8 mm vorlag (bei 16 Patientinnen betrug sie mehr als 6 mm).

Für die Anwendung von Scores und ähnlichen Entscheidungshilfen bedeutet dieses Ergebnis, dass sie bei der von uns angewandten Auflösung vor allem kinetischen Kriterien enthalten sollte. Die Beurteilung der Begrenzung der Läsion ist bei normal auflösenden MRM-Untersuchungen eingeschränkt (Bick 2000). Es muss genau überprüft werden, ob das hinzuziehen von morphologischen Kriterien bei der von uns verwendeten Auflösung nicht die Unterscheidungsfähigkeit zwischen malignen und benignen Läsionen sogar verschlechtert. Außerdem ist zu überdenken, ob nicht Entscheidungsbäume anstelle von Scores angewandt werden sollten. Entscheidungsbäume haben den Vorteil, dass nicht alle verfügbaren diagnostischen Kriterien auf jede Läsion angewandt werden müssen. Bestimmte diagnostische Kriterien könnten z.B. nur bei gleichzeitigem Vorliegen anderer diagnostischer

Kriterien hinzugezogen werden oder in diesem Fall anders gewichtet werden. Diese Art von Entscheidungshilfe kommt der Tatsache, dass unter den Läsionen bestimmte Typen vorliegen, vermutlich näher.

7.3 MT-Dyna®

Die Anwendung von Bildnachverarbeitungsprogrammen wie MT-Dyna® stellt einen wichtigen Ansatz zur Verbesserung der radiologischen Auswertung der MRM dar.

Wie sich in der vorliegenden Arbeit bestätigte, ist MT-Dyna® eine einfach zu bedienende Software, die große Zeitersparnis und exakte Analyse des Verlaufes der Signalintensität ermöglichte. Es konnte kein nachteiliger Effekt auf die Diagnostik durch Anwendung des Programms MT-Dyna® nachgewiesen werden. Die Werte für Sensitivität und Spezifität der Befundung der Testperson unter Verwendung von MT-Dyna® waren mit denen der Befundung eines Radiologen ohne MT-Dyna® vergleichbar.

Das Programm MT-Dyna® ermöglicht es, die Fülle der bei der dynamischen MRM anfallenden Bilder aller vier Dimensionen (inklusive der Zeit) in kurzer Zeit zu überblicken. Da der technische Fortschritt der MRM zu immer mehr Schichten und somit zu einer immer schwerer zu überblickender Zahl von Bildern führt (Mussurakis et al. 1996), ist die Anwendung von MT-Dyna® zukunftsweisend. Durch nur wenige Handgriffe kann das gesamte Untersuchungsvolumen nach verdächtigen Läsionen abgesucht werden. Die Tastaturbefehle zum Wechseln der Schicht oder des Zeitpunktes werden hierbei ohne lange Verzögerungen, wie sie bei herkömmlichen Konsolen beobachtet werden können, ausgeführt. KUHL et al (1996) zeigten, dass die Verwendung von Bildnachverarbeitungsprogrammen die Auswertungszeiten der MRM erheblich reduzieren können. Die wirkt sich positiv auf die Kosteneffektivität der MRM aus.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass die Beurteilung des Kurvenverlaufs der Kontrastmittelanreicherung von besonderer Bedeutung ist. Vor allem das Hinzuziehen

des postinitialen Verlaufs hat sich als ein die Spezifität der MRM verbessernder Parameter gezeigt.
MT-Dyna® stellt ein ideales Hilfsmittel des Radiologen dar, um diesem Sachverhalt gerecht zu werden: Durch Markieren mit dem Mauszeiger lassen sich die Kurvenverläufe an beliebigen ROIs sehr einfach und exakt reproduzierbar messen und verschiedene mögliche ROIs miteinander vergleichen. Besonders hervorzuheben ist die Eigenschaft MT-Dynas®, die dynamischen Parameter (initialer und postinitialer Verlauf der KM-Anreicherung) bereits vor genauer ROI-Analyse visuell zugänglich zu machen: Dies geschieht einerseits durch die auf dem initialen und postinitialen Kurvenverlauf beruhenden farblichen Kodierung der Läsionen. Andererseits ermöglicht das filmartige Abspielen der einzelnen Zeitpunkte in verschiedenen Geschwindigkeiten und Reihenfolgen der Bilder eine visuelle Wahrnehmung des initialen und postinitialen Anreicherungsverhaltens. Diese beiden Funktionen stellen eine wertvolle Ergänzung zu den Subtraktionsbildern und zur ROI-Analyse dar. Das filmartige Abspielen der einzelnen Zeitpunkte ermöglicht auch die Detektion von Patientenbewegungen.

MT-Dyna® ermöglicht es dem Untersucher, die Brust zu überblicken und verdächtige Läsionen schnell zu detektieren. Darüber hinaus ist das Programm durch die farblichen Kodierung von Pixeln bei der ROI-Platzierung innerhalb der Läsion hilfreich. KUHL et al (1996) zeigten, dass Parameterbilder strukturelle Inhomogenitäten und ringförmiges Anreicherungsverhalten besser darstellen können als Subtraktionsbilder.
Die Wahl der ROI wird in der Literatur als generell unterschätzte Quelle für Untersucher-Variabilität angeführt (Kinkel et al. 2000). Dies führte zu der Forderung nach Standardisierung der ROI-Selektion. Durch die Anwendung von MT-Dyna® ist mit einer Verringerung der Untersuchervariabilität und Erhöhung der Reproduzierbarkeit zu rechnen, da die Zahl der für die ROI-Messung in Frage kommenden Pixel durch die farbliche Kodierung beliebig reduziert werden kann. Verschiedene Autoren befürworten die Platzierung kleiner ROIs nur in den maximal anreichernden Regionen der Läsion (u.a. Liney et al. 1999, Gribbestad et al. 1994) anstatt eine großflächige, die ganze Läsion umschreibende ROI zu wählen. MUSSURAKIS et al. (1998) konnten hingegen in zunehmend kleiner gewählten ROIs („thresholding“) keinen Vorteil für die Diagnostik nachweisen. Zwar kam es zu höheren

Anreicherungswerten, jedoch zu einer größeren Standardabweichung um den Mittelwert, sowohl für benigne als auch für maligne Läsionen. Dennoch führen die Autoren an, dass thresholding objektivere und reproduzierbarere ROIs erstellt. KNOPP et al. (1998) zeigten hohe Spezifitäten sowohl für eine großflächige, als auch für eine aus nur einem Pixel bestehenden ROI. Auch in unserer Arbeit wurde eine nur aus einem Pixel bestehende ROI gewählt: Hierbei wurde sich an dem Verfahren orientiert, dass KUHL et al. (1996) vorschlugen: Diese Arbeitsgruppe arbeitete ebenfalls mit einem Bildnachbearbeitungsprogramm, das Parameterbilder erstellt, d.h. Bilder, in denen Pixel entsprechend ihres Anreicherungsverhaltens farblich kodiert werden. Die Autoren betonten, dass die farbliche Kodierung auf den relativen und nicht auf den absoluten Intensitätszunahmen beruhen sollte. Es wurden die Pixel farblich markiert, die bei ihrem relativen Anreicherungsverhalten in der ersten Minute einen bestimmten beliebig wählbaren Schwellenwert überschritten. Dann wurde in diesem Areal ein Pixel mit der Maus als ROI ausgewählt.

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Programm MT-Dyna® hat den Vorteil, dass die Parameterbilder nicht nur auf dem initialen Anreicherungsverhalten beruhen, sondern auch das postinitiale Anreicherungsverhalten (Wash-out, Plateau, bzw. kontinuierlicher Anstieg) in die farbliche Markierung der Pixel einbeziehen. Unter den farblich markierten Pixeln wurde durch Verändern der Schwellenwerte der am ehesten auf Malignität hinweisende Pixel gesucht und als ROI markiert (siehe Kapitel 5.3). Dieses Vorgehen führte zu einer hohen Standardisierung der Messung und reduzierte die Möglichkeiten zur intra-individuellen und inter-individuellen Variabilität bei der ROI-Auswahl. KUHL et al. (1996), LINEY et al. (1999) und MUSSURAKIS et al. (1997) zeigten, dass Algorithmen, die die ROI-Auswahl automatisieren, die Inter- und Intra-Untersucher-Variabilität verringern und die ROI-Messung stärker standardisieren können. Eine solche Funktion, die die in unserer Arbeit verwendeten ROI-Platzierungsregeln automatisiert (d.h. auch den postinitialen Verlauf mit einbezieht), könnte die Bildnachverarbeitung weiter verbessern. Der Vorteil dieser Automatisierung gegenüber der manuellen ROI Auswahl in unserer Arbeit läge darin, dass die ROI-Größe an die Größe der Läsion angepasst werden könnte und nicht nur den am ehesten auf Malignität hinweisenden Pixel beinhalten würde. Darüber hinaus würde die Zeit zur ROI-Auswahl verringert.

Es ist jedoch anzumerken, dass neben Parameterbildern und automatisierter ROI-Platzierung weiterhin Subtraktionsbilder und manuelle ROI-Auswahl wichtig sind, um nicht die Sensitivität durch Übersehen protrahiert anreichernde Karzinome zu verringern.

Ein weiterer Vorteil der Befundung mit MT-Dyna® ist die Detektierung von Patientinnenbewegungen. Diese führen häufig zu Verfälschungen des Kurvenverlaufes der Signalintensität, insbesondere bei der Verwendung kleiner ROIs (Region of interest). Durch das filmartige Abspielen der Schichtbilder der einzelnen Zeitpunkte werden derartige Bewegungen sichtbar. Durch Umsetzen der ROI entsprechend der Bewegung der Patientin lassen sich die richtigen Signalintensitäten der einzelnen Zeitpunkte annähernd bestimmen. Dieses Verfahren erwies sich jedoch als sehr zeitaufwendig.

Der 3D Modus des Programms ist eine sinnvolle Ergänzung zu der herkömmlichen Darstellung von Schichten. Die MRM Untersuchung dient oft zur Abklärung eines Verdachts auf Multifokalität und des Stagings. Im 3D Modus kann die Lage der entsprechenden Läsionen in der Brust wirklichkeitsgetreu veranschaulicht werden.

Nachteile durch die Anwendung von MT-Dyna® ergeben sich nicht durch die eigentliche Arbeit mit dem Programm, sondern durch die Vorbereitungen hierzu: Die dynamischen Serien müssen zunächst von der MRT-Konsole über ein Netzwerk auf die Festplatte des mit der Software ausgestatteten Computer kopiert werden, was in Abhängigkeit von der Schichtauflösung ca. zehn bis 15 Minuten in Anspruch nimmt. Darüber hinaus müssen verschiedene Einstellungen getroffen werden und die Serien geladen werden, was einen zusätzlichen Zeitaufwand (ca. 5 Minuten) darstellt. Da jedoch mit einer Zeitersparnis bei der Befundung zu rechnen ist und da während der Ladezeiten andere Aufgaben wahrgenommen werden können, stellt dies nur eine geringe Einschränkung der Anwendung von MT-Dyna® dar.

Unsere Verbesserungsvorschläge für das Programm MT-Dyna® betreffen neben der automatisierten ROI-Platzierung die Dokumentation der Befundung. Das Programm

ermöglicht es dem Untersucher, einzelne Schichtbilder sowie Grafiken oder Tabellen der Signalintensitätskurven als Bild- bzw. Textdateien zu exportieren. Die Dateien werden in einem Verzeichnis auf der Festplatte abgelegt. Die Handhabung dieser Dateien ist jedoch recht mühsam. Für das Erstellen eines Befundberichtes wäre eine Erweiterung der Benutzeroberfläche wünschenswert: Der Untersucher müsste während der Befundung vermeintliche Läsionen nummerieren können und Bilder für deren Dokumentation markieren können. In dem Befundbogen sollten für die einzelnen Läsionen die markierten Bilder mit den zugehörigen Signalintensitätskurven erscheinen. Darüber hinaus wäre es sinnvoll, wenn das Programm während der Erstellung des Befundbogens die einzelnen diagnostischen Kriterien für jede Läsion vom Untersucher erfragen würde, damit sie im Befundbogen aufgeführt werden können. Dies würde eine umfangreiche und für andere nachvollziehbare Dokumentation mit sich bringen sowie eine Standardisierung der Befundung begünstigen. Da mit dem technischen Fortschritt der Einsatz von höheren In Schichtauflösungen auch bei ausreichender zeitlicher Auflösung möglich sein wird, sollte das Programm auch die morphologischen Kriterien berücksichtigen. Hierbei ist die Nomenklatur der „Lesion Working Group“ (Ikeda 2001) zu empfehlen.

In Zukunft ist damit zu rechnen, dass Bildnachverarbeitungsprogramme selbstständig die Kurvenverläufe einteilen können (Bick 2000). Ebenso wird durch die Verwendung von künstlichen neuronalen Netzwerken die Beurteilung der Morphologie durch den Computer möglich sein. Vielversprechende Ergebnisse hierfür wurden bereits für die digitale Röntgen-Mammographie berichtet und verschiedene Arbeitsgruppen arbeiten an der Übertragung auf die MR-Mammographie (Vomweg et al. 2000). Auch die Interpretation der gesammelten morphologischen und kinetischen diagnostischen Kriterien wird durch den Computer übernommen werden, z.B. indem er auf eine möglichst große Datenbank von Patientinnen zurückgreift; mit deren Hilfe wird der Computer errechnen können, mit welcher Wahrscheinlichkeit es sich bei der vorliegenden Konstellation von diagnostischen Kriterien um eine benigne oder maligne Läsion handelt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass MT-Dyna® ein sehr gutes Hilfsmittel bei der Diagnostik der dynamischen MR-Mammographie ist. Es verbessert die Detektierung von Läsionen und hilft die Menge der Bilder schnell zu überblicken. Die ROI-Messung wird durch Parameterbilder, durch die Filmfunktion und die unkomplizierte ROI-Analyse mittels Mausklick vereinfacht bzw. optimiert. Da hierbei neben dem initialen Kurvenverlauf auch der postinitiale Kurvenverlauf einfließt, ist mit einem positiven Einfluss MT-Dynas® auf die Spezifität der MRM zu rechnen. Darüber hinaus hilft MT-Dyna® Patientinnenbewegungen wahrzunehmen. Der 3D-Modus ermöglicht eine realitätsnahe Darstellung der Lage der Läsion in der Brust. Verbesserungsvorschläge betreffen die Integrierung eines Dokumentationsbogens in das Programm sowie die Erweiterung um eine Funktion, die die ROI-Platzierung automatisiert.

8 Schlussfolgerung

Die Magnetresonanzmammographie kann inzwischen gute Spezifitäten erreichen, insbesondere, wenn bei der Befundung dynamische Parameter wie der postinitiale Verlauf der KM-Anreicherung mit einbezogen werden.

.

Mt-Dyna ist eine Software, die die Erhebung der dynamischen Parameter erheblich vereinfacht und verbessert. Eine sinnvolle ROI-Auswahl mit Einbeziehung des initialen und postinitialen Kurvenverlaufs wird selbst wenig erfahrenen Untersuchern ermöglicht. Angesichts der diagnostischen Wichtigkeit von dynamischen Parametern ist sie damit ein wichtiges Instrument, das einen Beitrag zu Verbesserung der Spezifität der MRM leistet. Darüber hinaus führt Mt-Dyna bei der Befundung zu einer großen Zeitersparnis und besserem Überblick. Aus diesem Grund ist der generelle Einsatz des Bildnachverarbeitungsprogramms bei der Befundung von MR-Mammographien zu empfehlen.

Scoresysteme können durch die Verknüpfung der einzelnen morphologischen und dynamischen diagnostischen Kriterien zu einer höheren Standardisierung der Befundung beitragen. Die Anpassung an die Untersuchungsprotokolle bzw. technischen Gegebenheiten der jeweiligen radiologischen Abteilung ist schwierig, da eine große Anzahl von Untersuchungsprotokollen zum Einsatz kommt. Insbesondere morphologische Parameter erfordern eine möglichst große In-Schicht-Auflösung und kleine Schichtdicken.

9 Zusammenfassung

Die kontrastmittel-gestützte dynamische MR-Mammographie (MRM) ist seit Ende der achtziger Jahre im klinischen Einsatz. In zahlreichen Studien wurde eine sehr gute Sensitivität dieser Methode bei der Detektion von Mammakarzinomen nachgewiesen. Probleme bereiten neben den hohen Untersuchungskosten u.a. die eingeschränkte Spezifität sowie die mangelnde Standardisierung bezüglich radiologischen Auswertung.

Bildnachverarbeitungsprogramme sowie die systematische Anwendung von Auswertungskriterien sollen die Effizienz und Standardisierung der Auswertung verbessern.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die diagnostische Leistungsfähigkeit der MRM unter Anwendung eines solchen Bildnachverarbeitungsprogramms, MT-Dyna® der Firma MeVis (Bremen), zu überprüfen.

Retrospektiv wurden die dynamischen MRM-Serien von 59 Patientinnen mit 68 Brustläsionen mit Hilfe des Programms MT-Dyna® ausgewertet. Als Einschlusskriterien für Aufnahme in die Studie galten der klinisch, sonographisch und mammographisch unklare Befund sowie der vorbestehende Termin einer Probeexzision, einer Tumorextirpation oder eines Ablatio.

Die Befundung wurde von einem Medizinstudenten ohne radiologische Erfahrung durchgeführt. Die dynamischen Serien wurden ohne Kenntnis klinischer, konventionell mammographischer, MR-mammographischen und histologischer Befunde ausgewertet. Es wurde jeweils eine Entscheidung zwischen Benignität und Malignität getroffen.

Als Malignitätskriterien bei der Befundung galten starke initiale Kontrastmittelanreicherung, Plateau oder Wash-Out im postinitialen Verlauf, Ring-

Enhancement und zentripetale Kontrastmittelanreicherung, sowie Nachweis von Tumorausläufern.

Bei den fokalen Läsionen (56 der 68 Läsionen) wurden gleichzeitig drei verschiedene, von verschiedenen Arbeitsgruppen entwickelte Scores angewandt, die bestimmten morphologischen und kinetischen Kriterien Punktwerte zuschreiben. Die Summe der Punktwerte sollte hierbei Aufschluss über die Dignität der vorliegenden Läsion geben (siehe Anhang).

Als Goldstandard diente das Ergebnis der histopathologischen Untersuchung.
Die bei der Befundung mit MT-Dyna® erreichte diagnostische Leistungsfähigkeit wurde mit einer zuvor erfolgten Befundung durch Oberärzte der Abteilung für Radiologie verglichen.

Die bei der Befundung aller 68 Läsionen durch die Testperson erreichte Sensitivität betrug 88,5%, die Spezifität 78,6%. Dieses Ergebnis liegt im Rahmen der zuvor erfolgten Befundung der Radiologen (Sensitivität 92, %, Spezifität 71,4 %).

Die Anwendung der drei Scores auf die (56) fokalen Läsionen führte zu guten Sensitivitäten (92,3%, 96%, 96%), jedoch schlechten Spezifitäten (25,8%, 48,4%, 38,7%).
Hierbei fiel besonders die geringe Aussagekraft der morphologischen Kriterien: „Form der Läsion“, Begrenzung der Läsion“ und „Muster der KM-Anreicherung“ auf.
Die kinetischen Kriterien verfügten über eine bessere Aussagekraft bezüglich Malignität und Benignität. Das Hinzuziehen von den postinitialen Verlauf beschreibender Parameter zeigte einen positiven Einfluss auf die Spezifität.
Die Anwendung von Scores auf fokale Läsionen lieferte bei unseren technischen Voraussetzungen zu geringe Spezifitäten, vermutlich als Folge der schlechten Zuordenbarkeit der oben erwähnten morphologischen Kriterien. Dies könnte einerseits durch den hohen Anteil von fokalen Mastopathien in unserem Patientinnenkollektiv bedingt sein. Andererseits gibt es in dieser Arbeit und in der Literatur Hinweise darauf,

dass bei der von uns verwendeten „In-Schicht-Auflösung“ den kinetischen Kriterien Vorrang vor den morphologischen Kriterien eingeräumt werden sollte.

Die Ergebnisse gilt es in Studien mit größeren Patientenzahlen zu überprüfen.

Die Ergebnisse bestätigen die klinische Einsetzbarkeit des Bildnachverarbeitungsprogramms MT-Dyna®. In unserer Studie wurde durch einen Nicht-Radiologen unter Verwendung von MT-Dyna® ein gutes Ergebnis für Sensitivität und Spezifität erreicht. Das Bildnachverarbeitungsprogramm MT-Dyna® erwies sich als einfach zu bedienende und schnell zu erlernende Software, die die Detektion von Läsionen und die ROI-Auswahl erleichtert. Durch Einbeziehen von Kriterien des initialen und postinitialen Signalverlaufes in Parameterbilder stellt sie ein sehr gutes Hilfsmittel bei der Auswertung der MRM dar, die zu einer höheren Standardisierung und einer besseren Spezifität führen könnte.

In dieser Arbeit geäußerte Verbesserungsvorschläge betreffen eine Automatisierung der ROI-Auswahl und die Integration eines Dokumentationsbogens in das Programm MT-Dyna®.

Literaturverzeichnis

Baines, C. J. (**1997):** Reflections on breast self-examination. J. Natl. Cancer Inst. 89:339-340.

Barth, V. (1994): Mammographie. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1994): S. 3-19

Bauer, M. (2000): Bildgebende Diagnostik der Mamma, Teil 1: Mammographie. Der Gynäkologe 33: 370-379

Beckmann, M. W., D. Niederacher, H. G. Schnurch, B. A. Gusterson, and H. G. Bender. 1997. Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity. J. Mol. Med. 75:429-439.

Beckmann, M.W. , Y. Werner, S.P. Renner, P.A. Fasching, D. Jap, B. Kuschel 2000. Krebsfrüherkennung in der Frauenärztlichen Praxis. Aktuelle Aspekte der wissenschaftlichen Diskussion. Der Gynäkologe 33: 474-482

Bick, U. 2000. Typical and unusual findings in MR mammography. Rofo Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr. 172:415-428.

Böcker, Denk, Heitz 2001. Pathologie.2. Auflage, Urban& Fischer-Verlag (2001): S. 909-927.

Boetes, C., R. D. Mus, R. Holland, J. O. Barentsz, S. P. Strijk, T. Wobbes, J. H. Hendriks, and S. H. Ruys. 1995. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. Radiology 197:743-747.

Boetes, C., S. P. Strijk, R. Holland, J. O. Barentsz, R. F. Van Der Sluis, and J. H. Ruijs. 1997. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. Eur. Radiol. 7:1231-1234.

Boné, B., P. Aspelin, L. Bronge, B. Isberg, L. Perbeck, and B. Veress. 1996. Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts. Acta Radiol. 37:208-213.

Brasch, R. and K. Turetschek. 2000. MRI characterization of tumors and grading angiogenesis using macromolecular contrast media: status report. Eur. J. Radiol. 34:148-155.

Braun, S., M. Kiechle, and N. Harbeck. 2002. [In Process Citation]. Internist (Berl) 43:329.

Brinck, U., U. Fischer, M. Korabiowska, M. Jutrowski, A. Schauer, and E. Grabbe. 1997. The variability of fibroadenoma in contrast-enhanced dynamic MR mammography. AJR Am. J. Roentgenol. 168:1331-1334.

Buchberger, W., P. DeKoekkoek-Doll, P. Obrist, and M. Dunser. 1997. Value of MR tomography in inconclusive mammography findings. Radiologe 37:702-709.

Coleman, M.P, J. Esteve, P. Damiecki 1993. Trends in Cancer Incidence and Mortality. International Agency for Research on Cancer, Lyon. IARC Scientific Publication No 121

Delorme, S. 2001. Ultrasound mammography and magnetic resonance mammography as adjunctive methods in mammography screening. Radiologe 41:371-378.

De Waal. Wertigkeit der Mammazytologie und Mammastanzbiopsie. Brustzentrum Dachau.

Eder, M., Gegick, P. 1990. Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie.33. Auflage. Springer-Verlag: S.776-783.

Engel, J., S.H. Heywang-Köbrunner, I.Schreer, D. Hölzer 1999. Mammographie-Screening in Deutschland. Kritische Anmerkungen zu dem geplanten Erprobungsmodell. Der Onkologe 1999 5: 1111-1115

Englmeier, K.-H., J. Griebel, R. Lucht, M. Knopp, M. Siebert, G. Brix 2000. Dynamische MR-Mammographie; Multidimensionale Visualisierung in virtueller Realität. Der Radiologe 40: 262-266

Fehr, M.K., R. Hornung, S. von Orelli, U. Harder. 2002. Stellenwert der modernen stereotaktischen Biopsiemethoden bei mammographisch suspekten Läsionen. Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau 2002, 40: 201-211

Fenlon, H. M., N. C. Phelan, P. O'Sullivan, S. Tierney, T. Gorey, and J. T. Ennis. 1997. Benign versus malignant breast disease: comparison of contrast-enhanced MR imaging and Tc-99m tetrofosmin scintimammography. Radiology 205:214-220.

Fischer, U., D. von Heyden, R. Vosshenrich, I. Vieweg, and E. Grabbe. 1993. [Signal characteristics of malignant and benign lesions in dynamic 2D-MRT of the breast]. Rofo Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr. 158:287-292.

Fischer, U., J. P. Westerhof, U. Brinck, M. Korabiowska, A. Schauer, and E. Grabbe. 1996. Ductal carcinoma in situ in dynamic MR-mammography at 1.5 T. Rofo Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr. 164:290-294.

Fischer, U. 2000. Lehratlas der MR-Mammgraphie. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.

Fobben, E. S., C. Z. Rubin, L. Kalisher, A. G. Dembner, M. H. Seltzer, and E. J. Santoro. 1995. Breast MR imaging with commercially available techniques: radiologic-pathologic correlation. Radiology 196:143-152.

Frykberg, E.R., K.I. Bland 1994 Overview of the biology an management of ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 74: 350 –361

Gibbis, B., R. Busse, F.W. Schwartz 1998a. Verfahrensbewertung der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) in der Diagnostik des Mamma-Kazinoms. Abteilung für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitsforschung, Medizinische Hochschule Hannover

Gibbis , B., R. Busse, E. Reese, K. Richter, F.W. Schwartz, J. Köbberling 1998b. Das Mammographie-Screening zur Brustkrebsfrüherkennung. Abteilung für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitsforschung, Medizinische Hochschule Hannover

Gilles, R., B. Zafrani, J. M. Guinebretiere, M. Meunier, O. Lucidarme, A. A. Tardivon, F. Rochard, D. Vanel, S. Neuenschwander, and R. Arriagada. 1995. Ductal carcinoma in situ: MR imaging-histopathologic correlation. Radiology 196:415-419.

Gilles, R., J. M. Guinebretiere, O. Lucidarme, P. Cluzel, G. Janaud, J. F. Finet, A. Tardivon, J. Masselot, and D. Vanel. 1994. Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. Radiology 191:625-631.

Golder, W. A. 2001. Magnetic resonance imaging of the breast: costs and efficiency. Onkologie. 24:185-188.

Gribbestad, I. S., G. Nilsen, H. E. Fjosne, S. Kvinnsland, O. A. Haugen, and P. A. Rinck. 1994. Comparative signal intensity measurements in dynamic gadolinium-enhanced MR mammography. J. Magn Reson. Imaging 4:477-480.

Hardy, J. R., T. J. Powles, I. Judson, C. Heron, M. Williams, G. Cherryman, J. Husband, D. Cosgrove, M. Blaszcyzyk, H. D. Sinnett, and . 1990. How many tests are required in the diagnosis of palpable breast abnormalities? Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.) 2:148-152.

Hardy, J.R., T.J. Powles, I. Judson. 1992. How many tests are required in diagnosis of palpable breast abnormalities ? Clin Oncol (R Coll Radiol) 1992, 2, 148-152.

Harms, S. E. and D. P. Flamig. 1993. MR imaging of the breast: technical approach and clinical experience. Radiographics 13:905-912.

Harms, S. E. 1996. MRI in breast cancer diagnosis and treatment. Curr. Probl. Diagn. Radiol. 25:193-215.

Heiberg, E. V., W. H. Perman, V. M. Herrmann, and C. G. Janney. 1996. Dynamic sequential 3D gadolinium-enhanced MRI of the whole breast. Magn Reson. Imaging 14:337-348.

Helbich, T. H. 2000. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. Eur. J. Radiol. 34:208-219.

Hepp, H. 1999. Mammakarzinom-Screening. Der Gynäkologe 32: 413-414

Heywang, S. H., A. Wolf, E. Pruss, T. Hilbertz, W. Eiermann, and W. Permanetter. 1989. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. Radiology 171:95-103.

Heywang-Kobrunner, S. H. and I. Schreer. 1995. Radiological diagnosis in breast carcinoma. Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 84:361-365.

Heywang-Kobrunner, S. H., U. Schaumloffel, L. Gotz, J. Buchmann, D. Lampe, G. Methfessel, and R. P. Spielmann. 1997. Vacuum punch biopsy under digital stereotaxic control, a new procedure in percutaneous diagnostic incision and excision biopsy of mammographic findings: initial experience. Rofo Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr. 167:280-288.

Heywang-Köbrunner, S.H., P. Viehweg, A. Heinig, C. Küchler 1997. Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. Eur J Radiol 24: 94-1008

Heywang-Kobrunner, S. H., U. Bick, W. G. Bradley, Jr., B. Bone, J. Casselman, A. Coulthard, U. Fischer, M. Muller-Schimpfle, H. Oellinger, R. Patt, J. Teubner, M. Friedrich, G. Newstead, R. Holland, A. Schauer, E. A. Sickles, L. Tabar, J. Waisman, and K. D. Wernecke. 2001. International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. Eur. Radiol. 11:531-546.

Hochman, M. G., S. G. Orel, C. M. Powell, M. D. Schnall, C. A. Reynolds, and L. N. White. 1997. Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic correlation. Radiology 204:123-129.

Hulka, B. S. and A. T. Stark. 1995. Breast cancer: cause and prevention. Lancet 346:883-887.

Ibrahim A.E. A.C. Bateman, J.M: Theaker, J.L. Low, B. Addis, P. Tidbury, C. Rubin, M. Briley, Royle G.T. 2001. The role and histological classification of needle core biopsy in comparison with fine needle aspiration cytology in the preoperative assessment of impaple breast lesions. J Clin Pathol 2001; 2:121-125

Ikeda, D. M., D. R. Baker, and B. L. Daniel. 2000. Magnetic resonance imaging of breast cancer: clinical indications and breast MRI reporting system. J. Magn Reson. Imaging 12:975-983.

Ikeda, D. M., N. M. Hylton, K. Kinkel, M. G. Hochman, C. K. Kuhl, W. A. Kaiser, J. C. Weinreb, S. F. Smazal, H. Degani, P. Viehweg, J. Barclay, and M. D. Schnall. 2001. Development, standardization, and testing of a lexicon for reporting contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging studies. J. Magn Reson. Imaging 13:889-895.

Jackson, V. P. 1995. The current role of ultrasonography in breast imaging. Radiol. Clin. North Am. 33:1161-1170.

Jehenson, P., D. Duboc, T. Lavergne, L. Guize, F. Guerin, M. Degeorges, and A. Syrota. 1988. Change in human cardiac rhythm induced by a 2-T static magnetic field. Radiology 166:227-230.

Junqueria, L.C., J. Carneiro 1996 Histologie. 4. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York: S

Kacl, G. M., P. Liu, J. F. Debatin, E. Garzoli, R. F. Caduff, and G. P. Krestin. 1998. Detection of breast cancer with conventional mammography and contrast-enhanced MR imaging. Eur. Radiol. 8:194-200.

Kaiser, W. A. 1989. Magnetic resonance tomography of the breast. The results of 253 examinations. Dtsch. Med. Wochenschr. 114:1351-1357.

Kaiser, W.A. 1993. MR Mammographie (MRM). Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York: 9-16

Kessler, M., A. Stäbler 1997. Radiologische Diagnostik. In: R.Tiling (Hrsg.) Mammakarzinom; Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York: 21-75

Kessler, M., P. Milz, H. Sittek, P. Schnarkowski, D. Schmidt, T. Bredl, and M. Reiser. 1995. [Diagnosis of the site and extent of breast carcinoma]. Aktuelle Radiol. 5:47-52.

Kinkel, K., T. H. Helbich, L. J. Esserman, J. Barclay, E. H. Schwerin, E. A. Sickles, and N. M. Hylton. 2000. Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions: diagnostic criteria and interobserver variability. AJR Am. J. Roentgenol. 175:35-43.

Knopp, M. V., C. Obier, I. Zuna, H. Junkermann, T. Hess, I. Junkermann, G. Brix, and G. van Kaick. 1998. Multiple reader analysis for evaluation of functional MR mammography. Radiologe 38:307-314.

Knopp, M. V., E. Weiss, H. P. Sinn, J. Mattern, H. Junkermann, J. Radeleff, A. Magener, G. Brix, S. Delorme, I. Zuna, and G. van Kaick. 1999. Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors. J. Magn Reson. Imaging 10:260-266.

Kopans, D.B. 1999. Breast-cancer screening with ultrasonography. Lancet 1999, 354, 2096-2097.

Kuhl, C. K., C. Seibert, T. Sommer, B. Kreft, J. Gieseke, and H. H. Schild. 1995. [Focal and diffuse lesions in dynamic MR-mammography of healthy probands]. Rofo Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr. 163:219-224.

Kuhl, C. K., H. B. Bieling, G. Lutterbey, T. Sommer, E. Keller, and H. H. Schild. 1996. [Standardization and acceleration of quantitative analysis of dynamic MR mammographies via parametric images and automatized ROI definition]. Rofo Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr. 164:475-482.

Kuhl, C. K., P. Mielcareck, S. Klaschik, C. Leutner, E. Wardelmann, J. Gieseke, and H. H. Schild. 1999. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? Radiology 211:101-110.

Kuhl, C. K. 2000. MRI of breast tumors. Eur. Radiol. 10:46-58.

Lee, C. H., R. C. Smith, J. A. Levine, R. N. Troiano, and I. Tocino. 1999. Clinical usefulness of MR imaging of the breast in the evaluation of the problematic mammogram. AJR Am. J. Roentgenol. 173:1323-1329.

Liney, G. P., P. Gibbs, C. Hayes, M. O. Leach, and L. W. Turnbull. 1999. Dynamic contrast-enhanced MRI in the differentiation of breast tumors: user-defined versus semi-automated region-of-interest analysis. J. Magn Reson. Imaging 10:945-949.

Madjar, H. 2002. Vorteile und Grenzen der Brust-Ultraschalldiagnostik. Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau 2002; 42: 185-190.

Mansfield, P., P. G. Morris, R. Ordidge, R. E. Coupland, H. M. Bishop, and R. W. Blamey. 1979. Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR). Br. J. Radiol. 52:242-243.

Moser, E. 1996. Bildgebende Verfahren in der Tumordiagnostik – Generelle Aspekte und Stellung beim Mammakarzinom. Deutsches Ärzteblatt 12: 602-605

Moss H.A., P.D. Britton, C.D. Flower, A.H. Freeman, D.J. Lomas, R.M. Warren. 1999. How reliable is modern breast imaging in differentiating benign from malignant breast lesions in the symptomatic population? Clin Radiol 1999, 54, 676-682.

Muller-Schimpfle, M., P. Stoll, W. Stern, S. Kurz, F. Dammann, and C. D. Claussen. 1997. Do mammography, sonography, and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? AJR Am. J. Roentgenol. 168:1323-1329.

Mussurakis, S., D. L. Buckley, A. M. Coady, L. W. Turnbull, and A. Horsman. 1996. Observer variability in the interpretation of contrast enhanced MRI of the breast. Br. J. Radiol. 69:1009-1016.

Mussurakis, S., D. L. Buckley, P. J. Drew, J. N. Fox, P. J. Carleton, L. W. Turnbull, and A. Horsman. 1997. Dynamic MR imaging of the breast combined with analysis of contrast agent kinetics in the differentiation of primary breast tumours. Clin. Radiol. 52:516-526.

Mussurakis, S., D. L. Buckley, and A. Horsman. 1997. Dynamic MRI of invasive breast cancer: assessment of three region-of-interest analysis methods. J. Comput. Assist. Tomogr. 21:431-438.

Mussurakis, S., D. L. Buckley, and A. Horsman. 1997. Dynamic MR imaging of invasive breast cancer: correlation with tumour grade and other histological factors. Br. J. Radiol. 70:446-451.

Mussurakis, S., P. Gibbs, and A. Horsman. 1998. Primary breast abnormalities: selective pixel sampling on dynamic gadolinium-enhanced MR images. Radiology 206:465-473.

Nunes, L. W., M. D. Schnall, and S. G. Orel. 2001. Update of breast MR imaging architectural interpretation model. Radiology 219:484-494.

Orel, S. G. and M. D. Schnall. 2001. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. Radiology 220:13-30.

Orel, S. G. and R. H. Troupin. 1993. Nonmammographic imaging of the breast: current issues and future prospects. Semin. Roentgenol. 28:231-241.

Orel, S. G., M. G. Hochman, M. D. Schnall, C. Reynolds, and D. C. Sullivan. 1996. High-resolution MR imaging of the breast: clinical context. Radiographics 16:1385-1401.

Orel, S. G., M. H. Mendonca, C. Reynolds, M. D. Schnall, L. J. Solin, and D. C. Sullivan. 1997. MR imaging of ductal carcinoma in situ. Radiology 202:413-420.

Rankin, S. C. 2000. MRI of the breast. Br. J. Radiol. 73:806-818.

Rieber, A., K. Nüssle, E. Merkle, R. Kreienberg, R. Tomczak, H.-J. Brambs 1999. MR mammography: influence of menstrual cycle on the dynamic contrast enhancement of fibrocystic disease

Riede, U.-N., Schaefer, H.-E. 1995. Allgemeine und spezielle Pathologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York: S.950-961.

Ruhland, F., J. Heinrich, M. Budner, A. Jeschke. 2000. Dianostic value of mammography and breast ultrasound for clinical occult lesions in the symtomatic population. Geburtsh-Frauenheilk 2000, 60, 104-110.

Sardanelli, F., E. Melani, C. Ottonello, R. C. Parodi, A. Imperiale, T. Massa, G. C. Parodi, and G. Canavese. 1998. Magnetic resonance imaging of the breast in characterizing positive or uncertain mammographic findings. Cancer Detect. Prev. 22:39-42.

Schreer, I. and S. H. Heywang-Kobrunner. 1994. Early detection of breast cancer. Gynakologe 27:12-16.

Schulz, K.-D., V. Duda, I. Schreer, S:H: Heywang-Köbrunner 1997. Möglichkeiten der Brustkrebsfrüherkennung. Der Gynäkologe 30:631-636
Schumpelik, V., N.M. Bleese, U. Mommsen 1998. Chirurgie. 4. Auflage. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1999: 615-20

Sherif, H., A. E. Mahfouz, H. Oellinger, J. Hadijuana, J. U. Blohmer, M. Taupitz, R. Felix, and B. Hamm. 1997. Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast. Radiology 205:209-213.

Sickles, E. A. 1990. Mammographic features of malignancy found during screening. Recent Results Cancer Res. 119:88-93.

Silverstein, M.J., D.N. Poller, J.R. Waisman, W.J. Colbum, A. Barth, E.D. Gierson, B. Lewinsky, P. Gamagami, D.J. Slamon 1995. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. Lancet. 1995 May 6;345(8958):1154-7.

Sittek, H., M. Kessler, A. F. Heuck, T. Bredl, C. Perlet, I. Kunzer, A. Lebeau, M. Untch, and M. Reiser. 1997. Morphology and contrast enhancement of ductal carcinoma in situ in dynamic 1.0 T MR mammography. Rofo Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr. 167:247-251.

Sittek, H., P. Schneider, C. Perlet, C. Baudrexel, M. Reiser 2002. Needle biopsy of the breast: Comparison of different biopsy systems in a breast parenchymal model. Der Radiologe 2002, 42: 6-10.

Teh, W. and A. R. Wilson. 1998. The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening. Eur. J. Cancer 34:449-450.

Teubner, J., M. Bohrer, G. van Kaick, and M. Georgi. 1993. [Echomorphology of breast cancer]. Radiologe 33:277-286.

Thomas, C. 1996. Spezielle Pathologie. Schattauer Stuttgart, New York: 432-441

Thomssen C., 2002. Mammakarzinom: Inzidenz und Mortalität in den letzten 25 Jahren. Der Gynäkologe, 35:680-88

Tumorzentrum München 1996. Mammakarzinom-Manual, 6. Auflage: S. 69

Turkat, T. J., B. D. Klein, R. L. Polan, and R. H. Richman. 1994. Dynamic MR mammography: a technique for potentially reducing the biopsy rate for benign breast disease. J. Magn Reson. Imaging 4:563-568.

Vomweg T., A. Teifke, K.R. Heitmann, W.G. Schreiber, T. Beier, M. Thelen 2001. Analysis of dynamic contrast-enhanced MRI of the female Breast by unsupervised neural networks. In: Eur. Rad. 10, 9 (2000): F55

Vutuc, C., G. Haidinger 1998. Mammacarcinom: Epidemiologie und Prävention. In: C. Zielinski, J. Raimund (Hrsg.). Onkologie Heute; Mammacarcinom. Spinger-Verlag Wien New York: 1-10

Wedegartner, U., U. Bick, K. Wortler, E. Rummeny, and G. Bongartz. 2001. Differentiation between benign and malignant findings on MR-mammography: usefulness of morphological criteria. Eur. Radiol. 11:1645-1650.

Weinreb, J. C. and G. Newstead. 1995. MR imaging of the breast. Radiology 196:593-610.

Westerhausen I., 1995. Psychosoziale Aspekte. In: Meuret, G. (Hrsg.): Mammakarzinom. Grundlagen Diagnostik, Therapie und Nachsorge.Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York: 199-204

Yarnold, J. R., J. C. Bamber, and J. Gibbs. 1986. Tumour growth delay as a clinical endpoint for the measurement of radiation response. Radiother. Oncol. 5:207-214.

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Anatomie der weiblichen Brust (nach Junqueira et al. 1996) 8
Abbildung 2 Patientin im Magnetom (nach Kaiser 1993).....29
Abbildung 3 Bildnachverarbeitungsprogramm MT-DynaÒ der Firma MeVis-Technology (Bremen).....31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Untersuchungsprotokoll, das bei 47 Patientinnen angewendet wurde.....29
Tabelle 2 Untersuchungsprotokoll, das bei 12 Patientinnen angewendet wurde.....30
Tabelle 3 Ergebnisse der histologischen Abklärung.....43
Tabelle 4 Patientinnencharakteristika 45
Tabelle 5 MRM-Befunde der Testperson versus Histologie 49
Tabelle 6 falsch-negative Befunde (Testperson mit MT-Dyna®).....50
Tabelle 7 falsch-positive Befunde (Testperson mit MT-Dyna®).....52
Tabelle 8 MRM-Befunde durch den Radiologen versus Histologie.....57
Tabelle 9 falsch-positive MRM-Befunde durch den Radiologen.....58
Tabelle 10 Testperson versus Radiologe.....61
Tabelle 11 Fischer-Score versus Histologie 63
Tabelle 12 Orel-High-Sensity-Score versus Histologie 63
Tabelle 13 Orel-High-Specify-Score versus Histologie.....64
Tabelle 14 Die drei Scores im Überblick 65
Tabelle 15 Diagnostische Kriterien I.....69
Tabelle 16 Diagnostische Kriterien II.....70
Tabelle 17 Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen.....76

Abkürzungen

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
BRCA	breast cancer gene
Ca	Karzinom
DCIS	Duktales carcinoma in situ
Fa	Firma
FA	Flip angle
FOV	Field of view
Gd-DTPA	Gadolinium Diethylentriaminopentatsäure
GE	Gradientenecho
GKFP	Gesetzliches Krebsfrüherkennungsprogramm
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LK	Lymphknoten
LCIS	Lobuläres carcinoma in situ
MRM	Magnetresonanz-Mammographie
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
OP	Operation
PE	Probeexzision
ROI	Region of interest
SE	Spinecho
SI	Signalintensität
T	Tesla
T1	T1-Relaxationszeit
T2	T2-Relaxationszeit
TE	Echozeit
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation
TR	Repetitionszeit
Tra	transversal

Anlage 1:

Einverständniserklärung

Vergleichende Untersuchung zwischen Magnetresonanztomographie der Brust und der histopathologischen Untersuchung bei der Diagnostik von verdächtigen Mammaknoten

Ich habe das beigeheftete Blatt „Patientenaufklärung“ aufmerksam gelesen und bin in einem ausführlichen Gespräch von einem an der Studie teilnehmenden und verantwortlichen Arzt aufgeklärt worden.

( ) Ich stimme hiermit der Teilnahme an der oben beschriebenen Studie zu. Ich benötige keine weitere Bedenkfrist

( ) Ich lehne die Teilnahme an der oben beschriebenen Studie ab. Ich wurde darüber informiert, dass mir hieraus keine Nachteile entstehen.

Ort, Datum: .....

Unterschrift des Patienten: .....

Unterschrift des Arztes: .....

Name, Anschrift und Telefonnummer des / der behandelnden Ärzte:

Anlage 2:

Patientenaufklärung

Vergleichende Untersuchung zwischen Magnetresonanztomtographie der Brust und der histopathologischen Untersuchung bei der Diagnostik von verdächtigen Mammaknoten

Sehr geehrte, liebe Patientin,

die Magnetresonanztomographie der Brust befindet sich nun seit über 10 Jahren in der technischen und klinischen Anwendung. Mit Hilfe dieser Methode ist es heute möglich, schwierig diagnostizierbare Fälle zu untersuchen und wertvolle präoperative Aussagen über die Größe und Art von Brustknoten zu gewinnen.

Im Gegensatz zur konventionellen Röntgenuntersuchung der Brust (Mammographie) arbeitet die Magnetresonanztomographie nicht mit Röntgenstrahlen, sondern mit einem starken Magnetfeld und mit Radiowellen. Sie ist ein schmerzloses und nicht strahlenbelastendes Verfahren. Nach dem derzeitigen Wissensstand sind bei dieser Untersuchung keine Schädigungen zu erwarten.

Vor der Untersuchung werden Sie nach magnetempfindlichen Gegenständen (Uhr, Brieftasche, Scheckkarte, Schmuck, Zahnprotese, Brille, Kontaktlinsen, Hörgerät, Haarspangen, Kleidungsstücke mit Metallen [z.B. Reißverschluss, Druckknöpfe]) befragt, die Sie bitte ablegen müssen. Anschließend werden Sie auf einem Untersuchungstisch gelagert und in eine Röhre gefahren. Sie stehen ständig unter ärztlicher Beobachtung und sind mit Sprechverbindung mit dem Untersuchungspersonal. Während der Untersuchung werden Sie verschiedene Serien von Klopfgeräuschen hören. In diesem Augenblick werden die Daten zur Bilddarstellung aufgenommen. Während dieser Zeit sollten Sie ganz und entspannt liegen und nicht sprechen. Zur Vermeidung der Lärmbelästigung stellen wir Ihnen gerne Gehörschutz zur Verfügung. Die gesamte Untersuchungsdauer beträgt etwa 30 Minuten.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können selbstverständlich und ohne Angaben von Gründen die Teilnahme an der Studie ablehnen.

Um die Ergebnisse der Untersuchung auswerten zu können, werden alle wichtige Daten in einem Computer gespeichert. Der Datenschutz gemäß Hessischem Krankenschutzgesetz wird selbstverständlich eingehalten. Alle patientenbezogenen Daten werden unmittelbar nach Aufnahme in die Studie anonymisiert. Es folgt keine Datenübermittlung an Dritte. Personenbezogene Informationen werden absolut vertraulich behandelt und gelangen nicht in die Öffentlichkeit.

Selbstverständlich haben Sie jederzeit die Möglichkeit, weiterführende Einzelheiten der Studie zu erfragen.

Name des behandelnden Arztes/ der behandelnden Ärztin
Telefonnummer:

Datum/ Unterschrift des Patienten

.....

Datum/ Unterschrift des Arztes/ der Ärztin

.....

Anlage 3: **Dokumentationsbogen**

Nr.: Datum:
Name: ɪrsuchungsdatum:
Geburtsdatum:

Beschreibung und Lokalisation der Mehranreicherung	Nr.	**rechts** (sl.)	Nr.	**links** (sl.)
0 fokale Läsion				
0 diffuse Mehr = anreicherung Schwpkte				

	Nr.:										
A Morphologie der Läsion											
nach Fischer											
Form	a) rund										
	b) oval										
	c) polygonal										
	d) linear										
	e) dendritisch(1)										
	f) sternförmig(2)										
	g) polyzyklisch										
Begrenzung	a) scharf										
	b) unscharf(1)										
Muster (KM-Enh.)	a)homogen										
	b) inhomogen(1)										
	c) septiert										
	d) randständig/Ring(2)										
Dynam. Muster	a) zentrifugal										
	b) gleichbleibend										
	c) zentripetal										
nach Orel											
Form und Begrenzung	a) lobulated well defined										
	b) poorly defined (5)										
	c) spiculated or focal branching (10)										
Muster	a) zentrifugal/no enh.										
	b) homogen										
	c) heterogen (3)										
	d) Ring (5)										
Infiltration	a) M. pect.										
	b) Haut										

B Größe(X*Y*Z/mm)	X										
	Y										
	Z										
C Kinetik											
Kurvenverlauf	Leeraufnahme										
	unmittelbar nach KM										
	1. Minute										
	2. Minute										
	3. Minute										
	5. Minute										
	7. Minute										
Initialer Verlauf nach Fischer											
SA 1.-3.min	a)gering (<50%)										
	b)mäß.(50-100)(1)										
	c)stark(>100%) (2)										
Postintialer Verlauf nach Fischer											
postinit. Verl. > 3	a) kontinuierlich										
	b) Plateau (1)										
	c) wash out (2)										
Initialer Verlauf nach Orel											
% Enh. /1st 60 sec	a) < 70%										
	b) 70 - 100% (5)										
	c) > 100% (10)										
Postinitialer Verlauf nach Orel											
	a) benigne										
	b) suspicious (4)										
	c) malignant (10)										
Orel : Max % Enhancement											
	a) < 40% (0)										
	b) 40 -60 % (2 / 3)										
	c) > 60% (4 / 5)										
Orel : Max. intensity time -ratio											
	a) < 25 % (0)										
	b) 25 - 49% (4)										
	c) > 50 % (8)										
D Auswertung											
1. SA > 90% in 1. Min (Kaiser) (j/n)											
2. MR -SCORE (Fischer):											
3. High sensitvity Score (Orel)											
4. High Specifity Score (Orel)											

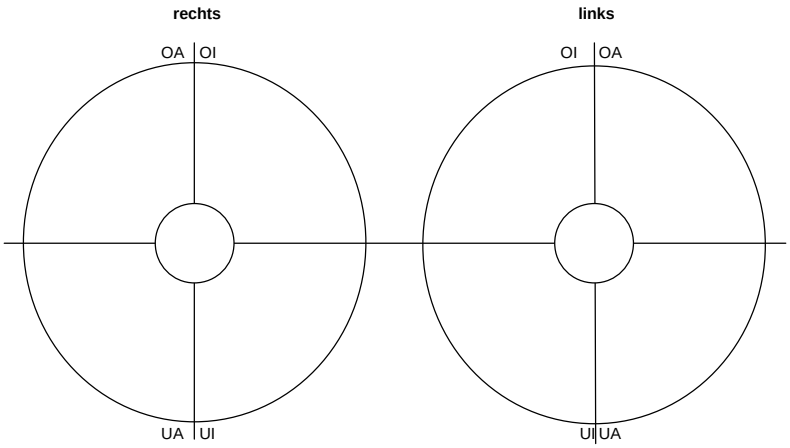
Anmerkungen
(Bildqualität, Brusttyp,etc)

MR-DIAGNOSE:
(nach Fischer Score)

BIRADS - KLASS.:

HIST. DIAGNOSE:

MR - Score:	3 = unklar, < 3 benigne, > 3 maligne			
BIRADS :	1=	negativ	4=	verdächtige Abnormalität, Biopsie empfohler
	2=	benigne	5=	höchst malignitätsverdächtig
	3=	wahrscheinlich benigne, follow-up empfohlen		



Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die nachfolgenden Damen und Herren, denen ich zu großem Dank verpflichtet bin.

Amon, Arnold, Aumüller, Austermann, Aziz, Back, Barth, Basler, Battmann, Bauer, Baum, Beato, Becker, Behr, Berendes, Berger, Berndt, Bernhardt, Bertalanffy, Besedovsky, Beyer, Bien, Blankenburg, Braasch, Cetin, Czubayko, Daume, Daut, Dibbets, Dittrich, Dombrowski, Doss, Egbring, Ehrhardt, Eilers, Engel, Engenhardt-Cabillic, Eschenbach, Flores de Jacoby, Feuser, Friederich, Fruhstorfer, Fuhrmann, Garten, Gemsa, Geus, Göke, Görg, Golenhofen, Gotzen, Graul, Gressner, Grimm, Griss, Gröne, Grundner, Grzeschik, Gudermann, Habermehl, Hamer, Happle, Hardewig, Hartmann, Hasilik, Havemann, Hebebrand, Heeg, Heidenreich, Hellinger, Hemmer, Hennis, Hesse, Hering, Herpertz-Dahlmann, Herzum, Heß, Heufelder, Hildebrandt, Hilgermann, Hofmann, Hoffmann, Huffmann, Ihm, Jacob, Janke, Jones, Joseph, Kälble, Kaffarnik, Karlson, Katschinski, Kern, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klötzer, Klose, Knauff, Knoll, Köhler, Koolman, Koransky, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Kuni, Lang, Lange, Lauer, Lehmann, Legrum, Lennartz, Leppek, Lill, Lippert, Lorenz, Lotzmann, Ludwig, Lührmann, Lütcke, Maisch, Martini, Mannheim, Massarrat, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Netter, Neubauer, Neurath, Niemeyer, Niessing, Oepen, Oertel, Peter, Petry, Pfeiffer, Pieper, Pohlen, Portig, Radsak, Rehder, Remschmidt, Renz, Richter, Riedmiller, Rißе, Rodeck, Rominger, Rosemann, Rosenow, Rothmund, Rupec, Schachtschabel, Schäfer, Schäfer, Schepelmann, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnabel, Schneider, Schumacher, Schüffel, Schulz, Schwarz, Seifart, Seitz, Seyberth, Slenczka, Sommer, Stachniss, Steiniger, Strempel, Sturm, Tampé, Thomas, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Walther, Weber, Weihe, Werner, Wesemann, von Wichert, Wiegandt, Wolf, Wulf, Zelder, Ziegler

Danksagung

Hiermit möchte ich all denen meinen Dank aussprechen, die es mir ermöglichten, meine Dissertation am Universitätsklinikum Marburg erfolgreich anzufertigen.

Mein besonderer Dank gilt vor allem Herrn Prof. Dr. K.-J. Klose, Leiter der Abteilung Strahlendiagnostik im Medizinischen Zentrum für Radiologie der Philipps-Universität Marburg, für die Überlassung des interessanten Themas. Er zeigte stetiges Interesse an dieser Arbeit und gab zahlreiche motivierende Anregungen und Impulse.

Ebenso möchte ich ganz herzlich Frau Dr. J. Iwinska-Zelder, Oberärztin in der Abteilung für Neuroradiologie, danken, für ihr großes Engagement und die hervorragende Betreuung bei der Durchführung der Arbeit. Ohne ihre hilfreiche und hochqualifizierte Beratung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Frau PD Dr. M. Rominger danke ich für ihre intensive Beschäftigung mit dieser Arbeit, welche zu wichtigen Anregungen und Verbesserungsvorschlägen führte.
Herrn PD Dr. R. Leppek danke ich für sein Interesse an dieser Arbeit und für wertvolle Hinweise und Anregungen.
Herrn Johannes Heverhagen und Herrn Hahn-Rinn möchte ich für Hilfe bei Problemen seitens der Informatik danken. Auch bei den übrigen Mitarbeitern des Medizinischen Zentrums für Radiologie gebührt Dank für ihre hilfreiche Mitarbeit.

Meinen Eltern und meiner Schwester Katrin bin ich zu großem Dank für ihre ständige Unterstützung vor und während meines Studiums verpflichtet. Christelle, Christian und Kalle danke ich für Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. K.-D. Schulz, Leiter des Medizinischen Zentrums für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Marburg, der die Durchführung der Studie ermöglicht hat, und seinen Mitarbeitern.

Nicht zuletzt möchte ich auch den beteiligten Patientinnen danken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die im Fachbereich Humanmedizin zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Computerassistierte Diagnostik in der Magnetresonanz-Mammographie (MRM). Anwendung und Validierung der Software MT-Dyna® (Fa. MeVis)

Im Medizinischen Zentrum für Radiologie unter Anleitung von Prof. Dr. K.-J. Klose und mit Unterstützung von Frau Dr. J. Iwinska-Zelder ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher bei keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 15.6.2004

Lebenslauf

Personalien

Name und Vorname:	Grebe, Philipp
Geburtsdatum:	18.4.1977
Geburtsort:	Marburg

Schulausbildung

1983 – 1987	Grundschulen in Lemgo und Neukirchen
1987 – 1996	Melanchthon-Schule Steinatal
21.06.1996	Abitur

Studium

WS 1996/97	Beginn des Studiums der Medizin an der Philipps-Universität Marburg
09.09.1998	Ärztliche Vorprüfung
13.04.2000	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12.04.2002	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
17.12.2003	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

Kreiskrankenhaus Alsfeld (Innere Medizin)

Hôpital Laval, Québec-City, Kanada (Kardiologie)

Hephata-Klinik, Treysa (Neurologie)

Gemeinschaftspraxis Leiber, Marburg (Innere Medizin / Kardiologie)

Praktisches Jahr

(2002 / 2003)

1. Tertial:	Hôpital Civil, Strasbourg (Chirurgie)
2. Tertial:	Hôpital Civil, Strasbourg (Innere Medizin)
3. Tertial:	Universitätsklinikum Marburg (Radiologie)

AiP

Seit 1/2004 Universitätsklinikum Freiburg, Kardiologie