
Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. K. Hahn

**MAMMASZINTIGRAPHIE IN SPECT-TECHNIK:
BESTIMMUNG DER DIAGNOSTISCHEN WERTIGKEIT UND
KORRELATION DES SPEICHERVERHALTENS VON ^{99m}Tc-SESTAMIBI
MIT DER HISTOPATHOLOGIE**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katrin Stephan

aus
München

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Hahn
Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Willgeroth
Priv. Doz. Dr. M. Untch
Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. R. Tiling
Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung: 6.2.2003

Inhaltsverzeichnis

I	ALLGEMEINER TEIL	5
1	EINLEITUNG	5
1.1	<i>Epidemiologie des Mammakarzinoms</i>	5
1.2	<i>Nicht-bildgebende Diagnoseverfahren</i>	6
1.3	<i>pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms</i>	7
1.4	<i>Therapie des Mammakarzinoms</i>	8
2	RADIOLOGISCHE DIAGNOSEVERFAHREN	9
2.1	<i>Mammographie</i>	9
2.2	<i>Sonographie</i>	10
2.3	<i>Magnetresonanztomographie (MRT)</i>	11
3	NUKLEARMEDIZINISCHE DIAGNOSEVERFAHREN	12
3.1	<i>Positronenemissionstomographie</i>	12
3.2	<i>Mammaszintigraphie</i>	13
3.2.1	^{99m} Tc-DTPA	13
3.2.2	²⁰¹ Tl-Chlorid.....	13
3.2.3	^{99m} Tc-markierte Phosphonate (MDP)	14
3.2.4	Kationische lipophile Radiopharmazeutika (^{99m} Tc-Sestamibi).....	14
II	SPEZIELLER TEIL: MAMMASZINTIGRAPHIE IN SPECT-TECHNIK	20
1	VORBEMERKUNGEN	20
1.1	<i>SPECT</i>	20
1.1.1	Technik.....	20
1.1.2	Bildinterpretation und Befundung	22
1.2	<i>Histopathologische Methoden</i>	22
2	PATIENTENGUT	24
2.1	<i>Bestimmung der diagnostischen Wertigkeit von SPECT</i>	24
2.2	<i>Histopathologische Befundkorrelation</i>	25
3	METHODIK	25
3.1	<i>Mammaszintigraphie in planarer und in SPECT-Technik</i>	25
3.2	<i>Histopathologische Befundkorrelation</i>	28
4	ERGEBNISSE	30
4.1	<i>Wertigkeit der Mammaszintigraphie in SPECT-Technik</i>	30
4.1.1	planare Szintigraphie	31
4.1.2	FBP-SPECT.....	35
4.1.3	ISA-SPECT	39
4.1.4	Kombinierte Befundung von planarer Szintigraphie und FBP-SPECT	43
4.1.5	Kombinierte Befundung von planarer Szintigraphie und ISA-SPECT	46
4.1.6	Beurteilung der Zusatzinformationen von SPECT in Kenntnis der Diagnosen	49
4.1.7	Zusammenfassung der Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Auswertungsmethoden	53
4.2	<i>Korrelation des Speicherverhaltens von ^{99m}Tc-Sestamibi mit der Histopathologie</i> 53	
4.2.1	Prozentualer Anteil spezifischer Zellen	54
4.2.2	Anteil an Gefäßquerschnitten	60
4.2.3	CD 31 Intensität.....	63
4.2.4	Tumorgroße.....	66
4.2.5	Anteil proliferativ aktiver Zellen	68
4.2.6	mdr-positive Zellen	71
4.2.7	Östrogenrezeptorstatus	73
4.2.8	Progesteronrezeptorstatus	74
5	DISKUSSION	75
5.1	<i>Klinische Wertigkeit der Mammaszintigraphie in SPECT-Technik</i>	75
5.2	<i>Histopathologische Befundkorrelation</i>	81

III ZUSAMMENFASSUNG	86
IV LITERATURVERZEICHNIS.....	88
V DANKSAGUNG.....	97
VI LEBENSLAUF.....	98

I ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom zählt zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen bei der Frau. Mit einer jährlichen Inzidenz von 700.000 Neuerkrankungen weltweit steht der Brustkrebs in den westlichen Industrienationen an erster Stelle, noch vor dem Zervix- und Magenkarzinom (68). Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter an. Nach Smith, Guisti et al. lag die Inzidenz für die Gruppe der 20-29 jährigen weißen Amerikanerinnen in den Jahren 1988-1992 bei 10,7 pro 100.000 Einwohnerinnen, in der Gruppe der 40-44 Jährigen bei 138,0 und in der Gruppe der 55-59 jährigen Patientinnen bei 253,9 Erkrankungen pro 100.000 Einwohnerinnen. Im Jahre 1995 erkrankten beispielsweise in den Vereinigten Staaten 183.400 Frauen neu an Brustkrebs und 46.000 starben an ihrer Erkrankung.

In Deutschland erkrankt derzeit etwa jede 13. Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs bei einer geschätzten Inzidenz von 100 pro 100.000 Einwohnerinnen (34). Neben dem Alter existieren weitere Risikofaktoren, wie z.B. eine positive Familienanamnese. Hier sind v.a. Personen mit einem oder mehreren erkrankten Verwandten 1. Grades betroffen. Nach Smith, Giusti et al. (68) besteht für Amerikanerinnen mit positiver Familienanamnese ein relatives Risiko von 4-6%, d.h. das Risiko im Laufe des Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken. Auch das Lebensalter bei der Menarche, Menopause und bei der Geburt des 1. Kindes gehen mit einem erhöhten Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, einher. So besteht für Patientinnen mit einem Alter von 11 Jahren bei Menarche im Vergleich zur Vergleichsgruppe mit einem Alter von 16 Jahren ein relatives Risiko von 1,3%. Patientinnen mit einem Alter von über 55 Jahren bei Menopause erkranken mit einem relativen Risiko von 1,5%, verglichen mit einer Gruppe von Patientinnen mit einem Lebensalter von 45-55 Jahre bei Menopause.

Auch eine vorausgegangene Erkrankung der kontralateralen Mamma erhöht das Risiko, an einem Karzinom zu erkranken. Nach Smith, Guisti et al. besteht für diese Frauen im Vergleich zu nicht vorher Erkrankten ein relatives Risiko von 5% (68).

Eine wichtige Rolle für die Entscheidung der geeigneten Therapieform und für den weiteren Krankheitsverlauf einer Patientin mit Mammakarzinom kommt der Bestimmung der Prognosefaktoren zu. Als relevante Faktoren gelten besonders das Ausbreitungsstadium des Tumors (pTNM-Status), das Wachstumsmuster (histopathologischer Typ, Grading) und weitere biologische Kriterien (Steroidhormonrezeptor, Proliferationskinetik, Expressionsmuster tumorassoziierter Antigene, etc) (24).

Dem Ausbreitungsstadium, und hier vor allem dem axillären Lymphknotenstatus, kommt bei der Prognose des Karzinoms die wichtigste Bedeutung zu. Hierbei korreliert die Anzahl der befallenen Lymphknoten zum einen mit der Größe des Primärtumors, zum anderen direkt mit dem Risiko, an einem Rezidiv zu erkranken oder an der Primärerkrankung zu versterben. Desweiteren entscheidet der Tumortyp über die weitere Prognose der Erkrankung. So haben z.B. Sonderformen des Mammakarzinoms wie tubuläre, papilläre und muzinöse Karzinome eine bessere Prognose als duktal invasive Tumoren. Ein Einbruch in das Lymph- und Blutssystem geht mit einer schlechteren Prognose einher. Ein weiterer prognostischer Faktor, der auch für die zu wählende Therapie von Relevanz ist, stellt der Steroidrezeptorstatus dar. So kommt dem Östrogenrezeptorstatus bei lymphknotennegativen Patientinnen, der Progesteronrezeptorstatus bei nodal positiven Patientinnen eine wichtige Bedeutung zu (24).

1.2 Nicht-bildgebende Diagnoseverfahren

Aufgrund der steigenden Inzidenz und dem gleichzeitig sinkenden Altersquerschnitt erkrankter Patientinnen spielt die Vorsorgeuntersuchung eine wichtige Rolle bei der Früherkennung des Mammakarzinoms. Entscheidend ist auch, das Bewußtsein für die Notwendigkeit der Krebsfrüherkennung bei der Frau zu schärfen. Es sollten ihnen Mittel aufgezeigt werden, wie z.B. die Selbstuntersuchung, durch die sie ihren eigenen Beitrag an der Früherkennung leisten können.

Klinische Untersuchung

Zu Beginn des jährlichen gynäkologischen Früherkennungsprogramms sollte die klinische Untersuchung stehen, die sowohl die Inspektion als auch die Palpation der Brust und der axillären, infra- und supraklavikulären Lymphknoten einschließt. Ein geeigneter Zeitpunkt hierfür ist die Zeit nach der Periodenblutung, da hier die Brust weniger gespannt und druckempfindlich ist.

Laut Literatur sollte eine eingehende klinische Untersuchung immer mit bildgebenden Verfahren kombiniert werden, da mit der Palpation als alleinige Untersuchungsmethode nur 60%-85% der Brustveränderungen entdeckt werden können (69).

Invasive Diagnostik

Ziel der invasiven Diagnostik und Voraussetzung für die Einleitung einer Therapie ist der Malignitätsnachweis bzw. Ausschluß mit Hilfe von Zytologie bzw. Histologie.

Mit Hilfe der bildgesteuerten perkutanen Stanzbiopsie wird eine sehr hohe diagnostische Sicherheit erreicht (48), wobei diese Methode eine geringe Belastung für die Patientin darstellt und zudem ohne kosmetische Folgen bleibt. Bei Befunden in der Cutis oder Subcutis hat sich der Einsatz einer Hautstanze mit einem Durchmesser von 2-6 mm bewährt. Dabei erhält man einen zusammenhängenden Gewebezylinder zur histologischen Untersuchung.

Als weitere diagnostische Verfahren ohne bildgebende Hilfe stehen die Feinnadelaspiration und -biopsie zur Verfügung. Hier wird ein loser Zellverband zur zytologischen Untersuchung (Feinnadelbiopsie) gewonnen.

An letzter Stelle der invasiven Diagnostik sollten operative Maßnahmen, wie die offene Biopsie bzw. Probeexzision, stehen.

1.3 pTNM-Klassifikation des Mammakarzinoms

Die Einteilung des Mammakarzinoms geschieht nach dem pTNM-Schema (31). Dabei bezeichnet das Kürzel „p“ die postoperative, pathologische Klassifikation. Zur näheren Beschreibung dieses Primärtumors werden weitere Ziffern hinzugefügt, die Informationen über die Ausdehnung und Größe des Tumors liefern:

- pTX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- pT0 Kein Anhalt für Primärtumor
- pTis Carcinoma in situ
- pT1 Tumor < 2 cm in größter Ausdehnung
 - pT1a $\leq 0,5$ cm
 - pT1b $> 0,5 - 1$ cm
 - pT1c 1-2 cm

- pT2 Tumor > 2 cm, aber nicht > 5 cm in größter Ausdehnung
- pT3 Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung
- pT4 Tumor jeder Größe mit Ausdehnung auf Brustwand oder Haut
(weitere Untergliederung in pT4a,b,c,d)

Der Zusatz pN gibt Auskunft über die regionäre Lymphknotenbeteiligung eines Tumors:

- pNX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- pN0 Keine regionären Lk-Metastasen
- pN1 Metastasen in beweglichen ipsilateralen, axillären Lk
- pN2 Metastasen in ipsilateralen axillären Lk, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
- pN3 Metastasen in Lk entlang der A. mammaria interna

Der Zusatz pM gibt Informationen über das Vorliegen von Fernmetastasen.

- pMX Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
- pM0 Keine Fernmetastasen
- pM1 Fernmetastasen

1.4 Therapie des Mammakarzinoms

Es lassen sich brusterhaltende von ablativen Operationsverfahren unterscheiden, wobei eine Tumorentfernung im Gesunden angestrebt wird. Die Wahl des entsprechenden Verfahrens ist von der Relation Tumorgöße/Brustgröße abhängig. Dabei ist die axilläre Lymphonodektomie Bestandteil beider Verfahren, da der Lymphknotenstatus einen wichtigen Einfluß auf die weitere Therapie besitzt (24). Neben der Operation des primären Mammakarzinoms stehen zusätzlich adjuvante therapeutische Verfahren, wie die Strahlen-, Chemo- und Hormontherapie zur Verfügung.

Das Konzept der brusterhaltenden Therapie beinhaltet eine postoperative, adjuvante Strahlentherapie der Restbrust mit einer Dosis von 50 Gy. Eine Strahlentherapie der regionären Lymphknoten ist abhängig vom operativ erhobenen Lymphknotenstatus (24).

Eine Indikation zur adjuvanten Chemo- bzw. Hormontherapie ergibt sich aus dem Alter der Patientin, dem Hormonrezeptorstatus, dem Lymphknotenstatus und dem histologischen Grading (24).

Kontraindiziert ist die brusterhaltende Therapie bei Multizentrität, bei inkompletter Tumorausschneidung auch bei Nachresektion, bei Lymphangiosis carcinomatosa bis zum Schnitttrand und Zeichen des inflammatorischen Karzinoms (24).

2 Radiologische Diagnoseverfahren

2.1 Mammographie

Aufgrund der hohen Sensitivität, der unkomplizierten Durchführbarkeit und der guten Verfügbarkeit kommt der Mammographie bei der bildgebenden Mammadiagnostik die wichtigste Bedeutung zu. Die Indikation zur Mammographie wird zum einen bei klinisch asymptomatischen Frauen im Rahmen des Vorsorgeprogramms, zum anderen bei klinisch symptomatischen Frauen, die bei der klinischen Untersuchung durch einen tastbaren Tumor, Hauteinziehungen oder Sekretion auffällig waren, gestellt. Ein klinischer Befund bei Frauen unter 30 Jahren kann dagegen meist mit Hilfe der Sonographie abgeklärt werden. Eine Basismammographie im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen wird um das 35. Lebensjahr empfohlen. Weitere Verlaufskontrollen sollten sich ab dem 40. Lebensjahr im Abstand von 2 Jahren, bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr und bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko (Mammakarzinom an der kontralateralen Brust, histologisch gesicherte, atypisch proliferierende Mastopathie, positive Familienanamnese) im jährlichen Abstand wiederholen (38).

Der Grund, weshalb die Mammographie bislang als einzige Methode zum Screening einsetzbar ist, liegt in der Möglichkeit, auch kleinste Veränderungen bildlich darzustellen und diese in einem Summationsbild zu erfassen. Dabei ist die Aussagekraft eines Mammogramms im wesentlichen abhängig von der Qualität des Bildes und von der Erfahrung des Arztes, der die Untersuchung durchführt und die Diagnose stellt. Diese Faktoren und die Zahl der Neuerkrankungen in einem untersuchten Kollektiv beeinflussen die Sensitivität, die Spezifität, die Präzision und den positiven Vorhersagewert der Mammographie. So beträgt die Sensitivität der Mammographie laut Literatur etwa 80-90 %. Die Spezifität wird dagegen mit

nur 70% angegeben (33). Der positive Vorhersagewert beträgt 15-30% für nicht palpable und 22% für palpable Veränderungen (46). Man nimmt an, dass die Ursache dieser niedrigen Werte vor allem an dichtem Drüsenparenchym und an der schwierigen Unterscheidung von unklaren Verschattungen oder Mikrokalzifikationen sowie von Narben und Tumorrezidiven liegt. In Kritik geraten ist die Mammographie angesichts des Anteils an falsch negativen Befunden, der in der Literatur mit etwa 10% angegeben wird und der Anzahl der falsch positiven Befunde, die zu einer erhöhten Biopsierate mit histologisch gesichertem negativen Ergebnis führt (6,33). Die Biopsierate wiederum ist abhängig von der Erfahrung des Untersuchers. Laut Sickles et al. zeigt nur eine von vier bis sechs Biopsien, die infolge einer suspekten Mammographie durchgeführt wurden, maligne Veränderungen (66). Aber auch die Strahlenexposition, der die Patientinnen während der Mammographie ausgesetzt sind, führt immer wieder zu Diskussionen, obwohl diese seit Beginn der Mammographie um mehr als den Faktor 10 gesenkt werden konnte.

Abschließend läßt sich feststellen, dass die Mammographie die Methode der Wahl zur Früherkennung des Mammakarzinoms ist. Mit ihrer Hilfe können durch die Darstellung von Mikroverkalkungen kleinste In-situ- und invasive Karzinome im Frühstadium diagnostiziert und differenziert werden. Dies gilt sowohl für klinisch asymptomatische, als auch für symptomatische Patientinnen.

2.2 Sonographie

Die Mammasonographie gilt als indiziert bei Frauen unter 30 Jahren mit positivem Tastbefund und bei allen Patientinnen mit klinisch positivem Befund und negativem Mammogramm. Zusätzlich ermöglicht die Sonographie die Differenzierung zwischen soliden und zystischen Veränderungen, wobei eine genaue Unterscheidung solider Läsionen in benigne und maligne nur eingeschränkt möglich ist. Aus diesem Grund läßt sich die Differentialdiagnose oft nur anhand einer Biopsie klären.

Der Nachteil der Sonographie besteht in der Tatsache, dass die meisten Tumore von weniger als 5 mm Größe und Präkanzerosen nicht erfaßt werden können. Dagegen wird der Anteil der mammographisch nicht nachweisbaren, invasiven Karzinome durch zusätzlichen Einsatz der Sonographie verringert, wodurch die Sensitivität auf ca. 95% gesteigert werden kann. Gleichzeitig sinkt allerdings die Spezifität. Diese Tatsache und die unklaren Befunde bei dichtem Drüsenparenchym führen zu einem weiteren Anstieg der Biopsierate (38).

Der alleinige Einsatz der Sonographie zum Screening ist aufgrund der Abhängigkeit der Untersuchung von der Erfahrung des behandelnden Arztes und der Probleme, die sich aus der Dokumentation und Reproduktion ergeben, nicht möglich. Als zusätzliches Untersuchungsverfahren neben Klinik und Mammographie kommt der Sonographie aber eine große Bedeutung zu.

2.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Neben der Mammographie und der Sonographie kommt auch die Magnetresonanztomographie in der Mammakarzinomdiagnostik zum Einsatz. Indikationen zur MRT sind zum einen die Differenzierung zwischen Narbe und Karzinom nach vorheriger Probeexzision und zum anderen zwischen Narbe und Rezidiv nach brusterhaltender Therapie eines Mammakarzinoms. Auch bei Patientinnen mit Silikonimplantaten und der infolge fehlender Strahlentransparenz deutlich eingeschränkten Durchführbarkeit einer Mammographie ist die MRT diagnostische Methode der Wahl. Zusätzlich wird die MRT präoperativ zum Nachweis und Ausschluß eines multizentrischen oder multifokalen Tumorwachstums und zur Suche eines Primärtumors bei Vorliegen von axillären Lymphknotenmetastasen ohne Primärtumornachweis mit anderen Methoden eingesetzt. Keine Indikationen bestehen bei dichtem, mastopathischen Drüsenkörper, bei Frauen unter Hormonsubstitution und als Screeningverfahren bei Frauen mit positiver Familienanamnese (32).

Die Sensitivität der MRT liegt laut Literatur bei den invasiven Karzinomen bei über 90% und damit noch höher als die der Mammographie, allerdings liegt sie bei der Diagnostik der In-situ-Karzinome nur bei etwa 60% (32,38). Auch die geringe Spezifität von 30-70% (unterschiedliche Angaben in der Literatur) stellt einen Grund für die eingeschränkte Anwendung in der Routinediagnostik dar.

Zusammenfassend läßt sich festhalten, dass der zur Mammographie zusätzliche Einsatz von Sonographie und MRT die Sensitivität erhöht, sich gleichzeitig aber die Spezifität weiter verringert. Daher bestehen Bestrebungen, anhand anderer bildgebender Verfahren, wie z.B. nuklearmedizinischer Methoden, die Spezifität bei gleichbleibender Sensitivität zu erhöhen.

3 Nuklearmedizinische Diagnoseverfahren

Bis heute stellen klinische Untersuchung, Mammographie, Sonographie und Magnetresonanztomographie die wichtigsten routinemäßig angewendeten Screeningverfahren dar.

Daneben kommen in letzter Zeit die ebenfalls nicht invasiven nuklearmedizinischen Verfahren, wie die Positronenmissionstomographie (PET) und die Mammaszintigraphie vermehrt zum Einsatz. Deren Bedeutung in der Diagnostik des Mammakarzinoms steht derzeit im Mittelpunkt der Forschung.

3.1 Positronenmissionstomographie

FDG (2-[¹⁸F]Fluor-2-deoxy-D-glukose) ist das am häufigsten verwendete PET-Radiopharmakon bei onkologisch-diagnostischen Fragestellungen. Mit diesem Radiopharmakon kann der regionale Glukosemetabolismus des menschlichen Körpers in parametrischen Schnittbildern, bzw. in räumlicher Ansicht, dargestellt werden. Grundlage für die Abbildung des regionalen Glukosestoffwechsels in der onkologischen Diagnostik ist die Veränderung des Glukosemetabolismus der Zelle als Folge einer malignen Transformation. Diese äußert sich in einer gesteigerten Glukoseutilisation der Tumorzellen bei verstärkter Expression von Glukosetransportern. Hierdurch kommt es im Vergleich zum umgebenden Gewebe zu einer erhöhten Aufnahme des Radiopharmakons in die Tumorzellen, was zu einer Mehrspeicherung führt.

Die Positronenmissionstomographie wird in Bauchlage durchgeführt. Dazu liegen die Patientinnen auf einer Schaumstoffauflage und zusätzlichen Schaumstoffblöcken, so dass die Mamma ohne äußere Kompression zur Abbildung kommen kann. In der Regel erfolgt die intravenöse Applikation von 250-350 MBq ¹⁸F-Fluordeoxyglukose in den zur abzuklärenden Brust kontralateralen Arm, da versehentlich paravenöse Applikationen zu einer falsch positiven Speicherung in axillären Lymphknoten führen können.

In der Literatur sind zahlreiche Studien beschrieben, in denen maligne Tumoren anhand des erhöhten Glukosestoffwechsels nachgewiesen werden konnten (47). Das Rezidiv eines Mammakarzinoms wurde erstmals im Jahre 1989 mit Hilfe einer PET-Untersuchung nachgewiesen. Dabei zeigte sich eine vermehrte Anreicherung der ¹⁸F-Fluordeoxyglucose im Bereich des Rezidives im Vergleich zum umgebenden Gewebe (47).

Adler et. al. fanden in einer prospektiven Studie an 28 Frauen mit Verdacht auf Mammakarzinom eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 100% (1). Avril et al. evaluierten in einer Studie die diagnostische Wertigkeit von PET-Untersuchungen in der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms. Bei der Auswertung der PET-Bildgebung wurden die FDG-Anreicherungen den Kategorien „unauffällig“, „suspekt“ oder „fokal“ zugeordnet. Wurden lediglich die deutlich fokalen Traceranreicherungen als positiv gewertet, ergab sich für die PET eine Sensitivität von 68% und eine Spezifität von 97%. Wurden zusätzlich auch geringere, als suspekt klassifizierte Erhöhungen des Glukosemetabolismus im Sinne eines Mammakarzinoms gewertet, stieg die Sensitivität auf 83%, während die Spezifität auf 84% abfiel (3).

3.2 Mammaszintigraphie

In den folgenden Abschnitten soll kurz ein Überblick über die verschiedenen Radiopharmaka, die in der Mammaszintigraphie Anwendung fanden und finden, über die Untersuchungstechnik und erste Ergebnisse der Mammaszintigraphie gegeben werden.

3.2.1 ^{99m}Tc-DTPA

Im Jahre 1975 untersuchte De Rossi erstmals bösartige Neoplasien der Brust mit Hilfe der Szintigraphie unter Verwendung von ^{99m}Tc-DTPA und fand ausschließlich richtig positive und richtig negative Ergebnisse (19). In darauffolgenden Studien, mit sehr kleinen Patientenzahlen und unterschiedlichen Aufnahmeprotokollen, wurden ebenso gute Resultate mit Sensitivitäten und Spezifitäten von 96-100% erzielt (16,22). Die Ergebnisse dieser Studien konnten allerdings von anderen Autoren nicht belegt werden. Zudem zeigten die semiquantitativen SPECT-Daten eine breite Überschneidung zwischen dem Speicherverhalten benigner und maligner Neoplasien (78), so dass diese Methode kritisch und zurückhaltend bewertet und bald nicht mehr angewendet wurde.

3.2.2 ²⁰¹Tl-Chlorid

In zahlreichen Untersuchungen erwies sich das ²⁰¹Tl-Chlorid als geeignetes Radiopharmakon für die Diagnostik maligner Tumoren. Erstmals wurde 1976 von Cox et al. ein zufällig im Rahmen einer Myokardszintigraphie als fokale Mehrspeicherung entdecktes Bronchialkarzinom beschrieben (14).

Als Anreicherungsmechanismus wird die perfusionsabhängige Aufnahme des Kaliumanalogons Thallium über die Na-K-ATPase in die Zelle angenommen. Diese Annahme basiert auf einer Studie von Baker et al., in der über Ergebnisse mit ^{42}K berichtet wird, das sich nach i.v.-Injektion deutlich in Mammakarzinomen anreicherte (5). Dies wurde darauf zurückgeführt, dass maligne Veränderungen durch die gesteigerte metabolische Rate eine erhöhte Kaliumkonzentration, d.h. eine erhöhte Na-K-ATPase-Aktivität aufweisen und damit szintigraphisch eine vermehrte Speicherung zeigen.

Nachteile des ^{201}Tl -Chlorids sind die spezifischen physikalischen Gegebenheiten des Nuklids, wie die niedrige Gammaenergie (80 keV) und die gegenüber dem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ geringere Reichweite im Gewebe. Die Patientinnen sind bei Untersuchungen mit ^{201}Tl -Chlorid einer größeren Strahlenexposition ausgesetzt als bei Untersuchungen mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi (effektive Äquivalentdosis: 23mSv bei 100 MBq ^{201}Tl -Chlorid gegenüber 5-6 mSv bei 740 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi).

3.2.3 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Phosphonate (MDP)

Ein weiteres Pharmakon, dessen Anwendung bei der Mammakarzinomdiagnostik zur Zeit noch untersucht wird, ist $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, ein markiertes Phosphonat. Der Vorteil dieses Radiopharmakons soll darin liegen, dass sich $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP in malignen, nicht aber in benignen Veränderungen der Brust anreichert (58,59,60). Eingesetzt werden Phosphonate aufgrund der ossären Speicherung routinemäßig bei der Skelettszintigraphie. Aber auch in verschiedenen malignen Weichteiltumoren konnte eine Anreicherung des Trägerstoffes nachgewiesen werden (21,26). Der genaue Mechanismus der MDP-Aufnahme in Weichteilgewebe ist bislang nicht bekannt, dennoch sind einige, die MDP-Speicherung begünstigende Faktoren bekannt: erhöhter Blutfluß, Angiogenese, vergrößertes Interstitium, lokale Veränderungen des pH-Wertes und der Kalziumkonzentration (63,79).

3.2.4 Kationische lipophile Radiopharmazeutika ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi)

Zu den kationisch lipophilen Radiopharmazeutika zählen vor allem das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin und das $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi. Im Jahr 1987 fanden Müller et. al., dass sich das als Perfusionsmarker für die Myokardszintigraphie entwickelte und routinemäßig eingesetzte $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi vermehrt in pulmonalen und mediastinalen Metastasen von Schilddrüsenkarzinomen anreicherte, so dass sein Einsatz auch bei onkologischen Fragestellungen denkbar wurde (51). 1989 berichteten Hassan et al. über erste Ergebnisse der

Tumorszintigraphie mit ^{99m}Tc -Sestamibi bei der Differentialdiagnose verschiedener Lungentumoren, wobei ein Teil der unbehandelten Bronchialkarzinome eine fokale Mehrspeicherung zeigten (30). In Folgestudien wurde mehrfach über positive Ergebnisse der Tumorszintigraphie mit ^{99m}Tc -Sestamibi bei verschiedenen onkologischen Fragestellungen berichtet. So konnte ein erhöhter Sestamibi-Uptake bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, malignen Knochentumoren sowie bei undifferenzierten mesenchymalen Tumoren und deren Lungenmetastasen festgestellt werden (7,8,9,10). Aktolun et al. wiesen 1992 in einer Studie auch bei einem Mammakarzinom eine vermehrte Speicherung des ^{99m}Tc -Sestamibi nach (2). Daraufhin gewann dieses Radiopharmakon bei der Diagnostik des primären Mammakarzinoms zunehmend an wissenschaftlicher Bedeutung. Seit 1993 wurden zahlreiche Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven durchgeführt, die der Mammaszintigraphie mit ^{99m}Tc -Sestamibi vielversprechende Ergebnisse als diagnostisches Verfahren bestätigen (39,40,41,42,73).

Pharmakokinetik

Bei dem Radiopharmakon ^{99m}Tc -Sestamibi handelt es sich um einen lipophilen, kationischen Komplex, der nur in erster Näherung proportional zur Durchblutung in der Zelle akkumuliert. Mousa et al. zeigten in einer Reihe von Zellversuchen, dass die Aktivitätsaufnahme durch eine Variation der Lipophilie beeinflusst werden kann, wobei eine höhere Lipophilie auch eine gesteigerte Aufnahme des Radiopharmakons in die Zelle bedingt (50). Dabei läuft die Aufnahme zeitabhängig in den ersten 60 min nahezu linear und erreicht in einem asymptotischen Kurvenverlauf schließlich eine Sättigung (49). Weitere Untersuchungen an Zellkulturen zeigten, dass die Aufnahme in die Zelle mit Hilfe eines passiven Transportprozesses erfolgt, der weder von dem pH-Wert, noch durch Inhibitoren des transmembranen Kationentransports, wie z.B. Ouabain (Inhibitor des Na/K-ATPase), signifikant beeinflusst wird (49,61). Daraus entstand die Vorstellung, dass der Transport des Radiopharmakons in die Zelle einem anderen Mechanismus folgen mußte. So überprüften Piwnica-Worms an Zellkulturen, ob der Transport des lipophilen Kations über die Zell- bzw. Mitochondrienmembran in Korrelation zur Potentialdifferenz an diesen Membranen steht (62). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass durch eine Depolarisation der Membranen die Aufnahme des Radiopharmakons in die Zellen signifikant erniedrigt werden kann, während dagegen eine Hyperpolarisation eine vermehrt Sestamibi-Aufnahme zur Folge hat.

Zusammenfassend stellten die Forscher fest, dass der Transport des ^{99m}Tc -Sestamibi in die Zelle durch Veränderungen der Membranpotentiale beeinflusst wird und zusätzlich die Akkumulation des Radiopharmakons vom biochemischen Zustand der Zelle abhängt. So steigt beispielsweise der Uptake des Sestamibi proportional zum Proteingehalt der Zelle an.

Die Aufnahme des Radiopharmakons in normales Gewebe hängt von der Durchblutung ab (11,12). Die höchste Aktivitätsaufnahme findet sich in Leber und Gallenblase, gefolgt von Herz, Milz und Lunge. Die Elimination erfolgt überwiegend über die Leber und Gallenblase, wobei die anfangs in der Gallenblase angereicherte Menge nach einer Stunde langsam in den Darm abgegeben wird. Insgesamt werden schließlich 27% der applizierten Aktivität innerhalb von 24 Stunden renal und 33% innerhalb von 48 Stunden intestinal ausgeschieden. Damit ergibt sich nach Studien von Wackers et al. (76) und Johansson et al. (37) für die Ausscheidungsorgane Gallenblase, Darm und Harnblase die höchste Strahlenexposition. Die effektive Äquivalentdosis bei Verwendung von 740 MBq errechnet sich zu 6,3mSv.

Verglichen mit einer Computertomographie (CT) des Thorax (effektive Äquivalentdosis bis 10 mSv) und einer CT des Abdomen (Äquivalentdosis bis 20 mSv) ist die auftretende Dosis bei einer applizierten Aktivitätsmenge von 740 MBq somit niedriger.

Untersuchungstechnik

Die Mammaszintigraphie wird in der Regel mit einer Aktivitätsmenge von 740 MBq ^{99m}Tc -Sestamibi durchgeführt, wobei das Radiopharmakon unmittelbar vor der Untersuchung in die Cubitalvene am Arm kontralateral zur betroffenen Brust injiziert wird.



Abbildung 1: Patientenlagerung bei der Mammaszintigraphie: Die Patientin liegt auf dem Bauch, die Arme über dem Kopf verschränkt. Ein Ausschnitt im oberen Drittel der Patientenaufgabe gewährleistet ein freies Hängen der Mammae.

Die Patientinnen werden auf den Bauch gelagert, um so eine bessere räumliche Separierung der Brust von den physiologisch stark speichernden Organen Herz und Leber zu erreichen (Abb. 1). Zudem ermöglicht diese Lagerung eine Relaxation der Pektoralismuskulatur und somit eine bessere Darstellung der brustwandnahen Abschnitte der Mamma. Die Arme der Patientin sollten über dem Kopf gelagert werden, womit eine bessere Darstellung der Axilla gewährleistet ist und die betroffene Brust möglichst nahe am Detektorsystem positioniert werden kann. Ein Ausschnitt im oberen Drittel der Patientenaufgabe gewährleistet ein freies Hängen der Mammae.

Datenakquisition

Mit Hilfe einer Gammakamera werden 5 Minuten p.i. planare Aufnahmen der Mammae von lateral mit einer Akquisitionszeit von 10 Minuten angefertigt. Daran schließt sich ca. 15 Minuten p.i. eine 10 minütige planare anteriore Aufnahme an. Dabei wird jeweils eine Aufnahmematrix von 256 x 256 Bildpunkten und ein Zoomfaktor von 1,1 bis 1,5 verwendet. Für alle Aufnahmen kommt ein hochauflösender, niederenergetischer Parallelochkollimator (LEHR) zum Einsatz.

Die Untersuchungszeit dieses Basisprogramms beider Mammae beträgt etwa 25 Minuten.

Datennachverarbeitung

Zur Datennachverarbeitung kann fakultativ auf den planaren Bildern eine semiquantitative Auswertung mittels ROI-Technik (Region of Interest) durchgeführt werden. Dabei wird ein Target-/Non-Target-Quotient zwischen einer fokalen oder inhomogenen Mehrspeicherung und dem normal speichernden Gewebe der erkrankten oder kontralateralen Mamma gebildet.

Bildinterpretation

Bei der Bildinterpretation wird zunächst eine visuelle Beurteilung des Speicherverhaltens der Mamma und der Axilla auf den planaren Szintigrammen vorgenommen. Dabei wird eine fokale, auf einen Bereich der Mamma begrenzte Mehrspeicherung des Radiopharmakons als pathologisch erachtet. Zusätzlich ist eine deutliche konfluierende Mehrspeicherung suspekt, sofern die kontralaterale Mamma ein normales Speicherverhalten aufweist. Entscheidend bei der Befundung der Aufnahmen ist es daher, das Speichermuster der erkrankten Brust stets im Vergleich zur Gegenseite zu beurteilen.

Ergebnisse

Bisher erfolgte Studien verschiedener Forschungsgruppen bescheinigten der Mammaszintigraphie mit ^{99m}Tc -Sestamibi sehr vielversprechende Ergebnisse bei der Diagnostik des primären Mammakarzinoms.

So bestätigt eine Multicenterstudie aus den USA und Kanada der Szintigraphie eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 81% (43). Palmedo et al. führten in Europa eine Multicenterstudie an 246 Patientinnen durch, die durch einen suspekten Tastbefund oder einen unklaren Mammographiebefund auffällig geworden waren. Hier ergab sich im Vergleich zur Studie in den USA für die Sensitivität ein geringgradig niedrigerer Wert von 80% und für die Spezifität ein Wert von 73% (55).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch eine Studie an der Nuklearmedizinischen Klinik der LMU München. Die Untersuchung ergab für die Mammaszintigraphie eine Sensitivität von 80% und für die Spezifität einen Wert von 83% (74).

Neben der Anfertigung von planaren Szintigrammen kann durch die ergänzende Durchführung von SPECT die nuklearmedizinische Diagnostik verfeinert werden. SPECT

beinhaltet die Möglichkeit, anhand eines dreidimensionalen Datensatzes Schnittbilder in verschiedenen Raumorientierungen zu errechnen. Ein Ziel ist dabei, eine geringe Mehrspeicherung nachzuweisen bzw. exakt örtlich zu lokalisieren.

Im Folgenden soll zum einen untersucht werden, ob die ergänzende Durchführung von SPECT die Treffsicherheit der planaren Mammaszintigraphie erhöhen kann.

Zum anderen war es Ziel der Arbeit festzustellen, ob zwischen dem Speicherverhalten verschiedener Erkrankungen der Brustdrüse in den SPECT-Aufnahmen und bestimmten histopathologischen Parametern (z.B. Verhältnis Zellen/Bindegewebe, hoher/niedriger Gefäßquerschnitt, Anteil an proliferierenden Zellen) eine Korrelation besteht. Eine positive oder negative Korrelation könnte dann die Erklärungsursache für die in Folge geringer Mehrspeicherung fehlinterpretierten Karzinome bzw. in Folge einer vorhandenen Mehrspeicherung fälschlicherweise als maligne diagnostizierten benignen Veränderungen sein.

II SPEZIELLER TEIL: MAMMASZINTIGRAPHIE IN

SPECT-TECHNIK

1 **Vorbemerkungen**

1.1 **SPECT**

1.1.1 **Technik**

Die Single-Photon-Emissions-Computer-Tomography (SPECT) stellt ein Schichtaufnahmeverfahren dar, das dazu dient, die Aktivitätsverteilungen in den untersuchten Organen räumlich, d.h. dreidimensional zu ermitteln. Zur Durchführung von SPECT ist eine rotationsfähige Gammakamera notwendig, die auf einem Voll- oder Halbkreis schrittweise um den Patienten rotiert und dabei die aus dem Patienten austretende Strahlung in einer Serie von sogenannten Projektionsbildern erfasst. Zusätzlich ist ein Hochleistungscomputer mit einer speziellen SPECT-Software nötig, die dazu dient, aus den akquirierten Emissionsdaten Schnittbilder in koronarer, sagittaler und transversaler Schichtführung zu rekonstruieren. Auf den Schnittbildern ist die Hintergrundaktivität praktisch beseitigt, womit ein höherer Bildkontrast geschaffen wird.

Grundsätzlich lassen sich Einzelkopfkameras von Kamerasystemen mit mehreren Detektoren unterscheiden. Mehrkopfkameras weisen die vom Patienten ausgehende Strahlung effektiver nach. So bieten z.B. Doppeldetektorkameras die zweifache Empfindlichkeit von Einzeldetektorsystemen.

Bildrekonstruktion

Studien zur SPECT-Methodik aus jüngerer Zeit, wie eine Studie von Garin et al. (25) haben gezeigt, dass die unterschiedlichen Rekonstruktionsalgorithmen erhebliche Auswirkungen auf die klinischen Ergebnisse haben können. Der Wahl des Rekonstruktionsverfahrens kommt daher eine besondere Bedeutung zu. Allgemein kommen bei SPECT zwei Verfahrensklassen

zum Einsatz: Die sogenannte gefilterte Rückprojektion (filtered backprojection, FBP) sowie iterative Verfahren (ISA = Iterativer SPECT Algorithmus).

Die FBP basiert auf der Lösung von Integralgleichungen und wird daher als analytisches Verfahren bezeichnet. Es versucht, in einem Schritt aus den Projektionsdaten die gesuchte Aktivitätsverteilung im Körper zu berechnen. Die bei der Rückprojektion auftretende Rauschverstärkung wird durch einen Filteroperator abgeschwächt. FBP ist ein sehr schnelles Verfahren, bei dem die Schnittbilder praktisch unmittelbar nach dem Ende der Datenakquisition zur Verfügung stehen. Nachteile der FBP sind inhärente Artefakte, wie z.B. sternförmige Streifenartefakte. Diese wirken sich vor allem dann sehr störend aus, wenn geringe Aktivitätsanreicherungen in Nachbarschaft zu sehr hohen Speicherungen gesucht werden. Das sind gerade solche Verhältnisse, wie sie bei der Mammaszintigraphie regelhaft zu erwarten sind.

Bei dem iterativen Rekonstruktionsverfahren wird in schrittweiser (=iterativer) Annäherung eine Aktivitätsverteilung im Objekt ermittelt, die mit den gemessenen Projektionsdaten in Übereinstimmung ist.

Dabei läßt sich die Vorgehensweise bei iterativen Rekonstruktionsverfahren formal in 3 Schritte gliedern, die zyklisch durchlaufen werden und mit dem Schritt „0“ beginnen:

Schritt 0: Es wird eine Quellverteilung angenommen, d.h. die Summe aller Bildimpulse in allen Projektionen einer bestimmten tomographischen Objektschicht wird als Gleichverteilung in die Pixel der entsprechenden Schicht eingeordnet.

Schritt 1: Der szintigraphische Abbildungsvorgang wird für diese Verteilung mathematisch simuliert.

Schritt 2: Die daraus errechneten Projektionen werden mit den gemessenen Projektionen verglichen.

Schritt 3: Dem Ergebnis des Vergleiches entsprechend wird die Verteilung modifiziert. Hieran schließt sich wiederum Schritt 1 an.

Die iterative Ermittlung der realen Aktivitätsverteilung wird in so vielen Iterationen durchgeführt, bis erfahrungsgemäß für die entsprechende Untersuchung und ihre Fragestellung die Quellverteilung ausreichend gut bestimmt ist. Nachteil von iterativen Verfahren ist, dass sie sehr zeitaufwendig sind. Vorteil ist, dass bei iterativer Rekonstruktion keine inhärenten Artefakte erzeugt werden.

Die Rekonstruktion der Rohdaten mit Erstellung der Schnittbilder erfordert je nach verwendeten Akquisitionsdaten, Rekonstruktionsalgorithmus und Rechnersystem ca. 1-20 Minuten.

1.1.2 Bildinterpretation und Befundung

Bei der Beurteilung der SPECT-Aufnahmen der Mamma empfiehlt es sich, die Bilder im Seitenvergleich Schicht für Schicht zu befunden. Dabei gilt auch hier eine fokale Mehrspeicherung als pathologisch. Ein Ziel der zusätzlichen Beurteilung der SPECT-Aufnahmen ist es, die Diagnostik von, auf den planaren Szintigrammen nicht abgrenzbaren Mehrspeicherungen durch Betrachtung zusätzlicher Schnittebenen überlagerungsfrei zu ermöglichen. Eine entscheidende Rolle spielt dabei die mögliche örtliche Zuordnung von geringen Mehrspeicherungen (innerer/äußerer Quadrant), die auf den planaren anterioren Szintigrammen infolge Überlagerung durch unmittelbar benachbarte Organe (Herz, Leber) oftmals nicht möglich ist.

Bei der Befundung der sagittalen Schnittbilder sollte auf eine artifizielle, scheinbare Mehrspeicherung in den medialen Abschnitten geachtet werden, die eine anatomisch und pathologisch nicht existente Veränderung vortäuschen kann.

Um eine pathologische Mehrspeicherung in Lymphknoten im Bereich der Axilla vom Verlauf der Blutgefäße abgrenzen zu können, sollte auch dieser Bereich Schicht für Schicht auf den SPECT-Aufnahmen beurteilt werden.

1.2 Histopathologische Methoden

Mit Hilfe der HE-Färbung (Hämatoxylin, Eosin), einer gebräuchlichen histologischen Übersichtsfärbung, können Zellen im Vergleich zum umgebenden Gewebe dargestellt werden. Die Zellkernbestandteile färben sich bläulich an und können so von dem blaßrot gefärbten Zytoplasma gut abgegrenzt werden. Alle übrigen faserigen Bestandteile (Retikulinfasern, kollagene Fasern, elastische Fasernetze) eines Gewebeverbandes färben sich blaßrosa bis rot an. Diese Färbung dient somit vor allem der Darstellung von Zellen und Zellbestandteile.

Mit der van Gieson-Färbung (Eisenhämatoxylin, Pikrinsäure, Säurefuchsin) werden besonders die bindegewebigen Bestandteile eines Präparates sichtbar. Hierbei stellen sich die Retikulinfasern und Basalmembranen blaßrot oder ungefärbt dar. Die Kollagenfasern dagegen

färben sich deutlich rot und die elastischen Fasernetze und Membranen blaßgelb an. Die Kernbestandteile treten hier eher in den Hintergrund und zeigen sich schwarz bis braun gefärbt.

Der Mib1-Antikörper ist ein monoklonaler Antikörper, der vor allem bei immunhistochemischen Färbungen Verwendung findet. Er dient zur Darstellung von proliferativ aktiven Zellen. Dies geschieht durch die Bindung des Antikörpers an das nukleäre, zellproliferations-assoziierte Antigen Ki-67, das in allen aktiven Phasen des Zellzyklus an der Oberfläche dieser Zellen exprimiert wird. Auch der Nachweis in routinemäßig angefertigten Paraffinschnitten ist nach Entparaffinierung und Inkubation in einem Mikrowellengerät möglich (27). Die auf diese Art sichtbar gemachten proliferierenden Zellen zeigen eine starke Kernfärbung. Sie dienen allgemein als wichtiger Prognosefaktor, unter anderem beim Mammakarzinom (36).

Der monoklonale Antikörper CD 31 findet ebenfalls vorwiegend in der Immunhistochemie Verwendung. Dieser Antikörper reagiert mit einem Glykoprotein, welches mit unterschiedlicher Größe in Endothelzellen (100kDa) und Thrombozyten (130kDa) enthalten ist. Dabei reagiert dieser Antikörper sowohl mit Endothelzellen gut- und bösartiger proliferierender Gewebe, als auch mit Megakaryozyten, Thrombozyten und gelegentlich mit Plasmazellen in Bereichen mit gestörtem Blutfluß. Außerdem konnten Reaktionen mit der Mantelzone von B-Zellen, peripheren T-Zellen und neutrophilen Granulozyten nachgewiesen werden (57).

Dem Nachweis von Endothelzellen kommt eine große Bedeutung zu. Auf diese Weise können Gefäße in einem umschriebenen Bereich einer Veränderung dargestellt werden und Aussagen über die Situation der Gefäßproliferation, beispielsweise in einem Karzinom getroffen werden. Auf diese Art läßt sich immunhistochemisch feststellen, ob es sich um eine gefäßreiche oder -arme Veränderung handelt. Da der Gefäßstatus einen großen Einfluß auf das Wachstumsverhalten eines Tumors hat, können so eventuell Informationen über den weiteren Verlauf der Erkrankung gewonnen werden.

Der polyklonale *mdr* (multi drug resistance)-Antikörper reagiert mit verschiedenen Peptiden des C-terminalen, zytoplasmatischen Anteils des P-Glykoproteins. Das Gen, das die Sequenz für dieses Protein kodiert, ist das humane multi drug resistance (*mdr*-) 1 Gen (75). Das P-Glykoprotein selbst ist ein intrinsisches Plasma-Membranprotein, welches besonders in Tumorzellen in großer Anzahl vorkommt und das mit zahlreichen Chemotherapeutika (z.B. Vinblastin, Doxorubicin), die keine funktionellen oder strukturellen Gemeinsamkeiten haben,

kreuzreagiert (28). Viele dieser Medikamente besitzen lipophile Eigenschaften und enthalten bei einem physiologischen pH-Wert eine positive Ladung (23). In verschiedenen Untersuchungen konnten Übereinstimmungen zwischen der cDNA-Sequenz des *mdr-1* Gens und den Genen des ATP-abhängigen bakteriellen Transportproteins festgestellt werden (29). So zeigte sich eine verminderte Akkumulation von Medikamenten in Zellen mit *mdr*-Expression. Es wird vermutet, dass das P-Glykoprotein wie eine energieabhängige Pumpe funktioniert, welche verschiedene in die Zellen gelangte Substanzen wieder aus diesen herausbefördert.

Bei dem Radiopharmakon ^{99m}Tc -Sestamibi handelt es sich ebenfalls um einen lipophilen, kationisch geladenen Stoff. Hierbei stellten sich die Fragen, ob Sestamibi in gleicher Weise mit dem P-Glykoprotein reagiert, ob sich dies im Speicherverhalten bei benignen und malignen *mdr*-positiven Veränderungen bemerkbar macht und ob dadurch die Aussagekraft und Diagnosesicherheit der Szintigraphie beeinflusst wird.

2 Patientengut

2.1 Bestimmung der diagnostischen Wertigkeit von SPECT

Für die Bestimmung der diagnostischen Wertigkeit von SPECT wurde zwischen September 1994 und August 1995 ein Patientenkollektiv von 113 Frauen mit unklarer bzw. suspekter Befundkonstellation in der Vordiagnostik untersucht. Alle Patientinnen wurden im Vorfeld klinisch untersucht und erhielten eine Mammographie sowie eine Magnetresonanztomographie. In 75 Fällen zeigte sich ein unklares Untersuchungsergebnis in der Mammographie und/oder klinischen Untersuchung, bei den verbleibenden 38 Patientinnen konnten suspekta Befunde, wie z.B. Hauteinziehungen oder Mikrokalk festgestellt werden. Um an der Studie teilnehmen zu können, mußten verschiedene Kriterien erfüllt sein. So mußte das Lebensalter der Patientinnen über 21 Jahre liegen, eine Schwangerschaft mußte ausgeschlossen werden und die Untersuchung durfte nicht in die Stillperiode fallen.

Im Falle eines negativen Tastbefundes mußte in der Mammographie eine Veränderung diagnostiziert worden sein, die eine invasive diagnostische Abklärung mittels offener Exzisionsbiopsie erforderte. Zusätzlich wurden Frauen in die Studie aufgenommen, bei denen klinisch mindestens eine tastbare Veränderung festgestellt wurde, die nach einer

anschließende bildgebenden Diagnostik ebenfalls weiter invasiv abgeklärt werden sollte. Die Exzisionsbiopsie hatte bei beiden Patientengruppen spätestens sechs Wochen nach Durchführung der Szintigraphie zu erfolgen.

Die Diagnosen wurden bei 112 Patientinnen histologisch durch Probeexzision, Tumorektomie, Quadrantektomie oder Mastektomie gesichert, lediglich in einem Fall wurde die endgültige Diagnose zytologisch gesichert.

2.2 Histopathologische Befundkorrelation

Um Aufschluß über die Korrelation von Speicherverhalten und Histopathologie zu gewinnen, wurden aus dem Gesamtkollektiv von 113 Patientinnen retrospektiv 75 Fälle bestimmt. Ausgewählt wurden zum einen Fälle, die auf den planaren Szintigrammen und den SPECT-Aufnahmen ein pathologisches Speicherverhalten zeigten ($n = 41$), zum anderen diejenigen Fälle, bei denen histopathologisch bei unauffälliger Szintigraphie ein Karzinom diagnostiziert wurde ($n = 4$). Zusätzlich wurden 5 Untersuchungen miteinbezogen, bei denen sich bei unauffälliger Histopathologie szintigraphisch eine Mehrspeicherung nachweisen ließ. Als Kontrollkollektiv dienten 25 Untersuchungen, bei denen sich sowohl histopathologisch, als auch szintigraphisch kein Malignomverdacht ergab. Die durch Biopsie oder Tumorexzision gewonnenen Präparate waren ursprünglich zum einen sofort histologisch untersucht, zum anderen in Paraffinblöcken konserviert worden. Es handelte sich um 30 benigne Veränderungen (20 fibrös-zystische Mastopathien, 6 Fibroadenome, 2 chronische Mastitiden, 2 Papillomatosen) und 45 maligne Läsionen (8 In-situ-Karzinome, 29 duktal invasive und 8 lobuläre Tumoren).

3 Methodik

3.1 Mammaszintigraphie in planarer und in SPECT-Technik

Die Untersuchungen wurden mit einem Doppelkopf- oder Dreikopfkamerasystem (Prism 2000/3000, Picker International, Cleveland, OH) und hochauflösenden Kollimatoren (LEHR, low energy high resolution) durchgeführt. Vor Durchführung der SPECT-Aufnahmen wurde

jeweils eine planare Szintigraphie der Mammae angefertigt, die entsprechende Untersuchungstechnik wurde bereits auf Seite 16 abgehandelt.

Die Zeit für die Aufnahme der SPECT-Daten betrug ca. 30 Minuten. Dabei beschrieb die Kamera um die Patientin einen Kreisbogen von 180° pro Kopf (bei Doppelkopfsystem) bzw. 120° (bei Dreikopfsystem) (3° Winkelschritte, Aufnahmezeit 20 sec./Winkelschritt). Gewählt wurde eine Matrix von 128x128 Bildpunkten. Während der Aufnahmezeit sollte die Patientin möglichst ruhig auf der Untersuchungsliege liegen bleiben, um Artefakte zu verhindern.

Die SPECT-Daten wurden mit den oben beschriebenen Rekonstruktionsmethoden bearbeitet; zum einen mit der gefilterten Rückprojektion (FBP), zum anderen iterativ mit dem Rekonstruktionsalgorithmus ISA. Bei beiden Rekonstruktionsmethoden wurden mit einer Schichtdicke von ca. 6mm transversale, koronare und sagittale Bilder erstellt.

Sowohl die planaren als auch die SPECT-Aufnahmen (FBP/ISA) wurden unabhängig voneinander von zwei erfahrenen Nuklearmedizinern einzeln betrachtet und getrennt voneinander beurteilt. Dabei besaßen die Auswerter keinerlei Kenntnisse über die Ergebnisse der erfolgten Vordiagnostik und der Histopathologie.

Nachdem die Beurteilung der Wertigkeit von SPECT einen Vergleich mit der planaren Szintigraphie beinhaltet, sollen im Folgenden zunächst kurz die Befundungskriterien der planaren Szintigraphie aufgeführt werden.

Befundungskriterien der planaren Szintigraphie:

Normalbefund (I)	<ul style="list-style-type: none"> • kein Unterschied im Speicherverhalten zum umgebenden Gewebe • konfluierende Mehrspeicherung mit geringer Intensität <ul style="list-style-type: none"> - bilateral - unilateral
Unklarer Befund (II)	<ul style="list-style-type: none"> • konfluierende Mehrspeicherung mit hoher Speicherintensität <ul style="list-style-type: none"> - bilateral - bilateral, bei gering anreichernder Gegenseite
Suspekter Befund (III)	<ul style="list-style-type: none"> • konfluierende unilaterale Mehrspeicherung mit hoher Intensität • fokale Mehrspeicherung mit geringer Intensität • fokale Mehrspeicherung mit hoher Intensität
Nicht verwertbar (x)	<ul style="list-style-type: none"> • Artefaktüberlagerung

Die SPECT-Auswertung berücksichtigte folgende Speichermuster:

Normalbefund (I)	• kein Unterschied im Speicherverhalten zum umgebenden Gewebe
Unklarer Befund (II)	• konfluierende Mehrspeicherung, bilateral
Suspekter Befund (III)	• konfluierend unilaterale oder fokale Mehrspeicherung
Nicht verwertbar (x)	• Artefaktüberlagerung

Anschließend wurden die planaren Bilder zum einen mit den FBP-SPECT-Aufnahmen, zum anderen mit den ISA-SPECT-Bildern kombiniert betrachtet. Durch die kombinierte Befundung sollte untersucht werden, ob die Aussagekraft bezüglich Lokalisation und Abgrenzbarkeit einer Läsion zu verbessern ist.

Hierfür wurden folgende diagnostische Kriterien aufgestellt:

Normalbefund (I)	Unklarer Befund (II)	Suspekter Befund (III)
Normale planare Szinti. u. normale SPECT	Unklare planare Szinti. u. unklare SPECT	Suspekte planare Szinti. u. suspekte SPECT
Normale planare Szinti. u. unklare SPECT	Normale planare Szinti. u. suspekte SPECT	Unklare planare Szinti. u. suspekte SPECT
Normale planare Szinti. u. nicht verwertbare SPECT	Unklare planare Szinti. u. nicht verwertbare SPECT	Suspekte planare Szinti. u. nicht verwertbare SPECT

(ISA = iterativer SPECT Algorithmus; FBP = gefilterte Rückprojektion)

Fälle mit unklarer oder suspekter planarer Szintigraphie bei normalem Befund im SPECT konnten nicht gefunden werden. Nicht diagnostizierbare SPECT-Aufnahmen wurden bei der kombinierten Auswertung anhand der entsprechenden planaren Szintigraphie beurteilt. Retrospektiv wurden zudem die Ergebnisse der SPECT mit dem vor der Untersuchung erhobenen Tastbefund einer Läsion korreliert.

Anschließend wurden die Ergebnisse der separaten (planar, ISA-SPECT, FBP-SPECT) und der kombinierten Beurteilung (planar und ISA-SPECT, planar und FBP-SPECT) mit den endgültigen histopathologischen Diagnosen korreliert.

Statistische Auswertung

Es wurden Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Methoden und Befundungsansätze berechnet. Die gesamte statistische Auswertung der Arbeit wurde mit Hilfe des χ^2 -Testes durchgeführt. Dabei wurde ein p Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant erachtet.

3.2 Histopathologische Befundkorrelation

Zu Beginn wurden alle durch Biopsie oder Tumorexzision gewonnenen, in Paraffinblöcken konservierten Präparate durch eine medizinisch-technische Assistentin mehrfach geschnitten und auf Objektträger aufgebracht. Zunächst wurden von jedem Präparat Objektträger mit verschiedenen Färbungen (HE, van Gieson) angefertigt. In einem weiteren Schritt wurden zusätzlich Objektträger mit unterschiedlichen Antikörpern (Mib 1, CD31, mdr-Ak) inkubiert, so dass schließlich pro Patientin 5 verschiedene Objektträger vorlagen. Die geschnittenen und gefärbten Präparate wurden anschließend von zwei unabhängigen Untersuchern mikroskopisch beurteilt.

Zuerst wurden die HE- und van Gieson-Schnitte betrachtet und das Verhältnis von Zellen, die die Grundlage für die histopathologische Diagnose bilden (= spezifische Zellen) zum umgebenden Binde- und Fettgewebe ermittelt. Im Folgenden wird der Begriff der spezifischen Zellen wie oben erklärt verwendet.

Dabei wurden drei Gruppen gebildet:

- $<30\%$ spezifische Zellen
- $30-60\%$ spezifische Zellen
- $>60\%$ spezifische Zellen

Zusätzlich wurde der Gefäßstatus in dem erfassten Gewebeabschnitt beurteilt und ebenfalls in ein Bewertungsschema eingeteilt:

- Geringer Anteil an Gefäßquerschnitten
- Mittegroßer Anteil an Gefäßen
- Hoher Anteil an Gefäßquerschnitten

Bei der Betrachtung der CD31 Färbung wurde besondere Aufmerksamkeit auf die Intensität der Färbung und damit auf die Expression des CD31 Antigens gelegt.

- Fehlende Expression des CD31 Antigens
- Geringe Expression
- Mittel bis starke Expression des CD31 Antigens

Bei Beurteilung der Mib-Schnitte wurde der Anteil an proliferativ aktiven Zellen bestimmt. Auch hier wurde ein Bewertungsschema erstellt:

- Kein Nachweis von proliferativ aktiven Zellen
- Geringer Anteil an proliferativ aktiven Zellen
- Mittlerer Anteil an proliferativ aktiven Zellen
- Hoher Anteil an proliferativ aktiven Zellen

Aussagen über das Vorhandensein von multidrug resistance (mdr-) Zellen lieferten eine positive bzw. negative Anfärbbarkeit der entsprechenden Schnitte.

- Negative Reaktion mit dem mdr-Antikörper (<30% gefärbte Zellen)
- Positive Reaktion + (30-60% gefärbte Zellen)
- Positive Reaktion ++ (>60% gefärbte Zellen)

Die histologischen Merkmale einer Neoplasie wurden anschließend in Korrelation zu dem szintigraphisch bestimmten Quotienten gesetzt. Der Quotient wurde in den sagittalen SPECT-Schnitten mit Hilfe von sogenannten ROIs (= Region of interest) gebildet, wobei eine Region um die Mehrspeicherung und eine Referenzregion um normal speicherndes Drüsengewebe innerhalb der Mamma gelegt wurden. Wir bildeten zwei Gruppen, wonach Veränderungen mit einem Quotienten (Mehrspeicherung: normal speicherndes Gewebe) von kleiner 1,3 der einen (szintigraphisch vermutlich benigne) und Veränderungen mit einem Quotienten $\geq 1,3$ der anderen Gruppe (szintigraphisch Hinweise auf Malignität) zugeteilt wurden. Eine für die Beurteilung planarer Szintigramme durchgeführte ROC-Analyse hatte gezeigt, dass ein Quotient von 1,3 die beste Trennschärfe zwischen dem Speicherverhalten maligner und benigner Veränderungen aufwies (71).

Die Korrelation der histologischen Tumordaten (Prozentanteil proliferierender und Entzündungszellen, Bindegewebsanteil einer Neoplasie etc.) mit der Speicherintensität des Tumors erfolgte statistisch mit Hilfe des χ^2 – Testes.

4 Ergebnisse

4.1 Wertigkeit der Mammaszintigraphie in SPECT-Technik

Die histologische Untersuchung der Exzidate, ergab bei 59 von 113 Patientinnen die Diagnose Mammakarzinom.

Dabei wurden folgende Primärtumorstadien gefunden:

- 11 In-situ-Karzinome
- 31 pT1 (3 pT1a, 10 pT1b, 18 pT1c)
- 13 pT2
- 3 pT4
- 1 Rezidiv

Der durchschnittlich gemessene Durchmesser der infiltrativ wachsenden Karzinome betrug 18mm. Der kleinste gemessene Tumor war ein duktales In-situ-Karzinom mit einem Durchmesser von ca. 1mm. Das Karzinomrezidiv wies einen Durchmesser von einem Zentimeter auf.

Bei den übrigen 54 Patientinnen wurden benigne Mammaveränderungen festgestellt:

- 11 Fibroadenome
- 33 fibrozystische Mastopathien
- 3 Papillomatosen
- 1 akute Mastitis
- 2 chronische Mastitiden
- 3 Narben
- 1 intramammärer Lymphknoten

Nachdem dieses Kapitel auch den Vergleich der SPECT mit der planaren Szintigraphie beinhaltet, soll im Folgenden auch auf die Ergebnisse der planaren Szintigraphie eingegangen werden.

4.1.1 planare Szintigraphie

Karzinome

In der Gruppe der 59 histologisch gesicherten Karzinome wurden die planaren Szintigramme in 48 Fällen korrekt als suspekt (III) eingestuft. Davon war bei 3 Patientinnen eine konfluierende unilaterale Mehrspeicherung mit hoher Speicherintensität, bei 13 Patientinnen eine geringe fokale Speicherung und in 32 Fällen eine deutliche fokale Speicherung der betroffenen Brust nachweisbar (Abb. 2).

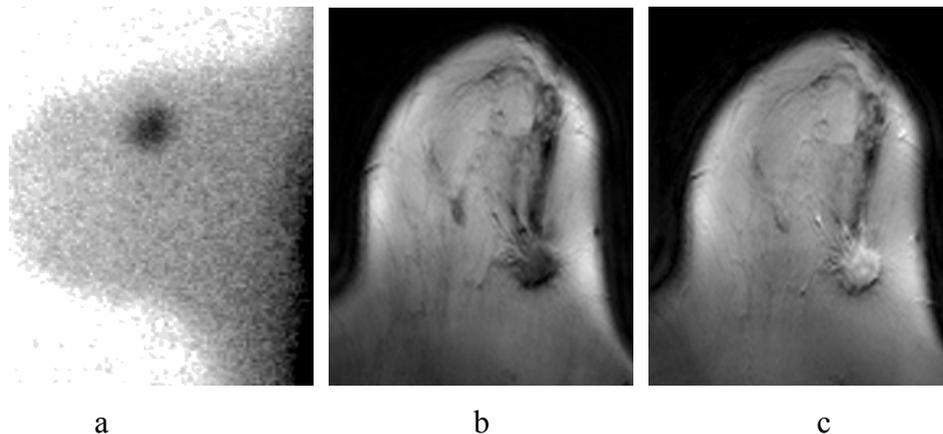


Abbildung 2: Planare Mammaszintigraphie mit Tc- 99m Sestamibi und kontrastverstärkte MRT bei einer Patientin mit histologisch gesichertem duktalem Mammakarzinom (pT1c): Richtig positiver Befund bei fokal deutlicher Mehrspeicherung des Radiopharmakons auf der planar lateralen Aufnahme (a) und deutlicher Kontrastmittelaufnahme nach Gabe von Gd-DTPA in der MRT (c).

Als unklar (II) wurden die Szintigramme von 2 Patientinnen befundet. Die verbleibenden Szintigramme von 9 an Mammakarzinom erkrankten Patientinnen wurden fälschlicherweise als normal (I) eingestuft.

Tabelle 1a : Ergebnisse der planaren Szintigraphie in Korrelation zur Histopathologie (maligne Veränderungen)

Histologie	Gesamtzahl	szintigraphisches Speicherverhalten		
		I	II	III
Duktales CA	39	5	-	34
Lobuläres CA	8	1	-	7
DCIS	11	3	2	6
Rezidiv	1	-	-	1

Tabelle 1b : Ergebnisse der planaren Szintigraphie in Korrelation zum Tumorstadium

Primärtumor- stadium	Gesamtanzahl	szintigraphisches Speicherverhalten		
		I	II	III
pTis	11	3	2	6
pT1a	3	-	-	3
pT1b	10	3	-	7
pT1c	18	2	-	16
pT2	13	1	-	12
pT4	3	-	-	3
Rezidiv	1	-	-	1

Wertet man die unklaren Diagnosen als positiv, so wurde in 9 Fällen mit Hilfe der planaren Mammaszintigraphie eine falsch negative Diagnose gestellt. Dabei wiesen 1 duktales In-situ-Karzinom, 2 histopathologisch als pT1b, sowie 2 als pT1c (ein multifokal lobuläres und ein szirrös duktales Karzinom mit einer Größe von 1,1cm bzw. 1,3cm) klassifizierte Karzinome ein unauffälliges Speicherverhalten (I) der betroffenen Brust auf. Zwei weitere In-situ-Karzinome stellten sich szintigraphisch mit gering inhomogener Speicherung in beiden Mammæ dar und wurden daher als nicht auffällig beurteilt. In beiden Fällen handelte es sich um sehr kleine Bezirke mit einer Größe von ca. 0,1cm. Bei den als normal befundenen Läsionen mit gering konfluierender Speicherung (bei normaler Gegenseite) wurde histologisch ein muzinös duktales Karzinom mit einer Größe von 2,5cm (pT2) und ein duktal invasives Karzinom mit einer Größe von 0,7cm (pT1b) gefunden.

Bei den zwei duktalem In-situ-Karzinomen, die szintigraphisch als unklar (II) befundet wurden, war auf den Szintigrammen eine beidseits deutlich konfluierende Speicherung festzustellen, wobei sich auch in der nicht erkrankten Brust eine Mehrspeicherung mit geringer Intensität zeigte. Auch hier handelte es sich um Bereiche von <1cm Größe.

Die szintigraphisch bei unilateraler deutlicher, konfluierender Speicherung (normal anreichernde Gegenseite) richtig positiv (III) erkannten Karzinome waren ein duktales In-situ-Karzinom mit einer Größe von 1cm, ein invasiv duktales Karzinom (pT1a) mit einer Größe von <0,5cm und ein über 5cm großes duktales inflammatorisches Karzinom (pT4).

Die szintigraphisch als suspekt eingestuften Läsionen zeigten im Durchschnitt eine Größe von ca. 1,7cm und stellten sich als gering oder deutlich mehrspeichernde Herdbefunde dar.

Es läßt sich festhalten, dass die Größe einer Läsion eine wesentliche Rolle bei der Beurteilung von Szintigrammen spielt und falsch negative Diagnosen gerade bei sehr kleinen Tumoren auftreten. Die szintigraphisch nicht erkannten Karzinome (falsch negative Befunde) hatten in unserer Studie eine durchschnittliche Größe von ca. 1,2cm.

43 der insgesamt 59 Karzinome waren klinisch palpabel. 35 Fälle zeigten eine vorhandene fokale und 8 Fälle eine fehlende oder unklare Mehrspeicherung. Die verbleibenden 16 malignen Veränderungen waren nicht tastbar. Davon zeigten 11 Fälle ein positives und 5 Fälle ein negatives/unklares Speicherverhalten.

Benigne Veränderungen

Bei 37 von 54 Patientinnen mit gutartigen Erkrankungen der Mamma wurden die planaren Szintigramme als normal (I), bei 7 weiteren Patientinnen als unklar (II) befundet. Bei den restlichen 10 Patientinnen war eine suspekta Mehrspeicherung (III) zu erkennen. Davon zeigten die Szintigramme in je 4 Fällen eine fokal geringe bzw. eine fokal deutliche Mehrspeicherung der betroffenen Mamma.

Die Abbildung 3 zeigt den richtig negativen Befund der planaren, lateralen Aufnahme im Vergleich zur MRT bei einer histologisch gesicherten fibrozystischen Mastopathie.

Die Abbildung 4 zeigt den falsch positiven Befund einer histologisch gesicherten chronischen Mastitis.

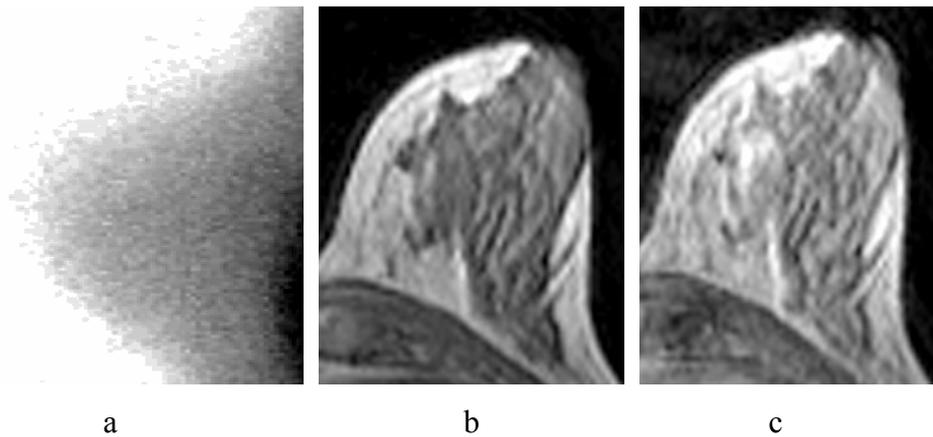


Abbildung 3: Planare Mammaszintigraphie mit Tc- 99m Sestamibi und kontrastverstärkte MRT bei einer Patientin mit histologisch gesicherter fibrozystischer Mastopathie: Unauffällige Verteilung des Radiopharmakons in der planaren lateralen Szintigraphie (a). Im MRT nach Gabe von Gd-DTPA deutliche Kontrastmittelaufnahme (c), hier ist ein Karzinomausschluß nicht möglich.

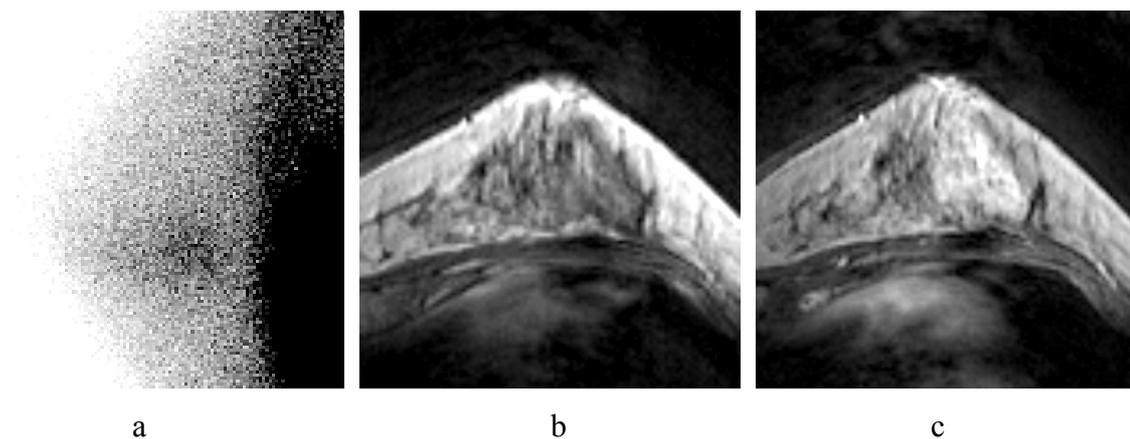


Abbildung 4: Planare Mammaszintigraphie mit Tc-99m-Sestamibi und kontrastverstärkte MRT bei einer Patientin mit histologisch gesicherter chronischer Mastitis. Falsch positive- Befunde bei deutlicher fokaler Mehrspeicherung des Radiopharmakons auf der planaren lateralen Aufnahme (a) und deutliche Kontrastmittelaufnahme nach Gabe von Gd-DTPA in der MRT (c).

Tabelle 2: Korrelation der planaren Szintigraphie mit der Histopathologie

Histologie	Gesamtanzahl	szintigraphisches Speicherverhalten		
		I	II	III
Fibroadenome	11	4	4	3
Mastopathien	33	27	3	3
Papillomatose	3	2	-	1
Akute Mastitis	1	-	-	1
Chron. Mastitis	2	-	-	2
Narbe	3	3	-	-
Intramammärer LK	1	1	-	-

22 der insgesamt 54 Veränderungen waren palpabel. 6 dieser Fälle zeigten eine fokale, 16 eine negative/unklare Mehrspeicherung.

Die verbleibenden 32 Fälle waren klinisch nicht tastbar. Davon zeigten 27 Veränderungen szintigraphisch eine fehlende bzw. unklare und 5 Fälle eine vorhandene Mehranreicherung.

Wertet man alle als unklar befundenen Szintigramme als nicht pathologisch (kein Karzinomverdacht), errechnet sich für die planare Mammaszintigraphie eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 82%.

Betrachtet man die unklaren Befunde als pathologisch (karzinomverdächtig), so steigt die Sensitivität auf 88%, wobei die Spezifität auf 69% abfällt.

4.1.2 FBP-SPECT

Von den insgesamt 113 mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruierten Datensätzen konnten die Aufnahmen von 14 Patientinnen aufgrund von erheblichen Artefakten nicht beurteilt werden. Bei 15 Aufnahmen konnte keine Mehrspeicherung festgestellt werden, so dass diese als normal (I) beurteilt wurden. In 33 Fällen war szintigraphisch ein unklares Speichermuster (II) zu erkennen. Die verbleibenden 51 Bildsätze zeigten eine fokale Speicherung der betroffenen Brust und wurden als suspekt (III) eingestuft.

Karzinome

Tabelle 3a : Ergebnisse der FBP-SPECT in Korrelation zur Histopathologie (maligne Veränderungen)

Histologie	Gesamtanzahl	szintigraphisches Speicherverhalten			
		I	II	III	x
DuktalesCA	39	-	11	22	6
LobuläresCA	8	-	1	5	2
DCIS	11	-	3	6	2
Rezidiv	1	-	-	1	-

Tabelle 3b : Ergebnisse der FBP-SPECT in Korrelation zum Tumorstadium

Primärtumorstadium	Gesamtanzahl	szintigraphisches Speicherverhalten			
		I	II	III	x
pTis	11	-	4	4	3
pT1a	3	-	1	1	1
pT1b	10	-	3	4	3
pT1c	18	-	7	10	1
pT2	13	-	-	11	2
pT4	3	-	-	3	-
Rezidiv	1	-	-	1	-

In der Gruppe der Karzinome (n=59) konnten die FBP-SPECT-Aufnahmen in 10 Fällen aufgrund von Artefakten nicht beurteilt (x) werden. Dabei handelte es sich um 6 duktal invasive Karzinome mit einer Größe von 0,7-2,5cm (Durchschnittsgröße 1,1cm) und 2 lobuläre Karzinome mit einer Größe von 1,1-2,1cm (Durchschnittsgröße 1,6cm). Die zwei duktales In-situ-Karzinome hatten jeweils eine Größe von 0,1cm.

Eine unklare Mehrspeicherung (II) zeigte sich in 15 Fällen, wobei es sich hier vorwiegend um duktal invasive Tumoren handelte.

Als suspekt wurden 34 Szintigramme beurteilt, wobei histologisch 22 duktal invasive, 5 lobuläre Karzinome, 6 In-situ-Karzinome und ein Rezidiv eines primären Mammakarzinoms nachgewiesen wurden.

43 der insgesamt 59 malignen Veränderungen waren klinisch palpabel. 29 Fälle zeigten eine fehlende/unklare und 8 Fälle eine vorhandene, fokale Mehrspeicherung in den mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruierten SPECT-Daten. Die restlichen 6 Datensätze konnten infolge Artefaktüberlagerung nicht ausgewertet werden.

16 maligne Veränderungen waren nicht tastbar. Davon zeigten je 6 Fälle eine vorhandene bzw. fehlende oder unklare Mehrspeicherung, 4 Szintigramme waren diagnostisch nicht verwertbar.

Die Abbildung 5 zeigt die planaren Szintigramme und FBP-SPECT bei einer Patientin mit histologisch gesichertem duktal invasiven Karzinom (pT1c).

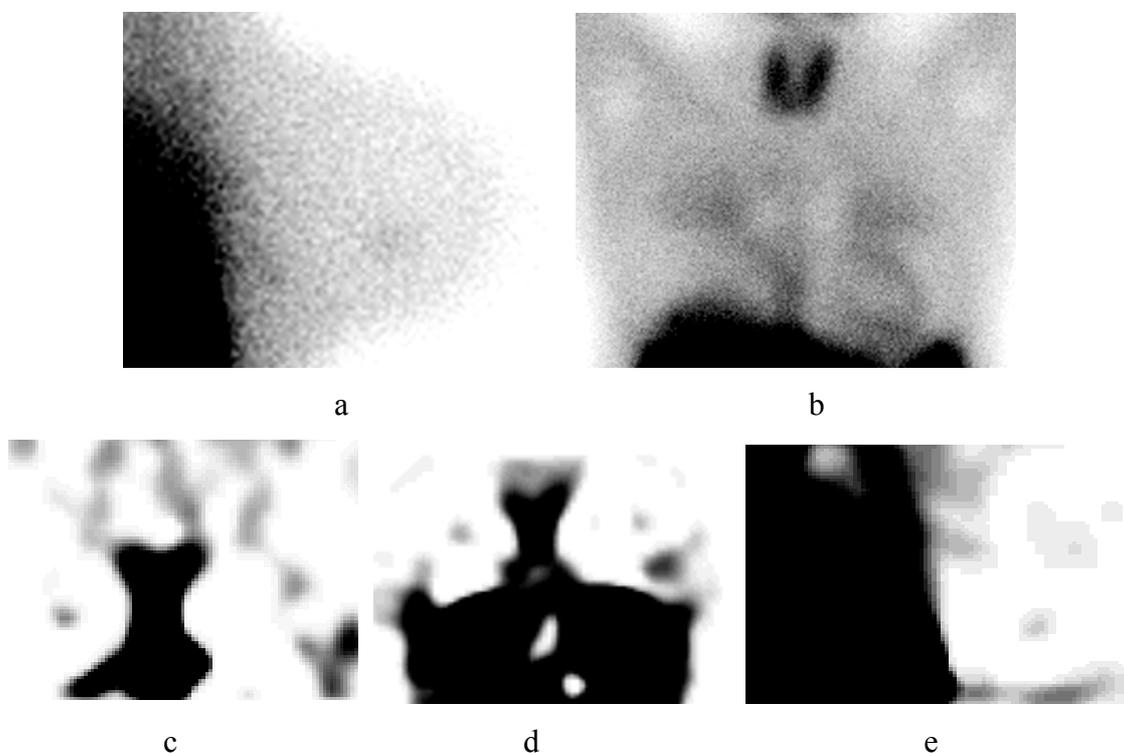


Abbildung 5: Duktal invasives Mammakarzinom (pT1c): Darstellung einer diskreten fokalen Sestamibi-Mehrspeicherung auf der planaren lateralen Aufnahme (a). In der anterioren Aufnahme (b) ist infolge Überlagerung die Abgrenzung des Tumors nicht möglich. Mehranreicherung des Radiopharmakons in der rechten Mamma auch auf den coronaren, transversalen und sagittalen FBP-SPECT-Aufnahmen (c-e). Jedoch starke Artefaktüberlagerung und daher schlechte Abgrenzbarkeit der Läsion bei zusätzlich unklarer zentraler und brustwandnaher Mehrspeicherung der Gegenseite.

Benigne Veränderungen

In dieser Gruppe konnten die SPECT-Aufnahmen in 4 Fällen aufgrund von Artefakten nicht ausgewertet (x) werden. Dabei handelte es sich jeweils um fibrös-zystische Mastopathien.

Ein normales Speicherverhalten (I) konnte auf 15 Szintigrammen festgestellt werden.

In 18 Fällen zeigte sich ein unklares Speichermuster (II). Hierbei handelte es sich um 5 Fibroadenome, 12 fibrös-zystische Mastopathien und um eine Narbe.

Bei den verbleibenden 17 Fällen mit suspekter Mehrspeicherung (III) konnten histologisch 5 Fibroadenome, 6 Mastopathien, eine Papillomatose, eine akute Mastitis, zwei chronische Mastitiden, eine Narbe und ein intramammärer Lymphknoten nachgewiesen werden.

Tabelle 4: Ergebnisse der FBP-SPECT in Korrelation zur Histopathologie (benigne Veränderungen)

Histologie	Gesamtanzahl	szintigraphisches Speicherverhalten			
		I	II	III	x
Fibroadenom	11	1	5	5	-
Mastopathie	33	11	12	6	4
Papillomatose	3	2	-	1	-
Akute Mastitis	1	-	-	1	-
Chronische Mastitis	2	-	-	2	-
Narbe	3	1	1	1	-
Intramammärer LK	1	-	-	1	-

22 der insgesamt 54 Veränderungen waren palpabel. 9 dieser Fälle zeigten ein positives und 12 Veränderungen ein negatives bzw unklares Speicherverhalten. In einem Fall waren die Aufnahmen diagnostisch nicht verwertbar.

Die verbleibenden 32 Fälle waren klinisch nicht tastbar. Davon wiesen 23 Veränderungen szintigraphisch eine fehlende und 6 Fälle eine vorhandene Mehranreicherung auf. In 3 Fällen waren die Daten diagnostisch nicht wertbar.

Zusammenfassend ergab sich ausschließlich für die auswertbaren, mittels Rückprojektion rekonstruierten SPECT-Untersuchungen eine Sensitivität von 69%, wenn die als unklar

befundeten Szintigramme als nicht pathologisch (negativ) gewertet wurden. Die Spezifität ergab einen Wert von 66%.

Wurden die unklaren Befunde als karzinomverdächtig (positiv) betrachtet, stieg die Sensitivität der FBP-SPECT signifikant ($p < 0,01$) auf 100%. Die Spezifität jedoch fiel ebenfalls signifikant ($p < 0,01$) auf 37%.

Wertet man jedoch korrekterweise die infolge Artefaktüberlagerung nicht beurteilbaren Untersuchungen als falsch, reduziert sich die Sensitivität auf 58% (unklare Fälle als nicht pathologisch gewertet) und auf 83%, wenn die unklaren Fälle als pathologisch gewertet werden. Dies trägt dem Umstand Rechnung, dass in der Gruppe der nicht auswertbaren FBP-SPECT-Untersuchungen 10 Karzinome infolge Artefaktüberlagerung nicht diagnostiziert werden konnten. Auf eine Berechnung der Spezifität wurde hier verzichtet, nachdem nicht auswertbare Untersuchungen im Falle eines histologisch nicht bestätigten Malignoms nicht als richtig negativ gewertet werden können.

4.1.3 ISA-SPECT

Von den insgesamt 113 iterativ rekonstruierten SPECT-Datensätzen zeigte sich in 28 Fällen eine normale Speicherung (I) des Radiopharmakons. Bei 27 Patientinnen konnte eine unklare (II), bei 58 Patientinnen eine fokale Mehrspeicherung (III) in einer Mamma festgestellt werden. Diese Fälle wurden als suspekt gewertet. Durch Artefakte nicht auswertbare Untersuchungen waren bei Verwendung iterativer Rekonstruktionsalgorithmen nicht vorhanden.

Karzinome

Tabelle 5a : Ergebnisse der ISA-SPECT in Korrelation zur Histopathologie (maligne Veränderungen)

Histologie	Gesamtanzahl	szintigraphisches Speicherverhalten		
		I	II	III
DuktalesCa	39	3	8	28
LobuläresCa	8	-	1	7
DCIS	11	-	5	6
Rezidiv	1	-	-	1

Tabelle 5b : Ergebnisse der ISA-SPECT in Korrelation zum Tumorstadium

Primärtumorstadium	Gesamtanzahl	szintigraphisches Speicherverhalten		
		I	II	III
pTis	11	-	5	6
pT1a	3	-	1	2
pT1b	10	1	4	5
pT1c	18	1	3	14
pT2	13	1	-	12
pT4	3	-	-	3
Rezidiv	1	-	-	1

In dieser Gruppe zeigten 3 duktal invasive Karzinome ein normales Speicherverhalten (falsch negative Fälle). Dabei handelt es sich in einem Fall um ein Karzinom mit einer Größe von 0,7cm, in den beiden anderen Fällen hatten die Tumoren eine Größe von 1cm.

In 14 Fällen war eine unklare Mehrspeicherung (II) erkennbar, die sich histologisch bei 8 Patientinnen als duktal invasives, in einem Fall als lobuläres Karzinom und bei 5 Patientinnen als duktales In-situ-Karzinom herausstellte. Das kleinste Karzinom in dieser Gruppe hatte eine Größe von 0,7cm, der größte Tumor maß 1,5cm (Durchschnittsgröße: 1,0cm).

Die verbleibenden 42 Fälle wurden aufgrund der deutlichen, fokalen Mehrspeicherung der betroffenen Brust als suspekt und richtig positiv eingestuft. Dabei wurden histopathologisch 28 duktal invasive Karzinome, 7 lobuläre Tumore, 6 In-situ-Karzinome und ein Karzinomrezidiv festgestellt.

43 der insgesamt 59 Karzinome waren klinisch palpabel. 35 Fälle zeigten eine vorhandene, fokale und 8 Fälle eine fehlende oder unklare Mehrspeicherung. Die verbleibenden 16 malignen Veränderungen waren nicht tastbar. Davon zeigten je 8 Fälle ein positives bzw. negatives/ unklares Speicherverhalten.

Die Abbildung 6 zeigt die planaren Szintigramme und ISA-SPECT-Aufnahmen der bereits in Abbildung 5 gezeigten Patientin mit einem duktal invasiven Karzinom.

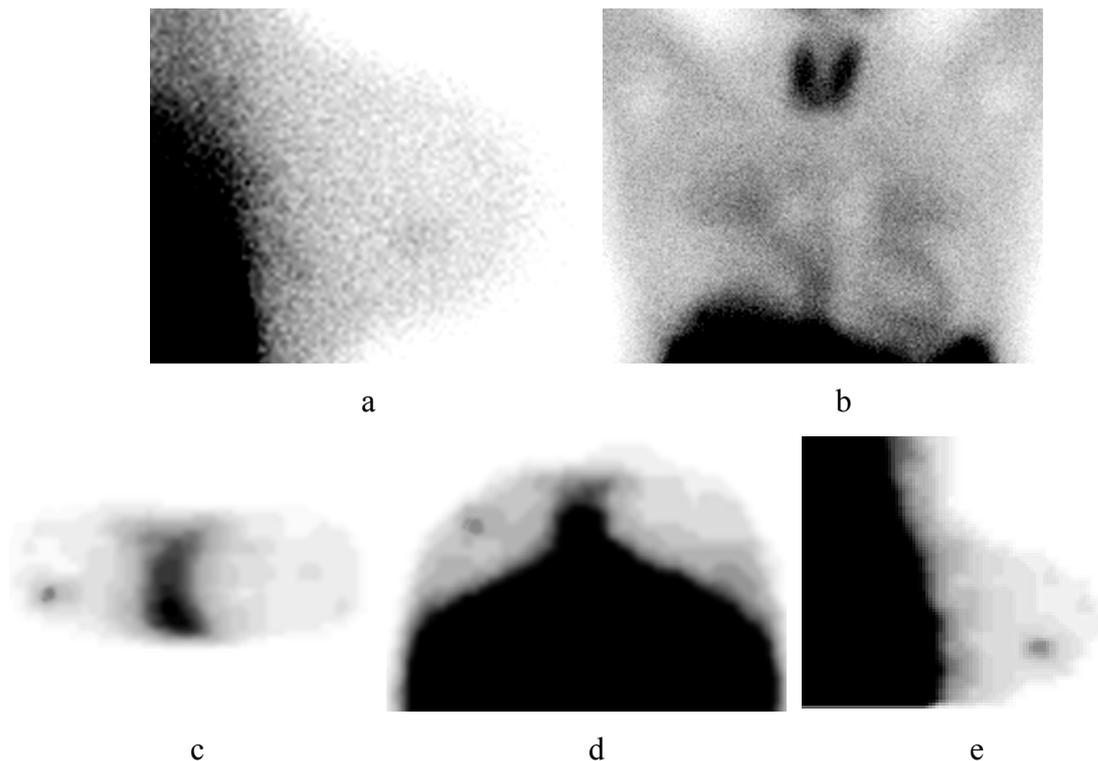


Abbildung 6: Duktal invasives Mammakarzinom (pT1c): Darstellung einer diskreten fokalen Sestamibi-Mehrspeicherung auf der planaren lateralen Aufnahme (a). In der anterioren Aufnahme (b) ist infolge Überlagerung die Abgrenzung des Tumors nicht möglich. Eine exakte Lokalisation (innen – außen) und genaue Beurteilung der Ausdehnung des Befundes gelingt durch coronare, transversale und sagittale ISA-SPECT-Aufnahmen (c-e). Im Vergleich zu den in Abb. 5 gezeigten, rückprojizierten SPECT-Aufnahmen (FBP) deutlich geringere Artefaktüberlagerung mit klarer Abgrenzbarkeit des suspekten Herdbefundes.

Benigne Veränderungen

In dieser Gruppe (54 Fälle) zeigten 25 iterativ rekonstruierte SPECT-Untersuchungen eine normale Sestamibi-Speicherung (I) in beiden Mammae. Histopathologisch wurden dabei 20 fibrös-zystische Mastopathien, ein Fibroadenom (Größe 1,0cm), zwei Papillomatosen und zwei narbige Veränderungen nachgewiesen.

In 13 Fällen war szintigraphisch eine unklare Mehrspeicherung (II) der betroffenen Brust vorhanden. Dabei handelte es sich um Fibroadenome (Durchschnittsgröße <2cm) und mastopathische Veränderungen.

Bei 16 Patientinnen zeigte sich eine fokale Mehrspeicherung der betroffenen Brust (III), die als suspekt eingestuft wurde. Histologisch konnten, neben Fibroadenomen und mastopathischen Veränderungen, vor allem entzündliche Erkrankungen festgestellt werden.

Tabelle 6: Ergebnisse der ISA-SPECT in Korrelation zur Histopathologie (benigne Veränderungen)

Histologie	Gesamtanzahl	szintigraphisches Speicherverhalten		
		I	II	III
Fibroadenome	11	1	5	5
Mastopathien	33	20	6	7
Papillomatose	3	2	1	-
Akute Mastitis	1	-	-	1
Chronische Mastitis	2	-	-	2
Narbe	3	2	-	1
Intramammärer LK	1	-	1	-

22 der insgesamt 54 Veränderungen waren palpabel. 9 dieser Fälle zeigten ein positives, fokales, 13 Veränderungen ein negatives/ unklares Speicherverhalten.

Die verbleibenden 32 Fälle waren klinisch nicht tastbar. Davon zeigten 27 Veränderungen szintigraphisch eine fehlende und 5 Fälle eine vorhandene Mehranreicherung.

Zusammenfassend ergab sich für die ISA-SPECT eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 70%, wertet man die als unklar klassifizierten Befunde als nicht karzinomverdächtig (negativ). Verglichen mit der planaren Szintigraphie, für die sich eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 82% errechnete, lagen die Werte somit deutlich niedriger. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (ISA-SPECT: $p = 0,28$; bzw. $p = 0,11$).

Betrachtet man die unklaren Befunde als suspekt (positiv), stieg die Sensitivität für iterativ rekonstruierte Mamma-SPECT signifikant ($p < 0,01$) auf 95% an. Die Spezifität sank dagegen ebenfalls signifikant ($p < 0,01$) auf 46%. Verglichen mit der planaren Mammaszintigraphie (Sensitivität 88%, Spezifität 69%) erzielte ISA-SPECT somit eine höhere Sensitivität bei wiederum deutlich niedrigerer Spezifität.

Für die FBP-SPECT ergab sich eine Sensitivität von 69% und eine Spezifität von 66%, wertet man die als unklar klassifizierten Befunde als nicht pathologisch (negativ). Die aufgrund von Artefaktüberlagerungen nicht verwertbaren Fälle wurden für diese Berechnung

ausgeschlossen. Verglichen mit der planaren Szintigraphie (Sensitivität 81%, Spezifität 82%) und den ISA-SPECT (Sensitivität 71%, Spezifität 70%) lagen die Werte für die FBP-SPECT deutlich niedriger.

Wertet man die unklaren Befunde als suspekt (positiv), stieg die Sensitivität für die mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruierten SPECT-Aufnahmen signifikant ($p < 0,01$) auf 100% an. Die Spezifität sank ebenfalls signifikant ($p < 0,01$) auf 37%. Verglichen mit der planaren Szintigraphie (Sensitivität 88%, Spezifität 69%) und den ISA-SPECT (Sensitivität 95%, Spezifität 46%) ergab sich für die FBP-SPECT eine höhere Sensitivität bei jedoch deutlich niedrigerer Spezifität.

4.1.4 Kombinierte Befundung von planarer Szintigraphie und FBP-SPECT

Bei den 14 als nicht diagnostisch beurteilten FBP-SPECT-Aufnahmen (10 maligne und 4 benigne Veränderungen) konnte ein Befund nur anhand der planaren Bilder erhoben werden. In 38 Fällen ergab die Befundung nach dem bereits beschriebenen Schema keinen Malignitätsverdacht (I). 11 Patientinnen wiesen in der kombinierten Betrachtung der planaren Szintigramme und der FBP-SPECT-Aufnahmen einen unklaren (II), die verbleibenden 64 Patientinnen einen malignitätsverdächtigen Befund (III) auf.

Karzinome

Tabelle 7a: Ergebnisse der kombinierten Betrachtung von planarer Szintigraphie und FBP-SPECT in Korrelation zur Histopathologie (maligne Veränderungen)

Histologie	Gesamtanzahl	Diagnose		
		I	II	III
Duktales CA	39	4	2	33
Lobuläres CA	8	1	-	7
DCIS	11	2	2	7
Rezidiv	1	-	-	1

Tabelle 7b: Ergebnisse der kombinierten Betrachtung von planarer Szintigraphie und FBP-SPECT in Korrelation zum Tumorstadium

Primärtumorstadium	Gesamtanzahl	Diagnose		
		I	II	III
pTis	11	2	3	6
pT1a	3	-	1	2
pT1b	10	1	-	9
pT1c	18	2	-	16
pT2	13	2	-	11
pT4	3	-	-	3
Rezidiv	1	-	-	1

7 Karzinome waren in der kombinierten Befundung bei normalem Speicherverhalten sowohl in den planaren Szintigrammen, als auch in den FBP-SPECT Aufnahmen nicht richtig erkannt worden. Dabei handelte es sich um 4 duktal invasive Karzinome mit einer Durchschnittsgröße von 1,3cm, um ein lobuläres Karzinom mit einer Größe von 1,0cm und 2 Carcinoma ductale in situ, die jeweils ca. 0,1cm groß waren.

Als unklar (II) wurden die Befunde bei 2 Patientinnen mit duktal invasiven Karzinomen (Durchmesser <1,0cm) und 2 Patientinnen mit In-situ-Karzinomen gewertet.

Eine suspekta Mehrspeicherung (III) zeigte sich bei insgesamt 48 malignen Tumoren, wobei es sich vorwiegend um duktal invasive Karzinome handelte.

Durch die gemeinsame Beurteilung von planaren Szintigrammen und den mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruierten SPECT-Aufnahmen konnte ein Karzinom mehr diagnostiziert werden. Dieser Tumor war auf den planaren Szintigrammen als unklar befundet worden. Es handelte sich um ein muzinös duktales Karzinom mit einer Größe von 1,3cm.

Benigne Veränderungen

Tabelle 8: Ergebnisse der kombinierten Betrachtung von planarer Szintigraphie und FBP-SPECT in Korrelation zur Histopathologie (benigne Veränderungen)

Histologie	Gesamtanzahl	Diagnose		
		I	II	III
Fibroadenome	11	3	2	6
Mastopathien	33	25	2	6
Papillomatose	3	1	2	-
Akute Mastitis	1	-	-	1
Chronische Mastitis	2	-	-	2
Narbe	3	2	-	1
Intramammärer LK	1	-	1	-

Die gemeinsamen Beurteilung von planaren Szintigrammen und der mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruierten SPECT-Aufnahmen ergab in 31 Fällen keinen Karzinomverdacht. Bei der Befundung der planaren Aufnahmen ohne zusätzliche Betrachtung der SPECT-Bilder wurde bei 37 Patientinnen ein Normalbefund (I) erstellt.

Ein unklarer Befund (II) wurde sowohl bei der alleinigen, als auch bei der kombinierten Betrachtung der planaren Bilder und der FBP-SPECT-Aufnahmen in 7 Fällen erhoben.

In 16 Fällen zeigte sich bei der kombinierten Beurteilung der planaren und der FBP-SPECT-Aufnahmen eine suspekta Mehrspeicherung (III), was einen falsch positiven Befund ergab. Demgegenüber wurde bei der Beurteilung der planaren Szintigramme ohne Kenntnis der SPECT-Aufnahmen nur bei 10 Patientinnen ein suspekter und somit falsch positiver Befund erhoben. Die 6 zusätzlichen bei der kombinierten Bildbetrachtung falsch positiv gewerteten Veränderungen waren 4 Fibroadenome und 2 Mastopathien, die bei der alleinigen Beurteilung der planaren Szintigramme eine unklare Mehrspeicherung (II) aufwiesen.

Wertet man unklare Diagnosen als negativ, so ergab sich bei der gemeinsamen Beurteilung von planarer Szintigraphie und FBP-SPECT eine Sensitivität von 81%, was exakt der Sensitivität der alleinigen Beurteilung der planaren Aufnahmen entsprach. Für die Spezifität der kombinierten Betrachtung wurde ein im Vergleich zur planaren Szintigraphie (82%)

niedrigerer Wert von 70% ermittelt. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,11$).

Betrachtet man die unklaren Befunde als positiv, so stieg bei der gemeinsamen Beurteilung die Sensitivität von 81% auf 88%. Der Unterschied war auch hier statistisch nicht signifikant ($p = 0,31$). Die Spezifität sank dagegen ebenfalls statistisch nicht signifikant ($p = 0,16$) von 70% auf 57% ab.

4.1.5 Kombinierte Befundung von planarer Szintigraphie und ISA-SPECT

Bei der kombinierten Betrachtung der planaren Szintigramme mit den SPECT-Aufnahmen waren alle iterativ rekonstruierten Datensätze diagnostisch auswertbar.

In 37 Fällen wurde ein Normalbefund (I), in 11 Fällen ein unklarer Befund (II) und in 65 Fällen ein karzinomverdächtiger Befund erhoben (III).

Karzinome

Tabelle 9a: Ergebnisse der kombinierten Betrachtung von planarer Szintigraphie und ISA-SPECT in Korrelation zur Histopathologie (maligne Veränderungen)

Histologie	Gesamtanzahl	Diagnose		
		I	II	III
Duktales CA	39	3	1	35
Lobuläres CA	8	1	-	7
DCIS	11	1	2	8
Rezidiv	1	-	-	1

Tabelle 9b: Ergebnisse der kombinierten Betrachtung von planarer Szintigraphie und ISA-SPECT in Korrelation zum Tumorstadium

Primärtumorstadium	Gesamtanzahl	Diagnose		
		I	II	III
pTis	11	2	2	7
pT1a	3	-	-	3
pT1b	10	2	-	8
pT1c	18	1	1	16
pT2	13	1	-	12
pT4	3	-	-	3
Rezidiv	1	-	-	1

Bei 6 an Mammakarzinomen erkrankten Patientinnen wurde durch die gemeinsame Beurteilung der planaren Szintigramme und der iterativ rekonstruierten SPECT-Daten bei Vorliegen einer als normal gewerteten Speicherung (I) eine falsch negative Diagnose gestellt. Dabei handelte es sich um 3 duktal invasive Karzinome mit einer Durchschnittsgröße von 1,3cm ein lobuläres Karzinom mit einer Größe von 1,1cm sowie 1 In-situ-Karzinom, das <1cm groß waren.

Als unklar (II) wurden ein duktal invasiver Tumor mit einer Größe von 1,3cm und zwei duktale In-situ-Karzinome mit jeweils einer Größe <1cm befundet. Alle 3 Fälle hatten auf den planaren Szintigrammen ein normales Speicherverhalten gezeigt und waren daher als benigne eingestuft worden.

Einen suspekten Befund (III) zeigten die restlichen 50 Szintigramme. Dabei stellten sich nach histologischer Abklärung 35 duktal invasive Karzinome, 7 lobuläre Karzinome, 8 In-situ-Karzinome und ein Rezidiv eines primären Mammakarzinoms heraus.

Damit wurden mit Hilfe der kombinierten Beurteilung von planaren Szintigrammen und ISA-SPECT-Daten 2 Karzinome mehr als bei alleiniger Betrachtung der planaren Aufnahmen richtig diagnostiziert. Beide Tumoren (ein duktal invasives Karzinom mit einem Primärtumorstadium pT1a und ein duktales In-situ-Karzinom mit einer Ausdehnung von unter einem Zentimeter) waren bei Betrachtung der planaren Bilder als unklar befundet worden.

Benigne Veränderungen

Tabelle 10: Ergebnisse der kombinierten Betrachtung von planarer Szintigraphie und ISA-SPECT in Korrelation zur Histopathologie (benigne Veränderungen)

Histologie	Gesamtanzahl	Diagnose		
		I	II	III
Fibroadenome	11	3	3	5
Mastopathien	33	24	3	6
Papillomatose	3	2	1	-
Akute Mastitis	1	-	-	1
Chronische Mastitis	2	-	-	2
Narbe	3	2	-	1
Intramammärer LK	1	-	1	-

In der Gruppe der benignen Veränderungen wurde bei der gemeinsamen Beurteilung von planaren Szintigrammen und ISA-SPECT in 31 Fällen ein normaler Befund (I) und somit eine richtig negative Diagnose gestellt. Bei der Befundung nur der planaren Aufnahmen war dies bei 37 Patientinnen der Fall. Histologisch handelte es sich bei den differierenden Fällen um 1 Fibroadenom, 3 Mastopathien, eine Narbe und einen intramammären Lymphknoten.

Als unklar (II) wurden bei der gemeinsamen Beurteilung der planaren Aufnahmen und der ISA-SPECT-Aufnahmen 8 Untersuchungen befundet. Auf den planaren Aufnahmen wurde in 7 Fällen ein unklares Speichermuster festgestellt.

Bei insgesamt 15 Fällen wurde durch die gemeinsame Beurteilung der planaren Szintigramme und der ISA-SPECT ein suspekter und somit falsch positiver Befund (III) erhoben, verglichen mit 10 Fällen bei der alleinigen Befundung der planaren Bilder. Bei den differierenden 5 Fällen handelte es sich um 2 Fibroadenome und 3 Mastopathien, die in den planaren Szintigrammen jeweils als unklar eingestuft worden waren.

Wertet man die unklaren Diagnosen als negativ, so ergab sich für die gemeinsame Beurteilung der planaren Szintigraphie und der iterativ rekonstruierten SPECT-Aufnahmen eine im Vergleich zur alleinigen Befundung der planaren Szintigramme höhere Sensitivität von 85% (planare Szintigraphie: 81%). Dieser Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant ($p = 0,47$). Die Spezifität der kombinierten Befundung lag mit 72% niedriger als

die Spezifität der planaren Szintigraphie (82%). Auch hier war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,16$).

Wertete man die unklaren Befunde als positiv, so stieg die Sensitivität der kombinierten Befundung von 85% auf 90%, wobei die Spezifität von 72% auf 57% abfiel. Der Unterschied war statistisch jedoch wiederum nicht signifikant (Sensitivität: $p = 0,41$; Spezifität $p = 0,11$).

4.1.6 Beurteilung der Zusatzinformationen von SPECT in Kenntnis der Diagnosen

Nachdem die Szintigramme zuvor ohne Kenntnis der endgültigen Diagnosen befundet worden waren, wurden die Bilder erneut, diesmal in Kenntnis der histopathologischen Ergebnisse, beurteilt. Es sollte dabei untersucht werden, ob und welche Zusatzinformationen durch die additive Beurteilung der SPECT-Bilder gewonnen werden konnten.

Dabei wurden verschiedene Aspekte betrachtet:

- Genauere Beurteilung der Ausdehnung
- Exaktere Lokalisation einer Veränderung (innerer/äußerer Quadrant)
- Verbesserung der Diagnosesicherheit
- Zusätzliche Aussagen über den axillären Lymphknotenstatus

Tabelle 11: Zusatzinformation der ISA-und FBP-SPECT

	Ausdehnung	Lokalisation	Diagnosesicherheit	Lymphknotenstatus
ISA-SPECT	4	28	40	11
FBP-SPECT	4	9	14	6

Dabei zeigte sich, dass sich die diagnostische Sicherheit des Befunders vor allem durch additiv zu den planaren Szintigrammen angefertigte, iterativ rekonstruierte SPECT-Aufnahmen verbessern ließ. Zusätzlich ermöglichten iterativ rekonstruierte SPECT-Daten im Vergleich zur planaren Szintigraphie und zur gefilterten Rückprojektion häufiger eine

exaktere Lokalisation einer Mehrspeicherung (Abb. 7). Dies traf vor allem dann zu, wenn die genaue räumliche Zuordnung einer geringgradig ausgeprägten Mehrspeicherung (innerer/äußerer Quadrant) bei Überlagerung der planaren anterioren Aufnahmen durch Hintergrundaktivität nicht möglich war. Ergänzende Aussagen über einen vorhandenen Befall axillärer Lymphknoten (Abb.8) bei insgesamt 17 Frauen konnten durch ISA-SPECT in 11 Fällen getroffen werden, während FBP-SPECT diesbezüglich nur bei 6 Patientinnen Zusatzinformationen erbrachte (planare Szintigraphie: 7 Fälle). Allerdings wurden bezüglich des axillären Lymphknotenstatus bei 4 Patientinnen unter Verwendung der ISA-SPECT und bei 7 Frauen mit Hilfe der FBP-SPECT falsch positive Befunde erhoben (planare Szintigraphie: 2 Fälle). Hier zeigte sich jeweils im Bereich der Axilla eine pathologische Mehrspeicherung ohne morphologisches Korrelat.

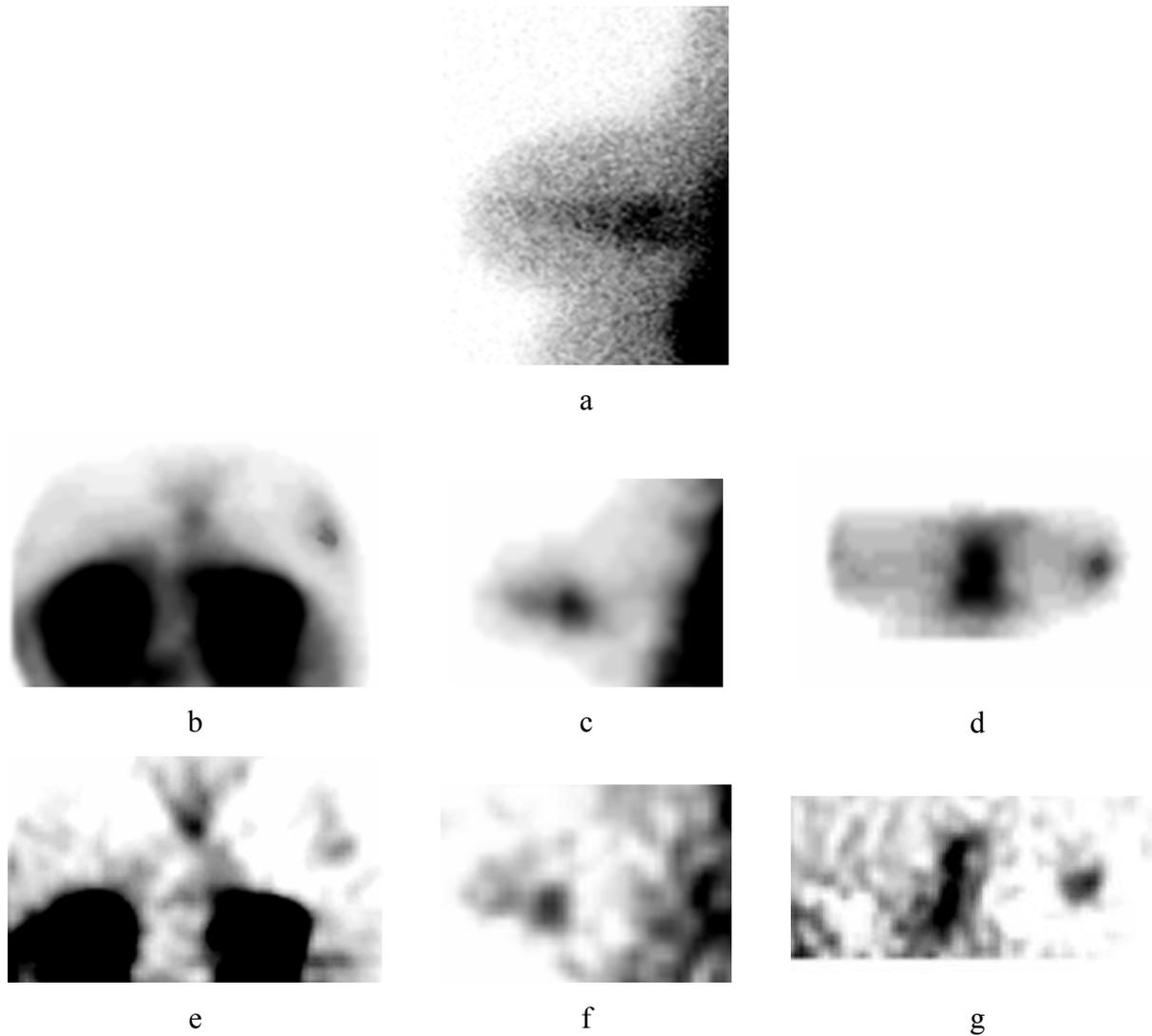


Abbildung 7: Duktales Mammakarzinom (pT1c) und ausgedehntes duktales In-situ-Karzinom: Deutliche Darstellung einer fokalen Mehrspeicherung auf der planaren lateralen Szintigraphie (a) mit unklarer Ausdehnung der Läsion bis zur Brustwand. Eine exaktere Lokalisation (äußerer Quadrant) und Darstellung der Lagebeziehung des Tumors zur Brustwand gelingt durch die transversalen, sagittalen und coronaren SPECT-Aufnahmen (b-g). ISA-SPECT (b-d) zeigt dabei eine verglichen mit den deutlich artefaktüberlagerten FBP-SPECT-Aufnahmen (e-g) bessere Bildqualität.

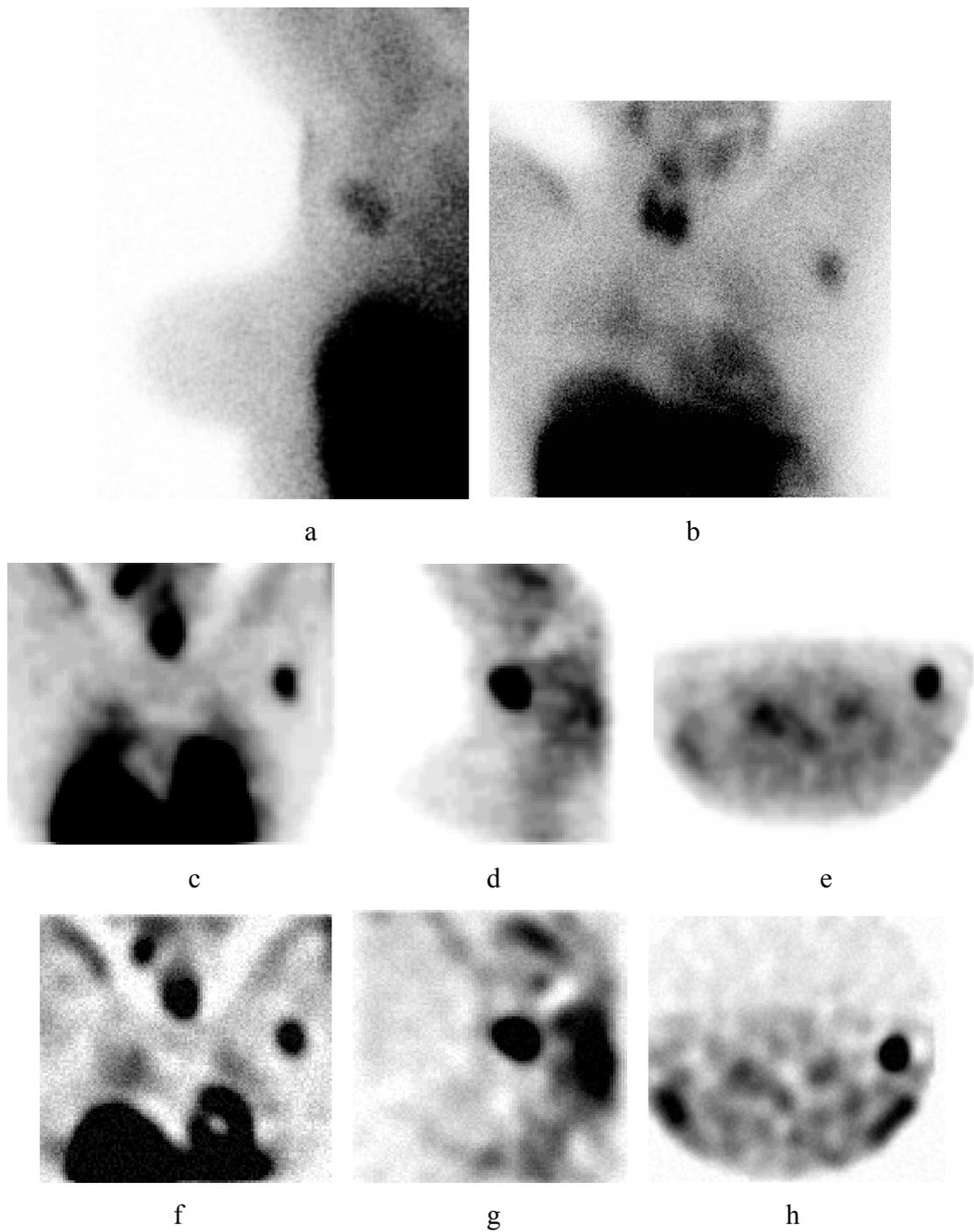


Abbildung 8: Darstellung eines metastasentypischen axillären Lymphknotens: Deutliche fokale Mehrspeicherung im Bereich der linken Axilla sowohl auf den planaren lateralen (a) und anterioren (b) Szintigrammen, als auch auf den coronaren, sagittalen und transversalen SPECT-Aufnahmen. Erneut stärkere Artefaktüberlagerung von FBP-SPECT (f-h) gegenüber den ISA-SPECT-Aufnahmen (c-e).

4.1.7 Zusammenfassung der Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Auswertungsmethoden

Tabelle 12: Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Auswertungsmethoden

	Planar	ISA-SPECT	FBP-SPECT	Planar und ISA-SPECT	Planar und FBP-SPECT
Sensitivität	81%	71%	69%/58% ^x	85%	81%
Spezifität	82%	70%	66%	72%	70%

^x nicht verwertbare Untersuchungen als falsch gewertet

Bei der Berechnung der Sensitivität und Spezifität der planaren Szintigraphie, der ISA- und FBP- SPECT sowie der kombinierten Beurteilung wurden die unklaren Fälle als nicht karzinomverdächtig gewertet.

Die aufgrund einer deutlichen Artefaktüberlagerung nicht verwertbaren, mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruierten SPECT-Aufnahmen wurden bei der Berechnung der Sensitivität und Spezifität der kombinierten Auswertung ausgeschlossen. In diesen Fällen wurden allein die Ergebnisse der planaren Szintigramme zur Berechnung herangezogen.

4.2 Korrelation des Speicherverhaltens von ^{99m}Tc-Sestamibi mit der Histopathologie

Ausgewertet werden konnte in den unterschiedlichen Ansätzen nur jeweils ein bestimmter Anteil der Präparate der insgesamt untersuchten 75 Patientinnen. Dies lag daran, dass bei einigen Fällen nicht ausreichend Tumorgewebe in den Paraffinblöcken konserviert war. Nach dem Bearbeiten der Blöcke war zum Teil nur noch eine so geringe Menge Gewebe vorhanden, dass eine ausreichende Färbung des Materials nicht möglich war.

In den folgenden Kapiteln erfolgt primär eine Korrelation des Speicherverhaltens mit dem jeweils untersuchten histopathologischen Parameter. In Einzelfällen wurden zusätzliche Beobachtungen und eventuell vorhandene Korrelationen mit anderen, später abgehandelten histopathologischen Parametern vorweggenommen und mit angeführt, sofern ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Parametern bestand bzw. eine Beeinflussung des Speicherverhaltens durch diese naheliegend war.

4.2.1 Prozentualer Anteil spezifischer Zellen

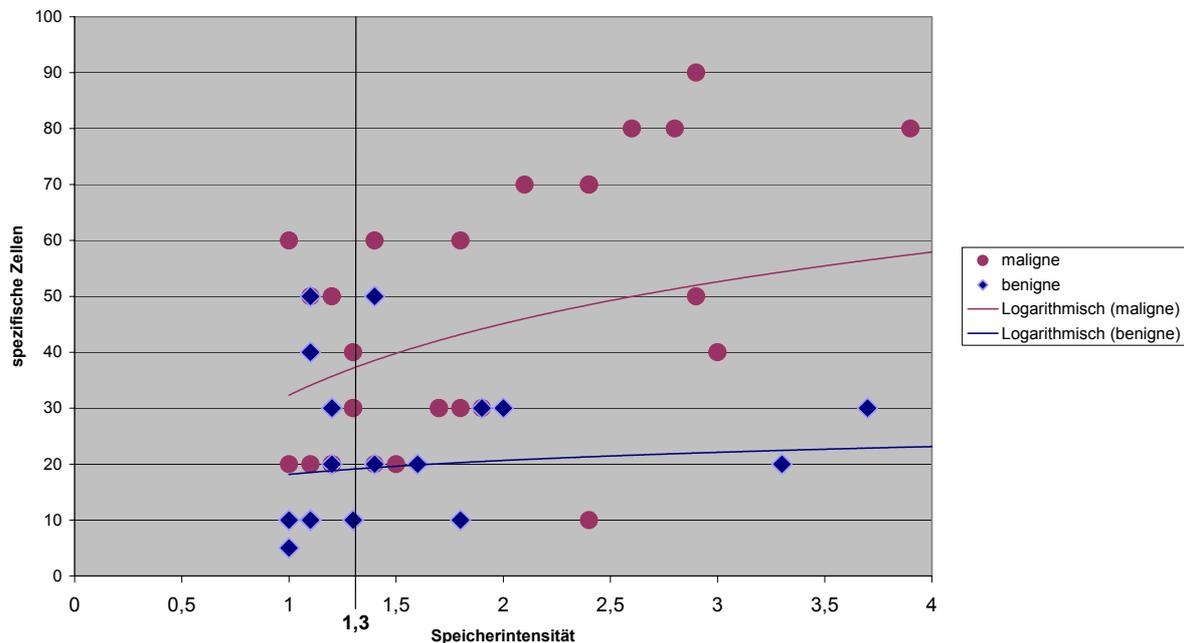


Abbildung 9: Korrelation spezifische Zellen / Speicherintensität

Mikroskopisch wurde der prozentuale Anteil an spezifischen Zellen einer Veränderung (Tumorzellen, mastopathisch veränderte Zellen etc.) ermittelt, in Gruppen eingeteilt (Gruppe I <30% spezifische Zellen, Gruppe II 30-60% Zellen, Gruppe III >60% spezifische Zellen) und anschließend mit dem Quotienten aus Speicherintensität der Veränderung und umgebenden Gewebe korreliert. Diese Korrelation konnte insgesamt an 59 Fällen durchgeführt werden.

Geringe Speicherintensität (normales Speicherverhalten oder geringe Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund <1,3)

Bei den 23 Fällen mit normaler Speicherung oder nur geringer Mehrspeicherung handelte es sich um 15 benigne und 8 maligne Veränderungen.

Zellanteil <30%

Ein Zellanteil von <30% zeigte sich bei 18 Läsionen. In diese Gruppe fielen 13 der 15 benignen Fälle (12 Mastopathien, 1 Fibroadenom) und 5 Karzinome (2 duktal invasive und 3 duktale In-situ-Karzinome). Bei den In-situ-Karzinomen betrug die durchschnittliche

Tumorgroße 1,0cm. Zwei dieser Veränderungen zeigten einen mittelgroßen Anteil an Gefäßen und geringe Entzündungszeichen. Bei den 2 duktal invasiven Karzinomen dieser Gruppe konnten mikroskopisch bei einer durchschnittlichen Größe von 1,75cm ein jeweils mittelstarker Gefäßanteil und mittelgradige Entzündungszeichen festgestellt werden.

Abbildung 10 zeigt eine Mastopathie mit geringem Zellanteil, welche im Szintigramm ein normales Speicherverhalten zeigte.

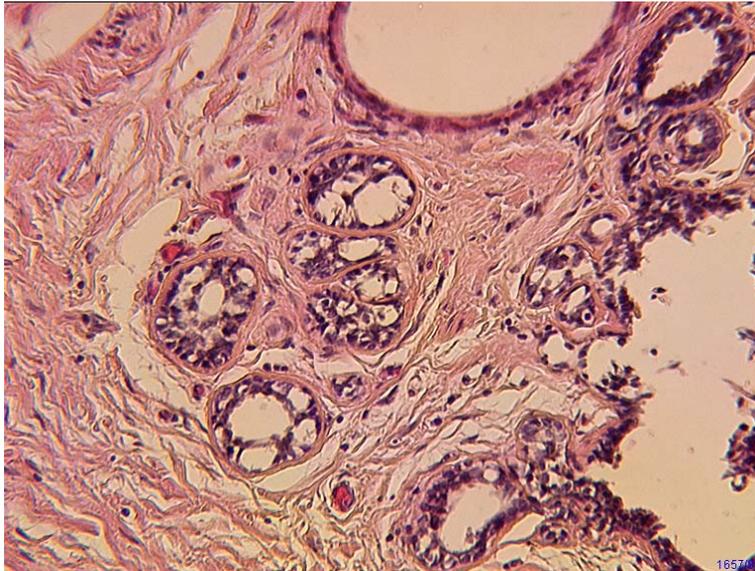


Abbildung 10: Bild einer Mastopathie (HE- Färbung). Geringer Zellanteil im Bereich der Ausführungsgänge, sowie fehlender Nachweis einer entzündlichen Komponente im umgebenden Bindegewebe.

Zellanteil 30-60%

Bei insgesamt 4 Läsionen betrug der Anteil an spezifischer Zellen 30-60%. Dabei handelte es sich um eine chronische Mastitis, eine Papillomatose und um 2 maligne Läsionen (duktal invasive Karzinome) mit einer durchschnittlichen Größe >1cm, einem mäßigen Anteil an Gefäßanschnitten und ohne entzündliche Komponente.

Zellanteil >60%

Einen hohen Zellanteil bei szintigraphisch normaler bzw. nur geringer Mehrspeicherung wies ein lobuläres Karzinom mit einer Größe von 2,1cm, einem geringen Anteil an Gefäßen und einer geringen Entzündungsreaktion auf.

**Hohe Speicherintensität (deutliche Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung:
Hintergrund $\geq 1,3$)**

11 benigne und 25 maligne Veränderungen wiesen szintigraphisch eine deutliche Mehrspeicherung auf.

Zellanteil <30%

Von den insgesamt 11 benignen Fällen mit deutlicher Mehrspeicherung fanden wir 10 Veränderungen mit einem Anteil von <30% spezifischen Zellen. Dabei wurden bei 5 Patientinnen mastopathische Veränderungen, bei 4 Patientinnen jeweils ein Fibroadenom und in einem Fall eine chronische Mastitis nachgewiesen. Bei den mastopathischen Veränderungen zeigte sich ein geringer bis mittlerer Anteil an Gefäßen und keine bzw. eine geringe Entzündungsreaktion. Bei den szintigraphisch falsch positiv diagnostizierten Fibroadenomen wurde ein mäßiger bis mittelstarker Gefäßanteil und eine gering ausgeprägte Entzündungsreaktion festgestellt (Abb 11). Die durchschnittliche Größe betrug 2cm. Bei einer Patientin mit einer chronischen Mastitis zeigte sich bei geringem Anteil an spezifischen Zellen eine jedoch starke entzündliche Komponente und ein hoher Gefäßanteil.

Bei 10 histologisch malignen Fällen fand sich ein Anteil an spezifischen Zellen von weniger als 30%. Hierbei handelte es sich um 4 duktale In-situ-Karzinome, 3 duktal invasive und 3 lobuläre Karzinome. Zwei der In-situ-Karzinome zeigten einen geringen Anteil an Gefäßanschnitten und keine entzündliche Komponente, während die zwei weiteren DCIS einen starken Gefäßanteil und eine mittelstarke Entzündungsreaktion aufwiesen. Von den 3 duktal invasiven Karzinomen (durchschnittliche Größe 2,2cm), konnte in einem Fall ein mäßiger und in 2 Fällen ein mittelstarker Gefäßanteil festgestellt werden, während alle Tumore eine stark entzündliche Reaktion zeigten. Zwei der lobulären Karzinome wiesen einen mäßigen Anteil an Gefäßquerschnitten und keine Entzündungsreaktion auf, bei einem lobulären Karzinom wurde ein mittelstarker Gefäßanteil und eine geringe entzündliche Komponente nachgewiesen.

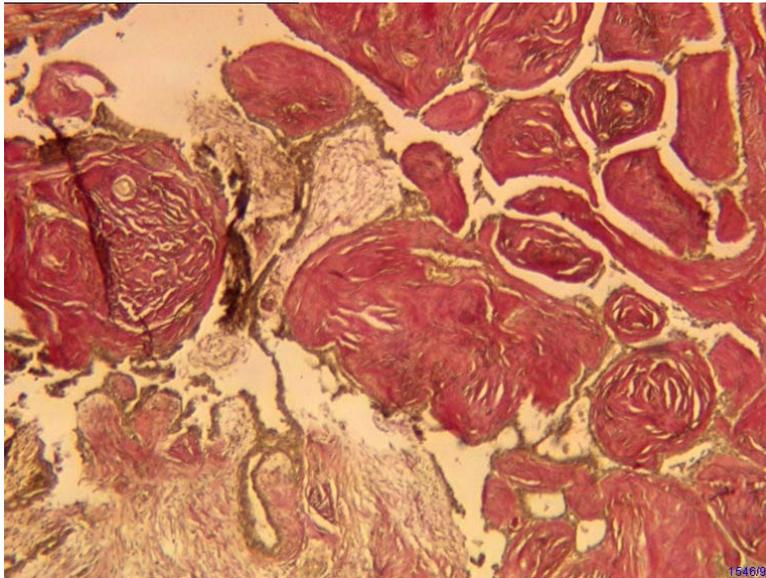


Abbildung 11: Fibroadenom (van-Gieson Färbung). Proliferation des die Ausführungsgänge umgebenden Bindegewebes. Im Vergleich dazu geringerer Zellanteil, mäßig erhöhter Gefäßanteil (nur zum Teil abgebildet).

Zellanteil 30-60%

Bei einer chronischen Mastitis wiesen wir bei hohem Gefäßanteil und starker Entzündungsreaktion einen Anteil an spezifischen Zellen von 30-60% nach (Abb. 12).

Vier Karzinome zeigten mikroskopisch einen spezifischen Zellanteil von 30-60%. Dabei handelte es sich um 1 DCIS, 2 duktal invasive und ein lobuläres Karzinom. Das duktale In-situ-Karzinom zeigte einen geringen Gefäßanteil und keine entzündliche Reaktion. Ein duktal invasives Karzinom mit einer Größe von 3cm wies einen geringen Anteil an Gefäßquerschnitten und eine mittelstarke Entzündungsreaktion auf. Die beiden anderen duktal invasiven Tumore mit einer Größe von 2,7cm hatten dagegen einen mittelstarken Anteil an Gefäßen und entzündlichen Komponenten. Bei dem lobulären Karzinom mit einer Größe von 1,8cm wurden nur wenige Gefäße und eine geringe Entzündungsreaktion festgestellt.

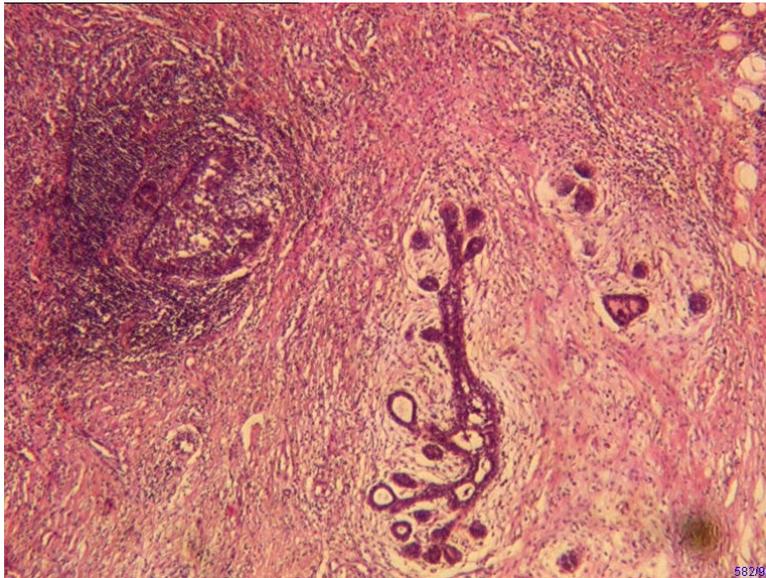


Abbildung 12: Bild einer chronischen Mastitis (HE- Färbung), die szintigraphisch eine deutliche Mehrspeicherung zeigte. Ausgeprägte entzündliche Komponente im Bereich der Ausführungsgänge und dem umgebenden Bindegewebe.

Zellanteil >60%

Bei den verbleibenden Fällen mit szintigraphisch deutlicher Mehrspeicherung handelte es sich um 11 duktal invasive Karzinome mit einer Durchschnittsgröße von 2,3cm und einem Anteil an spezifischen Zellen von mehr als 60% (Abb. 13). Drei dieser duktal invasiven Karzinome zeigten mikroskopisch nur einen geringen Anteil an Gefäßen und keine Entzündungsreaktion. Bei 3 weiteren Tumoren konnten wir einen mäßigen Anteil an Gefäßen und entzündlichen Komponenten feststellen. In 4 Fällen wurde ein mittelstarker Anteil an Gefäßen nachgewiesen. Zwei dieser Veränderungen zeigten keine und die restlichen zwei Karzinome eine geringe entzündliche Reaktion. Bei einem duktal invasiven Karzinom wurde sowohl ein mittelstarker Anteil an Gefäßen als auch eine ebenso stark ausgeprägte entzündliche Komponente nachgewiesen.

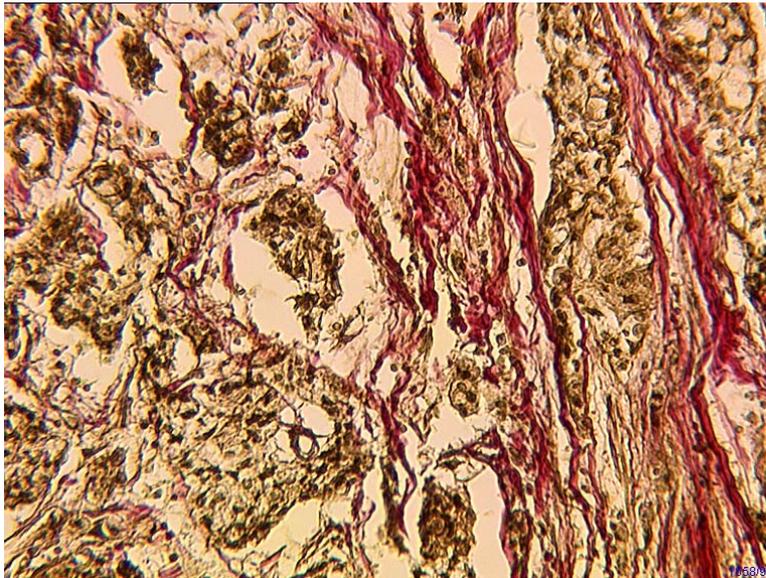


Abbildung 13: Duktal invasives Karzinom (van-Gieson- Färbung). Hoher Anteil an spezifischen Zellen (Karzinomzellen). Infiltration in das umgebende Bindegewebe. Szintigraphisch wies das Karzinom eine ausgeprägte Sestamibispeicherung auf.

Zusammenfassende statistische Bewertung

Tabelle 13: Statistische Bewertung der Korrelation spezifische Zellen/Speicherintensität

Spezifische Zellen <i>Histologie</i>	absolute Häufigkeiten						Summe	Kontrolle
	wenig		mittel		viel			
	benigne	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne		
geringe Speicherung (<1,3)	13	5	2	2	0	1	10	
hohe Speicherung (>1,3)	10	10	1	4	0	11	26	
Summe	23	15	3	6	0	12	36	36

Spezifische Zellen <i>Histologie</i>	erwartete Häufigkeiten						Summe	Kontrolle
	wenig		mittel		viel			
	benigne	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne		
geringe Speicherung (<1,3)	6,39	4,17	0,83	1,67	0,00	3,33	10	
hohe Speicherung (>1,3)	16,61	10,83	2,17	4,33	0,00	8,67	26	
Summe	23	15	3	6	0	12	36	36

Spezifische Zellen <i>Histologie</i>	Maß der Abweichungen						Summe/Chi-Quadrat	14,32	14,32	<5%
	wenig		mittel		viel					
	benigne	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne				
geringe Speicherung (<1,3)	6,84	0,17	1,63	0,07	0,00	1,63	10,34			
hohe Speicherung (>1,3)	2,63	0,06	0,63	0,03	0,00	0,63	3,98			
Summe	9,47	0,23	2,26	0,09	0,00	2,26	14,32	14,32	<5%	

Freiheitsgrade **5**

Der errechnete Chi-Quadrat-Wert bei 5 Freiheitsgraden lag über dem zum Signifikanzniveau von 5% gehörigem Tabellenwert ($p \leq 0,05$).

Zusammenfassend läßt sich daher festhalten, dass die Speicherintensität von Läsionen in der Szintigraphie signifikant mit dem Anteil an spezifischen Zellen dieser Veränderung korreliert. So zeigten sich überzufällig häufig benigne Veränderungen, die szintigraphisch eine niedrige Speicherintensität und histologisch wenig spezifische Zellen aufwiesen.

4.2.2 Anteil an Gefäßquerschnitten

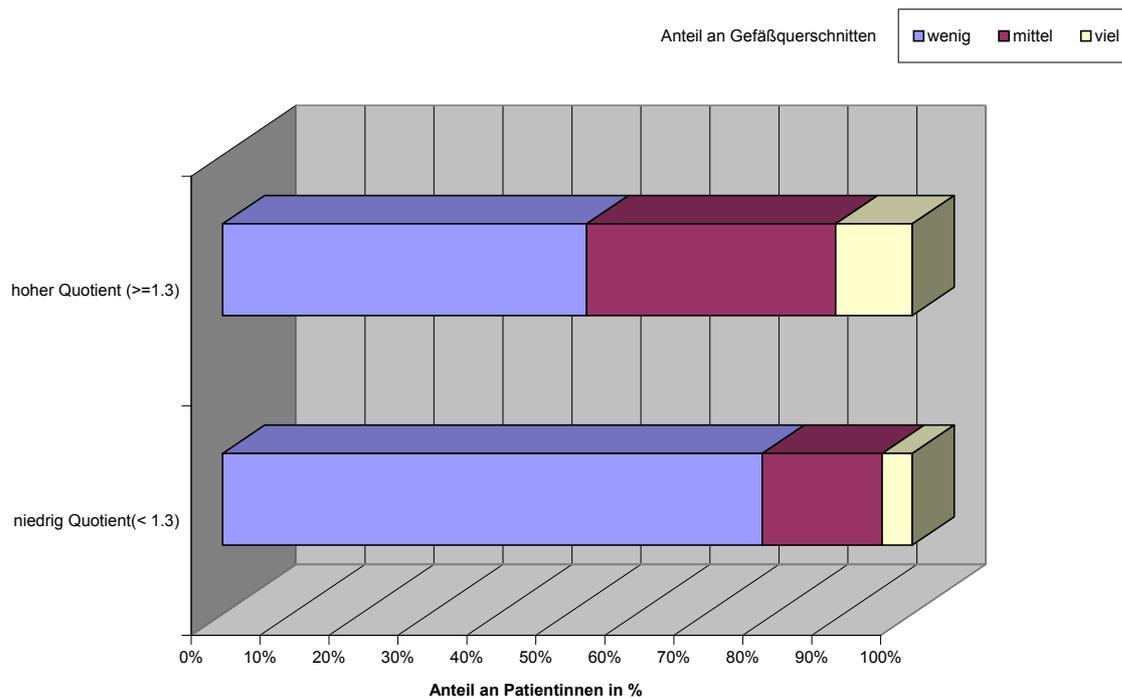


Abbildung 14: Korrelation von Anteil an Gefäßquerschnitten / Speicherintensität

Insgesamt wurde diese Korrelation in 59 Fällen durchgeführt, dabei zeigten 23 Veränderungen szintigraphisch eine geringe Mehrspeicherung bzw. einen Normalbefund (Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund = $< 1,3$) und 36 Veränderungen eine stärkere Mehrspeicherung (Quotient $\geq 1,3$). Die mikroskopischen Aussagen wurden anhand der mit HE- und van Gieson-Färbung angefertigten Schnitte getroffen, die eine Darstellung von Zellen, bindegewebigen Anteilen und Basalmembranen ermöglichten.

Geringe Speicherintensität (normales Speicherverhalten oder geringe Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund <1,3)

18 Veränderungen mit normaler oder nur geringer Mehrspeicherung des Radiopharmazeutikums zeigten einen geringen Gefäßanteil, 4 Läsionen einen mittleren und ein Fall einen hohen Anteil an Gefäßen.

Geringer Anteil an Gefäßquerschnitten

Von den 18 Veränderungen mit geringem Gefäßanteil waren 12 Läsionen histologisch benigne (11 fibrös-zystische Mastopathien, 1 Papillomatose). Die restlichen 6 Veränderungen mit geringem Gefäßanteil waren maligne (1 DCIS, 4 duktal invasive und 1 lobuläres Karzinom). Die infolge der normalen oder nur gering erhöhten Speicherung szintigraphisch nicht als malignomsuspekt interpretierten duktal invasiven Karzinome hatten bei einer Durchschnittsgröße von 1,3cm einen Zellanteil von <30% bzw. 30-60% bei keiner bis geringer entzündlicher Komponente. Das lobuläre Karzinom zeigte eine Größe von 2,1cm, einen Zellanteil von >60% und eine geringe Entzündungsreaktion.

Bei 2 der an den duktal invasiven Karzinomen erkrankten Patientinnen und bei der Frau mit dem lobulären Karzinom war zudem ein positiver Lymphknotenstatus erhoben worden.

Mittelgroßer Anteil an Gefäßquerschnitten

In insgesamt 4 Fällen wurden durchschnittlich viele Gefäßanschnitte festgestellt. Dabei handelte es sich um je 2 benigne (1 Mastopathie, 1 Fibroadenom) und 2 maligne Veränderungen (2 DCIS).

Hoher Anteil an Gefäßquerschnitten

Eine Veränderung zeigte bei geringer Speicherintensität einen hohen Gefäßanteil. Dies war eine Papillomatose mit 50% spezifischer Zellen und einer starken Entzündungsreaktion.

Hohe Speicherintensität (deutliche Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund $\geq 1,3$)

Geringer Anteil an Gefäßquerschnitten

Insgesamt 36 Läsionen zeigten szintigraphisch eine deutliche Mehrspeicherung. Dabei wurde bei 19 Veränderungen ein geringer Gefäßanteil festgestellt. Es handelte sich um 5 benigne (3 Mastopathien, 2 Fibroadenome) und 14 maligne Läsionen (3 DCIS, 8 duktal invasive Karzinome, 3 lobuläre Karzinome). Die Fibroadenome, die infolge hoher Speicherung als falsch positiv interpretiert wurden, wiesen einen geringen Anteil an Gefäßen und Zellen auf,

zeigten jedoch eine mittelstarke Entzündungsreaktion und wiesen mit einer Größe von 2,4cm bzw. 3cm einen großen Durchmesser auf. Die 3 DCIS zeigten ebenfalls einen nur geringen Zellanteil bei fehlender entzündlicher Komponente. Einen Anteil an spezifischen Zellen von mehr als 60% hatten dagegen, bei geringer bis mäßiger Entzündungsreaktion, sechs von acht duktal invasiven Karzinome. Die durchschnittliche Größe dieser Veränderungen betrug 2,4cm. Die 3 lobulären Karzinome zeigten bei einer Durchschnittsgröße von 1,9cm einen geringen Anteil an spezifischen Zellen bei keiner bzw. geringer Entzündungskomponente.

Mittlerer Anteil an Gefäßquerschnitten

Insgesamt 13 Fälle zeigten durchschnittlich viele Gefäßanschnitte. Dabei handelte es sich in 4 Fällen (2 Mastopathien, 2 Fibroadenome) um benigne und in 9 Fällen (8 duktal invasive, 1 lobuläres Karzinom) um maligne Neoplasien. Bei den benignen Veränderungen wurde jeweils ein geringer Anteil an spezifischen Zellen und keine bzw. eine geringe entzündliche Reaktion festgestellt. Bei den malignen Veränderungen zeigten drei der duktal invasiven Karzinome einen Zellanteil von <30% bzw. 30-60% und mittel bis viele Entzündungszeichen. Bei den an diesen Tumoren erkrankten Patientinnen war zudem ein positiver Lymphknotenstatus erhoben worden. Bei den restlichen 5 duktal invasiven Karzinomen wurden wenige spezifische Zellen bei geringer bis mäßiger Entzündungsreaktion nachgewiesen. In 4 dieser Fälle waren bei den erkrankten Frauen pathologische Lymphknoten festgestellt worden. Das lobuläre Karzinom zeigte nur einen geringen Anteil an Zellen und entzündlicher Komponente.

Hoher Anteil an Gefäßquerschnitten

In 4 Fällen konnte bei szintigraphisch deutlicher Mehrspeicherung histologisch ein hoher Anteil an Gefäßen festgestellt werden. Hierbei handelte es sich um 2 benigne (chronische Mastitiden) und 2 maligne Veränderungen (duktale In-situ-Karzinome). Die Mastitiden zeigten zudem eine starke Entzündungsreaktion. Bei den DCIS konnte bei geringer Zellzahl eine mittelstarke entzündliche Komponente festgestellt werden. Bei einer Patientin mit einem duktalem In-situ-Karzinom war außerdem ein positiver Lymphknotenstatus erhoben worden.

Zusammenfassende statistische Bewertung

Tabelle 14: Statistische Bewertung der Korrelation Gefäßquerschnitt/Speicherintensität

Gefäßquerschnitte <i>Histologie</i>	absolute Häufigkeiten						Summe	Kontrolle
	wenig		mittel		viel			
	benigne	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne		
geringe Speicherung (<1,3)	12	6	2	2	1	0	11	
hohe Speicherung (>1,3)	5	14	4	9	2	2	31	
Summe	17	20	6	11	3	2	42	42

Gefäßquerschnitte <i>Histologie</i>	erwartete Häufigkeiten						Summe	Kontrolle
	wenig		mittel		viel			
	benigne	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne		
geringe Speicherung (<1,3)	4,45	5,24	1,57	2,88	0,79	0,52	11	
hohe Speicherung (>1,3)	12,55	14,76	4,43	8,12	2,21	1,48	31	
Summe	17	20	6	11	3	2	42	42

Gefäßquerschnitte <i>Histologie</i>	Maß der Abweichungen						Summe/Chi-Quadrat	
	wenig		mittel		viel			
	benigne	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne		
geringe Speicherung (<1,3)	12,79	0,11	0,12	0,27	0,06	0,52	13,87	
hohe Speicherung (>1,3)	4,54	0,04	0,04	0,10	0,02	0,19	4,92	
Summe	17,33	0,15	0,16	0,37	0,08	0,71	18,80	18,80 <1%

Freiheitsgrade 5

Statistisch zeigte sich bei der Korrelation des prozentualen Anteils an Gefäßquerschnitten einer Veränderung mit der entsprechenden Speicherintensität ein p Wert $\leq 0,14$. Damit gelten für diese Korrelation die Voraussetzungen als nicht erfüllt und die Aussage somit als statistisch nicht signifikant. Deshalb wurde hier auf die Darstellung der Ergebnisse mit Hilfe einer Punktwolke verzichtet.

Zusammenfassend läßt sich festhalten, dass im Falle einer szintigraphisch normalen Speicherung oder einer geringen Mehrspeicherung der Anteil an gefäßarmen Läsionen im Vergleich zu gefäßreichen Veränderungen überwiegt. Dabei handelte es sich überzufällig häufig um benigne Fälle.

4.2.3 CD 31 Intensität

Mit Hilfe des CD 31 Antikörpers und der immunhistochemischen Färbung wurde versucht, eine Aussage über die Gefäßproliferation einer Veränderung zu treffen und eine Korrelation zum szintigraphischen Speicherverhalten dieser Veränderung herzustellen. Dies konnte in 32 Fällen durchgeführt werden, bei den restlichen Läsionen konnte verfahrenstechnisch aufgrund von Materialmangel keine ausreichende Anfärbung erreicht werden. Von den insgesamt 32

zur Korrelation herangezogenen Veränderungen zeigten 10 Fälle szintigraphisch eine geringe und 22 Fälle eine hohe Speicherintensität.

Geringe Speicherintensität (normales Speicherverhalten oder geringe Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund <1,3)

Fehlende Expression des CD 31 Antigens

Bei 6 von 10 Veränderungen mit einer geringen Speicherintensität konnte keine Färbung und damit keine Expression des CD 31 Antigens auf den Schnitten festgestellt werden. Dabei handelte es sich um 5 benigne (fibrös-zystische Mastopathien) und 1 maligne Veränderung (duktal invasives Karzinom).

Geringe Expression des CD 31 Antigens

Bei einer malignen Veränderung (lobuläres Karzinom) zeigte sich bei niedriger Speicherintensität eine geringe Expression des Antigens.

Mittlere bis starke Expression des CD 31 Antigens

Bei 3 benignen Veränderungen (eine Mastopathie, ein Fibroadenom, eine Papillomatose) konnte eine mittel bis starke Expression des Antigens nachgewiesen werden.

Hohe Speicherintensität (deutliche Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund $\geq 1,3$)

Bei 13 von 22 Veränderungen mit einer deutlichen Mehrspeicherung in der Szintigraphie zeigte sich eine geringe bzw. mittel bis starke CD31 Intensität, in 9 Fällen wurde eine fehlende Expression des Antigens bestimmt.

Geringe Expression des CD 31 Antigens

Hierbei handelte es sich um 5 benigne (2 Mastopathien, 2 Fibroadenome, eine chronische Mastitis) und 2 maligne Veränderungen (duktal invasive Karzinome).

Mittel bis starke Expression des CD 31 Antigens

Eine mittel bis starke CD 31 Intensität zeigten 2 benigne Veränderungen (eine Mastopathie, eine chronische Mastitis), sowie 3 duktal invasive Tumore und ein lobuläres Karzinom.

Zusammenfassende statistische Bewertung

Tabelle 15: Statistische Bewertung der Korrelation Gefäßproliferation/Speicherintensität

Gefäßproliferation <i>Histologie</i>		absolute Häufigkeiten						Summe	Kontrolle
		keine		gering		mittel-stark			
		benigne	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne		
geringe Speicherung (<1,3)		5	1	0	1	3	0	5	
hohe Speicherung (>1,3)		4	5	5	2	2	4	18	
Summe		9	6	5	3	5	4	23	23

Gefäßproliferation <i>Histologie</i>		erwartete Häufigkeiten						Summe	Kontrolle
		keine		gering		mittel-stark			
		benigne	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne		
geringe Speicherung (<1,3)		1,96	1,30	1,09	0,65	1,09	0,87	5	
hohe Speicherung (>1,3)		7,04	4,70	3,91	2,35	3,91	3,13	18	
Summe		9	6	5	3	5	4	23	23

Gefäßproliferation <i>Histologie</i>		Maß der Abweichungen						Summe/Chi-Quadrat	Kontrolle
		keine		gering		mittel-stark			
		benigne	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne		
geringe Speicherung (<1,3)		4,73	0,07	1,09	0,19	3,37	0,87	10,31	
hohe Speicherung (>1,3)		1,32	0,02	0,30	0,05	0,93	0,24	2,86	
Summe		6,05	0,09	1,39	0,24	4,30	1,11	13,17	13,17 <5%

Freiheitsgrade 5

Der Chi-Quadrat-Wert bei 5 Freiheitsgraden lag über dem zum Signifikanzniveau von 5% gehörigen Tabellenwert ($p \leq 0,05$).

Zusammenfassend zeigten Läsionen mit szintigraphisch geringer Speicherung überzufällig häufig eine fehlende bzw. geringe Gefäßproliferation und waren benigne.

4.2.4 Tumorgröße

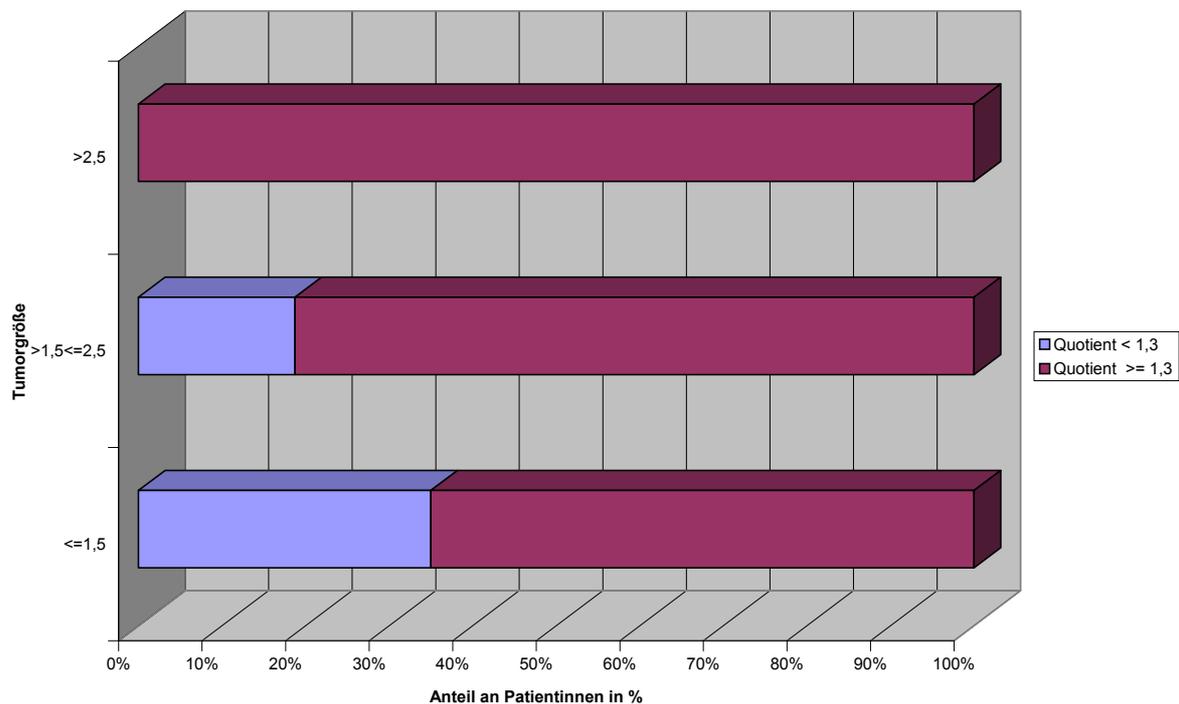


Abbildung 15: Korrelation der Tumorgröße / Speicherintensität

Zu dieser Korrelation wurden 46 Fälle herangezogen, davon waren 6 benigne und 40 maligne. 36 Veränderungen zeigten szintigraphisch eine hohe und 10 Veränderungen eine geringe Mehrspeicherung bzw. eine normale Speicherung des Radiopharmazeutikums.

Geringe Speicherintensität (normales Speicherverhalten oder geringe Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund <1,3)

Größe einer Läsion $\leq 1,5\text{cm}$

Sieben von zehn infolge normaler oder nur gering erhöhter Speicherintensität szintigraphisch nicht aufgefallene oder als nicht malignitätsverdächtig beurteilte Veränderungen waren $\leq 1,5\text{cm}$ groß. Hierunter waren 4 duktal invasive Karzinome, ein duktales In-situ-Karzinom sowie 2 Fibroadenome.

Größe einer Läsion 1,5cm bis 2,5cm

3 Malignome (2 duktale In-situ-Karzinome, ein lobuläres Karzinom) wiesen bei geringer Speicherintensität eine Größe von 1,5-2,5 cm auf und waren in der Befundung fehlinterpretiert worden.

Größe einer Läsion >2,5cm

Läsionen größer 2,5cm mit normaler Speicherung oder nur geringer Mehrspeicherung wurden in unserem Patientenkollektiv nicht beobachtet.

Hohe Speicherintensität (deutliche Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund $\geq 1,3$)

Größe einer Läsion $\leq 1,5$ cm

13 von insgesamt 36 Veränderungen mit deutlicher, als karzinomverdächtig bewerteter Mehrspeicherung hatten eine Größe $\leq 1,5$ cm (1 Fibroadenom, 1 duktale In-situ-Karzinom, 4 lobuläre und 7 duktale Karzinome).

Größe einer Läsion 1,5cm bis 2,5cm

13 Veränderungen mit deutlicher Mehrspeicherung waren 1,5-2,5cm groß (2 Fibroadenome, 3 lobuläre und 8 duktal invasive Karzinome).

Größe einer Läsion >2,5cm

10 Neoplasien mit deutlicher Mehrspeicherung hatten eine Größe von mehr als 2,5cm. Hierunter fanden sich erwartungsgemäß überwiegend Karzinome (2 lobuläre Karzinome mit einer durchschnittlichen Größe von 2,5cm und 7 duktal invasive Karzinome mit einer Durchschnittsgröße von 3,2cm). Ein Fibroadenom (3cm) war in der klinischen Befundung infolge starker Mehrspeicherung als malignomsuspekt fehlinterpretiert worden.

Zusammenfassende statistische Bewertung

Statistisch zeigte sich bei der Korrelation der Tumorgöße einer Veränderung mit der entsprechenden Speicherintensität im χ^2 -Test ein p Wert $\leq 0,08$. Damit gelten für diese Korrelation die Voraussetzungen als nicht erfüllt und somit die Aussage als statistisch nicht signifikant.

Es läßt sich jedoch festhalten, dass die Mehrspeicherung einer Läsion mit der Größe der Veränderung zunimmt, wobei in der Gruppe der großen Tumoren mit hoher Speicherintensität

neben 9 Karzinomen nur eine benigne Veränderung (Fibroadenom) gefunden und als falsch positiv fehlinterpretiert wurde.

In der Gruppe der kleinen Tumoren mit niedriger Speicherintensität fanden sich jedoch häufig maligne Veränderungen, wodurch sich die vergleichsweise niedrige Gesamtsensitivität der Methode Mammazintigraphie erklären läßt.

4.2.5 Anteil proliferativ aktiver Zellen

Die Darstellung proliferativ aktiver Zellen mit Hilfe des mib-Antikörpers konnte aufgrund von Materialmangel nur an 53 Fällen durchgeführt werden.

In der Gruppe mit fehlendem Nachweis bzw. <30% proliferativ aktiver Zellen wurden je 21 benigne und maligne Veränderungen festgestellt. Ein hoher Anteil an proliferativ aktiven Zellen wurde bei 3 benignen und 8 malignen Läsionen gefunden.

Von den insgesamt 53 korrelierten Fällen zeigten 18 Veränderungen eine normale Speicherung bzw. eine geringe Mehrspeicherung und 35 Fälle eine deutliche Mehrspeicherung.

Geringe Speicherintensität (normales Speicherverhalten oder geringe Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund <1,3)

Keine proliferativ aktiven Zellen

Sechs von 18 Veränderungen mit niedriger Speicherintensität zeigten keine proliferativ aktiven Zellen. Dabei handelte es sich um 4 Mastopathien, ein duktales In-situ-Karzinom und ein duktal invasives Karzinom mit einer Größe von 1cm.

Geringer Anteil an proliferativ aktiven Zellen (<30%)

Bei 10 Läsionen (6 Mastopathien, ein Fibroadenom, eine Papillomatose, ein DCIS und ein duktal invasives Karzinom, Abb.16) lag der Anteil an proliferativ aktiven Zellen bei weniger als 30 %.

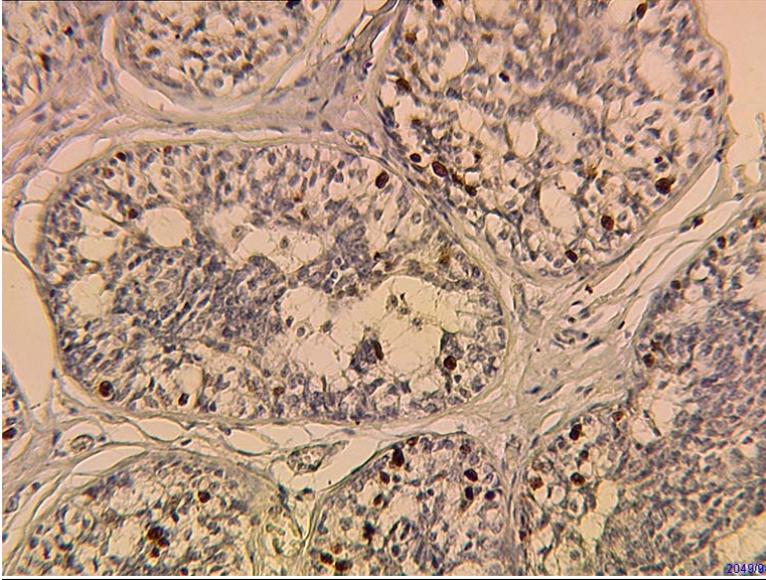


Abbildung 16: Duktal invasives Karzinom (Mib- Färbung). Dunkelbraun angefärbt stellen sich nur wenige, mit dem mib- Antikörper reagierende Zellen dar. Das zugehörige Szintigramm war falsch negativ.

Hoher Anteil an proliferativ aktiven Zellen (> 60%)

Eine entzündliche Veränderungen (Papillomatose) und ein lobuläres Karzinom mit einer Größe von 2,1cm zeigten mehr als 60% angefärbte Zellen und wiesen somit einen hohen Anteil an proliferativ aktiven Zellen auf.

Hohe Speicherintensität (deutliche Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund $\geq 1,3$)

Keine proliferativ aktiven Zellen

3 von 35 Veränderungen mit hoher Speicherintensität zeigten keine angefärbten Zellen (eine Mastopathie, 2 duktal invasive Karzinome).

Geringer Anteil an proliferativ aktiven Zellen (<30%)

Bei 23 Läsionen (3 Mastopathien, 3 Fibroadenome, 2 chronische Mastitiden, 4 DCIS, 8 duktal invasive und 3 lobuläre Karzinome) betrug der prozentuale Anteil an proliferativ aktiven Zellen weniger als 30%.

Mittlerer Anteil an proliferativ aktiven Zellen (30-60%)

Einen mittleren Anteil an Proliferation (30-60% angefärbter Zellen) konnte bei einer Mastopathie, einem Fibroadenom, 4 duktal invasiven und 2 lobulären Karzinomen festgestellt werden.

Hoher Anteil an proliferativ aktiven Zellen (> 60%)

Ein duktal invasives Karzinom mit einer Größe von 2,7cm zeigte >60% proliferativ aktive Zellen (Abb. 17).

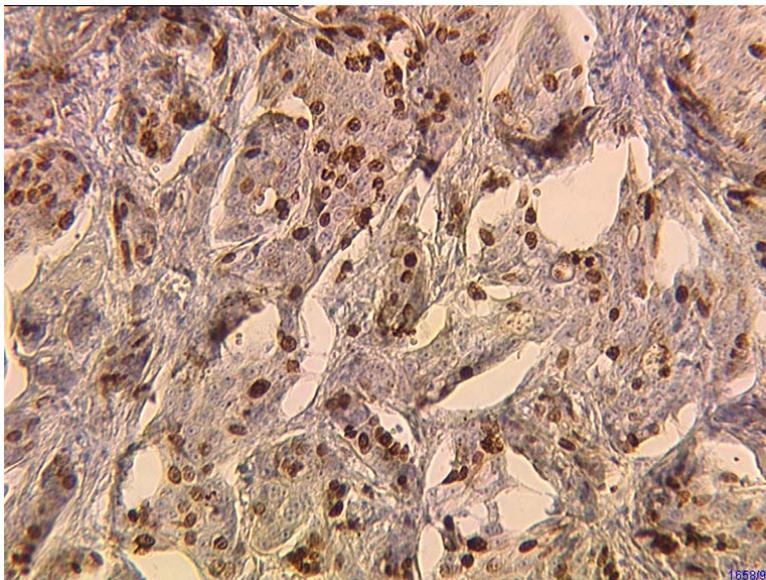


Abbildung 17: Duktal invasives, szintigraphisch bei deutlicher Sestamibspeicherung richtig diagnostiziertes Karzinom (mib-Färbung). Die zahlreichen mit dem mib- Antikörper reagierenden, proliferativ aktiven Zellen stellen sich dunkelbraun dar.

Zusammenfassende statistische Bewertung

Tabelle 16: Statistische Bewertung der Korrelation proliferativ aktiver Zellen/Speicherintensität

prot.onk.Zellen <i>Histologie</i>		absolute Häufigkeiten						Summe	Kontrolle
		keine		wenig		mittel-viel			
		benigne	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne		
geringe Speicherung (<1,3)		4	2	8	2	1	1	14	
hohe Speicherung (>1,3)		1	2	8	15	2	7	34	
Summe		5	4	16	17	3	8	48	48

prot.onk.Zellen <i>Histologie</i>		erwartete Häufigkeiten						Summe	Kontrolle
		keine		wenig		mittel-viel			
		benigne	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne		
geringe Speicherung (<1,3)		1,46	1,17	4,67	4,96	0,88	2,33	14,005	
hohe Speicherung (>1,3)		3,54	2,83	11,33	12,04	2,13	5,67	34,005	
Summe		5	4	16	17	3,01	8	48,01	48,01

prot.onk.Zellen <i>Histologie</i>		Maß der Abweichungen						Summe/Chi-Quadrat	
		keine		wenig		mittel-viel			
		benigne	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne		
geringe Speicherung (<1,3)		4,43	0,60	2,38	1,77	0,02	0,76	9,96	
hohe Speicherung (>1,3)		1,82	0,25	0,98	0,73	0,01	0,31	4,10	
Summe		6,25	0,85	3,36	2,50	0,02	1,07	14,06	14,06 <5%

Freiheitsgrade 5

Statistisch zeigte sich bei der Korrelation des prozentualen Anteils proliferativ aktiver Zellen einer Veränderung mit dem entsprechenden Speicherverhalten in der Szintigraphie im χ^2 -Test ein p Wert $\leq 0,07$. Damit gelten für diese Korrelation die Voraussetzungen als nicht erfüllt und somit die Aussage als statistisch nicht signifikant.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, dass überzufällig häufig benigne Veränderungen, die eine niedrige Speicherintensität zeigten, keine bzw. nur wenig proliferativ aktive Zellen aufwiesen.

4.2.6 mdr-positive Zellen

Für diese Korrelation konnten nur Schnitte von 20 Karzinomen herangezogen werden, da die restlichen Schnitte aufgrund von unzureichender Anfärbung nicht auswertbar waren.

Geringe Speicherintensität (normales Speicherverhalten oder geringe Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund <1,3)

Negative Reaktion mit mdr-Antikörper

Ein duktal invasives Karzinom mit einer Größe von 2,5cm wies keine Reaktion mit dem mdr-Antikörper auf (<30% angefärbte Zellen).

Positive Reaktion mit mdr-Antikörper

Ein lobuläres Karzinom mit einer Größe von 2,1cm war dagegen mdr-positiv (>60% gefärbte Zellen).

Hohe Speicherintensität (deutliche Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund $\geq 1,3$)

Negative Reaktion mit mdr-Antikörper

Drei duktal invasive Karzinome waren mdr-negativ (<30% positiv reagierende Zellen).

Positive Reaktion mit mdr-Antikörper + (30-60% gefärbte Zellen)

Drei weitere duktal invasive Karzinome waren mdr-positiv (30-60% gefärbte Zellen).

Positive Reaktion mit mdr-Antikörper ++ (> 60% gefärbte Zellen)

Bei einem In-situ-Karzinom, 8 duktal invasiven und 3 lobulären Karzinomen war der Anteil an positiv reagierender Zellen >60%.

Zusammenfassende Bewertung

Zusammenfassend läßt sich festhalten, dass in unserer Studie 16 der 20 Karzinome eine positive Reaktion mit dem mdr-Antikörper zeigten und 15 dieser 16 Tumore szintigraphisch eine deutliche Mehrspeicherung aufwiesen. Eine Aussage über eine mögliche Korrelation zwischen dem mdr-Status einer Veränderung und einer szintigraphischen Mehrspeicherung war in unserer Studie nicht möglich. Die mdr positiven Zellen innerhalb eines Tumors sind möglicherweise an dem Transport von Sestamibi beteiligt. Dieser Mechanismus kann in Spätaufnahmen nachgewiesen werden. Für unsere Studie wurden jedoch nur Frühaufnahmen angefertigt, weshalb wir diesen Mechanismus nicht untersucht haben.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl wäre eine statistische Auswertung hier nicht aussagekräftig.

4.2.7 Östrogenrezeptorstatus

Zu dieser Korrelation wurden die Schnitte von insgesamt 41 Präparaten herangezogen.

Geringe Speicherintensität (normales Speicherverhalten oder geringe Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund <1,3)

Sieben dieser Veränderungen zeigten szintigraphisch eine geringe Speicherintensität.

Negativer Rezeptornachweis

Histopathologisch wurden bei 2 Fällen kein Östrogenrezeptor nachgewiesen. Hierbei handelte es sich um eine Mastopathie und ein lobuläres Karzinom.

Positiver Rezeptornachweis

Bei den verbleibenden 5 Veränderungen zeigte sich eine positive bzw. inhomogen positive Rezeptorverteilung innerhalb der Neoplasie. Dabei handelte es sich histologisch um 4 duktal invasive Karzinome und ein duktales In-situ-Karzinom.

Hohe Speicherintensität (deutliche Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund $\geq 1,3$)

34 Veränderungen zeigten szintigraphisch eine deutliche Mehrspeicherung.

Negativer Rezeptornachweis

Davon war in 16 Fällen der Rezeptorstatus negativ. Hierbei handelte es sich um 13 duktal invasive und 3 lobuläre Karzinome.

Positiver Rezeptornachweis

Bei den restlichen 18 Fällen wurde ein positiver (4 duktal invasive Karzinome) bzw. inhomogen positiver Rezeptorstatus (2 Mastopathien, 4 DCIS, 5 duktal invasive und 3 lobuläre Karzinome) erhoben.

Zusammenfassende Bewertung

Betrachtet man die Karzinome, war das Speicherverhalten der Läsionen unabhängig vom Rezeptorstatus. Das galt nicht für die benignen Veränderungen (Mastopathien). In einem Fall zeigte sich bei fehlendem Rezeptorstatus szintigraphisch ein normales Speicherverhalten, bei

den zwei Mastopathien mit positivem Rezeptornachweis konnte dagegen eine deutliche Mehrspeicherung festgestellt werden.

Statistisch zeigte sich bei der Korrelation des Östrogenrezeptorstatus einer Veränderung mit der entsprechenden Speicherintensität der Szintigraphie im χ^2 -Test ein p Wert $\leq 0,66$.

4.2.8 Progesteronrezeptorstatus

Auch für diese Korrelation wurden insgesamt 41 Fälle herangezogen.

Geringe Speicherintensität (normales Speicherverhalten oder geringe Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund <1,3)

Sieben der Veränderungen zeigten szintigraphisch eine geringe Speicherintensität.

Negativer Rezeptornachweis

Histologisch waren 6 der 7 Fälle rezeptornegativ. Dabei handelte es sich um eine Mastopathie, 2 duktales In-situ-, 2 duktal invasive und ein lobuläres Karzinom.

Positiver Rezeptornachweis

Ein duktal invasives Karzinom zeigte einen inhomogen positiven Rezeptorstatus.

Hohe Speicherintensität (deutliche Mehrspeicherung, Quotient Mehrspeicherung: Hintergrund $\geq 1,3$)

Bei 34 Fällen war die szintigraphische Speicherintensität hoch.

Negativer Rezeptornachweis

Davon war in 19 Fällen (eine Mastopathie, 3 DCIS, 14 duktal invasive und ein lobuläres Karzinom) der Rezeptorstatus negativ.

Positiver Rezeptornachweis

Bei 5 (4 duktal invasive Tumore und ein lobuläres Karzinom) der verbleibenden 15 Fälle konnte ein homogen positiver, bei 10 Veränderungen (eine Mastopathie, 5 duktal invasive und 4 lobuläre Karzinome) ein inhomogen positiver Rezeptorstatus nachgewiesen werden.

Zusammenfassende Bewertung

Betrachtet man die Karzinome, war das Speicherverhalten der Läsionen, ähnlich wie beim Östrogenrezeptorstatus unabhängig vom vorhandenen oder fehlenden Nachweis von

Progesteronrezeptoren. Das galt eingeschränkt auch für die benignen Veränderungen (Mastopathien). In einem Fall zeigte sich bei fehlendem Rezeptorstatus szintigraphisch ein normales Speicherverhalten. In einem anderen Fall bei ebenfalls negativem Rezeptornachweis und bei einer Veränderung mit positivem Rezeptornachweis konnte eine deutliche Mehrspeicherung festgestellt werden.

Statistisch zeigte sich bei der Korrelation des Progesteronrezeptorstatus einer Veränderung mit der entsprechenden Speicherintensität in der Szintigraphie im χ^2 -Test ein p Wert $\leq 0,30$. Damit gelten für diese Korrelation die Voraussetzungen als nicht erfüllt und somit die Aussage als statistisch nicht signifikant.

5 Diskussion

5.1 Klinische Wertigkeit der Mammaszintigraphie in SPECT-Technik

Neben den konventionellen radiologischen Diagnoseverfahren (Mammographie, Sonographie, MRT) kommen in den vergangenen Jahren auch zunehmend nuklearmedizinische Techniken (Mammaszintigraphie, PET) bei der Diagnostik des primären Mammakarzinoms zum Einsatz. Jedes dieser Verfahren hat jedoch in bestimmten Fällen eine begrenzte diagnostische Aussagekraft.

Mammographisch ergeben sich diagnostische Schwierigkeiten bei der Beurteilung von dichtem Drüsenparenchym, bei der Unterscheidung von unklaren Verschattungen oder Mikrokalzifikationen und bei der Differenzierung von Narben und Tumorrezidiven (6,33). Der Nachteil der Sonographie besteht hauptsächlich in der Tatsache, dass Präkanzerosen und die meisten Karzinome von weniger als 5mm Größe mit dieser Methode nicht erfaßt werden können und, dass bei Vorliegen einer echoarmen Raumforderung die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Prozessen besonders problematisch ist (24). Schwierigkeiten bei der Diagnostik der In-situ-Karzinome ergeben sich auch bei der Befundung der Kernspintomogramme (32). Zudem weist dieses Verfahren infolge der deutlichen Kontrastmittelaufnahme von benignen Veränderungen eine eingeschränkte Spezifität auf. Die Limitation der Szintigraphie besteht primär in der relativ niedrigen

Sensitivität, welche sich aus der beschränkten Erkennbarkeit von kleinen Karzinomen und von In-situ-Tumoren ergibt (44,52,53,56).

Neben der planaren Mammaszintigraphie steht der Nuklearmedizin auch die SPECT-Technik zur Verfeinerung der Diagnostik zur Verfügung. Derzeit existieren jedoch nur wenige Publikationen über die Wertigkeit von SPECT bei der Diagnostik des primären Mammakarzinoms. Die Veröffentlichungen berichten dabei lediglich über Ergebnisse der planaren Szintigraphie im Vergleich zu mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruierter SPECT-Aufnahmen (FBP). Aziz et al. fanden für die planare Szintigraphie eine Sensitivität von 87,5% und für SPECT einen Wert von 95%. Die Spezifität betrug 85,7% für die planare Szintigraphie bzw. 84,5% für SPECT (4). Palmedo et al. Berichten über eine Sensitivität von 88% für die planare Szintigraphie versus 80% für SPECT bei einer Spezifität von 86% bzw. 80% (54).

Über Ergebnisse der Nachverarbeitung der SPECT-Rohdaten mit iterativen Verfahren (ISA) liegen bislang noch keine Publikationen vor. Ziel der vorliegenden Arbeit war zum einen, den Stellenwert von ISA-SPECT im Vergleich zu FBP-SPECT und zur planaren Szintigraphie aufzuzeigen. Zum anderen sollte untersucht werden, ob bei eingeschränkter Beurteilbarkeit der planaren Szintigraphie bezüglich Lokalisation und Ausdehnung einer Läsion mit SPECT die Treffsicherheit der planaren Szintigraphie erhöht werden kann.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der iterativen SPECT-Rekonstruktion (ISA) gegenüber der gefilterten Rückprojektion (FBP) bezüglich Sensitivität und Spezifität ein höherer Stellenwert einzuräumen ist. So ergab sich für die ISA-SPECT eine Sensitivität von 71% vs. 69% bzw. 58% (infolge Artefaktüberlagerung nicht auswertbare Untersuchungen als falsch gewertet) für die FBP-SPECT. Auch die Spezifität der ISA-SPECT lag mit einem Wert von 70% über dem der FBP-SPECT mit 66%. Zu gleichem Ergebnis kommt eine Studie von Tiling et al.. Sie vergleicht die Ergebnisse der planaren Szintigraphie und der ISA- und FBP-SPECT-Aufnahmen bei der Diagnostik des Mammakarzinoms. Die Untersucher kommen zu dem Ergebnis, dass die iterativ rekonstruierten SPECT-Aufnahmen den mittels gefilterter Rückprojektion erstellten FBP-SPECT bei der Diagnostik des primären Mammakarzinoms überlegen sind. Dies zeigt sich in der höheren Sensitivität (ISA-SPECT 71%; FBP-SPECT 69%) und Spezifität (70% bzw. 66%) (74). Die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse beider Rekonstruktionsverfahren sind technischer Natur. So liegt eine Ursache für das schlechtere Abschneiden der FBP-SPECT in den bei der Rückprojektion entstandenen Artefakten, die bei einigen Patientinnen zu diagnostisch nicht verwertbaren Bildern führten.

Die Artefakte als typisches Merkmal der gefilterten Rückprojektion stellten sich als verstreute, die Brust überlagernde Streifen dar. Der Grund für das Auftreten dieser Streifenartefakte liegt in der unterschiedlich hohen Aktivitätskonzentration im gesamten rekonstruierten Volumen. So führt eine starke Anreicherung in Organen wie der Leber und dem Herz bei gleichzeitig niedriger Speicherung in der Mamma zur Ausbildung der charakteristischen sternförmigen Artefakte. Bei iterativ rekonstruierten SPECT-Daten ließen sich derartige Artefakte dagegen nur in geringerem Ausmaß finden, so dass diese uneingeschränkt auszuwerten waren. Zusätzlich sind die mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruierten Aufnahmen im allgemeinen gekennzeichnet durch eine auffallende Inhomogenität des Speicherverhaltens innerhalb der Brust, welche, zu einer bereits bei der Rekonstruktion durchgeführten Filterung mit Hilfe eines Rampenfilters, eine Nachfilterung der einzelnen Schichten notwendig macht. Um den Einfluß der Filterung so gering wie möglich zu halten, wurde für beide Rekonstruktionsverfahren zur Nachfilterung der gleiche Filter (Butterworth) verwendet.

Wir kamen in unserer Studie auch zu dem Ergebnis, dass die alleinige Beurteilung der SPECT-Aufnahmen zu keiner Verbesserung der Sensitivität bzw. Spezifität der planaren Szintigraphie führt. Erst die kombinierte Betrachtung der planaren Szintigraphie mit den SPECT-Aufnahmen und hier besonders mit den ISA-SPECT ergab eine mit 85% gegenüber 81% bei alleiniger Beurteilung der planaren Szintigraphie höhere Sensitivität. So konnten bei zusätzlicher Betrachtung der iterativ rekonstruierten SPECT-Aufnahmen 2 Karzinome, die auf den planaren Bildern als unklar befundet worden waren und ein Karzinom, das ein normales Speicherverhalten gezeigt hatte richtig diagnostiziert werden. Die Spezifität dagegen sank von 82% (planare Szintigraphie) auf 72% bei der Kombination planare Szintigraphie und ISA-SPECT. Bei der Bewertung unserer Ergebnisse muß berücksichtigt werden, dass unklare Befunde sowohl auf den planaren Szintigrammen, als auch auf den SPECT-Aufnahmen als negatives Ergebnis (kein Karzinomverdacht) gewertet wurden. Würde man diese unklaren Befunde als positiv (karzinomverdächtig) werten, würde die Sensitivität signifikant steigen (planare Szintigraphie: 88%; ISA-SPECT: 95%; planare Szintigraphie + ISA-SPECT: 90%). Dies wäre jedoch verbunden mit einem deutlichen und in der klinischen Routinediagnostik kaum vertretbaren Absinken der Spezifität auf 63% für die planare Szintigraphie, 46% für die ISA-SPECT und 57% für die kombinierte Bildbetrachtung. Diese Ergebnisse sind in Teilbereichen von Tiling et al. im Journal of Nuclear Medicine veröffentlicht (74).

Unsere Ergebnisse werden auch durch eine Studie von Garin et al. bestätigt, die an einem Phantom durchgeführt wurde. Die Forscher untersuchten die Diagnosesicherheit von planarer Szintigraphie versus SPECT bei kleinen Karzinomen. Die SPECT-Daten wurden zum einen mittels gefilterter Rückprojektion (FBP), zum anderen mit iterativen Rekonstruktionsverfahren (ISA) weiterverarbeitet. Es zeigte sich, dass vor allem die zusätzliche Betrachtung der ISA-SPECT bei planaren Szintigrammen mit normalem Speicherverhalten die Darstellung von kleinen Tumoren verbessern kann. In dieser Studie ergab sich für die planare Szintigraphie eine Sensitivität von 80%, für die ISA-SPECT von 71% und für die FBP-SPECT ein Wert von 69%. Die Spezifität lag bei 83% (planare Szintigraphie), 70% (ISA-SPECT) und 66% (FBP-SPECT). Bei der kombinierten Bildbetrachtung der planaren und ISA-SPECT-Aufnahmen stieg die Sensitivität auf 85%. Die Spezifität sank dagegen von 83% (planare Szintigraphie) auf 81% bei der kombinierten Beurteilung der planaren Szintigraphie und der ISA-SPECT (25).

Als weiteres Ergebnis unserer Studie zeigte sich, dass vor allem mit Hilfe des iterativen Algorithmus zur Rekonstruktion der SPECT-Daten zusätzliche Aussagen über die Ausdehnung und die exakte Lokalisation einer Läsion getroffen werden können. Bei nur gering mehrspeichernden Veränderungen war bei ausschließlicher Betrachtung der planaren Szintigramme infolge starker Überlagerung der Bilder durch Herz- und Leberaktivität eine räumliche Zuordnung (innerer/äußerer Quadrant) oftmals nicht möglich. Auch die subjektive Diagnosesicherheit wurde bei kombinierter Beurteilung der planaren Szintigraphie und vor allem der iterativ rekonstruierten SPECT-Aufnahmen als höher empfunden.

Ein weiterer Vorteil der sagittalen, transversalen und coronaren SPECT-Aufnahmen ist der Gewinn von zusätzlichen Informationen bezüglich des Lymphknotenstatus einer Patientin. Insgesamt 17 Frauen wiesen pathologische axilläre Lymphknoten auf. In 7 dieser Fälle konnte auf den planaren Szintigrammen eine fokale axilläre Mehrspeicherung festgestellt werden, bei Betrachtung der iterativ rekonstruierten SPECT-Aufnahmen wurden in 11 Fällen (FBP-SPECT: 6 Fälle) richtig positiv pathologische axilläre Lymphknoten diagnostiziert. Allerdings wurden bei 2 Patientinnen unter Verwendung der planaren Szintigramme, bei 4 Frauen mit Hilfe der ISA-SPECT und in 7 Fällen mittels FBP-SPECT falsch positive Befunde erhoben. Hier zeigte sich im Bereich der Axilla eine pathologische Mehrspeicherung ohne morphologisches Korrelat.

Palmedo und Mitarbeiter fanden in einer Studie an 60 Patientinnen in 11 Fällen axilläre Lymphknotenmetastasen. Dabei konnte bei der Diagnose von axillären

Lymphknotenmetastasen sowohl für die planare Szintigraphie, als auch für die SPECT eine Sensitivität von 82% errechnet werden. Die Spezifität lag für die planare Szintigraphie mit einem Wert von 100% über dem der SPECT mit 94%. Dagegen konnten auf den SPECT-Aufnahmen bei 5 Patientinnen Metastasen an zwei verschiedenen Stellen festgestellt werden, während hingegen die planaren Szintigramme nur jeweils einen mehrspeichernden Fokus aufwiesen (54).

In einer Studie von Nathan et al. wurden bei zwei Frauen axilläre Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. In beiden Fällen waren auf den planaren Bildern keine pathologischen Mehrspeicherungen feststellbar, während SPECT bei einer Patientin eine malignomtypische Mehrspeicherung axillär zeigte (52).

Nachzutragen ist an dieser Stelle, dass Palmedo et al. und Nathan et al. die SPECT-Daten mittels gefilterter Rückprojektion nachbearbeiteten. In unserer Studie zeigte sich, dass auch bezüglich des Gewinns an Zusatzinformationen die gefilterte Rückprojektion (FBP) dem iterativen Algorithmus (ISA) deutlich unterlegen war.

Trotz der oben erwähnten Verbesserung der Sensitivität bleibt die Tumorgröße auch für die Beurteilung der SPECT-Aufnahmen der limitierende Faktor. So konnten in einer Studie von Nathan et al. 8 von 18 histopathologisch gesicherten Karzinomen auch mittels SPECT nicht diagnostiziert werden. Sieben dieser falsch negativ befundenen Karzinome hatten eine Größe von weniger als 0,6cm, ein Karzinom war 1cm groß (52). Zu ähnlichem Ergebnis kamen auch Palmedo und Mitarbeiter. Von insgesamt 25 gesicherten Tumoren wurden mittels SPECT 22 Karzinome diagnostiziert. Bei den 3 infolge normaler Speicherung als nicht karzinomverdächtig befundenen Läsionen handelte es sich um Karzinome mit einem Durchmesser von ≤ 1 cm. Das kleinste diagnostizierte Karzinom maß 0,9cm und konnte nur auf dem entsprechenden planaren Szintigramm diagnostiziert werden (54). Zwei Arbeiten von Palmedo et al. und Khalkhali et al. zeigen ebenfalls eine eingeschränkte Sensitivität bei Karzinomen < 1 cm Größe (44, 56).

Auch unsere Studie zeigt, dass Veränderungen mit kleinem Durchmesser auch unter Zuhilfenahme der SPECT-Aufnahmen szintigraphisch nicht mit der nötigen Sicherheit zu beurteilen sind. Bei 9 mittels ISA-SPECT als unklar gewerteten Karzinomen handelte es sich um 7 duktal invasive, ein lobuläres Karzinom und ein Carcinoma ductale in situ mit einer Durchschnittsgröße von < 1 cm. Die entsprechenden planaren Szintigramme zeigten dagegen eine als suspekt gewertete Mehrspeicherung, so dass hier die Karzinome sicher diagnostiziert werden konnten. Mit Hilfe der ISA-SPECT wurden jedoch 3 zusätzliche duktal invasive

Tumoren mit einer Größe von $\leq 1\text{cm}$, die auf den planaren Bildern eine geringe, als nicht pathologisch gewertete Mehrspeicherung zeigten, nachgewiesen. Wichtig erscheint es daher, die SPECT-Aufnahmen immer im Kontext mit den planaren Szintigrammen zu beurteilen, um auf diese Weise die Sensitivität der Methode zu steigern.

Eine weitere Konsequenz unserer Daten ist, zur kombinierten Beurteilung neben den planaren Szintigrammen nur iterativ rekonstruierte SPECT-Daten heranzuziehen.

Auch diese Ergebnisse wurden kürzlich durch die bereits oben beschriebene Studie an einem Phantom bestätigt. Garin et al. führten diese Studie durch, um die Erkennbarkeit von kleinen Tumoren auf planaren Szintigrammen und ISA-bzw. FBP-SPECT zu vergleichen (25). Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass besonders ISA-SPECT im Vergleich zu FBP-SPECT die Erkennung von kleinen Tumoren statistisch signifikant verbesserte, obwohl sich die Veränderungen auf den ISA-SPECT im Vergleich zu den FBP-SPECT mit niedrigerem Kontrast darstellten. Der Zugewinn an Erkennbarkeit war der Studie zufolge durch die feinere Auflösung der iterativ rekonstruierten Daten bedingt. Im Vergleich zur planaren Szintigraphie zeigte die Phantomstudie bei Verwendung von ISA-SPECT ebenfalls einen statistisch signifikanten Zugewinn der Diagnosesicherheit bei kleinen Läsionen. Die Ursache hierfür liegt zum einen an der geringeren Artefaktüberlagerung der SPECT-Aufnahmen durch Rauschen (in der Studie beschrieben als signal/noise ratio), zum anderen an der besseren Kontrastdarstellung einer Veränderung auf den ISA-SPECT im Vergleich zu den planaren Aufnahmen. Garin et al. kamen weiterhin zu dem Ergebnis, dass die mittels gefilterter Rückprojektion erstellten SPECT-Aufnahmen im Gegensatz zu iterativ rekonstruiertem SPECT die Darstellung kleiner Tumore im Vergleich zu den planaren Szintigrammen nicht verbesserten.

Zusammengefasst bedeuten unsere Ergebnisse für die Routinediagnostik, dass die Methode Mammaszintigraphie auch optimiert unter Zuhilfenahme der vorzugsweise iterativ rekonstruierten SPECT-Aufnahmen weder zum Screening oder zur Früherkennung von Karzinomen, noch zur Abklärung von Befunden im Millimeterbereich geeignet ist. Bei Veränderungen, die in der klinischen Untersuchung oder der Mammographie als suspekt imponieren, sollte diese Methode daher nicht zum Einsatz kommen. Eingesetzt werden sollte das durch ISA-SPECT erweiterte Verfahren dann, wenn eine weitere Abklärung von unklaren Tastbefunden, von mammographisch als vermutlich benigne klassifizierten Befunden oder von infolge dichtem Drüsenparenchym nicht ausreichend beurteilbaren Mammographien

erfolgen soll. Zeigt sich in den planaren Szintigrammen dabei eine unklare Mehrspeicherung oder eine fokale Mehrspeicherung mit geringer Speicherintensität, ist zur genauen Lokalisation der Veränderung und zur Verbesserung der Diagnosesicherheit die ergänzende Anfertigung von SPECT-Aufnahmen unverzichtbar.

5.2 Histopathologische Befundkorrelation

Ziel dieser Teilstudie war es, eine Korrelation zwischen der Sestamibispeicherung einer Veränderung in den SPECT-Aufnahmen und verschiedenen histopathologischen Gegebenheiten herzustellen. Dabei wurde zum Beispiel eine Korrelation unter der Annahme durchgeführt, dass eine Veränderung mit einem niedrigen Anteil an spezifischen Zellen szintigraphisch mit einer niedrigen Speicherintensität zur Abbildung kommt. Diese Annahme ließ sich bestätigen, wonach 22 der 23 Veränderungen mit niedriger Speicherintensität einen Zellanteil von <60% aufwiesen. Bei dem falsch negativen Fall handelte es sich um ein 2,1cm großes lobuläres Karzinom, das histologisch einen Zellanteil von >60% und szintigraphisch eine normale Speicherung des Radiopharmazeutikums aufwies.

Die Annahme, dass im Gegenzug ein hoher Anteil an spezifischen Zellen mit einer hohen Speicherintensität korreliert, ließ sich aufgrund der großen Anzahl falsch positiver Fälle (n=20/36) nicht bestätigen. Diese wiesen jeweils wenig spezifische Zellen, dagegen mittel bis viele Gefäßquerschnitte auf. So lag die Vermutung nahe, dass das Speicherverhalten des Radiopharmakons in diesen falsch positiven Fällen weniger mit dem Anteil an spezifischen Zellen, als vielmehr mit bereits vorhandenen oder neugebildeten Gefäßen korreliert.

Nach Scopinaro et al. stellen zum einen der immunhistochemische Nachweis von Gefäßen, zum anderen der bildliche Nachweis des Primärtumors durch ^{99m}Tc -Sestamibi eine enge Beziehung zur Invasivität eines Tumors dar. Diese Arbeitsgruppe beschreibt in ihrer Studie ebenfalls eine enge Beziehung zwischen der Neoangiogenese und dem ^{99m}Tc -Sestamibi-Uptake. Danach zeigten Tumoren mit hoher Anzahl an Gefäßen (135 microvessels/mm²) und Lymphknotenmetastasen eine positive Sestamibi-Speicherung im Gegensatz zu Tumoren mit geringerer Anzahl an Gefäßquerschnitt (71,6+/-12.1 microvessels/mm²) und fehlender Lymphknotenmetastasierung (64).

Letzteres läßt sich auch durch unsere Studie bestätigen, wonach die Fälle mit geringer Mehrspeicherung des Radiopharmakons histopathologisch einen geringen Gefäßquerschnitt und in 15 von 18 Fällen keine Lymphknotenmetastasierung aufwiesen. Dagegen zeigt sich bei

den Fällen mit deutlicher Mehrspeicherung nur in Ansätzen eine Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit denen von Scopinaro et al. Einen mittel bis hohen Anteil an Gefäßen zeigten nur 17 der insgesamt 36 Veränderungen, wobei wiederum nur bei 8 der 17 Fälle ein positiver Lymphknotenstatus erhoben werden konnte. Bei den falsch positiven Fällen (Fibroadenome und auch 2 chronische Mastitiden) handelte es sich vorwiegend um Veränderungen, deren Größe mehr als 1,5cm betrug, so dass anzunehmen ist, dass hier die Größe der Gewebsvermehrung einen entscheidenden Einfluß auf die Speicherintensität hatte.

In unserer Studie wurde ebenfalls zusätzlich versucht, mit Hilfe eines CD 31 Antikörpers Endothelzellen innerhalb einer Läsion nachzuweisen, um so Aussagen über die Neoangiogenese treffen zu können. Die Korrelation der Intensität der CD 31 Expression mit der Speicherintensität der Szintigraphie konnte aufgrund von Materialmangel jedoch nur an einer geringen Fallzahl (n=32) durchgeführt werden. Unter der Annahme, dass eine vorhandene Expression des CD 31 Antikörpers und damit eine Neoangiogenese mit einer hohen Speicherintensität korreliert, ließen sich 9 falsch positive von insgesamt 22 Fällen mit szintigraphischer Mehrspeicherung feststellen. Die falsch positiven Fälle zeigten bei einer hohen Speicherintensität keine Expression des CD 31 Antikörpers. Daher ist anzunehmen, dass die Speicherintensität hier auf den bereits bestehenden Gefäßstatus zurückzuführen ist, zumal bei den falsch positiven Fällen in der HE-Färbung ein hoher Anteil an Gefäßquerschnitten festgestellt wurde. Unterstützt wird diese Vermutung auch durch die 6 richtig negativen Fälle, die bei normaler Sestamibiaufnahme bzw. nur geringer Mehrspeicherung (n=10) histopathologisch keine Expression des CD 31 Antikörpers und in der HE-Färbung eine geringe Anzahl an Gefäßen aufwiesen.

Aber auch andere Faktoren, wie ein durch Wachstumsfaktoren stimulierter Zellmetabolismus (15) oder ein durch aktive Mitochondrien bzw. Plasmamembranveränderungen (15,67) erhöhter Uptake dürften ebenfalls eine Rolle bei der verstärkten Aufnahme des ^{99m}Tc-Sestamibi spielen.

Als weiterer Grund für eine verstärkte Sestamibi-Speicherung könnte auch ein vermehrter Anteil an entzündlichen Zellen in Betracht gezogen werden. So wiesen 7 benigne Fälle bei denen infolge einer vorhandenen fokalen Mehrspeicherung fälschlicherweise ein Karzinomverdacht erhoben wurde, Entzündungszeichen unterschiedlicher Ausprägung auf. 5 Läsionen (3 Mastopathien, 2 Fibroadenome) zeigten geringe bis mittelstark ausgeprägte und 2 chronische Mastitiden dagegen deutliche Entzündungszeichen. 5 Karzinome (2 In-situ-, 3 duktal invasive Karzinome) wiesen ebenfalls starke Entzündungszeichen auf und wurden bei

vorhandener Mehrspeicherung szintigraphisch richtig als karzinomverdächtig gewertet. Demnach könnte neben einem hohem Gefäßquerschnitt auch ein vermehrter Anteil an Entzündungszellen für eine verstärkte Anreicherung von Sestamibi in einer Veränderung verantwortlich sein.

Die Größe einer Veränderung dürfte eine entscheidende Rolle bei deren szintigraphischem Nachweis spielen. Aus einer Studie von Waxman et al. (77) geht hervor, dass der Nachweis von invasiven Mammakarzinomen mit einer Größe $<1\text{cm}$ mit einer niedrigen Sensitivität einhergeht. Howarth et al. beschreiben in einer Studie, dass 61% der szintigraphisch richtig diagnostizierten invasiven Karzinome eine Größe zwischen 11 und 25mm hatten und 13% weniger als 11mm maßen. Für die Szintigraphie errechnete sich in dieser Studie eine Sensitivität von 98% für Karzinome mit einer Größe zwischen 16 und 25mm, während die Sensitivität bei der Diagnostik von Karzinomen $<11\text{mm}$ nur bei 55% lag (35).

In unserer Studie wurde versucht, eine Korrelation zwischen der histologisch bestimmten Tumorgöße und der Speicherintensität herzustellen. Dabei waren nur 71% der Karzinome mit einer Größe $<1,5\text{cm}$ bei fokal deutlicher Mehrspeicherung richtig erkannt worden. Auch die Annahme, dass Karzinome mit einer Größe von $>1,5\text{cm}$ eine hohe Speicherintensität aufweisen, ließ sich mit dieser Studie belegen. Danach hatten 87% der Karzinome mit einer Größe von mehr als 1,5cm und alle Karzinome mit einer Größe $>2,5\text{cm}$ eine hohe Speicherintensität. Auch 3 benigne Veränderungen zeigten szintigraphisch eine fokale Mehrspeicherung. Dabei handelte es sich um 3 Fibroadenome von 1,9cm, 2,4cm und 3cm Größe. In den Fällen, in denen trotz einer Größe von $<1,5\text{cm}$ szintigraphisch eine karzinomverdächtige Mehrspeicherung festgestellt wurde, muß von der Annahme ausgegangen werden, dass die erhöhte Zahl der Gefäßquerschnitte und die mittel stark ausgeprägten Entzündungszeichen für die vermehrte Sestamibi-Speicherung verantwortlich waren.

Scopinario et al. beschreiben in einer Studie eine Sensitivität von 48% bei der Diagnostik von Karzinomen mit einem Durchmesser $<0,5\text{cm}$. Karzinome mit einer Größe von 0,5-1,0cm konnten mit einer Sensitivität von 65% diagnostiziert werden, während die Sensitivität bei Tumoren mit einer Größe von 1-2cm und $>2\text{cm}$ 95% bzw. 97% betrug (65). Auch Tiling et al. kamen in einer Studie an 78 histopathologisch gesicherten Karzinomen zu ähnlichen Ergebnissen. Invasive Karzinome mit einer Größe $\leq 1\text{cm}$ konnten mit einer Sensitivität von 76% und Tumore mit einer Größe $>1\text{cm}$ mit einer Sensitivität von 95% diagnostiziert werden (70). Die Größe der Karzinome stellt, wie die Ergebnisse der Literatur und auch unserer

Studie gezeigt haben, einen wichtigen Parameter für die Aussagekraft der Mammaszintigraphie dar.

Um die proliferative Aktivität eines Tumors nachzuweisen, können proliferativ aktive Zellen innerhalb einer Veränderung immunhistochemisch mit dem mib-Antikörper angefärbt und so dargestellt werden. Jansen et al. untersuchten in einer Studie die Wertigkeit des mib-Antikörpers als Prognosefaktor bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom (36). Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass der Wachstumsfaktor eines Tumors, ein wichtiger prognostischer Faktor bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom ist. Zudem stellten sie fest, dass ein hoher Anteil an mib-exprimierenden Zellen mit einem negativen Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, dem Befall von axillären Lymphknoten und der Tumorgroße assoziiert ist. Dies konnte zum Teil auch durch unsere Studie bestätigt werden, wonach 8 von insgesamt 23 Karzinomen eine starke Anfärbung mit dem mib-Antikörper zeigten. Bei diesen Karzinomen konnten befallene axilläre Lymphknoten festgestellt werden. Die Tumorgroße dieser Karzinome betrug $>2\text{cm}$.

In unserer Studie wurde zusätzlich untersucht, ob eine Korrelation zwischen einem hohen Anteil an proliferativ aktiven Zellen und einer hohen Speicherintensität in der Szintigraphie besteht. Dabei zeigten nur 9 der 35 Fälle mit deutlicher Mehrspeicherung einen hohen Anteil an mib-positiven Zellen und somit eine hohe proliferative Aktivität. Dabei handelte es sich um 7 Karzinome und zwei benigne Veränderungen. Bei der hohen Zahl an falsch positiven Fällen ($n=26$), die bei geringer Anzahl an mib-positiven Zellen eine hohe Speicherintensität aufwiesen, wurde eine mittel bis starker Anzahl an Gefäßquerschnitten festgestellt. Daher ist zu folgern, dass die Mehrspeicherung von Sestamibi in diesen Fällen vor allem durch den Gefäßreichtum bestimmt wurde.

Del Vecchio et al. (18) versuchten in einer Studie die Hypothese zu belegen, dass Mammakarzinome mit initial vermehrter $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi-Speicherung in Abhängigkeit von der relativen P-Glykoprotein-Konzentration (Pgp) innerhalb eines Tumors unterschiedliche Effluxraten des Radiopharmakons aufweisen. Dazu wurde die Effluxrate bei Patientinnen mit unbehandeltem Mammakarzinom bestimmt und mit den zugehörigen Konzentrationen an P-Glykoprotein im Tumor korreliert (18). Dabei zeigte sich eine Korrelation der szintigraphisch ermittelten Effluxraten von Sestamibi mit den in vitro bestimmten Pgp-Konzentrationen der jeweiligen Gewebeproben. So war der Efflux des Radiopharmakons bei Pgp-überexprimierendem Gewebe um den Faktor 2,7 größer als in normal Pgp-exprimierendem Gewebe. Dies hätte für die klinische Routine die Konsequenz, dass man über die Kinetik der

Sestamibiaufnahme von Tumoren (Spätaufnahme versus Frühaufnahme) auf das Vorhandensein einer Multidrugresistenz schließen könnte. In unserer Studie wurden nur szintigraphische Frühaufnahmen erstellt, wobei sich keine negative Korrelation zwischen der Sestamibispeicherung und der Pgp-Überexpression feststellen ließ. Da in unserer Studie keine Spätaufnahmen angefertigt wurden, kann über einen eventuell vorhandenen verstärkten Efflux von Sestamibi im Falle einer Pgp-Überexpression keine Aussage getroffen werden. Cordobes et al. (13) untersuchten in einer Studie die Korrelation zwischen der *mdr*-Genexpression und dem Sestamibiuptake in benignen und malignen Mammakarzinomzellen. Dabei kamen sie im Gegensatz zu unserer Studie zu dem Ergebnis, dass ein großer Anteil an Pgp-exprimierenden Zellen die ^{99m}Tc-Sestamibi-Akkumulation begrenzt. So war der prozentuale Sestamibi-Uptake bei Zellen ohne immunchemischen Nachweis von Pgp signifikant höher (7,3% +/- 0,6% (s.d.) bis 14,9% +/- 1,9%), als bei Zellen mit hoher Pgp-Konzentration (0,7% +/- 0,4% p<0,001). Dabei machte auch die Histologie (benigne, maligne) keinen signifikanten Unterschied. Abschließend läßt sich festhalten, dass der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus nach unseren Ergebnissen ohne Auswirkung auf die Speicherintensität blieb. Howarth et al. untersuchten in einer Studie an 117 Patientinnen den Einfluß verschiedener histopathologischer Merkmale auf die diagnostische Aussagekraft der Mammaszintigraphie. Sie fanden dabei keinen signifikanten Unterschied des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus der richtig positiven und falsch negativen Fällen (35).

III ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Mammaszintigraphie mit ^{99m}Tc -Sestamibi ist die iterative Rekonstruktion (ISA) im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion (FBP) die herausragende Methode zur Nachbearbeitung zusätzlich gewonnener SPECT-Daten.

Durch die additive Anfertigung von SPECT-Aufnahmen lassen sich wichtige Zusatzinformationen gewinnen, die bei der Bestimmung der Lokalisation und Ausdehnung eines Tumors und des Vorhandenseins axillärer Lymphknotenmetastasen von Nutzen sein können. Die Genauigkeit der planaren Szintigraphie bei der Diagnostik des primären Mammakarzinoms kann durch die alleinige Beurteilung der SPECT-Aufnahmen nicht verbessert werden. Unter Inkaufnahme eines geringen Verlustes an Spezifität läßt sich jedoch durch die kombinierte Befundung der planaren Szintigramme mit den iterativ rekonstruierten SPECT-Aufnahmen die Sensitivität der Mammaszintigraphie von 81% auf 85% steigern.

Bei der Korrelation des Speicherverhaltens einer Veränderung in den SPECT-Aufnahmen der Mammaszintigraphie mit verschiedenen histopathologischen Parametern konnte nachgewiesen werden, dass der Gefäßstatus eines Tumors, aber vor allem dessen Größe einen wesentlichen Einfluß auf die Intensität der Speicherung haben. Ein weiterer die Speicherintensität beeinflussender Faktor ist das Vorhandensein von Entzündungszeichen. Dabei konnten wir sowohl bei malignen, als auch bei benignen Veränderungen eine von der Ausprägung der entzündlichen Komponente abhängige Aufnahme des Radiopharmazeutikums nachweisen. Keine Korrelation konnten wir dagegen zwischen der Intensität der Speicherung und dem Anteil der Neoangiogenese einer Veränderung feststellen. Tumoren mit einer geringen Anzahl an neugebildeten Gefäßen zeigten zum Teil eine hohe Speicherintensität, weshalb wir von der Annahme ausgehen, dass auch hier der bereits bestehende, hohe Gefäßanteil einer Läsion für die Aufnahme von Sestamibi von Bedeutung ist. Die Zahl der proliferativ aktiven Zellen und der Östrogen-/ Progesteronrezeptorstatus bleiben nach unseren Ergebnissen ohne Auswirkung auf die Speicherintensität.

Es läßt sich jedoch festhalten, dass nur in kleinen Teilbereichen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Speicherverhalten einer Läsion und bestimmten histopathologischen Parametern nachgewiesen werden kann. Es zeigt sich vielmehr, dass das Speicherverhalten durch die Kombination vieler verschiedener Faktoren bestimmt ist. So konnten wir neben den beschriebenen Fällen mit hoher Speicherintensität überzufällig häufig

benigne Läsionen nachweisen, die bei normaler oder nur geringer Mehrspeicherung histologisch wenig spezifische und proliferativ aktive Zellen, wenig Gefäßquerschnitte und nur eine geringe Gefäßproliferation aufwiesen.

IV LITERATURVERZEICHNIS

1 Adler LP, Crowe JP, Al-Kaisi NK et al. (1993)

Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with (F-18) 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET

Radiology 187: 743-750

2 Aktolun C, Bayhan H, Kir M (1992)

Clinical experience with Tc-99m MIBI imaging in patients with malignant tumors: preliminary results and comparison with Tl-201

Clin Nucl Med 17: 171-176

3 Avril N, Dose J, Jänicke F et al. (1996a)

Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose

J Clin Oncol 14: 1848-1857

4 Aziz A, Hashmi R et al. (1999)

Tc-99m-Mibi Scintimammography; SPECT versus planar imaging

J Nucl Med: 248P, No. 1098

5 Baker WH, Nathanson IT, Selverstone B et al. (1955)

Use of radioactive potassium (K42) in the study of benign and malignant breast tumours

N Engl J Med 252: 612-615

6 Barth V (1994)

Mammographie, S.18 ff

Enke- Verlag, Stuttgart

7 Briele B, Hotze A, Kropp J et al. (1991)

A comparison of ²⁰¹Tl and ^{99m}Tc-MIBI in the follow-up of the differentiated thyroid carcinomas

Nuklearmedizin 30: 11-124

8 Caner B, Kitapci M, Aras T et al. (1991)

Increased accumulation of sestamibi technetium in osteosarcoma and its metastatic lymph nodes

J Nucl Med 32: 1977-1978

9 Caner B, Kitapci M, Erben G et al. (1992a)

Increased accumulation of ^{99m}Tc-MIBI in undifferentiated mesenchymal tumors and its metastatic lung lesions

Clin Nucl Med 17: 144-145

10 Caner B, Kitapci M, Unlu M et al. (1992b)

Technetium-99m-MIBI uptake in benign and malignant bone lesions: a comparative study with Tc-99m-MDP

J Nucl Med 33: 319-324

11 Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF et al. (1992)

Subcellular distribution and analysis of Tc-99m-MIBI in isolated perfused rat hearts

J Nucl Med 33: 1516-1521

12 Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D et al. (1990)

Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile technetium in cultured mouse fibroblasts

J Nucl Med 31: 1646-1653

13 Cordobes MD, Starzec A, Delmon- Moingeon L et al. (1996)

Technetium-99m-Sestamibi uptake by human benign and malignant breast tumor cells: correlation with mdr gene expression.

J Nucl Med 37: 286-289

14 Cox PH, Belfer AJ, Van der Pompe WB et al. (1976)

Thallium-201 chloride uptake in tumors, a possible complication in heart scintigraphy

Br J Radiol 49: 767-768

15 Crane P, Laliberté R, Hemingway S et al. (1993)

Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention

Eur J Nucl Med 20: 20-25

16 Cuschieri A, Hutchinson F, Neill GDS et al. (1981)

Scintiscanning of the breast with ^{99m}Tc-diethylene triamine penta-acetic acid- a prospective blind evaluation

Br J Surg 68: 147

17 Delmon-Moingeon LI, Piwnica- Worms D, Van den Abbeele AD et al. (1990)

Uptake of the cation hexakis (2-methoxy isobutylisonitrile) technetium-99m by human carcinoma cell lines in vitro.

Cancer Res 50: 2148-2202

18 Del Vecchio S, Ciarmiello A, Potena M et al. (1997)

In vivo detection of multidrug-resistant (mdr1) phenotype by Tc-99m sestamibi scan in untreated breast cancer patients.

Eur J Nucl Med 24: 150-159

19 De Rossi G (1975)

Diagnosis of breast cancer by scintigraphy with ^{99m}Tc-DTPA

ICRS Med Sci 3: 114

20 Donegan WL (1992)

Evaluation of a palpable breast mass

N Eng J Med 327: 937-942

21 Ell PJ (1983)

In: Bone and joints, pp 135-166

Maisey MN, Britton KE, Gilday DL (eds)

Chapman & Hall, London

22 Focacci C, De Rossi G, Bock E et al. (1975)

^{99m}Tc-DTPA scintigraphy as an aid in the diagnosis of breast cancer

Acta Med Rom 13: 54

23 Ford JM, Hait WN (1990)

Pharmacology of drugs that alter multidrug resistance in cancer

Pharmacol Rev 42: 155-199

24 Funke I, Harbeck N, Eiermann W et al. (2001)

Prognosefaktoren beim primären Mammakarzinom

In: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Mammakarzinome

Manual „Mammakarzinome“ Tumorzentrum München, 8. Auflage 2001: S. 39-43

25 Garin E, Devillers A, Girault S et al. (2001)

Scintimammography: better detection of small-sized lesions with tomoscintigraphic than planar images, a phantom study

Nuclear Medicine Communications 22: 1045-1054

26 Garty I, Friedman A, Sandler MP et al. (1989)

Neuroblastoma: imaging evaluation by sequential Tc-99m-MDP, I-131-MIBG and Ga-67-citrate studies

Clin Nucl Med 14: 515-522

27 Gerdes J, Becker MHG, Key G et al. (1992)

Immunohistological detection of tumour growth fraction (Ki-67 antigen) in formalin-fixed and routinely processed tissues

J Pathol 168: 85-86

28 Gerlach JH, Kartner N, Bell DR et al. (1986)

Multidrug Resistance

Cancer Surveys 5: 25-46

29 Gros P, Croop J, Housman D et al. (1986)

Mammalian multidrug resistance gene: complete cDNA sequence indicates strong homology to bacterial transport proteins

Cell 47: 371-380

30 Hassan IM, Sehweil A, Constantinides C et al. (1989)

Uptake and kinetics of Tc-99m hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs

Clin Nucl Med 14: 333-340

31 Hermanek P (Hrsg) (1993)

TNM-Klassifikation maligner Tumoren, S. 185-195

3. Aufl., Springer- Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo

32 Heywang-Köbrunner SH, Beck R (1996)

Contrast- Enhanced MRI of the breast, S. 99-107; S. 181-182

Springer- Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo

33 Heywang-Köbrunner SH, Schreer I (1996)

Bildgebende Mammadiagnostik, S. 12-13

Thieme- Verlag, Stuttgart New York

34 Hölzel D, Klamert A, Schmidt M et al. (1996a)

Krebs: Häufigkeiten, Befund, Behandlungsergebnisse, S.289

Zuckschwert- Verlag, München Bern Wien New York

35 Howarth D, Sillar R, Clark D et al. (1999)

Technetium 99m sestamibi scintimammography: the influence of histopathologic characteristics, lesion size and the presence of carcinoma in situ in the detection of breast carcinoma.

Eur J Nucl Med 26: 1475-1481

36 Jansen RLH, Hupperets PSGJ, Arends JW et al. (1998)

MIB-1 labelling index is an independent prognostic marker in primary breast cancer

British Journal of Cancer 00(0), 000-000

37 Johansson L, Mattsson S, Nosslin B et al. (1992)

Effective dose from radiopharmaceuticals

J Nucl Med 19: 933-938

38 Keßler M (1998)

Radiologische Diagnostik Mammographie, S.23 ff

In: Tiling R (Hrsg) Mammakarzinom-Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik

Springer-Verlag Berlin Heidelberg

39 Khalkhaki I, Mena I, Diggles L et al. (1993)

Limitations of mammography: The role of technetium-99m sestamibi scintigraphy in the diagnosis of breast cancer

Clin Nucl Med 18: 927

40 Khalkhaki I, Mena I, Diggles L et al. (1994)

Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer: a new role of prone scintimammography using technetium-99m sestamibi

Eur J Nucl Med 21: 357-362

41 Khalkhaki I, Cutrone J, Mena I et al. (1995a)

Technetium-99m-sestamibi scintimammography of breast lesions: clinical and pathological follow-up

J Nucl Med 36: 1784-1789

42 Khalkhaki I, Cutrone J, Mena I et al. (1995b)

Scintimammography: the complementary role of Tc-99m sestamibi prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma

Radiology 196: 421-426

43 Khalkhali I, Villanueva-Meyer J, Edell SL et al. (1996b)

Diagnostic accuracy of Tc-99m sestamibi breast imaging in breast cancer detection

J Nucl Med 37: 74

44 Khalkhali I, Villanueva-Meyer J, Edell SL, et al. (2000)

Diagnostic accuracy of 99mTc-sestamibi breast imaging: multicenter trial results.

J Nucl Med 41:1973-1979

45 Kopans DB (1989)

Breast imaging, p 320

J.B. Lippincott; Philadelphia

46 Kopans DB (1992)

The positive predictive value of mammography

Am J Roentgenol 158: 521-526

47 Kubota K, Matsuzwana T, Amemiya A et al. (1989)

Imaging of breast cancer with (18-F)fluorodeoxyglucose and positron emission tomography

J Comput Assist Tomogr 13: 1097-1098

48 Liberman L, Cohen MA, Dershaw DD et al. (1995)

Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic cored biopsy of breast lesions:
an indication for surgical biopsy.

Am J Roentgenol 164: 1111-1113

49 Maublant JC, Gachon P, Moins N et al. (1988)

Hexakis (2-methoxy isobutylisonitrile) technetium-99m and thallium-201 chloride: uptake
and release in cultured myocardial cells

J Nucl Med 29: 48-54

50 Mousa SA, Williams SJ, Sands H et al. (1987)

Characterization of in vivo chemistry of cations in the heart

J Nucl Med 28: 1351-1357

51 Müller S, Guth-Tougelides B, Creutzig H et al. (1987)

Imaging of malignant tumors with Tc-99m-MIBI SPECT

J Nucl Med 28: 562

52 Nathan MA, Seabold JE, Barloon T et al. (1994)

Planar vs SPECT Tc-99m Mibi Evaluation of suspicious breast lesions on mammography:
histologic correlation

J Nucl Med 5: 229P

53 Palmedo H, Schomburg A, Grünwald F et al (1995a)

Mammoscintigraphy with Tc-99m MIBI: planar and SPECT imaging techniques in patients
with suspicious breast nodules

J Nucl Med 31, 51-52

54 Palmedo H, Schomburg A, Grünwald F et al. (1995b)

Mammoscintigraphy with Tc-99m MIBI in patients with suspicious breast nodules: a com-
parison of planar and SPECT imaging techniques.

Eur J Nucl Med 22: 725

55 Palmedo H, Lastoria S, Maublant J et al. (1997a)

Mammaszintigraphie mit Tc-99m MIBI beim primären Mammakarzinom: Ergebnisse einer europäischen Multicenter-Studie

Nuklearmedizin 36: A42

56 Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, et al. (1998)

Scintimammography with Technetium-99m methoxyisobutylisotrile: results of a prospective European multicenter trial.

Eur J Nucl Med 25:375-385.

57 Parums DV, Cordell JL, Micklem K et al. (1990)

JC 70: a new monoclonal antibody that detects vascular endothelium associated antigen on routinely processed tissue sections

J Clin Pathol 43: 752-7

58 Piccolo S, Lastoria S, Mainolfi C et al. (1995)

Technetium-99m methylene diphosphonate scintimammography to image primary breast cancer

J Nucl Med 36: 718-724

59 Piccolo S, Lastoria S, Muto P et al. (1997a)

Scintimammography with ^{99m}Tc-MDP: an overview of the experience at National Cancer Institute of Napoli

Tumori, in press

60 Piccolo S, Lastoria S, Muto P et al. (1997b)

Scintimammography with ^{99m}Tc-MDP in the detection of primary breast cancer

Q J Nucl Med, in press

61 Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Delmon L et al. (1990a)

Effect of metabolic inhibition on technetium-99m-MIBI kinetics in cultured chick myocardial cells

J Nucl Med 31: 464-472

62 Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML et al. (1990b)

Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells: mitochondrial and plasma membrane potential dependence

Circulation 82: 1826-1838

63 Schmitt GH, Holmes RA, Isitman AT et al. (1974)

A proposed mechanism for ^{99m}Tc -labeled polyphosphate and diphosphonate uptake by human breast tissue

Radiology 112: 733-735

64 Scopinaro F, Chillaci O, Scarpini M et al. (1994)

Technetium-99m sestamibi: an indicator of breast cancer invasiveness.

Eur J Nucl Med 21: 984-987

65 Scopinaro F, Schillaci O, Ussov W et al. (1996)

Accuracy of prone scintimammographie: a three center study on 305 patients.

Eur J Nucl Med 23: 1091

66 Sickles EA (1986)

Mammographic features of 300 consecutive non-palpable breast cancers.

Am J Roentgenol 146: 661-663

67 Slonsman D et al. (1994)

Lack of correlation between tritiated deoxyglucose, thallium-201 and technetium 99m MIBI cell incorporation under various cell stresses.

J Nucl Med 35: 120-126

68 Smith RA, Guisti R et al. (1996)

The epidemiology of breast cancer, pp 293-316

In: Bassett LW, Jackson VP (eds) Diagnosis of diseases of the breast.

Saunders, Philadelphia

69 Sommer H (1998)

Klassische Diagnosewege, S.6 ff

In: Tiling R (Hrsg) Mammakarzinom - Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik

Springer-Verlag Berlin Heidelberg

70 Tiling R (1998)

Nuklearmedizinische Diagnostik; Primärtumor und Tumorrezidiv – Szintigraphie, S. 97

In: Tiling R (Hrsg) Mammakarzinom - Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik

Springer-Verlag Berlin Heidelberg

71 Tiling R, Khalkhali I, Sommer H et al. (1997)

Role of technetium 99m sestamibi scintimammography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the evaluation of indeterminate mammograms

Eur J Nucl Med 24: 1221-1229

72 Tiling R, Sommer H, Moser R et al. (1997a)

How to further evaluate indeterminate mammograms ? A comparison between semiquantitative Tc-99m sestamibi scintimammography and dynamic MRI, S. 37-42

In: Bergmann H, Kroiss A, Sinzinger H (eds) Radioactive isotopes in clinical medicine and research XXII.

Birkhäuser- Verlag, Basel

73 Tiling R, Sommer H, Pechmann M et al. (1997b)

Comparison of Tc-99m sestamibi scintimammography with contrast enhanced MRI for diagnosis of breast lesions

J Nucl Med 38: 58-62

74 Tiling R, Tatsch K, Sommer H, Meyer G, Pechmann M, Gebauer K et al. (1998)

Technetium-99m-Sestamibi scintimammography for the detection of breast carcinoma: comparison between planar and SPECT imaging

J Nucl Med 39:849-856

75 Ueda K, Cornwell MM, Gottesman MM et al. (1986)

The mdr-1 gene, responsible for multidrug resistance, codes for P-glycoprotein

Biochem Biophys Res Commun 141: 956-962

76 Wackers FJT, Berman DS, Maddahi J et al. (1989)

Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging

J Nucl Med 30: 301-311

77 Waxman et al. (1995)

Detection of primary breast malignancy with Tc 99m methoxybutylisonitrile (MIBI) in patients with non-palpable primary malignancies: the importance of lesion size

J Nucl Med 36: 194-195

78 Wendt TG, Buell U, Kessler M et al. (1984)

Diagnostik benignen und malignen Tumoren der weiblichen Brust durch die Single-Photon-Emissions-Computertomographie mit ^{99m}Tc-DTPA

Nuklearmedizin 23: 283-286

79 Worsley DF, Lentle BC (1993)

Uptake of technetium-99m-MDP in primary amyloidosis with a review of the mechanisms of soft-tissue localization of bone seeking radiopharmaceuticals

J Nucl Med 34: 1612-1615

V DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. K. Hahn für die Überlassung des Themas und für die Arbeitsmöglichkeit an der von ihm geleiteten Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin in München.

Des weiteren möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. R. Tiling bedanken, der einen großen Beitrag an der Durchführung und Entstehung der Arbeit leistete sowie bei Frau K. Brinkbäumer, die mir bei der Auswertung der für die Studie notwendigen Szintigramme behilflich war und bei Herrn Dr. rer. nat. W. Münzing für die technische und statistische Untermauerung der Daten.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. med. C. Assemi von der 1. Universitätsfrauenklinik München (Direktor: Prof. Dr. med G. Kindermann) für die Hilfe bei der Mikroskopie der angefertigten Schnitte und für die sehr zeitaufwendige Beratung bei histopathologischen Fragen und bei Frau Prof. Dr. med M. Kessler vom Institut für Klinische Radiologie des Klinikums Großhadern (Direktor: Prof. Dr. med. M. Reiser) für die Besprechung der befundeten Mammogramme. Frau A. Thebis, geb. Gebauer vom Immunhistochemischen Labor der 1. Universitätsfrauenklinik München (Leiter: Dr. med. P. Hantschmann) möchte ich für das Anfertigen und Färben der histologische Schnitte danken.

An dieser Stelle darf ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin an der Ludwig- Maximilians- Universität in München bedanken, die zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben.

Ganz besonders danken möchte ich auch meinen Eltern, die mich immer wieder ermutigten und unterstützten und meinem Mann, der mir bei der Erstellung von Grafiken und zahlreichen Problemen mit dem Computer zur Hilfe kam.

VI LEBENS LAUF

Name: Katrin Stephan, geb. Gebauer
Geburtsdatum: 09.11.1972
Geburtsort: München
Eltern: Prof. Dr. Albrecht Gebauer, Radiologe
Dr. Christina Gebauer, geb. Salzenbrodt, praktische Ärztin
Geschwister: Antje Gebauer, Studentin der Medizin
Familienstand: verheiratet mit Christopher Stephan, Unternehmensberater

Schulbildung:

1979-1983 Grundschohle in München/Fürstenried
1983-1992 Thomas- Mann- Gymnasium München
08. Juli 1992 Abiturprüfung

Soziales Jahr:

Juli 1992 – März 1993 Krankenhaus Martha- Maria München/Solln

Medizinische Ausbildung:

Mai 1993 Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-
Universität in München
22.03.1995 Ärztliche Vorprüfung
21.03.1996 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09.09.1998 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03.05.2000 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen:

Aug. 1995 Innere Medizin am Städt. Krankenhaus München-Harlaching
(*Chefarzt Prof. Dr. med. R. Hartenstein*)
Okt. 1996 Gynäkologie an der Geisenhoferklinik in München
(*Dr. med. Hans L. Geisenhofer*)

- März 1997 Herz- Thoraxchirurgie am Groote Schuur Hospital der Universität Kapstadt, Südafrika
(*Chefarzt Prof. U. von Oppell*)
- Aug. 1997 Pädiatrie in der fachärztlichen Praxis, Dr. M. Zinke,
Hamburg
- Okt. 1997 Neurologie am Städt. Krankenhaus München-Harlaching
(*Chefarzt Prof. Dr. med.R. Haberl*)

Praktisches Jahr (Februar 1999-Januar 2000):

1. Terial: Innere Medizin am Städt. Krankenhaus München-Neuperlach
(*Chefarzt Prof. Dr. med. W. Schmitt*)
Innere Medizin am Victoria Hospital der Universität Kapstadt,
Südafrika
- 2.Terial: Institut für Diagnostische Radiologie der Ludwig-Maximilians-
Universität, Klinikum Innenstadt
(*Komm. Direktor Prof. Dr. med. K. Hahn*)
- 3.Terial: Chirurgie im Dritten Orden in München
(*Chefarzt Dr. med. E. Pütterich*)

Ärztin im Praktikum:

- Aug. 2000 – Jan. 2002 I. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Dritter Orden in München
(*Chefarzt Dr. med. P. Weidinger*)

Assistenzärztin der Radiologie:

- seit März 2002 Abteilung für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie/Nuklearmedizin
Krankenhaus Dritter Orden in München
(*Chefarzt PD Dr. med. H. Helmberger*)