

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser

Evaluation der dynamischen kontrastverstärkten Magnetresonanz-Mammographie mittels künstlicher Neuronaler Netze zur Dignitätsbeurteilung mammographisch unklarer Herdbefunde

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

vorgelegt von
Thomas Schloßbauer
aus München
2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. Dr. h. c. M. Reiser

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Friese
Prof. Dr. med. J. Diebold

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Frau Dr. med. G. Leinsinger
Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 02.12.2004

Meinem Großvater Kurt Lathwesen sei diese Arbeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	7
2	Einleitung	9
2.1	Mustererkennung durch neuronale Netze	10
2.2	Ansatz	10
3	Pathophysiologische Grundlagen und Basisdiagnostik	12
3.1	Gutartige Läsionen der weibliche Brust	12
3.2	Bösartige Läsionen der weiblichen Brust	15
3.3	Gefäßversorgung bösartiger Tumoren	17
3.4	TNM-Klassifikation	17
3.5	Klinische Untersuchung	19
3.6	Mammographie	19
3.7	Mammasonographie	21
3.8	Invasive Verfahren	21
4	Methodik	22
4.1	Physikalische Grundlagen der MRT	22
4.1.1	Kernspin und magnetisches Moment	22
4.1.2	Atomkern im Magnetfeld	22
4.1.3	Der Hochfrequenz-Puls	26
4.1.4	Relaxation	27
4.1.5	T1 Relaxation	28
4.1.6	T2 Relaxation	28
4.1.7	T2* Relaxation	29
4.1.8	Free Induction Decay (FID) und Suszeptibilität	29
4.1.9	Kontrastmittel	30
4.1.10	Bildaufbau	32
4.1.11	Pulssequenzen	33
4.1.12	Spinechosequenzen	34
4.1.13	Inversion-Recovery-Sequenzen	34
4.1.14	Gradientenechosequenzen	34

4.2	Spezielle Untersuchungstechnik der MR-Mammographie	36
4.2.1	Historischer Überblick	36
4.2.2	Patientenvorbereitung	37
4.2.3	Patientenlagerung	37
4.2.4	Sequenzprotokoll	38
	4.2.4.1 STIR-Sequenz	38
	4.2.4.2 Dynamische T1-gewichtete 3D-Flash-Sequenz	39
4.3	Auswertekriterien der MR-Mammographie	41
4.3.1	Signalintensitätsverlauf	41
4.3.2	Kombinierter Ansatz aus Morphologie und Signalintensitätsverlauf	43
4.4	Spezielle Auswertetechnik mittels Neuronaler Netze	47
4.4.1	Grundgedanke künstlicher Neuronaler Netze	47
4.4.2	Das biologische Modell in der Neuroinformatik	47
4.4.3	Vektorquantisierung (VQ)	49
4.4.4	Minimal free energy Vektorquantisierung	51
4.4.5	Einsatz der Vektorquantisierung zur Analyse der MR-Dynamik	54
	4.4.5.1 Benutzeroberfläche	54
	4.4.5.2 Datenkonvertierung	56
	4.4.5.3 Konfigurationsdatei	56
	4.4.5.4 ROI-Definition und Region Growing	56
	4.4.5.5 Vektorquantisierung (Clustering)	58
	4.4.5.6 Codebuchvektoren und Cluster-Zuordnungskarten	58
	4.4.5.7 Postscript-Erstellung	60
	4.4.5.8 Quantitative Auswertung	60
5	Studienpopulation	61
5.1	Patientenauswahl	61
5.2	Statistische Methoden	63

6	Ergebnisse	64
6.1	Demographische und histologische Übersicht	64
6.2	Auswertung der Signalintensitätsverläufe	65
6.2.1	Beispiele	67
6.2.1.1	Falsch positive Befunde	67
6.2.1.2	Richtig positive Befunde durch die Vektorquantisierung	70
6.3	Auswertung unter Einbeziehung von Herdmorphologie und Signaldynamik	73
6.3.1	Beispiele	74
6.4	Interobservervariabilität	80
6.4.1	Einfluss der Segmentierung	80
6.4.2	Klassifikation der Kurvenverläufe nach Kuhl	82
7	Diskussion	83
7.1	Klinische Aspekte	83
7.2	Methodische Aspekte	83
7.3	Diskussion der Ergebnisse	86
7.4	Schlussfolgerung	88
8	Literaturverzeichnis	89
9	Danksagung	94
10	Lebenslauf	95

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Die MRT ist eine hochempfindliche Methode zur Erkennung von Herdbefunden der weiblichen Brust. Ein Nachteil liegt jedoch in einer hohen Rate an falsch positiven Befunden. Hier stellte sich die Frage, ob der Einsatz von Computerverfahren auf der Basis der Vektorquantisierung eine diagnostische Hilfestellung leisten kann, insbesondere ob eine Verbesserung der Dignitätsbeurteilung durch eine Subdifferenzierung der Bildpunkte innerhalb einer KM-aufnehmenden Läsion erreicht werden kann.

Ziel der Arbeit war es, die konventionellen Auswertetechniken der dynamischen MRT mit einem computergestützten Ansatz, basierend auf einer Klassifikation der Kontrastmitteldynamik mittels neuronaler Netze, zu vergleichen. Dieses Auswerteprogramm zur Analyse von Signalintensitätszeitreihen wurde in der Bildverarbeitungsgruppe des Instituts für Klinische Radiologie entwickelt.

Methode: Dieses neuartige Auswerteverfahren wurde erstmals bei einem größeren Patientenkollektiv eingesetzt. Dafür wurden 399 Patientinnen mit mammographisch unklarem Befund (BIRADS 3) im Zeitraum von 1997 bis 2003 mittels dynamischer MRT untersucht. Aus diesem Kollektiv wurden alle Herdbefunde (n=92) für den Methodenvergleich ausgewählt, die einen initialen Signalanstieg $> 50\%$ nach Gabe von Kontrastmittel aufwiesen. Die Befunde wurden mit dem histologischen Ergebnis korreliert oder in einigen Fällen durch Nachuntersuchungen über mehr als 18 Monate als benigne verifiziert.

Zunächst wurden die MR-Mammographien mit einer im klinischen Alltag gebräuchlichen Auswertemethode ausgewertet. Dabei wurde die Kontrastmitteldynamik nach den von Kuhl et al. publizierten Kriterien (Radiology 1999) klassifiziert. In einem weiteren Auswerteschritt wurden zusätzlich zur Kontrastmitteldynamik auch morphologische Kriterien mit einbezogen und ein Punktescore gebildet (Göttinger-Score).

Bei der Vektorquantisierung wurden die Signalintensitätskurven aller Bildpunkte eines mehr als 50 % KM-aufnehmenden Herdes in 4 prototypische Kurvenverläufe (sog. Codebuchvektoren) subdifferenziert. Als weiteres Ergebnis der Vektorquantisierung erhielt man sog. Cluster-Zuordnungskarten, auf denen die zu einem Codebuchvektor gehörigen Pixel morphologisch dem Herdbefund in der Brust zugeordnet werden konnten. Auf der Basis der Codebuchvektoren wurde eine erneute Klassifikation der Herdbefunde vorgenommen, wobei

wiederum die Klassifikation des Kurventyps nach Kuhl und der Göttinger Score als Grundlage dienen.

Ergebnisse: Bei der Beurteilung der Signalintensitätsverläufe ergab sich in dem selektierten Patientengut für die konventionelle Auswertung eine Sensitivität von 70,5%, eine Spezifität von 68,3%, sowie eine Genauigkeit von 70,0%. Mit der Vektorquantisierung wurde eine Sensitivität von 82,3%, eine Spezifität von 68,3% und eine Genauigkeit von 76,1% erzielt. Demnach war durch die Vektorquantisierung bei unveränderter Spezifität eine Verbesserung der Sensitivität und damit eine höhere Genauigkeit zu beobachten. Unter Einbeziehung morphologischer Kriterien für die Herdcharakterisierung, ergab sich in Anlehnung an den Göttinger Score bei der konventionellen Auswertung eine Sensitivität von 62,7%, eine Spezifität von 70,7%, sowie eine Genauigkeit von 66,3%. Bei der Clusteranalyse betrug die Sensitivität 82,3%, die Spezifität 53,5% und die Genauigkeit 69,6%. Demzufolge war unter Berücksichtigung der morphologischen Kriterien keine Verbesserung der Dignitätsbeurteilung bei den überwiegend kleinen Herdbefunden zu erreichen. Um die Reproduzierbarkeit der Methode zu überprüfen, wurde die Interobservervariabilität einerseits in Bezug auf die Herdsegmentierung und Vektorquantisierung, andererseits in Bezug auf die visuelle Klassifikation der Kurvenverläufe untersucht. Dabei fand sich eine gute Übereinstimmung zwischen verschiedenen Auswertern.

Schlussfolgerung: In einem schwierigen Patientengut mit mammographisch unklaren, vorwiegend kleinen Herdbefunden, war die Vektorquantisierung der konventionellen Auswertetechnik von dynamischen MR-Mammographien in Bezug auf die Dignitätsbeurteilung überlegen. Die Vektorquantisierung könnte daher als Grundlage für eine automatisierte Auswertung für MR-Mammographien dienen.

2 Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird seit Anfang der 80er-Jahre zunehmend in der bildgebenden Diagnostik eingesetzt. Hierbei werden keine Röntgenstrahlen, sondern ein starkes Magnetfeld und Hochfrequenzimpulse zur Bildgewinnung verwendet. Dies ermöglicht eine gute Detailauflösung von Weichteilen. Zudem können Schnittbilder, im Gegensatz zur Computertomographie (CT), primär in allen Ebenen des Raumes geplant und angefertigt werden. Die Vielzahl an Parametern, die zur Bildakquisition gewählt werden kann, erlaubt es, die Untersuchungsprotokolle spezifisch auf einzelne Gewebetypen und bestimmte Fragestellungen abzustimmen.

Bei der MRT-Untersuchung der weiblichen Brust haben sich eine dynamische Untersuchungstechnik und der routinemäßige Einsatz von MRT-Kontrastmittel durchgesetzt. Dabei werden die Signalintensitäten nach KM-Injektion im Zeitverlauf dargestellt und so den Durchblutungsverhältnissen der verschiedenen Läsionen Rechnung zu tragen.

Die Form des Signalintensitätsverlaufs, der in einem Koordinatensystem aufgetragen wird, bietet bereits heute eine sehr nützliche Hilfestellung bei der Dignitätsbeurteilung einer KM-aufnehmenden Läsion und ist Teil der klinischen Routine dieser Untersuchungsmethode.

Einige Wissenschaftler haben bereits vor Jahren verschiedene solcher Kurvenverläufe klassifiziert (28, 11). Hierbei sind sie sich vorwiegend in einem Sachverhalt einig: Gutartige Läsionen zeigen häufig keine oder nur eine geringe Kontrastmittelaufnahme. Der Signalverlauf benigner Läsionen weist meist eine Zunahme der Signalintensität über dem gesamten Messzeitraum auf. Maligne Läsionen hingegen zeigen nach einem kurzfristigen, raschen Signalanstieg, meist eine Abnahme des Signals, was auch als „wash out“ bezeichnet wird. Schwierigkeiten bei der Beurteilung entstehen im Überlappungsbereich zwischen benignen und malignen Kurvenverläufen, beispielsweise bei Herden, die eine rasche KM-Aufnahme mit einem anschließenden Plateau aufweisen.

Mit der MRT steht eine sehr sensitive Untersuchungsmöglichkeit für die weibliche Brust zur Verfügung (17, 24). Ein Nachteil ist jedoch, dass mit dieser Methode eine große Anzahl an abklärungsbedürftigen Läsionen entdeckt wird, die trotz der zuvor beschriebenen dynamischen Untersuchungstechnik meist nicht eindeutig einer Dignität zugeordnet werden können (55). Die Gewinnung einer Gewebeprobe mittels Stanzbiopsie wird häufig notwendig, ergibt jedoch eine hohe Anzahl falsch positiver Befunde.

2.1 Mustererkennung durch neuronale Netze

Neuronale Netzwerke werden häufig eingesetzt, wenn komplexe Aufgaben mit einfachen Mitteln gelöst werden sollen. Wenn ein Problem die Anwendung von Faustregeln oder eine Beurteilung bzw. Gestalterkennung erfordert, kommen neuronale Netzwerke zur Lösung in Frage. Ein klassisches Beispiel ist die Mustererkennung. Gerade im medizinischen Bereich erobern neuronale Netzwerke rasch neue Einsatzgebiete, da in der Medizin Probleme und Entscheidung ohne klaren algorithmischen Lösungsweg häufig sind: So werden etwa EEGs, Röntgen-thoraxbilder oder mikroskopische Bilder von Gewebeproben durch neuronale Netzwerke interpretiert. Bei all diesen Problemen geht es darum, komplexe Muster zu analysieren, wobei vielfach die Erfahrung eine Rolle spielt, d.h. der Umstand, dass der Arzt tausende solcher Muster gesehen hat und wesentliche Merkmale erkennt. Die Bedeutung der Worte „Erfahrung“ und „wesentlich“ lässt sich jedoch oft nicht klar angeben (59). Entsprechend trainierte neuronale Netzwerke sind in der Lage, die Bedeutung dieser Begriffe abzubilden (53).

2.2 Ansatz

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Untersuchung der dynamischen, kontrastverstärkten Magnetresonanz-Mammographie mittels künstlicher neuronaler Netze zur Dignitätsbestimmung mammographisch unklarer Herdbefunde. Ziel dieser Untersuchung ist es, eine Aussage darüber zu erhalten, ob der Einsatz von neuronalen Netzen bei der Dignitätsbeurteilung eine zusätzliche Hilfestellung leisten kann.

Die Idee entstand aus dem Wunsch, die Treffsicherheit der Untersuchungsmethode MR-Mammographie zu erhöhen. Ein wenige Millimeter großes Karzinom, das für sich alleine gemessen vielleicht einen malignomtypischen Kurvenverlauf zeigen würde, könnte von einer entzündlichen Reaktion, z.B. im Rahmen mastopathischer Veränderungen, überlagert sein und somit unentdeckt bleiben, da die Dynamik aus dem gesamten KM-aufnehmenden Bereich errechnet wird. Andererseits könnte eine umschriebene Läsion aus unterschiedlichen Zellpopulationen aufgebaut sein, so dass innerhalb des Herdes unterschiedliche Signalverläufe der KM-Dynamik vorliegen können. Hier könnte eine Subdifferenzierung der Kurvenverläufe Malignitätskriterien möglicherweise eindeutiger herausarbeiten.

Daraus ergibt sich die Frage, inwieweit sich die Signaldynamiken einzelner Bildpunkte unterscheiden und charakteristische Untergruppen bilden. Mit Hilfe eines Clusteringverfahrens, das

auf Ergebnissen der Arbeitsgruppe „Experimentelle Datenverarbeitung“ am Institut für Radiologische Diagnostik der LMU basiert, sollen Bildpunkte (Voxel), die einen ähnlichen Kontrastverlauf zeigen, in Gruppen zusammengefasst werden. Somit entstehen mehrere Häufungen von ähnlichen Bildpunkten, aus deren Schwerpunkten wiederum prototypische Kurvenverläufe berechnet werden können. Offen ist zu Beginn dieser Arbeit, ob sich durch dieses Verfahren die Sensitivität und Spezifität der dynamischen Magnetresonanz-Mammographie erhöhen lässt.

3 Pathophysiologische Grundlagen und Basisdiagnostik

3.1 Gutartige Läsionen der weibliche Brust

Histologisch lassen sich eine große Anzahl verschiedener gutartiger und bösartiger Veränderungen der weiblichen Brust differenzieren (60, 9).

Mastopathie

Unter dem Begriff Mastopathie versteht man eine Proliferation der hormonabhängigen epithelialen und mesenchymalen Mammastrukturen, die neben einer Zystenbildung (Mastopathia fibrosa cystica) auch regressive Veränderungen beinhaltet und klinisch durch Knotenbildung imponiert.

Die Ätiologie der Mastopathie ist nicht geklärt. Sie ist die häufigste Brusterkrankung zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr. Da das Drüsengewebe im Verlauf des monatlichen Zyklus seine Beschaffenheit verändert, vermutet man eine hormonale Dysregulation aus Hyperöstrogenismus und Hyperprolaktinämie. Während Schwangerschaft und Stillzeit, sowie in der Menopause, ist der Hormonzyklus stillgelegt. Dies führt häufig zu regressiven Veränderungen im Drüsenparenchym. Nach Prechtel (49) unterscheidet man drei Formen der Mastopathie (Tabelle 3.1), die nach dem Grad des Entartungsrisikos eingeteilt sind.

Grad (Häufigkeit)	Gruppe	Entartungsrisiko
I (ca. 70%)	Mastopathia fibrosa cystica simplex	nicht erhöht
II (ca. 20%)	Proliferierende Mastopathie ohne Zellatypie	Faktor 2
III (ca. 5%)	Proliferierende Mastopathie mit Zellatypie	Faktor 4-5

Tab. 3.1: Einteilung der Mastopathie nach Prechtel.

Darüber hinaus differenziert man noch die Adenosis mammae. Bei dieser Unterform der Mastopathie Grad II handelt es sich um eine bündelartige Proliferation kleiner Gangsegmente und Endstücke mit zusätzlich vermehrtem lobulären Mantelgewebe. Ist dieses besonders ausgeprägt, spricht man auch von einer sklerosierenden Adenose.

Ausgeprägte Formen der Mastopathie stellen für die in unserem Segmentierungsverfahren angewandte automatische ROI-Definition (s. Abschnitt 4.4.6.4) eine Schwierigkeit dar, da verdächtige Herde mitunter nicht klar von den mastopathischen Veränderungen abgegrenzt werden können. In solchen Fällen müssen interaktive Verfahren oder zusätzliche Clustering-Verfahren angewendet werden.

Papillom

Hierbei handelt es sich um gutartige Tumoren, die vom Gängepithel ausgehen und eine maximale Größe von etwa 3 cm erreichen. Sie treten entweder solitär oder multipel auf. Das solitäre Papillom findet sich typischerweise retromammillär, die multiple Form tritt eher verstreut in der Peripherie auf. Davon abzugrenzen sind pseudopapilläre Läsionen, die im Gegensatz zu den echten Papillomen kein bindegewebiges Stroma enthalten, sondern reine Proliferationen des Gängepithels darstellen. Das Papillom ist häufig bildmorphologisch nicht von einer malignen Neoplasie zu unterscheiden. Häufig ist daher eine histologische Abklärung erforderlich.

Adenom

Die sehr seltenen reinen Adenome wurden früher zu den Fibroadenomen oder zu der Mastopathie gezählt. Sie gehen von dem Epithel der Ductus lactiferi aus. Heute stellen sie eine eigene Gruppe dar, die sich aus dem tubulären und dem laktierenden Adenom zusammensetzt. Die tubuläre Form findet sich häufiger bei jüngeren Frauen, ist häufig scharf begrenzt und von einer Pseudokapsel umgeben. Die laktierende Variante tritt während der Gravidität oder postpartum auf. Bei zweifelhaftem mammographischem oder MR-mammographischem Befund ist die perkutane Biopsie zur weiteren Klärung angezeigt.

Fibroadenom

Das Fibroadenom ist der häufigste gutartige Mammatumor. Als Misch tumor des Lobulus zeigt es eine Proliferation epithelialer und mesenchymaler Lobusanteile. Am häufigsten tritt es im 3. und 4. Lebensjahrzehnt auf, sowie unmittelbar prämenopausal. In jüngeren Jahren überwiegt der epitheliale Anteil innerhalb der Raumforderung, mit zunehmendem Alter steigt die fibrotische Komponente. In Bezug auf die Pathogenese wird eine hormonale Dysregulation vermutet. Bei den meisten Fibroadenomen findet man Progesteronrezeptoren, aber keine Östrogenrezeptoren.

Das Fibroadenom muss insbesondere bei älteren Frauen gegenüber malignen Tumoren abgegrenzt werden. Manchmal zeigt es in der MR-Mammographie ein im Vergleich zu malignen Tumoren ähnliches Signalverhalten.

Phylloides tumor

Der Phylloides tumor ist ein Misch tumor. Er tritt selten auf und gleicht histologisch einem intrakanalikulären Fibroadenom. Makroskopisch ist er jedoch häufig deutlich größer, mit Nachweis von dendritischen Ausläufern in das umgebende Mammagewebe. Ein Durchbrechen der Cutis ist möglich. Häufig kommt es auch zu Rezidiven, da eine Entfernung in toto nicht immer möglich ist. Er ist gekennzeichnet durch ausgeprägte Stromawucherungen und Zellatypien. Eine Metastasierung ist selten, die Prognose hängt von dem Grad der Atypie ab.

Zysten und Narben

Bleibe Zysten sind flüssigkeitsgefüllte Hohlräume mit epithelialer Wandstruktur, die solitär oder multipel auftreten. Davon unterscheiden sich komplizierte Zysten, die zusätzliche inflammatorische, hämorrhagische oder neoplastische Veränderungen in der Wand oder innerhalb der Zyste aufweisen.

Narben treten selten spontan auf. Dann zeigen sie häufig radiäre bindegewebige Verdichtungen und können in ein tubuläres Karzinom übergehen. In aller Regel fehlt dann bildmorphologisch die Differenzierbarkeit gegenüber radiär wachsenden Karzinomen.

3.2 Bösartige Läsionen der weiblichen Brust

Unter dem Begriff Mammakarzinom fasst man bösartige Tumore zusammen, die entweder von den Milchgängen (=duktale Karzinome) oder von den lobulären Drüsenendstücken (=lobuläre Karzinome) ausgehen (10).

Ductales Carcinoma in situ (DCIS)

Beim DCIS, das eine prognostische Sonderstellung einnimmt, wächst das entartete Epithel nicht invasiv, das heißt, es hält sich an die anatomischen Grenzen der Milchgänge. Wenn die Tumorzellen im Inneren des Milchgangs zugrunde gehen und verkalken, entsteht der mammographisch häufig gut erkennbare Mikrokalk (in etwa 70% der Fälle sichtbar). Am häufigsten ist beim DCIS der „Komedotyp“, bei dem sich die Läsionen wie Mitesser aus dem entfernten Gewebe herausdrücken lassen. Wird das DCIS früh erkannt und vollständig exzidiert, hat es eine gute Prognose. Der Komedotyp hat ein Invasionsrisiko von etwa 50%.

Invasives duktales Karzinom

Mit etwa 80% stellt es den häufigsten malignen Tumor der Brustdrüse dar, der morphologisch sehr variabel ist. Es entsteht im terminalen Ende der Milchgänge und zeigt eine kontinuierliche oder stellenweise Infiltration der Basalmembran. Die Tumorzellen können bei guter Differenzierung entweder Drüsenschläuche nachahmen (G1) oder im Extremfall bei schlechter Differenzierung (G3) nur noch solide Zellbalken bilden. Bildmorphologisch kann es sich sternförmig, aber auch umschrieben und scharf begrenzt darstellen. Mikrokalk findet sich nur in etwa 30% der Fälle. Die Prognose ist unter anderem von der Größe des Tumors und der Anzahl der Lymphknotenmetastasen abhängig.

Lobuläres Mammakarzinom

Dieser Tumor geht von den „Azini“ (Drüsenendstücke) der Lobuli aus. Auch hier lassen sich, wie beim duktalem Karzinom präinvasive Epithelveränderungen abgrenzen. Beim lobulären Carcinoma in situ (LCIS) ist die Basalmembran wie beim DCIS nicht durchbrochen, der Tumor kann in einem jahrelangen in situ-Status verharren. Im Vergleich zum DCIS verkalkt es nur selten und wird daher häufig nur als Zufallsbefund bei der histologischen Aufarbeitung anderer Herdbefunde entdeckt.

Die invasive Form (Invasives lobuläres Karzinom) zeigt die bekannte „gänsemarschartige“ Zellanordnung, die von reichlich Bindegewebe umsäumt ist. Das Schießscheibenmuster wird

durch die Umscheidung der Milchgänge hervorgerufen. Siegelringzellen entstehen durch intrazelluläre Lumenbildung. Mammographisch findet sich eine Störung der Gewebearchitektur. Zum Teil erkennt man klare Malignitätskriterien mit fokalen, schlecht abgrenzbaren Verdichtungen. Für alle bildgebenden Verfahren weisen sie die schlechteste Entdeckungsrate auf.

Andere Karzinome

Darüberhinaus gibt es eine Reihe von Karzinomen, die insgesamt eine günstigere Prognose zeigen. Diese sind in der folgenden Tabelle (Tab. 3.2) zusammengefasst.

Karzinom	Charakteristik
Tubuläres Karzinom	Histo: Gut umschriebener Tumor mit hoher Gewebereife aus Gangwucherungen und tubulärer Formation. Infiltration des umgebenden Fettgewebes. Bildgebung: Häufig sternförmig mit Retraktionen, Mikrokalk in etwa 50%.
Papilläres Karzinom	Histo: Papilläre Formationen mit breiten Epithelzapfen. Im Gegensatz zu benignen Papillomen enthalten sie kein Myoepithel. Bildgebung: Unscharf begrenzt, zumeist nodulär. Mikrokalk eher selten.
Muzinöses Karzinom	Histo: Gut abgegrenzter Knoten mit gallertiger Schnittfläche. Ausgeprägte Schleimproduktion und Schleimseen im Extra- und Intrazellulärraum. Bildgebung: Glatt begrenzter, runder oder lobulierter Herdbefund.
Medulläres Karzinom	Histo: Gut abgegrenzter markiger Nodus. Sehr zellreich und stromaarm. Große, gut differenzierte Zellen, zu Zellnestern angeordnet. Bildgebung: Glatt begrenzter, runder, z.T. lobulierter Herdbefund.

Tab. 3.2: Zusammenfassung anderer Mammakarzinome mit insgesamt günstigerer Prognose.

3.3 Gefäßversorgung bösartiger Tumoren

Tumorzellen können durch die Freisetzung von angiogenetischen Faktoren, z.B. „vascular endothelial growth factor“, die Aussprossung und somit das Wachstum von bestehenden Kapillargeflechten induzieren. Dadurch entstehen neue Gefäße, die bei der Nährstoffversorgung der Neoplasie eine wichtige Rolle spielen (13). Die Neubildung von Blutgefäßen in Mammakarzinomen ist funktionell bedeutungsvoll für das Tumorwachstum. Für die Verteilung des Kontrastmittels ist eine Gefäßversorgung des zu untersuchenden Bereichs Voraussetzung. Wo keine Gefäße vorhanden sind, gelangt auch kein Kontrastmittel hin. Das gilt auch für nekrotische Bezirke von Tumoren.

Bei der feingeweblichen Untersuchung der Gefäßwände stellte sich heraus, dass der Wandaufbau der neu gebildeten Kapillaren fehlerhaft ist (47). Diese undichten Stellen im Endothel werden als „leaks“ bezeichnet, durch die Kontrastmittel in den Extravasalraum austreten kann.

Somit ist die Neovaskularisation in zweifacher Hinsicht für das Enhancement der Läsion verantwortlich: Zum einen besteht im Vergleich zum umgebenden Gewebe eine deutlich höhere Gefäßdichte, was den lokalen Kontrastmitteleinstrom beschleunigt, zum anderen ist die Durchlässigkeit der Gefäßwand erhöht, was zu einer Extravasation des Kontrastmittels führt (29). Dieser Vorgang wird bei der kontrastmittelgestützten MR-Bildgebung genutzt.

3.4 TNM-Klassifikation

Die Einteilung des Mammakarzinoms erfolgt nach dem pTNM-Schema (60). Dabei steht das Kürzel „p“ für die postoperative, pathologische Klassifikation. Zur näheren Beschreibung eines Primärtumors wird eine weiterführende Codierung angehängt, die Informationen über die Ausdehnung und Größe des Tumors enthält (Tabelle 3.3 – 3.5). Den Lymphknotenstatus sowie den Grad der Fernmetastasierung teilt man nach den folgenden Tabellen 3.4 und 3.5 ein.

pTis	Carcinoma in situ
pT1a	Tumor $\leq 0,5\text{cm}$
pT1b	Tumor $> 0,5\text{cm} \leq 1\text{cm}$
pT1c	Tumor $> 1\text{cm} \leq 2\text{cm}$
pT2	Tumor $> 2\text{cm} \leq 5\text{cm}$
pT3	Tumor $> 5\text{cm}$
pT4	Tumor jeder Größe mit folgenden Kriterien:
pT4a	Brustwandinfiltration
pT4b	Ödem (incl. Orangerhaut), Hautulzeration, Satellitenmetastasen der Ipsilateralthaut
pT4c	Kombination aus 4a und 4b
pT4d	Inflammatorisches Karzinom

Tab. 3.3: TNM in Bezug auf Tumorgröße und Ausdehnung.

pN1	Bewegliche ipsilaterale LK-Metastasen:
PN1a	Nur Mikrolymphknotenmetastasen, keine $> 0,2\text{cm}$.
pN1b	Lymphknotenmetastasen, zumindest eine $> 0,2\text{cm}$ I: 1 – 3 LK-Metastasen, eine $> 0,2\text{cm}$, aber alle $\leq 2\text{cm}$ II: > 4 LK-Metastasen, eine $> 0,2\text{cm}$, aber alle $\leq 2\text{cm}$ III: Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch, aber alle $\leq 2\text{cm}$ IV: Lymphknotenmetastase $> 2\text{cm}$
pN2	Fixierte ipsilaterale Axillarymphknotenmetastase
pN3	Lymphknotenmetastasen entlang der A.mammaria interna

Tab 3.4: Lymphknotenbeteiligung nach TNM.

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

Tab. 3.5: Metastasierung nach TNM

3.5 Klinische Untersuchung

Da der Großteil der Karzinome immer noch von der Patientin selbst zuerst entdeckt wird, sind Frauen auf die monatliche Selbstuntersuchung aufmerksam zu machen. Ergänzend dazu sollte zu Beginn des jährlichen gynäkologischen Früherkennungsprogramms die professionelle klinische Untersuchung stehen, die sowohl die Inspektion bei angehobenem und gesenktem Arm als auch die Palpation der Brust und der axillären, infra- und supraklavikulären Lymphknoten einschließt. Darüberhinaus erfolgt die Prüfung einer eventuellen Sekretion aus den Milchgängen. 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 (22). Hierfür eignet sich ebenfalls der Zeitraum nach der Periodenblutung am besten, da dann das Drüsenparenchym unter dem geringsten Hormoneinfluss steht (8).

3.6 Mammographie

Aufgrund der hohen Sensitivität, der unkomplizierten Durchführbarkeit und der guten Verfügbarkeit, kommt der Mammographie bei der bildgebenden Mammadiagnostik die wichtigste Bedeutung zu. Mittels weicher Röntgenstrahlung unter Verwendung einer definierten Molybdän-Anode ist die Methode in der Lage, feine Unterschiede in der Dichte und Zusammensetzung des Mammaparenchyms abzubilden. Unter Kompression auf beiden Seiten der Brust werden Aufnahmen in zwei Ebenen angefertigt. Als Standardorientierungen gelten hierbei der craniocaudale (CC) und der mediolateral oblique (MLO) Strahlengang. Die MLO-Orientierung bildet hierbei besonders das thoraxwandnahe Gewebe und den axillären Parenchymausläufer ab. Streng laterale, vergrößernde oder sogenannte herausgedrehte Aufnahmen stehen bei Bedarf zur Verfügung.

Die Indikation zur Mammographie besteht 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 werden. Eine Basismammographie im Rahmen der Vorsorge wird ab dem 35. Lebensjahr empfohlen. Verlaufskontrollen sollten ab dem 40. Lebensjahr im Abstand von 2

Jahren, bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr und bei Patientinnen mit bestimmten Risikofaktoren, wie positive Familienanamnese, histologisch gesicherte, atypisch proliferierende Mastopathie, bzw. Mammakarzinom an der kontralateralen Brust im jährlichen Abstand durchgeführt werden.

Die Auswertung der Mammographien erfolgt auf Basis der Breast Imaging Report And Data System-Klassifikation (BIRADS), die eine Richtlinie des American College of Radiology (ACR) darstellt und eine Qualitätsverbesserung der Befundung durch einheitliche Terminologie und Codierung erreichen soll (Tabelle 3.6). Man unterscheidet 7 Gruppen. Hierbei werden Merkmale wie Form und Randbegrenzung von Herdbefunden berücksichtigt. Die Verteilung und Größe von Kalzifikationen spielt ebenfalls eine wichtige Rolle.

BIRADS 0	Diagnostik nicht ausreichend beurteilbar, weitere Bildgebung erforderlich
BIRADS 1	Komplett unauffälliger Befund
BIRADS 2	Typisch benigner Befund (z.B. Zyste, typisches Fibroadenom), keine therapeutische Konsequenz
BIRADS 3	Wahrscheinlich benigner Befund (z.B. Fibroadenom mit etwas Randunschärfe), 1-5% maligne, zumindest kurzfristige Kontrolle erforderlich
BIRADS 4	Suspekte Läsion, Biopsie erforderlich, ~30% Wahrscheinlichkeit für Malignität
BIRADS 5	Klassisches Karzinom mit mehreren Malignitätskriterien
BIRADS 6	Läsion, die bereits auf Grund einer vorangegangenen Histologiegewinnung als maligne bestätigt wurde

Tab. 3.6: BIRADS-Klassifikation des American College of Radiology zur Einordnung mammographischer Herdbefunde.

3.7 Mammasonographie

Der Ultraschall ermöglicht eine Differenzierung zwischen soliden und zystischen Tumoren. Mit entsprechend hochauflösenden Geräten ist eine Früherkennung sehr kleiner Herde möglich. Die Sonographie sollte immer ergänzend zu Mammographie und klinischem Befund durchgeführt werden, da außerhalb der Morphologie auch die Erfassung von Perfusion und Vaskularisation verdächtiger Läsionen mittels Doppler-Technologie möglich ist. Insbesondere bei jungen Patientinnen werden die Vorteile gegenüber der Mammographie deutlich, da diese aufgrund des dichten Drüsenparenchyms nur bedingt bis gar nicht für die Mammographie geeignet sind.

Bei Darstellung einer flüssigkeitsgefüllten Zyste kann zur weiteren Diagnostik unter sonographischer Kontrolle mit einer feinen Nadel punktiert werden und anschließend eine histologische Kontrolle erfolgen (18).

3.8 Invasive Verfahren

Ziel der invasiven Diagnostik und Voraussetzung für die Einleitung einer Therapie ist der Malignitätsnachweis, bzw. der Ausschluss mit Hilfe von Zytologie bzw. Histologie. Bei der bildgesteuerten perkutanen Stanzbiopsie wird eine sehr hohe diagnostische Sicherheit erreicht (37). Die Methode stellt eine geringe Belastung für die Patientin dar und bleibt zudem ohne kosmetische Folgen. Bei Befunden in der Kutis oder Subkutis hat sich der Einsatz einer Hautstanze bewährt. Dabei erhält man einen zusammenhängenden Gewebezylinder zur histologischen Untersuchung. Als weitere diagnostische Verfahren stehen die Feinnadelaspiration und -biopsie zur Verfügung. Hier wird ein loser Zellverband zur zytologischen Untersuchung gewonnen. An letzter Stelle der invasiven Diagnostik sollten operative Maßnahmen, wie die offene Biopsie bzw. Probeexzision, stehen.

Die Galaktographie ist bei einseitiger Sekretion der Brust aus einem Gang (unabhängig von der Farbe und Beschaffenheit des Sekrets) indiziert. Sie dient der Darstellung und Lokalisation intraduktaler Prozesse und erfolgt mittels Injektion wasserlöslichen Röntgenkontrastmittels in das Milchgangsystem mit nachgeschalteter Mammographie.

4 Methodik

Die Magnetresonanztomographie basiert auf dem Kenntnis von Magnetfeldern und der Möglichkeit, deren Veränderungen zu messen. 1946 entdeckten Edward M. Purcell und Felix Bloch (3) unabhängig voneinander, dass Atomkerne in einem äußeren Magnetfeld Kreisbewegungen beschreiben, d.h. präzedieren. Wird dann elektromagnetische Energie geeigneter Wellenlänge eingestrahlt, wird sie erst absorbiert und schließlich ein Resonanzsignal ausgesandt. Sie nannten diesen Vorgang Nuklearmagnetresonanz (Nobelpreis für Physik 1952). Der Einsatz der Nuklearmagnetresonanz für die Bildgebung von biologischen Geweben geht auf das Jahr 1973 zurück, wofür Paul C. Lauterbur (36) und Peter Mansfield (40) 2003 den Nobelpreis für Medizin erhielten.

4.1 Physikalische Grundlagen der MRT

4.1.1 Kernspin und magnetisches Moment

Alle Atome, die aus einer ungeraden Anzahl von Kernbausteinen (positiv geladene Protonen und elektrisch neutrale Neutronen) bestehen, besitzen einen eigenen Kerndrehimpuls oder Kernspin. Solche Atomkerne verhalten sich ähnlich wie rotierende positiv geladene Kugeln. Durch die Eigenrotation des geladenen Atomkerns entsteht ein elektrischer Kreisstrom, der analog einer stromdurchflossenen Spule ein magnetisches Dipolfeld induziert. Richtung und Stärke dieses Dipolfeldes beschreibt das magnetische Moment μ . Wasserstoff (^1H), Stickstoff (^{14}N), Phosphor (^{31}P) und Natrium (^{23}Na) sind Elemente mit Kernspin, die im menschlichen Körper häufig vorkommen. Die wichtigste Rolle in der Magnetresonanztomographie spielt der Kern des Wasserstoffatoms, das solitäre Proton. Der Wasserstoff, an Sauerstoff gebunden als Wasser, hat mit Abstand sowohl den größten Anteil an allen biologischen Geweben als auch das größte gyromagnetische Verhältnis und somit auch das größte magnetische Moment (48).

4.1.2 Atomkern im Magnetfeld

Magnetische Dipole und somit Atomkerne mit Kernspin richten sich in einem starken äußeren Magnetfeld B_0 so aus, dass der Erhalt ihrer Ausrichtung möglichst wenig Energie erfordert. Dieser Umstand ist entscheidend für das Phänomen der Nuklearmagnetresonanz. Ohne äuße-

res Magnetfeld sind alle Ausrichtungen des magnetischen Moments μ energetisch gleichwertig, daher sind im magnetfeldfreien Raum die Dipole völlig ungeordnet und – weil sie sich gegenseitig neutralisieren – nach außen hin unmagnetisch (Abbildung 4.1).

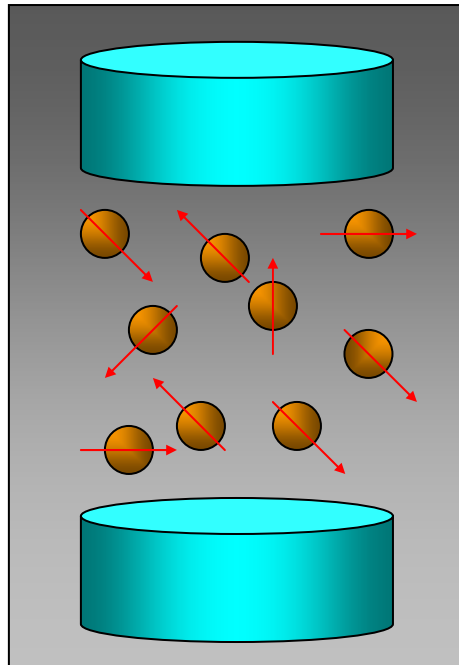


Abb. 4.1: Atomkerne mit magnetischem Moment ohne äußeres Magnetfeld. Die magnetischen Dipole der einzelnen Kernspins neutralisieren sich.

Wenn von außen ein Magnetfeld mit der magnetischen Induktion B_0 (Einheit: Tesla) in z-Richtung angelegt wird, dann kommt es zu einer Wechselwirkung zwischen Atomkernen und äußerem Magnetfeld: Die magnetischen Momente der Atomkerne richten sich entlang der Feldlinien des Magnetfeldes B_0 im Sinne eines Gleichgewichtszustandes aus. Im Fall des Wasserstoffkerns sind hierbei nur zwei Orientierungen möglich: Entweder parallel oder antiparallel zum Magnetfeld B_0 (die Quantenmechanik spricht von Kern-Zeeman-Niveaus) (Abbildung 4.2).

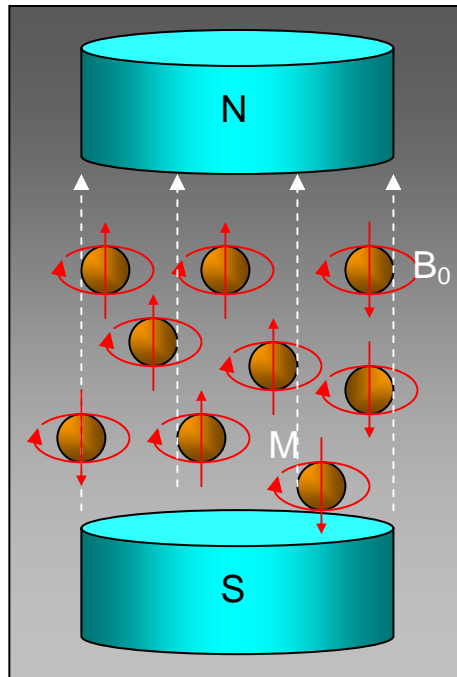


Abb. 4.2: Atomkerne mit magnetischem Moment mit äußerem Magnetfeld (B_0). Die magnetischen Dipole sind parallel oder antiparallel zum äußeren Magnetfeld ausgerichtet. Durch einen Überschuss an parallel ausgerichteten Dipolen entsteht eine Nettomagnetisierung (M) in Richtung des Magnetfeldes.

Unter Einwirkung des äußeren Magnetfeldes B_0 richten sich die magnetischen Dipole parallel oder antiparallel aus. Die parallele Ausrichtung wird, da energieärmer, etwas häufiger angenommen und bewirkt so eine Nettomagnetisierung M .

Dabei werden die Kernspins und damit die magnetischen Momente um einen konstanten Winkel zum äußeren Magnetfeld ausgelenkt, wie die Quantenmechanik zeigt, und diese Schrägstellung der Vektorspitze des magnetischen Moments μ ergibt eine Kreisbewegung um die z-Achse des äußeren Magnetfeldes B_0 (Abb. 4.3).

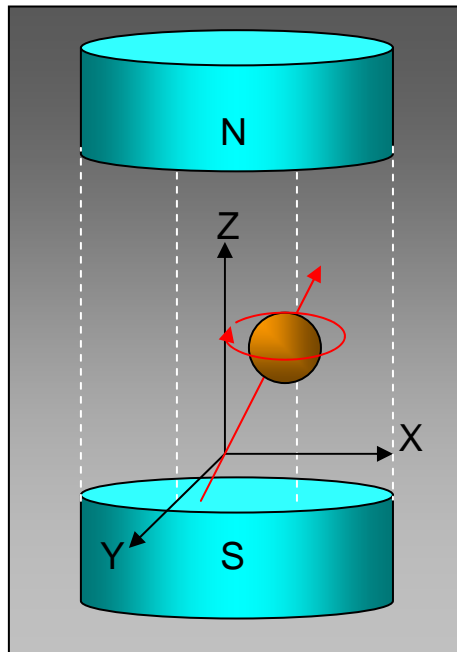


Abb. 4.3: Atomkern im Magnetfeld. Wie ein rotierender Kreisel zu taumeln beginnt, wenn er angestoßen wird, führen Protonen im Magnetfeld dieselbe Art von Bewegung aus. Sie wird als Präzession bezeichnet.

Diese Kreiselbewegung wird als Präzession bezeichnet und ihre Frequenz ist unabhängig von der Kerneigendrehung – aber abhängig von der Stärke B_0 des externen Magnetfeldes. Diesen Zusammenhang beschreibt die Larmorgleichung:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Dabei steht ω_0 für die Präzessionsfrequenz, γ für das gyromagnetische Verhältnis und B_0 für die magnetische Induktion. Die Präzession der einzelnen Kernspins ist dabei unkoordiniert, was sonst zu einem rotierenden magnetischen Moment quer zum äußeren Magnetfeld führen würde. So neutralisieren sich die Kernspins in der xy-Ebene gegenseitig und es ist keine Quermagnetisierung messbar.

Wie bereits beschrieben ist die parallele Ausrichtung zum äußeren Magnetfeld ein wenig energieärmer als die antiparallele und wird deswegen ein wenig häufiger eingenommen. Der daraus resultierende geringe Überschuss an parallelen magnetischen Momenten bewirkt bei einer genügend großen wasserstoffreichen Probe eine Nettomagnetisierung M in Richtung des äußeren Magnetfeldes. Dieser Umstand folgt aus der Boltzmann-Gleichung: Sie beschreibt, wie die beiden Ausrichtungen im thermischen Gleichgewicht eingenommen werden. Aus dieser Gleichung ergibt sich auch, dass der Unterschied zwischen parallel und antiparallel ausgerichteten magnetischen Momenten durch folgende Faktoren noch steigt: Zunehmende magne-

tische Induktion B_0 , zunehmende Spindichte und abnehmende Temperatur bewirken eine Zunahme der Nettomagnetisierung.

4.1.3 Der Hochfrequenz-Puls

In biologischen Geweben, die reich an Wasserstoffatomkernen sind, entsteht unter den beschriebenen Gleichgewichtsbedingungen eine zeitlich konstante Nettomagnetisierung in Längsrichtung von B_0 , wenn sie in ein Magnetfeld eingebracht werden. Der Magnetisierungsvektor M rotiert zunächst nur um die Magnetfeldachse von B_0 , präzediert aber nicht. Wenn man zusätzlich Wasserstoffkerne, die sich in energetisch niedriger paralleler Ausrichtung befinden, dazu bewegen möchte, den energetisch höherwertigen Zustand, die antiparallele Ausrichtung, einzunehmen, so ist die Zufuhr von Energie in Form von magnetischer Wechselwirkung erforderlich. Es muss ein elektromagnetischer Hochfrequenzpuls (HF-Puls) eingestrahlt werden. Der HF-Puls entsteht, indem ein rotierendes Störmagnetfeld B_1 für kurze Zeit senkrecht zum Hauptmagnetfeld B_0 aufgebaut wird. Damit er aber mit den magnetischen Momenten im Gewebe wechselwirken und Energie übertragen kann, muss der HF-Puls die Resonanzbedingung erfüllen – das Magnetfeld B_1 muss genau mit der Larmorfrequenz rotieren. In einem 1-Tesla-Magnetfeld liegt die Larmorfrequenz für Wasserstoffkerne bei 42,58 MHz, in einem 1,5 Tesla-Feld bei 63,87 MHz.

Wie oben schon angedeutet, kreiseln die einzelnen Spins unkoordiniert um die Längsachse des äußeren Magnetfeldes, die z-Achse, präzedieren also nicht im Gleichschritt, sind phasenunabhängig. Der eingestrahlte HF-Puls hat, da ein Magnetfeld auch in der Präzessionsebene rotiert, zwei Auswirkungen:

Zum einen werden die magnetischen Momente der Kernspins in Gleichschritt versetzt. Durch diese Phasenkohärenz beginnt der Magnetisierungsvektor in der Präzessionsebene zu rotieren, also quer zum äußeren Magnetfeld.

Zum anderen werden gleichzeitig magnetische Momente auf das höhere Energieniveau gehoben, wechseln also von der parallelen in die antiparallele Ausrichtung. Dieser zweite Vorgang führt zu einer Abnahme des Magnetisierungsvektors M längs zum äußeren Magnetfeld (Abb. 4.4).

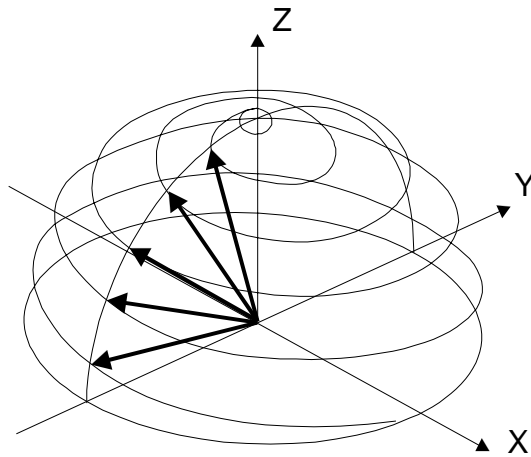


Abb. 4.4: Auslenkung des Magnetisierungsvektors M durch einen HF-Puls. Die Magnetisierung präzediert mit der Larmorfrequenz ω_0 um die z -Achse, also um B_0 .

Beide Effekte zusammen können als Auslenkung von M aus der z -Richtung in die xy -Ebene, die Präzessionsebene, aufgefasst werden. Der ausgelenkte Magnetisierungsvektor präzediert dabei mit der Larmorfrequenz um die z -Achse. Sein Winkel α , der sogenannte Flipwinkel, wird mit zunehmender Stärke und Applikationsdauer des Magnetfeldes B_1 ($\alpha = \gamma B_1 t$) größer. Der HF-Puls liegt in der Größenordnung von $10 \mu\text{T}$. Die größte Quermagnetisierung bewirkt der HF-Puls, der M um 90° auslenkt: Er wird als 90° -HF-Puls bezeichnet. Zur Erzeugung sogenannter Spinechos werden Auslenkwinkel von 90° und 180° benötigt. Bei schnellerer Bildgebung mit sogenannten Gradientenechos werden dagegen Auslenkwinkel von weniger als 90° verwendet.

4.1.4 Relaxation

Wenn der HF-Puls wieder abgeschaltet wird, kehrt der Magnetisierungsvektor in seinen Gleichgewichtszustand parallel zur z -Achse zurück. Diesen Vorgang nennt man Relaxation. Dabei wird Energie in Form einer gedämpften (d.h. in der Amplitude exponentiell abklingenden) Hochfrequenzwelle abgegeben. Diese HF-Welle, das Magnetresonanzsignal, kann von geeigneten elektromagnetischen Spulen (Empfängerspulen) aufgenommen und in ein elektrisches Signal umgesetzt werden. Die Relaxation besteht dabei aus zwei voneinander unabhängigen Komponenten: zum einen aus einer Zunahme der Längsmagnetisierung und zum anderen einem Abfall der Quermagnetisierung. Beide Vorgänge sind für unterschiedliche organische Gewebe charakteristisch und lassen sich durch Zeitkonstanten beschreiben. Die Konstante T_1 , entsprechend der longitudinalen Relaxationszeit, drückt den Wiederanstieg der Längs-

magnetisierung aus. Die Konstante T2 beschreibt das Abklingen der Quermagnetisierung entsprechend der transversalen Relaxationszeit.

4.1.5. T1-Relaxation

Bei der T1-Relaxation spricht man auch von Spin-Gitter-Relaxation, da hierbei Energie, die durch den HF-Puls aufgenommen wurde, von angeregten Kernen an die Umgebung abgegeben wird. Die Energie wird durch fluktuierende Magnetfelder mittels Dipol-Dipol-Interaktion übertragen, die von Protonen und Elektronen erzeugt werden. Der Energietransfer geschieht rasch, wenn sich die Umgebungsmoleküle nahe der Larmorfrequenz bewegen und ist somit auch abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes B_0 . Bei Wasser etwa dauert diese Energieübertragung aufgrund der kleinen, beweglichen Moleküle verhältnismäßig lange – bei 1 Tesla ca. 2-3 Sekunden. Andererseits bewegen sich Moleküle von Festkörpern wie Knochen zu langsam für einen schnellen Energietransfer und darum ist auch der T1-Wert von Knochen relativ lang – ca. 1-3 Sekunden. Es gibt aber Gewebe, deren Molekularbewegung in der Nähe der Larmorfrequenz liegt: Fett und Weichteilgewebe haben kurze T1-Zeiten um 0,25 Sekunden.

4.1.6 T2-Relaxation

Ein anderer Ausdruck für T2-Relaxation ist Spin-Spin-Relaxation, der an den zugrundeliegenden Mechanismus erinnert, nämlich den zunehmenden Verlust der Phasenkohärenz der Spins in der Transversalebene. Er kommt durch geringe Magnetfeldunterschiede im biologischen Gewebe zustande, die wesentlich langsamer als die Larmorfrequenz fluktuieren und geschieht ohne Energieabgabe. Deshalb sind die T2-Werte aller Gewebe unabhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes in der Longitudinallebene. Flüssigkeiten haben lange T2-Werte (freies Wasser ca. 2000 ms), weil sich die lokalen Magnetfeldunterschiede durch die freie Molekülbeweglichkeit sehr schnell ausgleichen. Anders bei Festkörpern: Sie weisen extrem kurze T2-Werte auf (ca. 10-100 ms), denn durch die geringe Molekülbeweglichkeit wirken sich die lokalen Magnetfeldunterschiede stärker aus und die T2-Relaxation geschieht entsprechend rasch.

4.1.7 T2*-Relaxation

Der T2-Wert beschreibt also den Rückgang der Quermagnetisierung, der durch fluktuierende Magnetfeldunterschiede im Gewebe bewirkt wird. In Wirklichkeit hat aber die Inhomogenität des Hauptmagnetfeldes sowie die elektromagnetischen Störfelder im Rahmen der HF-Pulse den größten Anteil am Verlust der Quermagnetisierung. Diese Relaxation wird mit dem Wert T2* beschrieben, hängt vom Untersuchungsgerät bzw. Untersuchungsmodus ab und ist somit technisch bedingt.

4.1.8 Free Induction Decay (FID) und Suszeptibilität

Wenn man den Vektor der Quermagnetisierung, der sich in Phase mit den präzedierenden Protonen bewegt, von außen betrachtet, so bewegt er sich abwechselnd auf den Beobachter zu und entfernt sich wieder. Dieser sich ständig verändernde Magnetisierungsvektor induziert einen elektrischen Strom. Dieser Vorgang geschieht in der Empfängerspule eines MR-Tomographen. In ihr wird das in der Transversalebene rotierende Magnetfeld in ein oszillierendes Spannungssignal gewandelt und gemessen. Die Oszillationsfrequenz entspricht der Larmorfrequenz. Der gemessene Signalverlauf nach einem 90°-HF-Puls wird als FID (Free Induction Decay – Abklingen der freien Induktion) bezeichnet (Abb. 4.5).

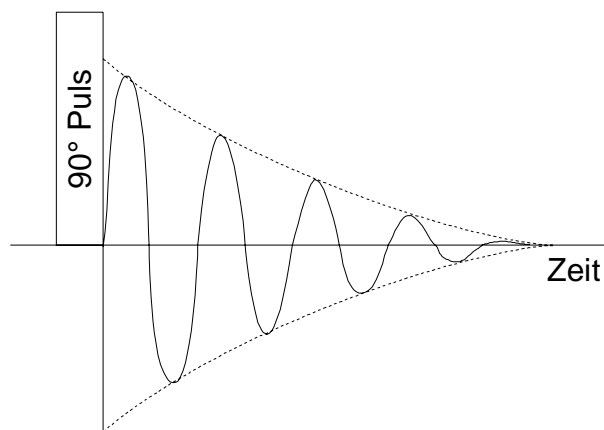


Abb. 4.5: Free induction decay (FID). T2*-Abfall der Quermagnetisierung nach einem 90°-Puls. Die Frequenz der Oszillationen entspricht der Larmorfrequenz

Da das FID aus dem Abklingen der Quermagnetisierung resultiert, hängt es also von den T2*-Eigenschaften des untersuchten Gewebes ab. Diese Eigenschaften ergeben sich aus der räumlichen Inhomogenität des Hauptmagnetfeldes, die durch Wechselwirkungen mit dem Gewebe entstehen. Sie werden Suszeptibilitätseigenschaften genannt.

Die Suszeptibilität beschreibt die magnetischen Eigenschaften von Substanzen (ohne Ferromagnetismus): Teilchen, die in ein Magnetfeld hineingezogen werden, heißen paramagnetisch und Teilchen, die aus einem Magnetfeld herausgestoßen werden, diamagnetisch.

Ursache für diese Erscheinung ist eine Wechselwirkung zwischen dem äußeren Magnetfeld B_0 und einem in den Elektronenhüllen nach der Lenz'schen Regel induzierten magnetischen Moment M_e . Der Zusammenhang zwischen äußerem Magnetfeld und magnetischem Moment der Elektronenhülle ist durch die Formel

$$M_e = \chi B_0$$

beschrieben.

Die dimensionslose Proportionalitätskonstante χ wird als Suszeptibilitätskonstante bezeichnet. Sie ist für diamagnetische Substanzen negativ und beträgt z.B. für Wasser $-0,72 \times 10^{-6}$. Luft als paramagnetische Substanz besitzt eine positive Suszeptibilitätskonstante von $1,86 \times 10^{-6}$.

Unterschiedliche Suszeptibilitäten bewirken in der MR-Tomographie den T2*-Kontrast. Paramagnetische Substanzen wie Luft oder ionisches Eisen verstärken die Magnetfeldinhomogenität und verkürzen damit die T2*-Zeit. Auf T2*-gewichteten Bildern werden Gewebe daher umso dunkler dargestellt, je stärker ihre paramagnetischen Eigenschaften sind. Umgekehrt können paramagnetische Kontrastmittel die T1-Zeit verkürzen und führen so zu einer Signalsteigerung in T1-gewichteten Sequenzen.

4.1.9 Kontrastmittel

Im Gegensatz zu klassischen Kontrastmitteln der Röntgendiagnostik wird in der MRT nicht das Kontrastmittel selbst beobachtet, sondern die Wechselwirkung, die es mit den benachbarten Protonen eingeht (41, 4). Als erster zeigte Lauterbur im Tierversuch, dass die Injektion einer geeigneten Substanz das magnetische Resonanzverhalten von Geweben verändern kann (36). Nach einer in-vivo-Injektion von Manganchlorid beobachtete er eine Verkürzung der Relaxationszeiten des Myokards. Seitdem wurde eine Reihe von Kontrastmitteln entwickelt und erprobt.

Derzeit werden vor allem paramagnetische Substanzen als intravenöse Kontrastmittel in der MRT eingesetzt. Paramagnetische Verbindungen haben wenigstens ein ungepaartes Elektron, dessen magnetisches Moment wesentlich stärker ist als das eines Protons. Durch Bewegung der ungepaarten Elektronen wird ein fluktuierendes elektromagnetisches Wechselfeld in der Umgebung solcher paramagnetischer Ionen aufgebaut. Die Frequenzanteile, welche mit der Präzessionsfrequenz der benachbarten Wasserstoffprotonen übereinstimmen, induzieren dabei Übergänge in den Spinzuständen und verkürzen so die longitudinale Relaxationszeit T1.

Es gibt eine Reihe von Substanzen, die paramagnetische Eigenschaften besitzen. Die Gruppe der Lanthaniden (seltene Erdmetalle) nimmt hierbei eine besondere Stellung ein, da sich unter ihnen die Elemente mit den stärksten paramagnetischen Eigenschaften befinden. Das dreiwertige Gadolinium (Gd³⁺) hat mit 7 ungepaarten Elektronen im halbaufgefüllten 4f-Orbital den stärksten Effekt auf die Verkürzung von Relaxationszeiten.

Für die Signalintensität besteht keine einfache lineare Beziehung zur KM-Konzentration. Je nachdem welche Pulssequenz angewendet wird, kann die Signalintensität infolge der T1-Verkürzung zunehmen, oder infolge der synchronen T2-Verkürzung abnehmen. Bei mittleren Konzentrationen von paramagnetischem Gadolinium im Bereich von etwa 0,01 bis 1 mmol/kg Körpergewicht ist im T1-gewichteten Bild hauptsächlich eine Zunahme der Signalintensität zu beobachten. Bei sehr hohen Kontrastmittelkonzentrationen überwiegt die Verkürzung der T2-Relaxationszeit, so dass das Signal im T1-gewichteten Bild abnimmt.

Paramagnetische Ionen in freier Form sind hochtoxisch. Sie wirken als Kalziumantagonisten, beeinflussen also die Kontraktilität des Myokards und hemmen das Gerinnungssystem. Die LD 50 für Gd³⁺ beträgt etwa 0,05 mmol/kg Körpergewicht. In einem Komplex gebunden verhalten sie sich jedoch biologisch inaktiv. Als Komplexbildner eignen sich die Chelate DTPA, DOTA und EDTA. Die Komplexierung der Metallionen führt zu einer Veränderung der pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften. Die entstandenen Gd-Chelate sind gut wasserlöslich und gleichen sich in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften. Lediglich die Toxizität der Chelate variiert, da sie von unterschiedlicher Stabilität sind. Das Dimethylgluminsalz des Gd-DTPA (Magnevist[®], Schering) wurde als erstes Kontrastmittel für die MRT entwickelt und erhielt 1988 von der deutschen Gesundheitsbehörde seine Zulassung. Es ist gut wasserlöslich, nierengängig und wird bei einer Halbwertszeit im Blut von etwa 20 Mi-

nuten innerhalb von 24 Stunden fast vollständig aus dem Körper ausgeschieden. Die Verträglichkeit ist nach bisherigen Erfahrungen sehr gut. Gd-DTPA ist nur ein schwacher Aktivator des Komplementsystems, so dass anaphylaktische Reaktionen im Vergleich zu jodhaltigen Kontrastmitteln wesentlich seltener auftreten.

4.1.10 Bildaufbau

Um einen Körper mittels MR-Tomographie darzustellen, muss er in einzelne Volumenelemente (Voxel) unterteilt werden. Nachdem die Sende-Spule einen HF-Puls ausgestrahlt hat, entsteht im angeregten Körper ein Spinecho, das mit einer Empfangsspule als Resonanzsignal aufgefangen wird. Dieses Resonanzsignal ist die Summe aller Signale aus den einzelnen Voxeln des Körpers. Um ein Bild aufbauen zu können, muss der Beitrag jedes einzelnen Voxels zu diesem Summensignal mathematisch analysiert werden, um jedem Volumenelement seine entsprechende Signalstärke zuzuordnen.

Die Fourier-Analyse ist ein mathematisches Verfahren, mit dem ein beliebiges Frequenzgemisch in periodische Grundschwingungen einschließlich der Signalamplituden und der Phasenbeziehung zwischen den einzelnen Frequenzanteilen zerlegt werden kann. Wie oben bereits beschrieben, ist die Resonanzfrequenz (Larmorfrequenz) abhängig von der Stärke des Hauptmagnetfeldes. Wenn das homogene Magnetfeld B_0 mit drei zusätzlichen linearen Magnetfeldgradienten in allen Raumachsen überlagert wird, erzeugt man eine definierte ortsabhängige Resonanzfrequenz und kann somit über die Frequenz auf das zugehörige Volumenelement schließen. Diese zusätzlichen Feldgradienten sind erheblich kleiner als das statische Magnetfeld. Sie werden erzeugt, indem Ströme von einigen hundert Ampere in speziellen Gradientenspulen geschaltet werden. Die dabei entstehenden Lorenz-Kräfte zerren so stark an der Verankerung der Gradientenspulen, dass erhebliche Geräuschbelastungen für den Patienten entstehen. Daher muss der Patient während der Untersuchung einen Gehörschutz tragen.

Der erste Schritt der Ortskodierung mit der 2D-Fourier-Methode ist die Schichtselektion. Dazu wird dem Grundmagnetfeld B_0 ein Gradient senkrecht zur Schichtebene überlagert. Dadurch variiert die Larmorfrequenz der magnetischen Momente entlang der Richtung des Gradienten. Durch Variation der Frequenz des HF-Pulses in diesem Gradientenfeld können unterschiedliche Schichten angeregt werden. Die räumliche Auflösung innerhalb einer Schichtebene erfolgt durch die Frequenz- und Phasenkodierung. Die verschiedenen Resonanzsignale, die mit jedem Phasenkodierschritt gemessen werden, werden in einer festgelegten Reihenfolge in eine virtuelle Zahlenmatrix umgewandelt. Diese Signale liegen so in kodierter Form vor und

ergeben noch kein interpretierbares Bild. Man spricht hier von dem Ortsfrequenzbereich, dem k -Raum oder den Rohdaten. Dabei sind so viele Phasenkodierschritte erforderlich, wie die gewünschte Bildmatrix verlangt. Durch Fourier-Transformation der Zahlenmatrix des k -Raums in Frequenz- und Phasenkodierrichtung (2D-Fourier Methode) kann jedem Voxel innerhalb der Schicht seine Signalintensität zugeordnet werden und es entsteht ein anatomisch interpretierbares Bild.

Bei der 3D-Fourier-Technik wird der Schichtauswahlgradient durch einen zweiten Phasenkodiergradienten ersetzt. Dabei wird das gesamte Messvolumen durch den HF-Puls angeregt. Da die Detektion immer über dem gesamten Messvolumen erfolgt, ergibt sich ein höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis und die Möglichkeit einer geringeren Schichtdicke als mit der 2D-Fourier-Technik.

4.1.11 Pulssequenzen

Die Messprogramme für MRT-Untersuchungen werden als Pulssequenzen bezeichnet. Die häufigsten Pulssequenzen, die dafür in der Routine zur Anwendung kommen, sind die Spinecho-Sequenz und die Gradientenecho-Sequenz. Bei diesen beiden, wie auch bei den meisten anderen Pulssequenzen, wird durch eine Umpolung der Magnetisierung zum Zeitpunkt des Empfangs eine Art Signalecho erzeugt. Beim symmetrischen Echo, das am häufigsten verwendet wird, befindet sich das maximale Signal in der Mitte des Empfangsintervalls. Das Spinecho wird erzeugt durch ein Paar von hochfrequenten Impulsen: dem 90° -Anregungsimpuls und dem 180° -Inversionsimpuls. Dieser zusätzliche Inversionsimpuls mit den dazugehörigen Feldgradienten hat eine längere Messdauer bei den Spinecho-Sequenzen zur Folge. Das Gradientenecho wird erzeugt, indem ein negativer Gradient in der Ausleserichtung vor dem Auslesegradienten geschaltet wird. Der Anregungsimpuls kann hier kleiner als 90° sein. Die Gradientenecho-Sequenz kann viel schneller sein als die Spinecho-Sequenz.

4.1.12 Spinechosequenzen

Die klassische Bildgebungstechnik basiert auf der Spinechosequenz. Hierbei wird der Magnetisierungsvektor durch einen 90° -Puls ausgelenkt. Nach der Zeit $TE/2$ folgt ein 180° -Puls, der zu einer Refokussierung der Spins und damit zu einem messbaren Echo führt. Heutzutage werden die Spinechosequenzen überwiegend in Form der Fast- oder Turbospinechosequenzen angewendet. Hierbei werden nach jedem 90° -Puls mehrere 180° -Pulse geschaltet, die mehrere Echos erzeugen, den sogenannten Echozug. Nach jedem 180° -Puls wird der Phasenkodiergradient geändert und das MR-Signal ausgelesen. Dies führt zu einer beträchtlichen Verkürzung der Messzeit.

4.1.13 Inversion-Recovery-Sequenzen

Eine Abwandlung des Spinechoexperiments stellt die Inversion-Recovery Sequenz dar. Hier wird zunächst ein 180° -Puls appliziert, der den Magnetisierungsvektor invertiert. Nach einer Wartezeit TI , während der die verschiedenen Gewebe in unterschiedlichem Ausmaß relaxieren, wird eine Spinechosequenz gestartet. Die Auswahl dieser Inversionszeit TI erlaubt interessante Variationen des Gewebekontrasts.

Short TI Inversion Recovery (STIR) Technik: Bei Wahl einer entsprechend kurzen Inversionszeit TI sind fetthaltige Gewebe aufgrund ihrer kurzen $T1$ -Zeit bereits soweit relaxiert, dass ihre Magnetisierung bei Beginn der Spinechosequenz null ist. Dies führt zu einer Unterdrückung des Signals aus fetthaltigen Geweben. Hierdurch kommen flüssigkeitsreiche Gewebsveränderungen, wie Zysten oder Ödeme signalreich zur Darstellung. Sie spielt daher in Standardprotokollen von MR-Mammographien eine entscheidende Rolle.

4.1.14 Gradientenechosequenzen

Kennzeichen der Gradientenechosequenzen ist der Verzicht auf den 180° -Refokussierungspuls. Stattdessen wird die refokussierende Wirkung des Frequenzkodiergradienten ausgenützt, um das Echo zu erzeugen. Dabei wird unmittelbar nach Applikation des HF-Pulses ein dephasierender Gradient geschaltet, der danach in der Richtung umgekehrt wird und als rephasierender Gradient das Echo erzeugt. Gleichzeitig dient diese Gradientenschaltung der Frequenzkodierung. Dabei wird der HF-Puls in der Regel so gewählt, dass der Auslenkwinkel des Magnetisierungsvektors kleiner als 90° ist. Aufgrund des kleineren Aus-

lenkwinkels sind kürzere Repetitionszeiten möglich als in den konventionellen Spinechosequenzen. Der Verzicht auf den 180° -Puls erlaubt eine minimale Echozeit. Diese Kombination aus kurzem TR und TE ermöglicht eine rasche Signalakquisition. Daher werden Gradientenechosequenzen als Grundlage für schnelle Bildgebungstechniken, z.B. der dynamischen kontrastmittelunterstützten MR-Mammographie verwendet. Der Gewebekontrast wird dabei nicht nur durch TR und TE, sondern auch durch den gewählten Auslenkwinkel bestimmt.

4.2 Spezielle Untersuchungstechnik der MR-Mammographie

4.2.1 Historischer Überblick

Ernstzunehmende Fortschritte auf dem Gebiet der MR-Mammographie wurden erst nach der Einführung von Gadolinium-DTPA als MR-Kontrastmittel erzielt. Heywang et al. waren 1986 die ersten, die Gadolinium in diesem Bereich einsetzten (21). Damals wurde eine starke KM-Aufnahme von malignen Läsionen beschrieben, während das gesunde Drüsenparenchym nur schwach, bzw. gar keine Änderung in der Signalintensität aufwies.

Um spät anreichernde Läsionen nicht zu übersehen, wurden bereits zu dieser Zeit neben der Nativaufnahme zwei kontrastverstärkte Aufnahmen im geringen zeitlichen Abstand durchgeführt. Dennoch musste die hohe zeitliche Auflösung zugunsten einer möglichst detaillierten Ortsauflösung zurückweichen und man verwendete damals noch relativ langsame 3D-Gradienten-Echo-Sequenzen.

Erst später, mit dem Ansatz von Kaiser 1989 (25), wurden Untersuchungsprotokolle erdacht, die den sich rasch ändernden Signalintensitäten in der frühen post-KM-Phase gerecht wurden. Nach einer Nativaufnahme folgte eine Serie von schnellen, kontrastverstärkten Aufnahmen im einminütigen Abstand. Anstatt eine zeitraubende Fettsuppression schon während der Bildakquisition durchzuführen, entschied man sich, nach der Untersuchung Subtraktionsaufnahmen anzufertigen, bei denen nur die kontrastverstärkten Areale sichtbar blieben. So konnte man Herde auch in dem das Drüsenparenchym umgebenden Fettgewebe leicht erkennen.

Es folgte der Ansatz von Harms (16) im Jahre 1993, der auf der Tatsache basiert, dass sich benigne und maligne Läsionen häufig durch ihre Morphologie unterscheiden. Hierbei wurde im Gegensatz zu den dynamischen Konzepten, die beide Mammae gleichzeitig untersuchen, jede Mamma einzeln mit hoher Ortsauflösung aufgenommen. Zeit spielte bei der Untersuchung keine Rolle, deshalb griff man auf 3D-Gradienten-Echo-Sequenzen mit primärer spektraler Fettsuppression zurück.

Es bildeten sich zunächst zwei Sichtweisen heraus, die jeweils entweder die dynamische oder die statische Untersuchungsform bevorzugten. Die Ursache hierfür liegt wohl an der zu diesem Zeitpunkt noch geringeren technologischen Ausstattung (32). Sie sollten aus heutiger Sicht daher keinesfalls als konkurrierende Methoden betrachtet werden. Durch die Möglichkeit der schnelleren Bildakquisition ist das kombinierte Konzept der relativ hohen örtlichen bei gleichzeitig hoher zeitlicher Auflösung heutzutage fester Bestandteil von MR-

mammographischen Routineprotokollen. Die Magnetresonanztomographien unserer Studie wurden an einem 1,5-Tesla-System (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) durchgeführt.

4.2.2 Patientenvorbereitung

Bei prämenopausalen Patientinnen wurde der Untersuchungstermin innerhalb der 2. oder auch 3. Zykluswoche gewählt, da hier im Rahmen der hormonellen Regulation mit der geringsten unspezifischen KM-Aufnahme zu rechnen ist (8).

Nach dem Ausschluss etwaiger Kontraindikationen, wie z.B. Schwangerschaft, Herzschrittmacher, ferromagnetische intrakranielle Aneurysmaclips oder bereits erfolgte allergische Reaktion auf Gadolinium, wurden die zu untersuchenden Patientinnen ausführlich über den Ablauf der Untersuchung, die Notwendigkeit einer Kontrastmittelgabe und den damit verbundenen geringen Risiken (Unverträglichkeit) aufgeklärt. Es erfolgte eine ausführliche Anamnese bezüglich vorangegangener Eingriffe, wie Operationen, Biopsien oder Punktionen der Brust. Ebenso wurden Zyklusphase, Medikamenteneinnahme (insbesondere im Rahmen einer Hormontherapie), eine ggf. zurückliegende Bestrahlungstherapie sowie das Körpergewicht zur Berechnung der Kontrastmitteldosis erfasst. Eine Markierung der Mamillen erfolgte unter Fixierung einer Nitrolingualkapsel mit hypoallergenem Pflaster. Auch ein Tastbefund oder eine suspekte Narbe wurden auf gleiche Art an der Hautoberfläche markiert. Während des Einbringens einer 18G Venenverweilkanüle in eine Kubitalvene wurde die Patientin nochmals darauf hingewiesen, sich während der gesamten Untersuchung nicht zu bewegen. Bei der Lagerung wurde auf einen entsprechenden Liegekomfort geachtet. Die korrekte Lage der Kanüle wurde mittels Injektion von einigen ml 0,9%iger NaCl-Lösung über das 1 Meter lange Schlauchsystem kontrolliert.

4.2.3 Patientenlagerung

Um eine geeignete Ortsauflösung und ein ausreichendes Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erreichen, kam eine dezidierte Mamma-Oberflächenspule zur Anwendung, die für eine gleichzeitige Bilddatenerfassung beider Brüste geeignet war. Während der Untersuchung befanden sich die Patientinnen in Bauchlage. Die Arme wurden gestreckt neben dem Körper nach caudal positioniert (Abbildung 4.6). Die in die Spulentöpfe ragenden Brüste wurden ggf. zur weiteren Reduktion von Bewegungsartefakten von lateral und medial mit Polstermaterial etwas

fixiert, jedoch nicht komprimiert. Der Geräuschschutz erfolgte mit Gehörstöpseln und/oder Kopfhörern.



Abb. 4.6: Dedizierte Oberflächenspule zur gleichzeitigen Bilddatenerfassung beider Brüste (Ansicht von oben), sowie Lagerung der Patientin in Bauchlage.

4.2.4 Sequenzprotokoll

Die Untersuchung der Patientinnen erfolgte nach dem im folgenden beschriebenen Sequenzprotokoll. Als erste Sequenz wurde ein Lokalizier in 3 Ebenen angefertigt, wobei jeweils eine Schicht in axialer und koronarer Orientierung, sowie 2 Schichten in sagittaler Orientierung angefertigt wurden. Alle weiteren Sequenzen wurden darauf geplant.

4.2.4.1 STIR-Sequenz

Die STIR-Sequenz wurde in axialer Schichtorientierung gemessen. Die Sequenzparameter betragen: TR = 5600ms, TE = 60ms, Flipwinkel 180 Grad, TI = 150ms, Matrixgröße 256x256 Pixel, Schichtdicke 4mm. Diese Sequenz wurde vorwiegend zur sensitiven Detektion flüssigkeitsäquivalenter Strukturen gewählt. Während das normale Drüsenparenchym und das umgebende Fettgewebe signalhypointens zur Abbildung kommen, werden groß- und kleinzystische Veränderungen und ödematöse Bereiche signalhyperintens dargestellt (Abb. 4.7).

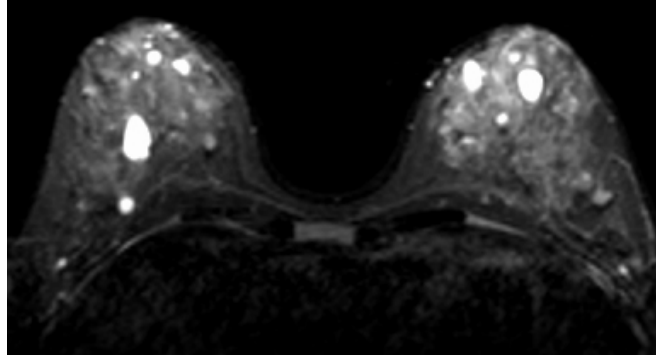


Abb. 4.7: STIR-Sequenz mit Darstellung multipler Zysten im Drüsenparenchym beidseits bei einer Patientin mit zystischer Mastopathie.

4.2.4.2 Dynamische T1-gewichtete 3D-Flash-Sequenz

Gegenüber Spinecho- und Turbospinecho-Sequenzen, die Repetitionszeiten im Sekundenbereich erfordern, gelingt mit dem von uns angewandten Schnellbildverfahren, das auf dem Prinzip der Kleinwinkelanregung beruht, die mehrfache Bildakquisition in genügend kurzer Zeit, um das Kontrastmittelanflutungsverhalten ausreichend zeitaufgelöst darzustellen. Dabei geschieht die Datenakquisition räumlich lückenlos und trotz der gewählten dünnen Schichtdicke (4mm) mit einem akzeptablen Signal-zu-Rausch-Verhältnis.

Die dynamische Bildgebung fand mittels einer etablierten Standardtechnik aus einer T1-gewichteten 3D-FLASH (fast-low-angle-shot-Sequenz), entsprechend einer T1-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenz statt. Die Sequenzparameter betragen: TR = 12ms, TE = 5ms, Flipwinkel 25 Grad, axiale Schichtorientierung, Matrix 256 x 256 Pixel, Field of View 350mm, effektive Schichtdicke 4 mm. Um die gesamte Brust mit axialen Schichten zu erfassen, wurden ca. 32 Schichten auf dem Lokalizier positioniert. Die Phasenkodierrichtung wurde rechts/links gewählt, um zu vermeiden, dass Pulsationartefakte von Herz und großen thorakalen Gefäßen das Brustgewebe überlagern. Die dynamische Studie bestand aus einer Serie von 6 Datenakquisitionen mit einer Messzeit von jeweils 83 Sekunden und einem Intervall von 110 Sekunden. Der erste Datensatz wurde nativ gewonnen – direkt gefolgt von 5 Akquisitionen nach intravenöser Bolusgabe des paramagnetischen Kontrastmittel Gd-DTPA (Magnevist[®], Schering, Berlin) in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg Körpergewicht mit Nachinjektion von ca. 10 ml NaCl-Lösung (Abb. 4.8).

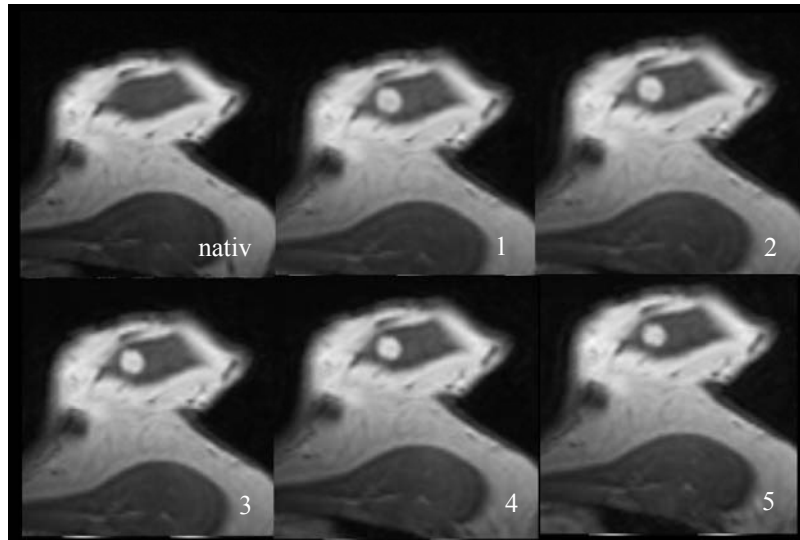


Abb. 4.8: T1-gewichtete axiale Schicht zum Zeitpunkt 0 (nativ), sowie zu den Zeitpunkten 1 bis 5 nach Kontrastmittelgabe. Histologie: Duktales Carcinoma in situ.

In der nativen T1-gewichteten Sequenz stellen sich Kutis, Mamille, die fibrösen Bänder (Cooper-Ligamente) und das übrige Bindegewebe signalhypointens dar. Demgegenüber kommt der mehr oder weniger ausgeprägte Mammafettkörper signalreich zur Darstellung. Fokale Läsionen, die isoliert im Fettgewebe liegen erscheinen hypointens, während im Parenchym liegende Herdbefunde meist signalisointens und damit in der Nativsequenz nicht abgrenzbar sind. In den post-Kontrast-Sequenzen zeigt sich die Kontrastmittelaufnahme signalhyperintens. Um die Kontrastmittelaufnahme ohne Überlagerung durch das signalreiche Fettgewebe darzustellen, wurden Subtraktionsbilder berechnet, indem die Nativsequenz von den Bilddaten des dritten Zeitpunktes nach KM-Gabe in allen axialen Schichten subtrahiert wurde (Abb. 4.9).

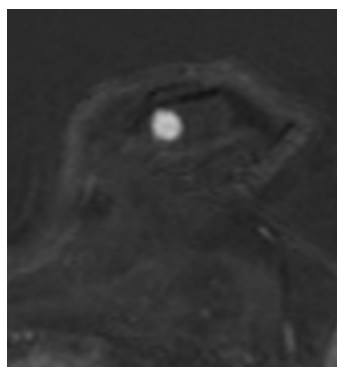


Abb. 4.9: Subtraktionsbild derselben Patientin aus den Bilddaten des dritten Zeitpunktes nach KM-Gabe minus Nativbild.

4.3 Auswertekriterien der MR-Mammographie

Im Allgemeinen werden in der MR-Mammographie Herde anhand ihrer Morphologie und KM-Aufnahme einer Dignitätsbeurteilung zugeführt. Die Anfertigung von Subtraktionsbildern aus den T1-Nativaufnahmen und den zugehörigen kontrastverstärkten Bildern erleichtert die Suche nach verdächtigen Herdbefunden im Drüsenparenchym und dem umgebenden Fettgewebe. Hat man auf den Subtraktionsbildern einen durch seine KM-Aufnahme verdächtig erscheinenden Herdbefund detektiert, so konzentriert man sich bei seiner genaueren Betrachtung auf zwei wesentliche Merkmale:

- die Morphologie der Läsion
- die Kontrasmitteldynamik.

Im Zuge der Standardisierung der Bildanalyse wurden verschiedene Klassifikationen geschaffen, die entweder die Morphologie eines Herdbefundes, seine Kontrastmitteldynamik oder beide Merkmale berücksichtigen. Zwei dieser Einteilungen sollen in diesem Abschnitt näher beschrieben werden. Sie wurden im Rahmen dieser Arbeit zur standardisierten Herdcharakterisierung verwendet.

4.3.1 Signalintensitätsverlauf

In der MR-Mammographie werden verdächtige Herdbefunde nach Gabe von i.v.-Kontrastmittel (zumeist Gadolinium-DTPA) demaskiert. Die pathophysiologischen Grundlagen, die für die KM-Anreicherung in der Läsion verantwortlich sind, sind noch nicht vollständig geklärt. Invasive Mammakarzinome sind durch einen frühen und starken Anstieg der Signalintensität in der dynamischen MR-Untersuchung erkennbar. Viele invasive Mammakarzinome zeigen zudem ein wash-out Phänomen in der postinitialen Phase, vermutlich aufgrund von arteriovenösen Shuntformationen und der beschleunigten Extravasation des Kontrastmittels. „Wash-out“ bedeutet, dass die Signalintensität nach dem schnellen Erreichen eines Peaks rasch wieder abnimmt.

Kuhl et al. korrelierten in einer 1999 veröffentlichten Studie unterschiedliche Formen von Signalintensitätsverläufen mit den histologischen Befunden der zugehörigen Herde und die Gruppe kam dabei zu interessanten Ergebnissen (31). Es entwickelte sich die Erkenntnis, dass

bestimmte Kurvenverläufe durchaus die Dignitätsbeurteilung erleichtern. Insgesamt wurden in der von Kuhl durchgeführten Studie 266 kontrastaufnehmende Herde untersucht, von denen nach histologischer Abklärung 98 eindeutig maligne und 165 eindeutig benigne waren. Die Signalintensitätskurven teilten die Autoren in drei verschiedene Typen ein (s. Abb. 4.10).

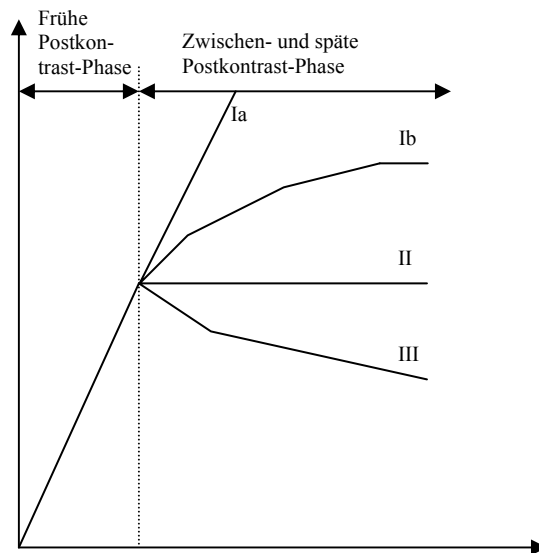


Abb. 4.10. : Einteilung der verschiedenen Signalintensitätsverläufe nach Kuhl

Typ I stellt eine linear (Ia) oder asymptotisch verlaufende (Ib) Funktion dar, bei der die Signalintensität über den gesamten Untersuchungsverlauf zunimmt. Typ II beschreibt einen initialen starken Signalanstieg und den anschließenden Übergang in eine postinitiale Plateauphase. Typ III zeigt einen Wash-out-Verlauf, bei dem es nach dem Erreichen eines Maximums wieder zur Abnahme der Signalintensität kommt.

Ein verdächtiger Herdbefund wird bei dem Verfahren nach Kuhl durch manuelles Einzeichnen einer Region of Interest (ROI) selektiert. Anschließend erfolgt die Berechnung eines Kurvenverlaufs, der im Mittel die ausgewählten Pixel repräsentiert. Bei einer Gegenüberstellung der histologischen Befunde mit den verschiedenen Kurventypen (Abb. 4.11) zeigt sich eine deutliche Häufung des Typs I bei den benignen und des Typs III bei den malignen Herdbefunden.

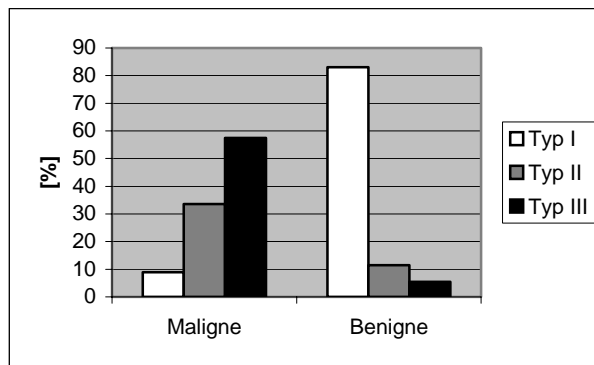


Abb. 4.11: Häufigkeiten der verschiedenen Kurvenverläufe bei benignen und malignen Läsionen in der Studie von Kuhl.

Die Ergebnisse machen deutlich, dass sich die Kurvenverläufe von gutartigen und bösartigen Läsionen unterscheiden und daher als eine Hilfe für ihre Differentialdiagnose verwendet werden können. Bei malignen Herden überwiegen Plateau- und Wash-out-Kurven, demgegenüber zeigen benigne Läsionen eher ansteigende Kontrastverläufe.

Die Wahrscheinlichkeiten für ein Mammakarzinom beträgt in dieser Studie bei Vorliegen einer Kurve vom Typ III 87%, bei einer Typ I-Kurve jedoch nur 6%. Gegenüber früheren Ansätzen, bei denen lediglich die initiale Anflutungsgeschwindigkeit gemessen wurde, stellt diese Einteilung einen erheblichen Fortschritt dar.

4.3.2 Kombiniertes Ansatz aus Morphologie und Signalintensitätsverlauf

Eine weitere Möglichkeit der Klassifikation von MR-mammographischen Herden ergibt sich aus einer kombinierten Betrachtung von Morphologie und Signalintensitätsverlauf. Fischer unterteilte die Morphologie einer Läsion in Form, Begrenzung und Anreicherungsmuster (7). Jedem dieser drei Kriterien wird nach den hier aufgeführten Tabellen ein Punktwert zugeteilt (Tab. 4.1 a-d).

Form der KM-Anreicherung	Punktwert
rund	0
oval	0
polygonal	0
linear	0
dendritisch	1
sternförmig	1

Tab. 4.1a: Einteilung der **Form** nach Fischer. Jedem Formtyp wird der entsprechende Punktwert zugeteilt.

Begrenzung	Punktwert
scharf	0
unscharf	1

Tab. 4.1b: Einteilung der **Randbegrenzung** mit den zugehörigen Punktwerten.

KM-Muster	Punktwert
homogen	0
inhomogen	1
septiert	0
randständig	2

Tab. 4.1c: Punktwerte in Bezug auf die Form das KM-Anreicherungsmuster.

Über die morphologischen Kriterien hinaus klassifizierte Fischer bereits 1993 verschiedene Signalintensitätsverläufe von dynamischen MR-Untersuchungen (11), dabei wurde bei der Signalintensität zwischen einem initialen Signalanstieg (1.-3. Minute post injectionem) und einem postinitialen Signalverlauf (3. – 8. Minute p.i.) unterschieden.

Der initiale Signalanstieg wurde in unserer Studie nach folgender Formel berechnet:

$$(SI_{2. \text{ Messung post KM}} - SI_{\text{nativ}}) / SI_{\text{nativ}} \times 100 [\%]$$

Zudem wurde der relative postinitiale Signalverlauf berechnet:

$$(SI_{5. \text{ Messung post KM}} - SI_{\text{MAX 1.-3.min}}) / SI_{\text{Max 1.-3.min}} \times 100 [\%]$$

Dabei wurden Score-Punkte nach dem in der Tabelle dargestellten Schema vergeben (Tab. 4.1.e).

Initiales Signalenhancement (1. – 3. Min. p.i.)		
Anstieg	0 bis 50%	0 Punkte
Anstieg	50 bis 100%	1 Punkt
Anstieg	> 100%	2 Punkte
Postinitiales Signalverhalten (3. – 8. Min. p.i.)		
Anstieg	>10%	0 Punkte
Anstieg/Abfall	±10%	1 Punkt
Abfall	<10%	2 Punkte

Tab. 4.1e: Die KM-Dynamik wird nach dem hier gezeigten Schema eingeteilt. Dabei berücksichtigt der Score sowohl das initiale Signalenhancement als auch den postinitialen Signalverlauf.

Die Summe der Punktwerte der Tabellen 4.1a – 4.1e ergibt den Gesamtscore, der einen Herd klassifiziert. Je höher der Punktwert ist, desto eher sprechen Morphologie und KM-Dynamik der vorliegenden Läsion für einen malignen Befund. Diese Einteilung ist in der Literatur auch unter dem Namen „Göttinger-Score“ bekannt.

0	1	2	3	4	5	6	7	8
Benigne		unklar				maligne		

Abb. 4.12: Auswertescore nach Fischer (Göttinger-Score): Die Summe der Punktwerte aus den Abbildungen 4.1a – 4.1d ist ein Maß für die Malignitätswahrscheinlichkeit.

Prinzipiell orientiert sich die morphologische Einteilung an allgemein bekannten Malignitätskriterien der Pathologie, die über die Art der Randbegrenzung auf die Invasivität schließen. Somit ergibt sich nach Fischer für einen unscharf begrenzten Herd mit sternförmigen Ausläufern eher ein Malignitätsverdacht als bei einem glatt abgegrenzten rundlichen Herd. Besonders anschaulich wird der Zusammenhang zwischen pathologischem Befund und MR-Morphologie an dem Beispiel der randständigen KM-Aufnahme. Expansiv wachsende maligne Tumoren, zeigen im Randbereich häufig vitale Tumorzellen und eine hohe Perfusionsrate. Das wird durch die starke Randbetonung der KM-Aufnahme deutlich. Zentral nekrotische bzw. fibrosierte Tumoranteile nehmen hingegen kein oder nur geringe Mengen Kontrastmittel auf. Dieses Phänomen wird im anglo-amerikanischen Raum auch als „rim sign“ bezeichnet.

In der vorliegenden Arbeit verwendeten wir die Klassifikation der KM-Dynamik nach Kuhl, sowie den Göttinger-Score als Basis für die Beschreibung und Klassifikation der einzelnen MR-mammographischen Herdbefunde.

4.4 Spezielle Auswertetechnik mittels Neuronaler Netze

4.4.1 Grundgedanke künstlicher Neuronaler Netze

Der ursprüngliche Gedanke bei der Entwicklung künstlicher Neuronaler Netze war die Nachahmung des biologischen Nervensystems. Aspekte der Informationsverarbeitung beim Menschen, wie z.B. Adaptivität, Fehlertoleranz und Lernfähigkeit, können in das technische System der Neuronalen Netze übernommen werden.

4.4.2. Das biologische Modell in der Neuroinformatik

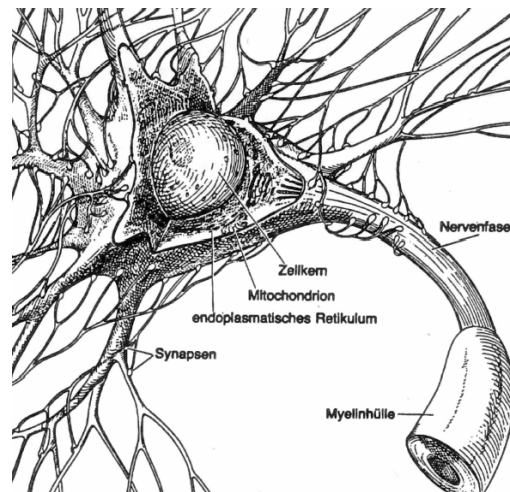


Abb. 4.13: Zeichnung einer Nervenzelle mit Dendriten und Axon. In der Zelle werden ankommende Signale verarbeitet und über das Axon weitergeleitet.

Die Neuronen zeichnen sich durch die Merkmale Erregbarkeit und Leitfähigkeit aus. Ein Neuron kann eintreffende Signale empfangen, verarbeiten und ein eigenes Signal erzeugen. Dabei besitzt es weite, baumartige Verzweigungen, die sogenannten Dendriten, und einen langen Fortsatz, das Axon. Sowohl an den Dendriten als auch am Zellkörper des Neurons enden die Axone anderer Neuronen mit synaptischen Endknöpfchen. Über diese werden dem einzelnen Neuron Eingangssignale zugeleitet. Die Kontaktstelle des Axon zum nachgeschalteten nächsten Neuron oder eines seiner Dendriten nennt man Synapse, eine biochemischen Verbindungsstelle. Diese Verbindung kann gut oder weniger gut sein, beides ist für das Funktionieren von Nervensystemen entscheidend, und dementsprechend wird das von einem anderen Neuron kommende Signal mit einer bestimmten Stärke über die Synapse übertragen.

Mathematisch lässt sich das eingehende Inputsignal durch eine Zahl beschreiben, im einfachsten Fall 1 oder 0, entsprechend Signal vorhanden oder nicht vorhanden. Die Stärke der synaptischen Übertragung kann durch eine Zahl zwischen -1 und 1 symbolisiert werden, mit der der Input multipliziert wird. Der Input wird also durch die Synapsenverbindungsstärke gewichtet, weshalb man vom Synapsengewicht spricht. Ist das Synapsengewicht gleich 1 , wird der Input vollständig übertragen und das Neuron wird aktiviert; bei Werten zwischen 0 und 1 wird er entsprechend abgeschwächt. Ein Synapsengewicht von 0 bedeutet keinen Effekt des Inputs und ein negatives Synapsengewicht entspricht einer Hemmung. Die einlaufenden, gewichteten Aktionspotentiale führen beim Neuron zu einer mehr oder weniger starken Erregung. Überschreitet die Erregung einen bestimmten Wert, dann sendet das Neuron seinerseits ein Aktionspotential aus. Mathematisch gesprochen bildet das Neuron die Summe der gewichteten Eingangssignale und vergleicht diese Summe mit einem Schwellwert. Ist der gewichtete Input größer als der Schwellwert, feuert das Neuron, ist er kleiner, geschieht nichts. Dies ist ein Beispiel für eine sogenannte „Aktivierungsfunktion“, die den Zusammenhang zwischen der Erregung eines Neurons und seinem Output beschreibt. Durch die Inputstärken, die Synapsengewichte und die Aktivierungsfunktion lässt sich die Funktion eines Neurons beschreiben. Diese Merkmale charakterisieren auch die in der Neuroinformatik verwendeten Zellen eines künstlichen neuronalen Netzes. Entsprechend dem biologischen Vorbild bestehen sie aus den drei Komponenten

- gerichtete, gewichtete Eingabeleitungen (entsprechen den Dendriten)
- Berechnungskörper (entspricht dem Soma)
- Ausgabelitung (entspricht dem Axon)

In der Abbildung 4.14 ist die Struktur eines abstrakten Neurons zu sehen. Die Eingangssignale x_i werden über Inputverbindungen gewichtet und innerhalb des Berechnungskörper addiert. Das Resultat entspricht dem Argument der Aktivierungsfunktion f_j und wird über die Ausgabelitung weitergegeben. Solche abstrakten Einzelneuronen können auf vielfältige Weise zu künstlichen neuronalen Netzwerken mit unterschiedlichen Eigenschaften verknüpft werden.

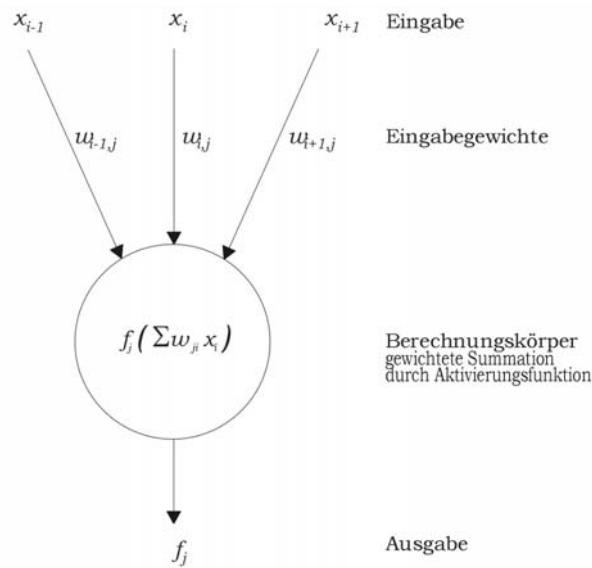


Abb. 4.14: Abstraktes Neuron mit Eingangssignalen x_i , Berechnungskörper und Ausgabeleitung (Aktivierungsfunktion f_j)

4.4.3 Vektorquantisierung (VQ)

Der vorliegenden Arbeit liegt als Teilaspekt die Frage zugrunde, inwieweit in den erzeugten Signalintensitätszeitverläufen innerhalb einer KM-aufnehmenden Läsion einzelne Bereiche mit ähnlichem Kontrastmittelverhalten gegeneinander abgrenzbar sind. Zu diesem Zweck wurde ein neuronales Netzwerk angewendet, das aus der Menge aller Bildpunktzeitreihen eine kleine Menge prototypischer Signalverläufe erzeugen konnte, die alle Bildpunktzeitreihen geeignet repräsentieren.

Dies erfolgt gemäß einer Strategie „unüberwachten“ Lernens, bei dem eine explorative Analyse der Eingabedaten im Sinne einer Datenpartitionierung durchgeführt wird, d. h. als Unterteilung in Gruppen ähnlicher Eingabedaten (sogenannte „Cluster“).

Die Menge der Bildpunktzeitreihen umfasste je nach Läsionsgröße etwa zwischen 15 und 1500 Bildpunkte, die auf 4 Prototypen, die sogenannten Codebuchvektoren abgebildet wurden. Jedes Element x_i^p der Menge aller Bildpunktzeitreihen bestand aus einem Vektor der Dimension 6 (Nativsignalwert und 5 Signalwerte im Zeitverlauf nach Kontrastmittelgabe). Somit hatte unser künstliches neuronales Netzwerk 6 Inputneuronen und 4 Outputneuronen. Dabei entsprechen die sogenannten „Codebuchvektoren“ den Synapsengewichten an einem Outputneuron.

Das Problem, einen Datensatz $X = \{\mathbf{x}_i \in \mathfrak{R}^n \mid i \in \{1, \dots, D\}\}$ durch eine Menge C von Codebuchvektoren \mathbf{w}_j mit $C = \{\mathbf{w}_j \in \mathfrak{R}^n \mid j \in \{1, \dots, N\}\}$ zu charakterisieren, wird als das Problem der Vektorquantisierung bezeichnet.

Hierbei soll das Codebuch C die Wahrscheinlichkeitsdichte

$$f : \mathfrak{R}^n \rightarrow [0,1], \mathbf{x} \rightarrow f(\mathbf{x})$$

des Datensatzes X geeignet repräsentieren, wobei die Anzahl n der Codebuchvektoren wesentlich kleiner als die Anzahl der Datenpunkte D sein soll.

Bei der Vektorquantisierung wird zwischen dem sogenannten „hard clustering“, wobei jeder Datenpunkt \mathbf{x} genau einem Codebuchvektor zugeordnet wird, und dem „soft clustering“ unterschieden, bei dem ein Datenpunkt \mathbf{x} durch mehrere Codebuchvektoren \mathbf{w}_j repräsentiert wird.

Der Prozeß der VQ läßt sich allgemein als iterativer Lernvorgang charakterisieren. Zunächst wird die Anzahl N der Codebuchvektoren \mathbf{w}_j festgelegt und diese initialisiert. Im Verlauf der Vektorquantisierung wird dem Netzwerk jeweils zufällig ein Datenpunkt \mathbf{x} präsentiert und alle Codebuchvektoren nach der allgemeinen, sequentiellen VQ-Lernregel

$$\mathbf{w}_j(t+1) = \mathbf{w}_j(t) + \varepsilon(t) \psi(t, \mathbf{x}, C) (\mathbf{x}(t) - \mathbf{w}_j(t)) \quad (4.1)$$

aktualisiert. t indiziert hierbei den aktuellen Lernschritt, ε steht für einen frei wählbaren Lernparameter und ψ bezeichnet die sogenannte Kooperationsfunktion.

Eine einfache Methode für das hard clustering bietet beispielsweise das VQ-Verfahren von Y. Linde, A. Buzo und R. Gray. Hierbei wählt ψ in jedem Lernschritt genau einen zu aktualisierenden Codebuchvektor \mathbf{w}_i gemäß

$$\psi(t, \mathbf{x}, C) = \delta_{i(\mathbf{x}), j} \quad (4.2)$$

aus, wobei $i(\mathbf{x})$ durch den minimalen Abstand

$$\|\hat{x} - \hat{w}_i\| = \min_j \|\hat{x} - \hat{w}_j\|$$

definiert wird. Da jeweils nur genau ein Codebuchvektor an jedem Lernschritt teilnimmt, spricht man auch von einer „winner-takes-all“-Lernregel. Diese zerlegt den Merkmalsraum in Polyeder, die jeweils genau einem Codebuchvektor zugeordnet sind (Abbildung 4.15).

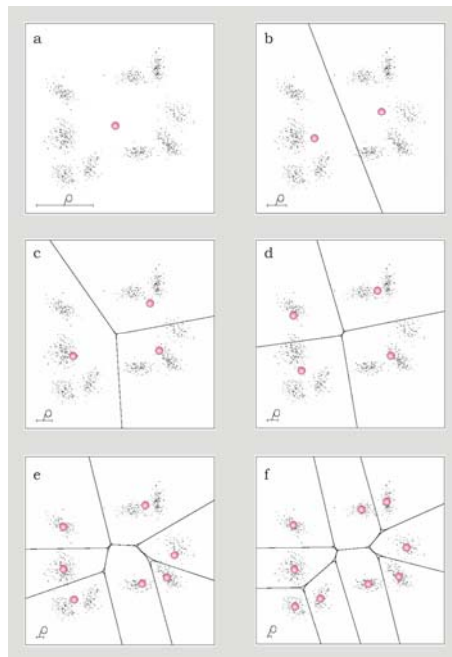


Abb. 4.15: Beispiel für eine minimal free energy Vektorquantisierung. Zunächst liegen alle Codebuchvektoren im Schwerpunkt der gesamten Datenverteilung. Mit abnehmendem ρ bewegen sie sich in die lokalen Schwerpunkte der Datenverteilung und unterteilen den Datensatz so in immer feinere Klassen.

4.4.4 Minimal free energy Vektorquantisierung

Die minimal free energy VQ benutzt als Kooperationsfunktion gemäß (50, 51, 5) folgende Berechnungsformel:

$$\psi(\rho(t), \hat{x}(t), C) = a_j(\hat{x}) = \frac{e^{-\frac{E_j(\hat{x}(t))}{2\rho^2(t)}}}{\sum_{i=1}^N e^{-\frac{E_i(\hat{x}(t))}{2\rho^2(t)}}} \quad (4.3)$$

Dabei werden im einfachsten Fall die Kooperationsparameter ρ_j für alle Neuronen gleich gewählt. Die Fehler $E_j(\mathbf{x}(t))$ werden aus dem quadratischen euklidischen Abstand zwischen dem Datenvektor \mathbf{x} und dem Codebuchvektor \mathbf{w}_j als

$$E_j(\mathbf{x}(t)) = \|\mathbf{x}(t) - \mathbf{w}_j(t)\|^2$$

berechnet. Da die Aktivitäten $a_j(\mathbf{x})$ normiert sind, können sie als bedingte Zuordnungswahrscheinlichkeiten $p(j|\mathbf{x})$ des jeweiligen Datenpunktes \mathbf{x} zu den einzelnen Codebuchvektoren \mathbf{w}_j angesehen werden.

Damit läßt sich die sequentielle Lernregel (4.1) umformulieren:

$$\mathbf{w}_j(t+1) = \mathbf{w}_j(t) + \varepsilon(t) a_j(\mathbf{x}(t)) (\mathbf{x}(t) - \mathbf{w}_j(t)) + R(\rho) \quad (4.4)$$

$R(\rho)$ ist ein Rauschterm, der später erläutert wird.

Definiert man weiter den Erwartungswert $\langle f \rangle_x$ einer Zufallsgröße f

$$\langle f \rangle_x := \int f(\mathbf{x}) p(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \quad (4.5)$$

mit der Wahrscheinlichkeitsdichte $p(\mathbf{x})$ und die klassenlokalen Erwartungswerte $\langle f \rangle_j$ zu

$$\langle f \rangle_j := \int f(\mathbf{x}) p(\mathbf{x}|j) d\mathbf{x} \quad (4.6)$$

dann können diese mit Hilfe des Satzes von Bayes

$$p(\mathbf{x}|j) = \frac{p(\mathbf{x}) p(j|\mathbf{x})}{p(j)} \quad (4.7)$$

zu

$$\langle f \rangle_j = \int f(\mathbf{x}) \frac{p(\mathbf{x}) p(j|\mathbf{x})}{p(j)} d\mathbf{x} = \frac{\langle a_j(\mathbf{x}) f \rangle_x}{\langle a_j(\mathbf{x}) \rangle_x} \quad (4.8)$$

berechnet werden. Als mittlere Aktivität $\langle a_j \rangle$, das sogenannte load des Neurons j , ergibt sich

$$p(j) = \int_X p(j \cap \mathbf{x}) d\mathbf{x} = \int_X p(\mathbf{x}) p(j | \mathbf{x}) d\mathbf{x} = \langle a_j(\mathbf{x}) \rangle_X$$

Aus der Stationaritätsbedingung der Lernregel (4.4)

$$\langle a_j(\mathbf{x})(\mathbf{x} - \mathbf{w}_j) \rangle_X \stackrel{!}{=} 0 \quad (4.10)$$

folgt:

$$\mathbf{w}_j = \frac{\langle a_j(\mathbf{x})\mathbf{x} \rangle_X}{\langle a_j(\mathbf{x}) \rangle_X} \quad (4.11)$$

Die schrittweise Durchführung des Verfahrens (4.11) bis zur Stationarität führt zu einer un-scharfen Unterteilung des Datenraums

$$\int_X p(\mathbf{x}) d\mathbf{x} = \sum_j \int_X p(\mathbf{x}) p(j | \mathbf{x}) d\mathbf{x}. \quad (4.12)$$

Dabei repräsentieren die Codebuchvektoren \mathbf{w}_j gemäß (4.8) die klassenlokalen Mittel $\langle \mathbf{x} \rangle_j$ der Datenverteilung.

Der Kooperationsparameter ρ kann analog zu Systemen der statistischen Physik als „Temperatur“ des Systems angesehen werden (51). Diese Temperatur gilt es, während des Lernprozesses iterativ zu verringern, zum Beispiel entsprechend einer exponentiellen Abkühlungsstrategie:

$$\rho(t) = \rho(0) \left(\frac{\rho(t_{\max})}{\rho(0)} \right)^{\frac{t}{t_{\max}}}, t \in [0, t_{\max}] \quad (4.13)$$

Man kann den Parameter ρ als „Auflösung“ betrachten, mit dem das neuronale Netz die Datenverteilung X sieht. Er wird während der Iteration nach Gleichung (4.4) schrittweise logarithmisch verringert. In X werden dadurch immer feinere Strukturen gesehen, bis für $\rho \rightarrow 0$ die maximale „Sehschärfe“ erreicht wird. Während das Codebuch bei abnehmendem ρ umstrukturiert wird, ereignen sich Phasenübergänge, durch die nahe beieinanderliegende Codebuchvektoren in Ballungsgebieten, sogenannten „Clustern“, getrennt werden. Daher wird die Vektorquantisierung mit Hilfe der Minimal-free-energy-VQ auch als Clustering-Verfahren

bezeichnet. Die Abbildung 4.15 zeigt den Vorgang der Vektorquantisierung am Beispiel einer Datenverteilung, die aus mehreren Gaußhaufen besteht.

Einige Codebuchvektoren haben zwischen den Phasenübergängen exakt den gleichen Wert, was als Entartung bezeichnet wird. Das ist aber nicht erwünscht, weil die betreffenden Codebuchvektoren dann in jedem Lernschritt exakt gleich verändert würden und ein Phasenübergang dadurch nicht zustande käme. Um die Übereinstimmung zu verhindern, wurde der in Gleichung (4.4) eingeführte Rauschterm $R(\rho)$ benutzt. Er kann etwa als eine normalverteilte Zufallszahl gewertet werden, deren Streuung proportional zu ρ ist. Die Proportionalitätskonstante liegt im Bereich 10^{-3} bis 10^{-2} .

Aus der Beziehung in (4.11) ergibt sich das Verfahren der minimal free energy VQ: Die Werte der Codebuchvektoren \hat{w}_j^{U} , d.h. die Gewichte zwischen Input- und Outputneuronen, errechnen sich aus den Aktivitäten $a_j(\hat{x})$. Die Gewichtsberechnung wird solange iterativ fortgesetzt, bis für die \hat{w}_j^{U} Konvergenz erreicht ist. Dieses Verfahren wurde in der vorliegenden Arbeit verwendet.

4.4.5 Einsatz der Vektorquantisierung zur Analyse der MR-Dynamik

4.4.5.1 Benutzeroberfläche

Sämtliche verwendete Bilddaten sind im elektronischen Archiv des Instituts für klinische Radiologie im DICOM-Format gespeichert. In einem ersten Schritt wurden die einzelnen Datensätze der zu untersuchenden MR-Mammographien über das Institutsnetzwerk auf die lokale Festplatte eines Linux-PC übertragen.

Um die einzelnen Schritte der nachfolgenden Datenauswertung zu vereinfachen, wurde vor Beginn der Studie eine spezifische Benutzeroberfläche gestaltet, mit deren Hilfe die einzelnen Rechenschritte durchgeführt werden konnten. Neben der Möglichkeit die Daten entsprechend unserer Vorgaben auszuwerten, bietet die anwenderfreundliche Oberfläche die Option der vereinfachten Erstellung von Unterverzeichnissen, in denen die einzelnen Zwischenschritte festgehalten werden. Auch das nachträgliche Zugreifen auf Konfigurationsdateien, die die einzelnen Auswerteparameter beinhalten, ist mit dieser Oberfläche möglich. Am Ende jeder Auswertung erfolgte die automatische Erstellung einer Textdatei, auch Postscript-Datei genannt, die die Ergebnisse der Auswertung zusammenfasste.

Die nachfolgende Legende listet die einzelnen Bedienschritte auf, die in den nachfolgenden Abschnitten genauer erläutert werden.

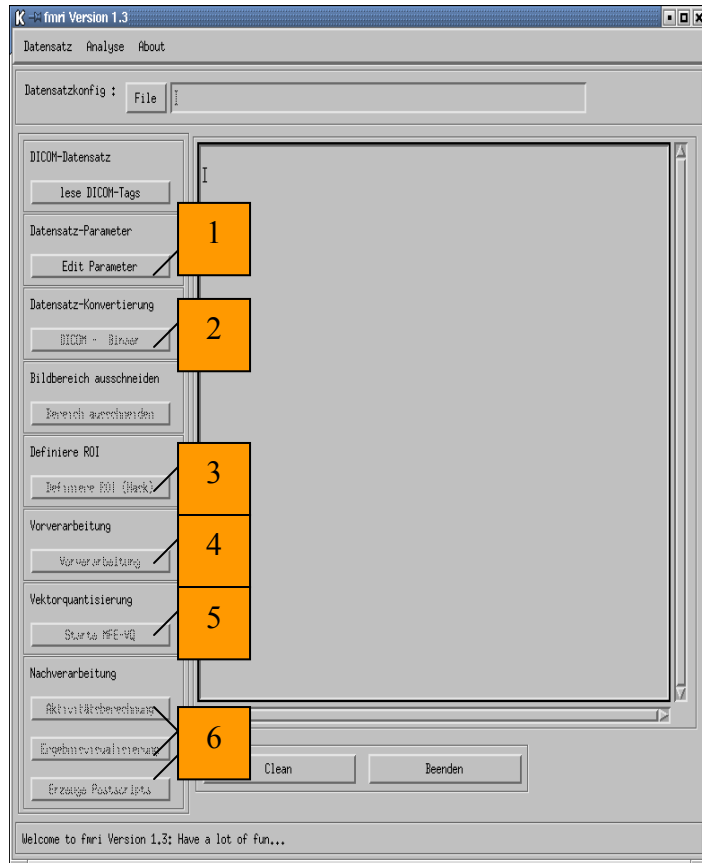


Abb. 4.16: Benutzeroberfläche zur vereinfachten Auswertung von MR-Mammographien mittels Clusteranalyse. Die wichtigen Funktionen (s. Nummerierung im Bild) werden im Text erläutert.

1. **Datenkonvertierung (DICOM → Binary):** Umwandeln der ausgelesenen DICOM-Bilddatensätze in ein für die weitere Verarbeitung erforderliches Binärdatenformat.
2. **Konfigurationsdatei:** Oberfläche zur Eingabe der Parameter für die einzelnen Rechenschritte.
3. **ROI-Definition:** Funktion zur Auswahl des Bildbereichs in dem später die Vektorquantisierung angewendet wird.
4. **Vorverarbeitung:** Vorbereitung der ausgewählten Pixel zur Vektorquantisierung.
5. **Vektorquantisierung:** Durchführung der minimal free energy Vektorquantisierung.
6. **Nachverarbeitung:** Generierung von Signalintensitätskurven und Clusterzuordnungskarten, sowie Postscript-Erstellung zur Ergebnisvisualisierung

4.4.5.2 Datenkonvertierung

Zunächst war eine Aufbereitung der im DICOM-Format vorliegenden Bilddaten der Kontrastmitteldynamiksequenz nötig. DICOM ist ein unter den einzelnen Herstellern radiologischer Systeme kompatibles Format, das zur Langzeitarchivierung von Bilddaten geeignet ist und breite Anwendung findet. Nach Konvertierung der DICOM-Daten und Speicherung als IDL-kompatible Binärdaten, erfolgten die weiteren Rechenschritte. IDL ist eine Entwicklungsoberfläche der Firma Research Systems, Inc. Boulder, Colorado, auf dessen Basis unser Bildanalyseprogramm erstellt wurde (34, 35).

4.4.5.3 Konfigurationsdatei

Die Konfigurationsdatei beinhaltet alle für die Auswertung benötigten Parameter, die für jede MR-Untersuchung neu angepasst werden mussten. Zu Beginn der Analyse wurde angegeben, auf welchen Schichten sich der zu untersuchende Herd befindet. Darüberhinaus kann man verschiedene Parameter einstellen, die die Vektorquantisierung selbst betreffen. In unserem Fall wurde stets mit vier Codebuchvektoren gearbeitet.

4.4.5.4 ROI-Definition und Region Growing

Alle in die Studie eingeschlossenen Herdbefunde mit Kontrastmittelaufnahme wurden einer erweiterten Bildanalyse mittels Vektorquantisierung zugeführt. Dazu musste in einem ersten Schritt der umschriebene Herd zunächst aus der Gesamtzahl der Pixel ausgewählt werden.

In einem automatisierten Rechengang wurden zunächst diejenigen Pixel der kontrastverstärkten T1-Sequenz markiert, die im Vergleich zur Nativ-Untersuchung einen initialen Signalanstieg von mindestens 50% aufwiesen. „Initial“ bedeutet, dass der Signalanstieg innerhalb der ersten beiden kontrastverstärkten Sequenzen erreicht sein musste. Dieses Vorgehen orientiert sich an den Veröffentlichungen von Fischer und Kuhl, die den Signalintensitätsverlauf in „initial“ und „postinitial“ einteilten (s. Abschnitt 4.3). Gleichzeitig sorgt dieser Ansatz dafür, dass Herde mit einem initialen Signalanstieg unter 50% aus dem untersuchten Kollektiv entfernt wurden.

Das resultierende Bild zeigte den KM-aufnehmenden Herd. Darüber hinaus wurden auch Punkte außerhalb des Mamma-Gewebes markiert, die zum Beispiel durch minimale Signalschwankungen in der Luft entstanden (Abbildung 4.17).

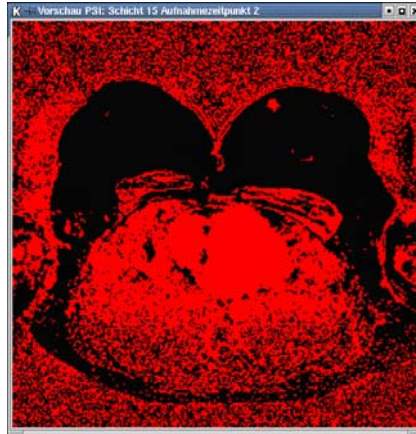


Abb. 4.17: Halbautomatische Herdsegmentierung aller Pixel mit einem initialen Signalanstieg $>50\%$.

Daher erfolgte in einem weiteren Schritt die endgültige Selektion des zu untersuchenden Herdes mittels automatischem Region Growing. Bei diesem Verfahren wurde ein Voxel innerhalb des Herdes interaktiv markiert. Ein nachgeschalteter Rechenschritt selektierte daraufhin alle mit dem ausgewählten Voxel verbundenen markierten Voxel. In seiner Gesamtheit repräsentierte das gewählte Areal zusammenhängende Gewebeanteile mit einem Signalanstieg $>50\%$. Die übrigen, nicht mit dem Herdbefund verknüpften Bildpunkte, wurden aus der ROI entfernt (Abb. 4.18).



Abb. 4.18: Selektionierung aller mit dem zu untersuchenden Herd zusammenhängenden Pixel.

Die Besonderheit der hier verwendeten halbautomatischen Segmentierung besteht in seiner 3D-Funktion. Auch anliegende Punkte benachbarter Schichten wurden in die Selektion eingeschlossen. Somit wurde die Dreidimensionalität der Raumforderung berücksichtigt. Die Grenzen des Verfahrens wurden deutlich, sobald der Herdbefund über eine „Pixelbrücke“ mit den unerwünschten Bildpunkten verbunden war. In so einem Fall war weiterhin ein manuelles Zuschneiden der ROI erforderlich. Besonders häufig war dies bei begleitenden disseminierten Veränderungen wie Mastopathien der Fall.

4.4.5.5 Vektorquantisierung (Clustering)

Auf die Zeitreihen der mittels Region-Growing ausgewählten Voxel wurde das künstliche neuronale Netz zur Mustererkennung angewendet. Auf eine Normierung der Signalintensitätskurven wurde verzichtet, um die in der Signalamplitude enthaltene Information in die Auswertung einzubeziehen (59). Im Gegensatz zum Vorgehen in früheren Arbeiten unserer Bildverarbeitungsgruppe wurde die Vektorquantisierung nicht nur für die Voxel jeweils einer einzelnen Schicht durchgeführt, sondern die ausgewählten Zeitreihen aller relevanten Schichten gleichzeitig als Eingabedaten der Vektorquantisierung zugeführt. Für die Datenanalyse wurde eine Implementierung der minimal free energy Vektorquantisierung in der Programmiersprache C verwendet (5). Zu konzeptionellen Grundlagen und Details der verwendeten Datenanalysemethoden sei auf (59) verwiesen.

4.4.5.6 Codebuchvektoren und Cluster-Zuordnungskarten

Das Ergebnis der Vektorquantisierung sind 4 sogenannte „Codebuchvektoren“ und ihre zugehörigen „Cluster-Zuordnungskarten“, die die Läsion in allen betroffenen Schichten repräsentieren. Das Programm ordnet die einzelnen SI-Zeitreihen aller Voxel nach dem Verfahren der minimalen Distanz einer Menge von prototypischen Signalverläufen, den Codebuchvektoren, zu (Abb. 4.19). Cluster-Zuordnungskarte: Die den jeweiligen Codebuchvektoren zugeordneten Voxel werden den zugehörigen morphologischen Schichten überlagert (Abb. 4.20).

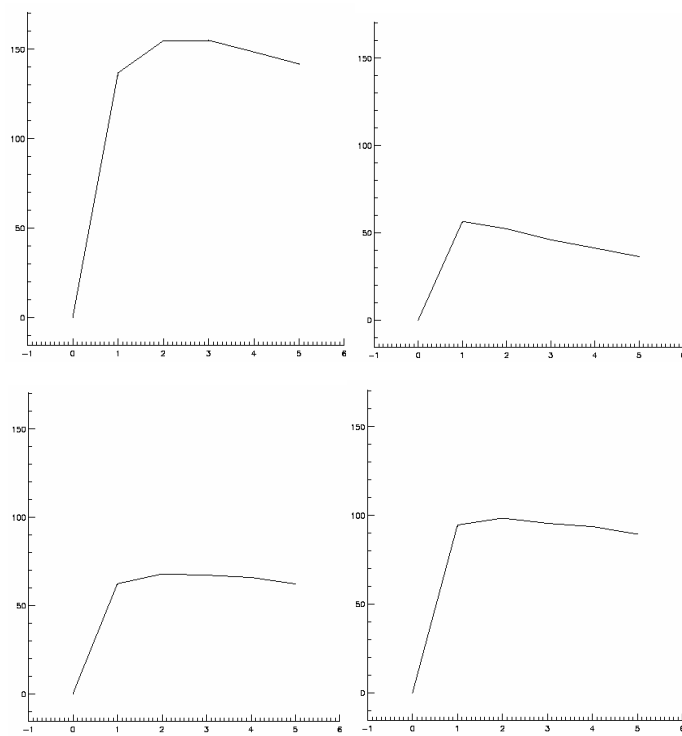


Abb. 4.19: Darstellung der 4 prototypischen Codebuchvektoren (Beispiel Herd #34, duktales Karzinom).

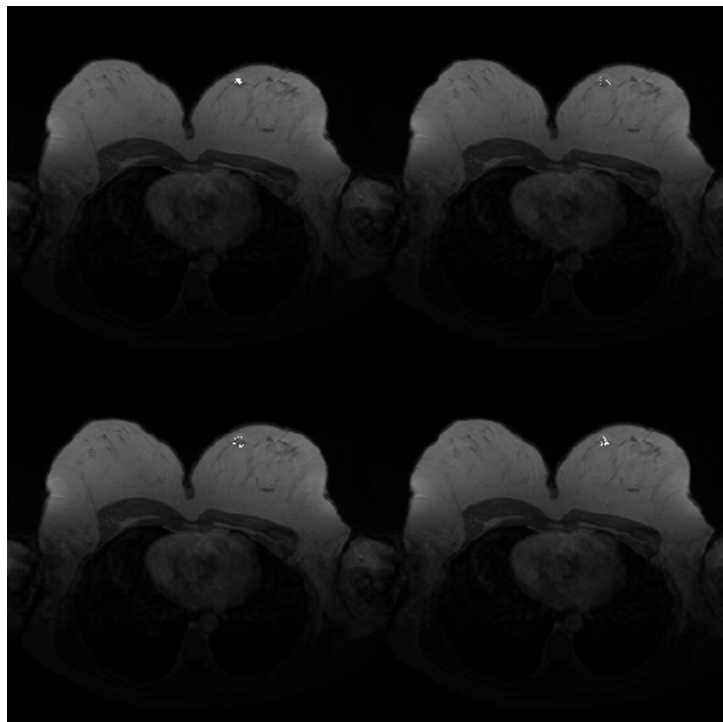


Abb. 4.20: Darstellung der 4 Cluster-Zuordnungskarten (Beispiel Herd #34., duktales Karzinom)

4.4.5.7 Postscript-Erstellung

Die Ergebnisse der Vektorquantisierung der einzelnen Herdbefunde werden in Postscriptdateien archiviert. Dies ermöglicht bei der späteren Auswertung einen raschen Zugriff auf die gewonnenen Daten.

4.4.5.8 Quantitative Auswertung

Anhand der Codebuchvektoren und Cluster-Zuordnungskarten wurden quantitative Auswertungen vorgenommen. Die Größe der Läsion wurde als Gesamtzahl ihrer überschwelligen Voxel angegeben. Zudem wurde ggf. die Ausdehnung über mehrere Schichten angezeigt. Für alle Codebuchvektoren wurde der relative, initiale Signalanstieg, sowie der postinitiale Signalverlauf berechnet. Diese Ergebnisse wurden mit der konventionellen Auswertung verglichen. Hierbei wurde der gemittelte relative Signalintensitätsverlauf über der Gesamtläsion (Abb. 4.21) sowie über den Einzelschichten dargestellt und auch hier der initiale Signalanstieg sowie der postinitiale Signalverlauf berechnet.

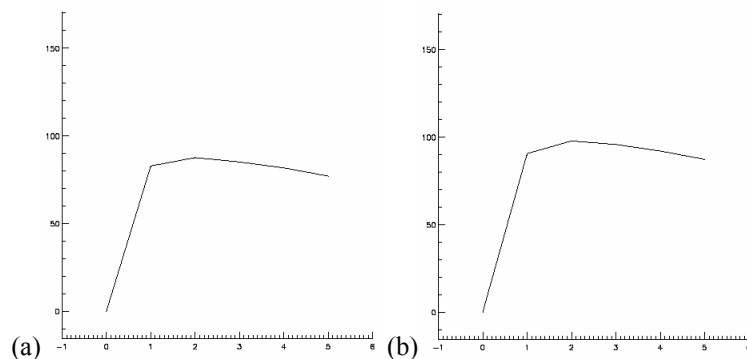


Abb. 4.21: Konventionelle Auswertung mit mittlerer, relativer Signalintensitätskurve über der Gesamtläsion (a) und innerhalb der Schicht mit der größten Ausdehnung (b) (Beispiel Herd #34, duktales Karzinom).

Eine Klassifizierung der Herde wurde sowohl anhand der konventionellen Auswertung, als auch anhand der Codebuchvektoren vorgenommen, wobei eine Einteilung der Kurvenform nach Kuhl sowie eine Berechnung des Auswertungsscores nach Fischer erfolgte.

5 Studienpopulation

5.1 Patientenauswahl

Die Patientinnen wurden aus dem Brust-Zentrum der Universitäts-Frauenklinik der LMU München (Vaillant-Einheit) zur MRT-Untersuchung überwiesen. 92 Patientinnen aus dem Untersuchungszeitraum zwischen 1997 und 2003 wurden in die Studie eingeschlossen. In diesem Zeitraum führte das Zentrum etwa 30000 Mammographien durch. Es handelte sich bei den untersuchten Patientinnen demnach um ein stark selektiertes Patientengut, dessen Einschlusskriterien im Folgenden aufgelistet sind.

Anhand der routinemäßig durchgeführten körperlichen Untersuchung, Mammographie und Ultraschall-Untersuchung wurde bei den betroffenen Patientinnen ein Herdbefund festgestellt, dessen Dignität nicht eindeutig beurteilt werden konnte und als BIRADS-Klasse 3 eingestuft wurde. Zusätzlich wies jede unserer Patientinnen mindestens eines der folgenden, die Diagnose erschwerenden, Merkmale auf:

- Nicht tastbarer Herdbefund
- Vor-Operation (benigne oder maligne Histologie) mit zum Teil deutlicher Narbenbildung
- Schwierige Lokalisation des Herdbefundes (z.B. brustwandnah).
- Dichtes Mammagewebe konstitutionell oder bei begleitender Mastopathie.

Aus einem oder mehreren der hier genannten Gründe wurde bei 399 Patientinnen eine MR-Mammographie durchgeführt. Die MR-Untersuchung sollte den Herd näher untersuchen und zu der Entscheidung beitragen, ob eine histologische Abklärung mittels Stanzbiopsie erforderlich ist. Die Patientinnen dieser Studie sind durch dieses Vorgehen streng ausgewählt und es konnte eine große Sammlung von unklaren Befunden zusammengestellt werden.

Dieser Effekt war durchaus erwünscht, denn wir wollten eine Aussage darüber erreichen, ob der Einsatz der konventionellen MR-Mammographie einerseits, bzw. die Kombination mit einem Clustering-Verfahren andererseits, bei diesen schwierigen Entscheidungen eine diagnostische Hilfestellung leisten kann. Darüber hinaus sollte geklärt werden, ob die Klassifikation nach Kuhl oder diejenige nach dem Göttinger-Score eine bessere Differenzierung der

Herde in diesem schwierigen Patientengut erreichen kann. Nicht alle der gewonnenen MR-Datensätze waren für die Auswertung mittels Vektorquantisierung geeignet. Die im nachfolgenden Text erläuterte Vorgehensweise führte zu einer weiteren Selektion der Datensätze.

Kontrastverhalten der Herdbefunde:

Bei der klinischen Befundung der MR-Mammographien erfolgte eine Beurteilung der Herdbefunde anhand ihrer KM-Aufnahme. Dabei reichte die Einteilung von „keinerlei KM-Enhancement“ des zu untersuchenden Herdbefundes, über „flaues, zeitlich verzögertes KM-Enhancement“, bis hin zu „deutlichem, raschem KM-Enhancement“. Viele der mammographisch dargestellten Herdbefunde zeigten kernspintomographisch keine oder lediglich eine flauere KM-Aufnahme. Diese konnten in Zusammenschau mit der Mammographie überwiegend als wahrscheinlich benigne eingestuft werden, was sich in nachfolgenden Verlaufskontrollen oder Biopsien bestätigte. Diese Herde wurden nicht in die Cluster-Analyse einbezogen. Für uns von großem Interesse waren vor allem jene Herde, die eine deutliche, rasche KM-Aufnahme zeigten. Diese Patientinnen wurden in die Studie eingeschlossen.

Technisch korrekte Durchführung:

Darüber hinaus war Voraussetzung, dass die MR-Untersuchung technisch einwandfrei durchgeführt wurde. „Technisch einwandfrei“ bezieht sich in diesem Fall vor allem auf die zeitlich genau abgestimmte KM-Injektion, eine Bildakquisition ohne Bewegungsartefakte und die Konformität mit den in Abschnitt 4.2.4 aufgeführten Untersuchungsparametern. Zwischen Nativ- und KM-Serien erfolgte in unserer Studie kein erneutes Tuning, sodass Störungen bei der Transmitter- und Receiverabstimmung, die zu deutlichen Signalschwankungen führen können, ausgeschlossen wurden.

Histologische Abklärung:

Gemäß dem Studienprotokoll wurde gefordert, dass von den ausgewerteten Herden eine histologische Abklärung vorliegen musste. Dies war Voraussetzung für eine valide Bestimmung von Sensitivität und Spezifität der evaluierten Methoden. Von dieser Vorgabe abgewichen werden konnte nur, wenn aus dem engmaschig kontrollierten und dokumentierten Verlauf der Krankheitsgeschichte der letzten 18 Monate eine zuverlässige Aussage über die Dignität hervorging und kein Verdacht für ein eventuelles malignes Geschehen ersichtlich war. In solchen Fällen, bei denen sich die Patientinnen regelmäßig und komplikationsfrei zur Nachuntersuchung vorstellten, konnten wir davon ausgehen, dass sich hinter einer solchen Läsion mit sehr

großer Wahrscheinlichkeit kein Karzinom verbarg. Eine histologische Abklärung wäre in diesem Zusammenhang nicht sinnvoll gewesen.

5.3 Statistische Methoden

Die Auswertung der MRT-Untersuchungen wurde jeweils von zwei erfahrenen Radiologen durchgeführt. Unstimmigkeiten bezüglich der visuellen Beurteilung wurden mittels Konsensbildung und Zuhilfenahme eines dritten Entscheiders beigelegt. Die Befunde der bildgebenden Untersuchungen wurden mit den histopathologischen Befunden bzw. mit den Resultaten der Verlaufskontrollen korreliert. Sowohl für die konventionelle Auswertung als auch für die Auswertung mittels Vektorquantisierung wurden Zahlenwerte über die Anteile richtig positiver (RP), richtig negativer (RN) oder falsch positiver (FP) und falsch negativer (FN) Untersuchungsergebnisse bezogen auf Malignität gewonnen. Ebenso wurden Sensitivität (Se), Spezifität (Sp) und Genauigkeit (Ge) ermittelt.

Die Sensitivität errechnet sich nach der Formel:

$$Se = RP / (RP + FN)$$

Die Spezifität errechnet sich nach der Formel:

$$Sp = RN / (RN + FP)$$

Die Genauigkeit errechnet sich nach der Formel:

$$Ge = (RP + RN) / \text{Anzahl aller untersuchten Herde}$$

6 Ergebnisse

Alle Herdbefunde mit einem initialen Signalanstieg von $\geq 50\%$ nach KM-Gabe wurden in die vergleichende Analyse zwischen konventioneller Auswertung und Auswertung mittels Vektorquantisierung eingeschlossen. Dementsprechend wurden 92 Herde untersucht. Diese teilten sich in 51 maligne und 41 benigne Herdbefunde auf.

6.1 Demographische und histologische Übersicht

Das Durchschnittsalter in unserem Kollektiv betrug zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt 52,7 Jahre (Median 52,0 Jahre). Die histologischen Befunde zeigten, dass ein breites Spektrum an histologischen Diagnosen den KM-aufnehmenden Läsionen unserer Studie zugrunde lag. Ziel war es, in erster Linie benigne von malignen Läsionen besser zu unterscheiden und nicht die einzelnen histologischen Gruppierungen voneinander zu differenzieren. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen setzten sich wie folgt zusammen (Tab. 6.1).

Maligne Histologie		Benigne Histologie	
Duktales Karzinom	20	Mastopathie	12
DCIS	12	Fibroadenom	7
Lobuläres Karzinom	11	Narbe	3
Adeno Ca	3	Papillom / Papillomatose	2
Szirrhöses Karzinom	2	Benigner Lymphknoten	1
Medulläres Karzinom	1	Mastitis	1
Papilläres Karzinom	1	Granulom	1
Haemangioperizytom	1	Nekrose	1
Summe	51	Summe	28

Tab. 6.1: Übersicht der histologischen Befunde.

Berücksichtigt man auch weitere 13 Läsionen, die nach einer klinischen Verlaufsbeobachtung von mindestens 18 Monaten keinen Anhalt für Malignität zeigten, entstand ein weitgehend ausgewogenes Verhältnis von gutartigen zu bösartigen Diagnosen, entsprechend 51 malignen und 41 benignen Herdbefunden.

Darüber hinaus wurde die Größe der einzelnen Läsionen erfasst. Anhand von Mammographie und Ultraschall ergab sich insgesamt eine mittlere Herdgröße von 1,4 cm. Der Durchschnittswert der Herdgröße bei der mammographischen Untersuchung (Tab. 6.2) macht deutlich, dass überwiegend kleine Herde in unserem Patientenkollektiv vorlagen. Unter den histologisch abgeklärten malignen Befunden (n = 51) waren 75% (n = 38) T1-Tumoren und 14% (n = 7) in situ-Karzinome.

	Herdgröße in Mammographie (cm)		pTNM (n)	
	Mittelwert ± SD	Median		
Benigne	1,2 ± 0,7	1,0	-	
Maligne	1,5 ± 1,2	1,1	Tis	7
			T1a	2
			T1b	18
			T1c	18
			T2	3
			T3	2
			T4	1

Tab. 6.2: Durchschnittliche Herdgröße in der konventionellen Mammographie und pTNM-Klassifikation der malignen Läsionen.

6.2 Auswertung der Signalintensitätsverläufe

Zunächst wurden die einzelnen Herdbefunde in allen Schichten segmentiert und eine den gesamten Herd umfassende Region of Interest (ROI) definiert. Im konventionellen Auswerteverfahren wurde der Signalintensitätsverlauf über der gesamten ROI, sowie über der Schicht mit der größten Ausdehnung des Herdes berechnet. Im Clusteringverfahren wurden aus allen Voxeln der Gesamt-ROI vier prototypische Signalintensitätsverläufe erzeugt.

Sowohl die konventionellen Signalintensitätsverläufe, als auch die Kurven der vier Codebuchvektoren wurden gemäß der Methode nach Kuhl klassifiziert. Repräsentativ für das Clusteringverfahren wurde die Signalintensitätskurve mit der höchsten Klasse für die Berechnung von Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit ausgewählt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6.3 a und b dargestellt. Dabei wurde die Entscheidungsschwelle für Malignität bei Klasse II (Tab.6.1a) bzw. bei Klasse III (Tab.6.1b) angenommen.

Malignität ab Kuhl Klasse II	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit
Konventionelle Auswertung:			
- Gesamt-ROI	70,5%	78,0%	73,9%
- Mittlere Schicht	70,5%	68,3%	70,0%
Clusteranalyse	82,3%	68,3%	76,1%

Tab. 6.3a: Vergleich der Signalintensitätskurven nach konventioneller Auswertung und Auswertung mittels Clusteranalyse bei der Entscheidungsschwelle für Malignität ab Klasse II.

Malignität ab Kuhl Klasse III	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit
Konventionelle Auswertung:			
- Gesamt ROI	19,6%	97,5%	54,3%
- Mittlere Schicht	21,6%	95,1%	54,3%
Clusteranalyse	62,7%	82,9%	71,7%

Tab. 6.3b: Vergleich der Signalintensitätskurven nach konventioneller Auswertung und Auswertung mittels Clusteranalyse bei der Entscheidungsschwelle für Malignität ab Klasse III.

In der klinischen Routine wird häufig die ROI in der zentralen Schicht des Herdbefundes eingezeichnet. Deshalb wurde auch die Aussagekraft der konventionellen Auswertung im Bereich der mittleren Schicht des Herdbefundes untersucht und sowohl mit der konventionellen Auswertung der Gesamt-ROI, wie auch der Clusteranalyse verglichen. Dabei erbrachte die Analyse der zentralen Schicht (Genauigkeit 70,0%) keinen Vorteil im Vergleich zur Analyse der Gesamt-ROI (Genauigkeit 73,9%).

Die höchste Genauigkeit (76,1%) wurde unter Verwendung der Clusteranalyse bei einer Entscheidungsschwelle für Malignität ab Klasse II erreicht. Die Sensitivität steigt bei beiden Entscheidungsschwellen durch das Clusteringverfahren im Vergleich zur konventionellen Auswertemethode deutlich an. Die Spezifität fällt jedoch im Vergleich zur konventionellen Auswertung etwas ab. Bei einer Entscheidungsschwelle für Malignität ab Klasse III war der Gewinn an Sensitivität und Genauigkeit durch die Clusteranalyse im Vergleich zur konventionellen Auswertung besonders deutlich.

6.2.1 Beispiele

6.2.1.1 Falsch positive Befunde

Verwendet man die Klassifikation nach Kuhl als Grundlage und legt die Entscheidungsschwelle für Malignität ab Klasse II fest, so wurde in 13 Fällen ein Herdbefund mit benigner Histologie durch die Vektorquantisierung als maligne (Klasse III), bzw. eher maligne, (Klasse II) eingestuft (s. Tabelle 6.1). Auch in der konventionellen Auswertung wurde in 9 dieser Fälle der entsprechende Herd als falsch positiv eingestuft. In der Mehrzahl der Fälle lag den falsch positiven Herdbefunden eine Mastopathie zugrunde.

Herd ID	Konventionelle Auswertung Gesamte ROI	Vektorquantisierung Gesamte ROI	Histologie
25	II	III	Mastopathie
26	Ib	II	Mastopathie
27	II	III	Mastopathie
28	Ib	II	Mastopathie
29	II	III	Chron. Mastitis
30	Ib	II	Narbe
31	II	III	Mastopathie
33	Ib	II	Narbennekrose
45	II	II	Mastopathie
46	III	III	Papillom
60	III	III	Mastopathie
62	II	II	Mastopathie
85	II	II	Mastopathie

Tab. 6.4: Falsch positive Herde, klassifiziert nach Kuhl

Beispiel 1

Ein repräsentatives Beispiel ist die Läsion #27. Die Patientin war zum Untersuchungszeitpunkt 49 Jahre alt. In der Mammographie war ein unklarer Herdbefund unten innen in der linken Mamma aufgefallen. Zur weiteren Abklärung wurde eine MR-Mammographie durchgeführt, in der sich der Herdbefund als sternförmige Läsion mit unscharfer Randbegrenzung und homogener KM-Aufnahme darstellte (Abb. 6.1).

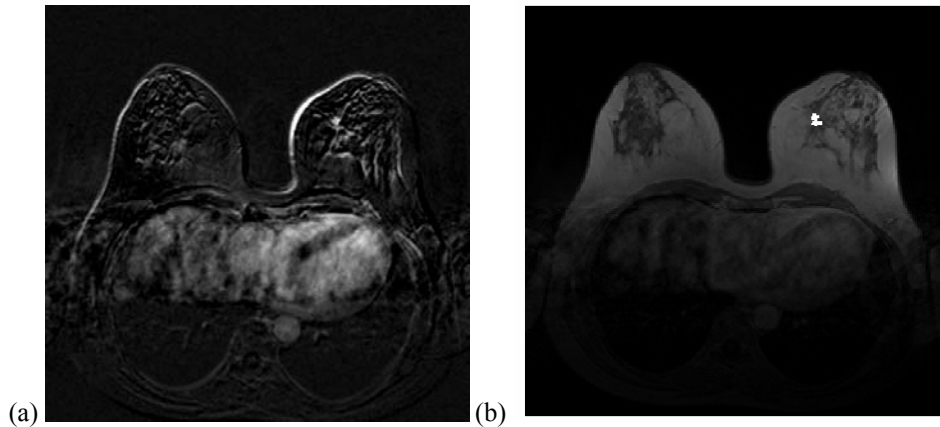


Abb. 6.1: Die Subtraktion zeigt einen sternförmigen Rundherd links unten innen (a). Das rechte Bild zeigt die Markierung nach halbautomatischer ROI-Definition mit Region Growing (b).

Im Anschluss an die halbautomatische ROI-Definition erfolgte zunächst die Darstellung des Signalintensitätsverlaufs über die gesamte ROI (Abb 6.2). Hier ergibt sich ein Verlauf vom Typ Ib nach Kuhl.

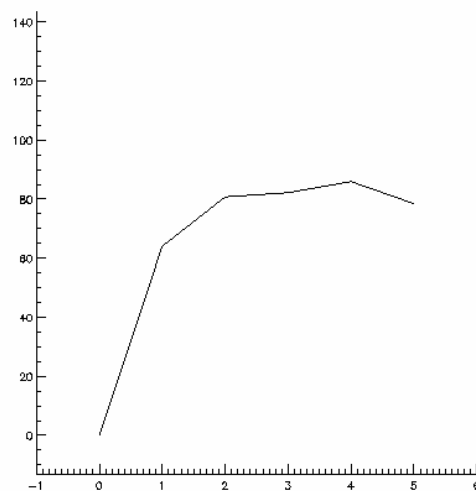


Abb. 6.2: Signalintensitätsverlauf vom Typ II nach Kuhl im Bereich der gesamten ROI.

Das Ergebnis der Vektorquantisierung mit Zuordnung der einzelnen Bildpunkte zu den vier Codebuchvektoren zeigen die Abbildungen 6.3 (Clusterzuordnungskarte) und Abbildung. 6.4 (Signalintensitätsverläufe).

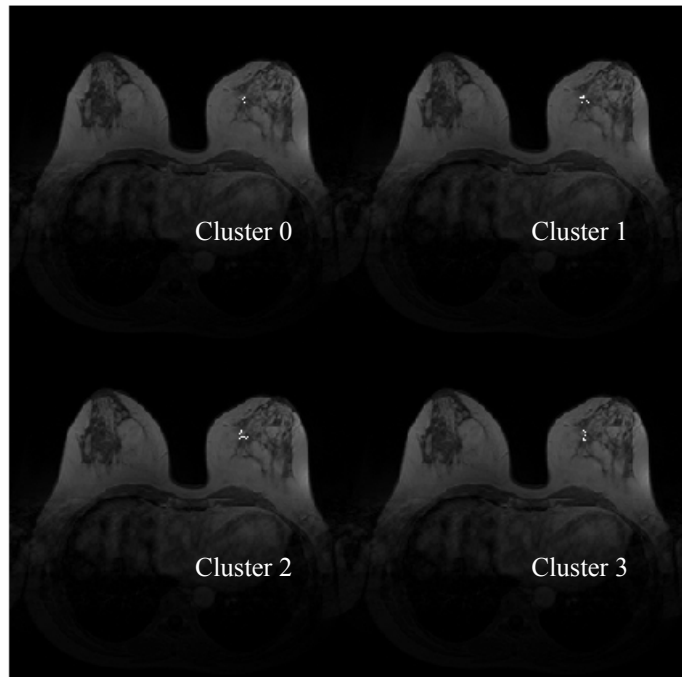


Abb. 6.3: Darstellung der Clusterzuordnungskarte. Aufteilung der Bildpunkte in vier Cluster.

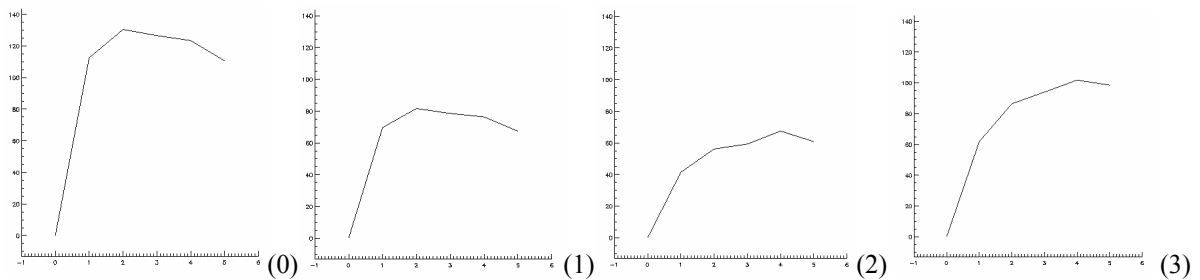


Abb. 6.4: Signalintensitätsverläufe der einzelnen Cluster aus Abb. 6.3.

Im Cluster 0 und im Cluster 1 zeigt sich ein deutlicher initialer Signalanstieg mit nachfolgendem Washout. Somit ergibt sich für diese beiden Cluster die Klasse III. Histologisch fanden sich bei der Patientin geringgradige mastopathische Veränderungen. Bei der mammographischen Verlaufskontrolle nach zwei Jahren war der Herd nicht mehr nachweisbar.

6.2.1.2 Richtig positive Befunde durch die Vektorquantisierung

In 6 Fällen wurden MR-mammographische Läsionen mit maligner Histologie erst durch den Einsatz der Vektorquantisierung als wahrscheinlich maligne (Klasse II oder III) eingestuft (Tab 6.5). Im Rahmen der konventionellen Auswertung wurde bei diesen 6 Beispielen lediglich die Klasse Ib erreicht.

Herd ID	Konventionelle Auswertung Gesamte ROI	Vektorquantisierung Gesamte ROI	Histologie
01	Ib	III	Duktales Ca, pT1c
02	Ib	III	DCIS, pTis
08	Ib	II	DCIS, pTis
15	Ib	III	Drüsig-tubuläres Ca, PT4b
21	Ib	II	Lobuläres Karzinom, pT1c
23	Ib	II	Lobuläres Karzinom, pT1c

Tab. 6.5: Zusätzlich richtig positive Befunde durch die Vektorquantisierung

In 18 Fällen wurde ein maligner Herdbefund durch die Vektorquantisierung in eine höhere Klassifikationsstufe angehoben und so der richtig positive Befund deutlicher herausgearbeitet (Tab 6.6.).

Herd ID	Konventionelle Auswertung Gesamte ROI	Vektorquantisierung Gesamte ROI	Histologie
03	II	III	Duktales Ca, pT1c
04	II	III	Duktales Ca, pT1c
05	II	III	Duktales Ca, pT1b
06	II	III	Szirröhöses Ca, pT1b
07	II	III	duktales Karzinom, pT1b
09	II	III	Tubulo-lobuläres Ca, pT1b
10	II	III	DCIS, pTis
11	II	III	Duktales Ca, pT2
12	II	III	DCIS, pTis
13	II	III	Duktales Ca, pT1c
14	II	III	Duktales Ca, pT2
16	II	III	Duktales Ca, pT1c
17	II	III	Duktales Ca, pT3
18	II	III	Duktales Ca, pT1c
19	II	III	Duktales Ca, pT1b
20	II	III	DCIS, pTis
22	II	III	DCIS, pTis
24	II	III	Duktales Ca, pT1b

Tab. 6.6: Maligne Herdbefunde, die durch Vektorquantisierung in eine höhere Klasse angehoben wurden.

Beispiel 2

Als repräsentatives Beispiel für die Gruppe der malignen Herdbefunde, die entweder durch die Vektorquantisierung als maligne erkannt wurden, oder deren Malignität durch die Vektorquantisierung deutlicher hervorgehoben wurde, wurde die Patientin mit Herd #12 ausgewählt. Bei der 66-jährigen Patientin mit Zustand nach brusterhaltender Therapie rechts bei Mamma-Karzinom vor 10 Jahren, fiel in der Mammographie im Rahmen der Nachsorge eine 1cm große sternförmige Verdichtung links außen zwischen den Quadranten auf. Diese Verdichtung hatte im Verlauf an Dichte zugenommen, Mikrokalk war nicht erkennbar. In der MR-Mammographie zeigte sich in der entsprechenden Lokalisation ein kontrastmittelaufnehmender Herd (Abbildung 6.5).

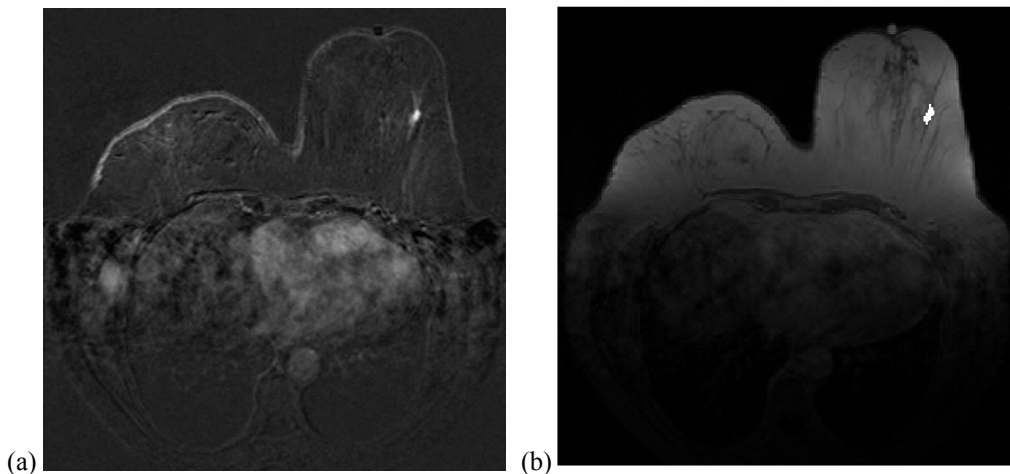


Abb. 6.5: Die Subtraktion zeigt einen KM-aufnehmenden Herd links außen zwischen den Quadranten (a). Das rechte Bild zeigt die Markierung nach halbautomatischer ROI-Definition mit Region Growing (b).

Der Signalverlauf über dem gesamten Herd ergab einen Typ II mit einem initialen Signalanstieg von 89% und einem nachfolgenden Plateau (Abb. 6.6).

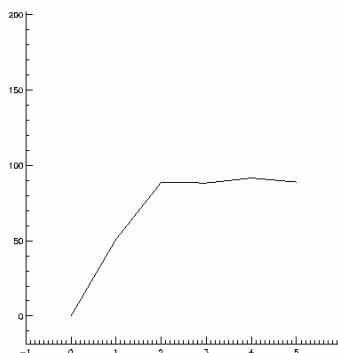


Abb. 6.6: Bei der konventionellen Auswertung des Herdes #12 ergab sich ein Signalverlauf, der nach Kuhl in Klasse II einzustufen ist.

Im Anschluss erfolgte die Vektorquantisierung mit Aufteilung des Herdes in vier Cluster. Abb. 6.7 zeigt die Pixelverteilung der einzelnen Codebuchvektoren.

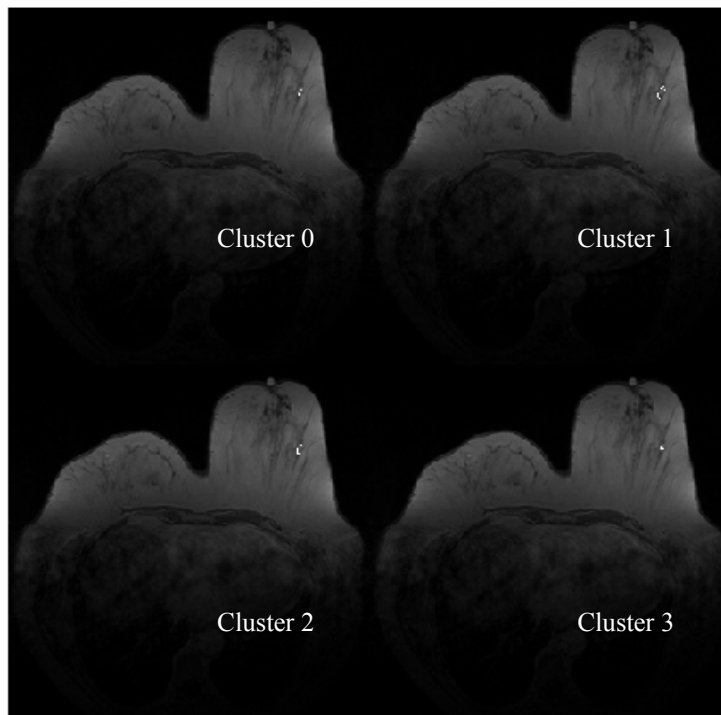


Abb. 6.7: Clusterzuordnungskarte der vier Codebuchvektoren.

Die Signalintensitätsverläufe sind nachfolgend in Abb. 6.8 dargestellt. Für das Cluster 0 ergibt sich ein rascher initialer Signalanstieg mit nachfolgendem Washout, der somit in Klasse III eingeteilt wurde. Die histologische Untersuchung des Herdes ergab ein duktales Carcinoma in situ.

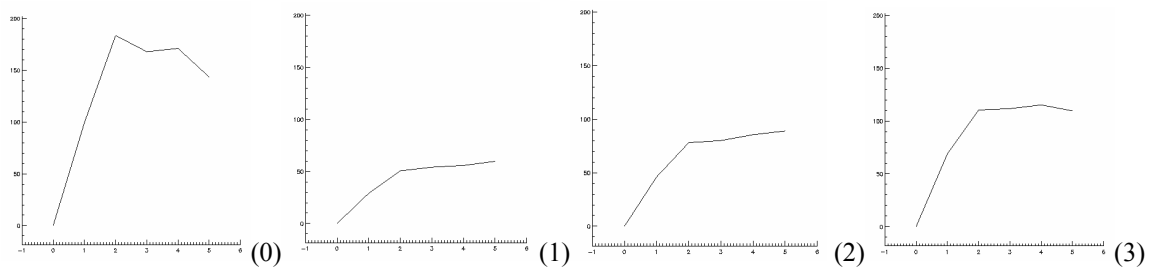


Abb. 6.8: Signalintensitätsverläufe der 4 Cluster mit Washout-Phänomen im Cluster 0.

6.3 Auswertung unter Einbeziehung von Herdmorphologie und Signaldynamik

Ein Vergleich der konventionellen Auswertemethode und der Clusteranalyse unter Einbeziehung morphologischer Kriterien erfolgte nach dem Göttinger Score-System. Die Ergebnisse von Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit in Abhängigkeit von verschiedenen Entscheidungsschwellen für Malignität sind in Tabelle 6.7 a – 6.7 d angegeben.

Malignität ab 3 nach Fischer	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit
Konventionelle Auswertung:			
- Gesamt ROI	78,4%	41,5%	62,0%
- Mittlere Schicht	84,3%	41,5%	65,2%
Clusteranalyse	98,0%	29,3%	67,4%

Tab. 6.7a: Vergleich der konventionellen Auswertung und der Auswertung mittels Clusteranalyse unter Verwendung des Göttinger Scores bei der Entscheidungsschwelle für Malignität ab 3 Punkten.

Malignität ab 4 nach Fischer	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit
Konventionelle Auswertung:			
- Gesamt ROI	60,8%	70,7%	65,2%
- Mittlere Schicht	62,7%	70,7%	66,3%
Clusteranalyse	82,3%	53,7%	69,6%

Tab. 6.7b: Vergleich der konventionellen Auswertung und der Auswertung mittels Clusteranalyse unter Verwendung des Göttinger Scores bei der Entscheidungsschwelle für Malignität ab 4 Punkten.

Malignität ab 5 nach Fischer	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit
Konventionelle Auswertung:			
- Gesamt ROI	41,2%	88,0%	62,0%
- Mittlere Schicht	47,1%	88,0%	65,2%
Clusteranalyse	61,0%	71,0%	65,2%

Tab. 6.7c: Vergleich der konventionellen Auswertung und der Auswertung mittels Clusteranalyse unter Verwendung des Göttinger Scores bei der Entscheidungsschwelle für Malignität ab 5 Punkten.

Malignität ab 6 nach Fischer	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit
Konventionelle Auswertung:			
- Gesamt ROI	19,6%	92,7%	52,2%
- Mittlere Schicht	29,4%	92,7%	57,6%
Clusteranalyse	35,3%	82,9%	56,5%

Tab. 6.2 d: Vergleich der konventionellen Auswertung und der Auswertung mittels Clusteranalyse unter Verwendung des Göttinger-Scores bei der Entscheidungsschwelle für Malignität ab 6 Punkten.

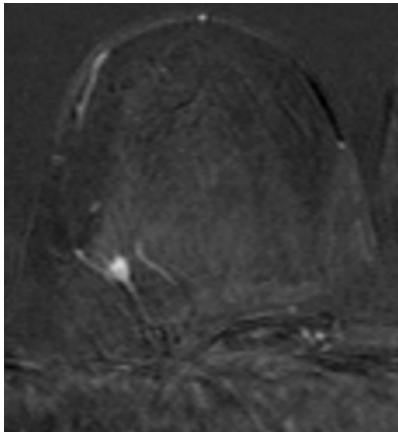
Die höchste Genauigkeit sowohl für die konventionelle Auswertung (Gesamt-ROI 65,2%, bzw. mittlere Schicht 66,3%) als auch für die Clusteranalyse (69,6%) wurde bei einer Entscheidungsschwelle für Malignität ab einem Score von 4 Punkten gefunden. Die Clusteranalyse erbrachte im Vergleich zur konventionellen Auswertung nur geringfügig bessere Ergebnisse. Die Auswertung mit dem Göttinger-Score ergab insgesamt eine geringere Treffsicherheit als die ausschließliche Beurteilung der Signaldynamik nach Kuhl.

6.3.1 Beispiele

Beispiel 3

Bei der Bestimmung des Göttinger-Scores gehen sowohl die Herdmorphologie als auch der Signalintensitätsverlauf in die Berechnung ein. Das folgende Beispiel zeigt die Patientin mit Herd #6, die wegen eines szirrhösen Karzinoms rechts vor sieben Jahren eine brusterhaltende

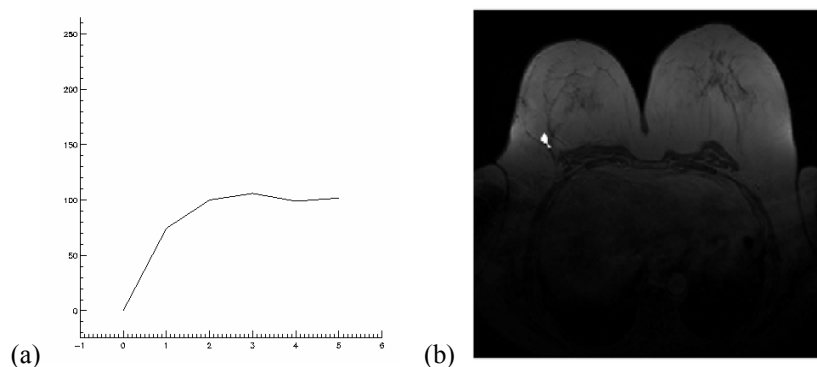
Therapie erhielt. In der Nachsorge fiel eine tastbare, knotige Verdichtung rechts oben außen oberhalb der Narbe auf. In der Mammographie zeigte sich hier eine kleine brustwandnahe Verdichtung. In der MR-Mammographie fand sich ein KM-aufnehmender Herdbefund in entsprechender Lokalisation. Dieser wurde zunächst morphologisch beurteilt (Abbildung 6.9). Hier ergab sich ein ovalärer Herd mit scharfer Randbegrenzung und inhomogener KM-Aufnahme entsprechend einem Göttinger-Score von 1.



	Morphologie	Punktwert
Form	oval	0
Randbegrenzung	scharf	0
Anreicherungsmuster	inhomogen	1
Gesamt		1

Abb. 6.9: Ovaler, scharf begrenzter Herd mit inhomogener KM-Aufnahme. Fischer-Score von 1 in Bezug auf die Morphologie.

Die im Anschluss durchgeführte Berechnung des Signalintensitätsverlaufs über der gesamten ROI ergab bei konventioneller Auswertung 2 weitere Score-Punkte (Abbildung 6.10), wodurch sich ein Gesamt-Score von 3 errechnete. Somit wäre nach dem Göttinger Score der Herd als unklar einzustufen.



Signalintensitätsverlauf	Zahlenwert (%)	Score
Initialer Signalanstieg	100%	1
Postinitialer Signalverlauf	2%	1
Gesamt		2

Abb. 6.10: Bei der konventionellen Auswertung ergab sich ein Punktwert von 2 in Bezug auf den Signalintensitätsverlauf (a). (b) zeigt den selektierten Herd und (c) die Signalverläufe in % mit zugehörigem Score.

Die Ergebnisse der Vektorquantisierung sind in Abbildung 6.11 dargestellt. Bei der Beurteilung des Signalintensitätsverlaufs wurde das Cluster mit der höchsten Gesamtpunktzahl aus initialem Signalanstieg und postinitialem Verlauf gewertet. Der höchste Score errechnete sich für die Cluster 2 (initialer Signalanstieg 99%, Washout) und Cluster 3 (initialer Signalanstieg 146%, Plateauphase), die jeweils einen Punktwert von 3 erreichten. Durch die Vektorquantisierung ergab sich ein Gesamt-Score von 4, der sich einerseits aus der Morphologie (s. Abbildung 6.9), andererseits aus dem Cluster mit dem maximalen Punktwert (Cluster 2 oder 3) in Bezug auf den Signalintensitätsverlauf zusammensetzte (Abbildung 6.12). Die Entscheidung wird in diesem Beispiel durch die Vektorquantisierung um einen Punkt in Richtung „maligne“ verschoben. Entsprechend der Klassifikation des Göttinger Scores, wäre ein Herd mit einem Score von 4 als wahrscheinlich maligne einzustufen. Der Befund der histologischen Untersuchung ergab das Rezidiv eines invasiven duktales Karzinoms (pT1b).

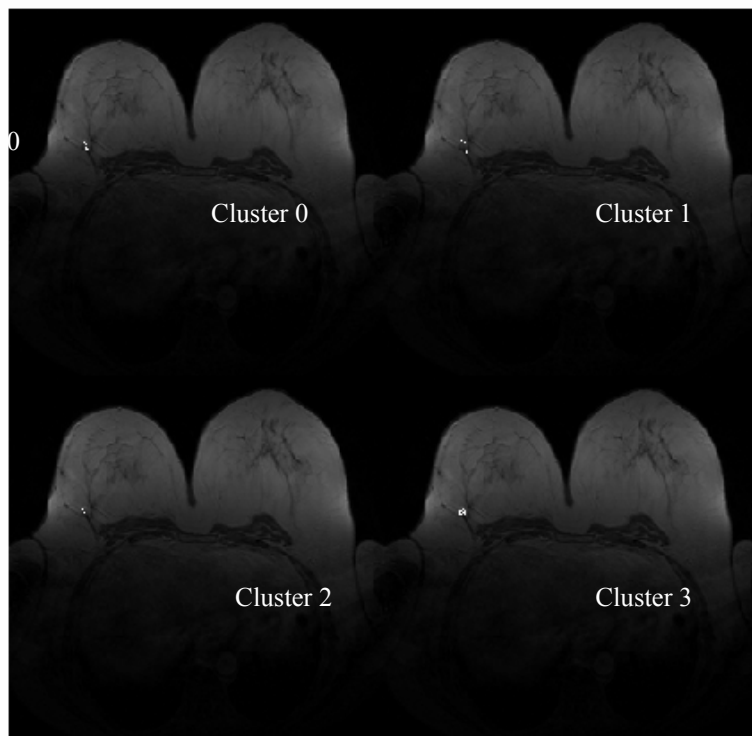
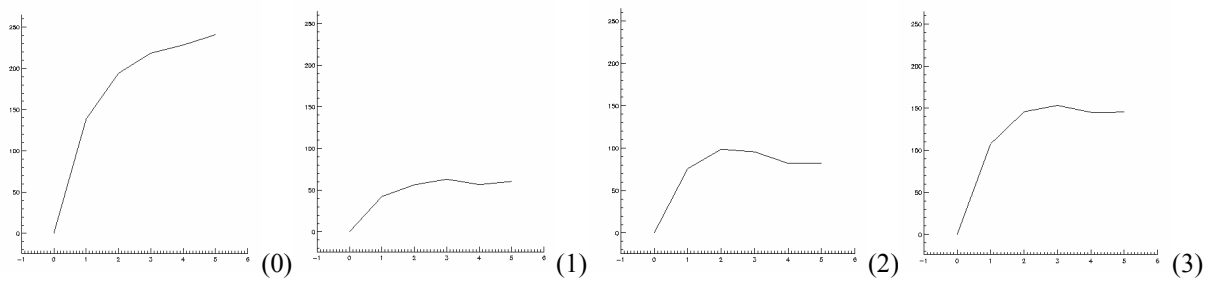


Abb. 6.11: Clusterzuordnungskarte des Herdes #6.

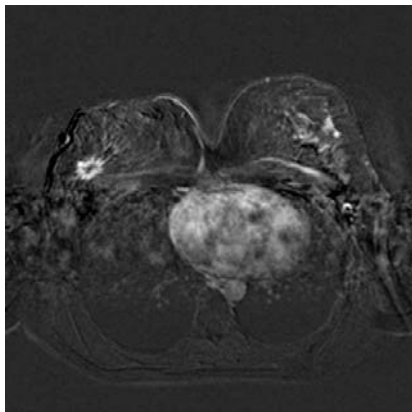


	Cluster 0	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3
Initialer Signalanstieg	194% = 2 Punkte	56% = 1 Punkt	99% = 1 Punkt	146% = 2 Punkte
Postinitialer Signalverlauf	24% = 0 Punkte	7% = 1 Punkt	-17% = 2 Punkte	0% = 1 Punkt
Score	2	2	3	3

Abb. 6.12: Fischer Score der einzelnen Cluster, das Maximum liegt bei 3 Punkten

Beispiel 4

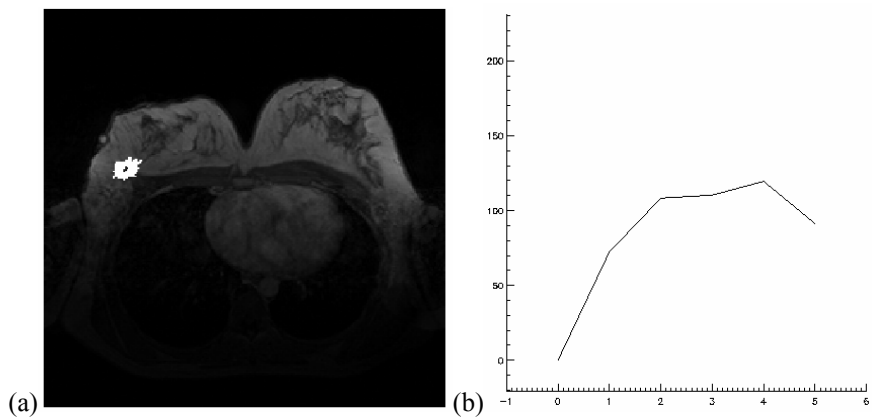
Das nachfolgende Beispiel zeigt eine 47-jährige Patientin (Herd #71), mit Zustand nach brusterhaltender Therapie rechts. In der Mammographie fand sich eine ca. 2 cm große zunehmende Verdichtung im ehemaligen Narbenbereich. Es erfolgte eine MR-Mammographie zur weiteren Abklärung (Abb. 6.13) Die Subtraktion zeigt einen KM-aufnehmenden Herd rechts oben außen. Die Herdmorphologie ergab einen Score von 4 Punkten.



	Morphologie	Punktwert
Form	sternförmig	1
Randbegrenzung	unscharf	1
Anreicherungsmuster	randständig	2
Gesamt		4

Abb. 6.13: Die Subtraktion zeigt einen KM-aufnehmenden Herd rechts oben außen (a). Die Tabelle (b) beschreibt Herdmorphologie und zugehörige Score-Punkte.

Die konventionelle MRT-Auswertung des Signalverlaufs ergab 4 Punkte, die sich aus den Einzelwerten des initialen Signalanstiegs (108%, 2 Punkte) und des postinitialen Signalverlaufs (Washout, 2 Punkte) zusammensetzten (Abb 6.14).



(c)

Signalintensitätsverlauf	Zahlenwert (%)	Score
Initialer Signalanstieg	108	2
Postinitialer Signalverlauf	-16	2
Gesamt		4

Abb. 6.14: Begrenzung des Herdes nach halbautomatischer ROI-Definition (a). Signalintensitätsverlauf der gesamten ROI (b) und zugehörige Punkte (c).

Im Anschluss erfolgte die Vektorquantisierung mit Berechnung der vier Codebuchvektoren. Die resultierende Clusterzuordnungskarte und die vier Signalintensitätsverläufe der Codebuchvektoren sind in Abbildung 6.15 und Abbildung 6.16 dargestellt. Die einzelnen Cluster wurden ebenfalls nach dem Göttinger-Score klassifiziert. Das Cluster mit der höchsten Punktzahl (Cluster 0 oder Cluster 4) wurde in die Auswertung einbezogen, sodass sich für den Signalverlauf ein maximaler Score von 4 Punkten ergab.

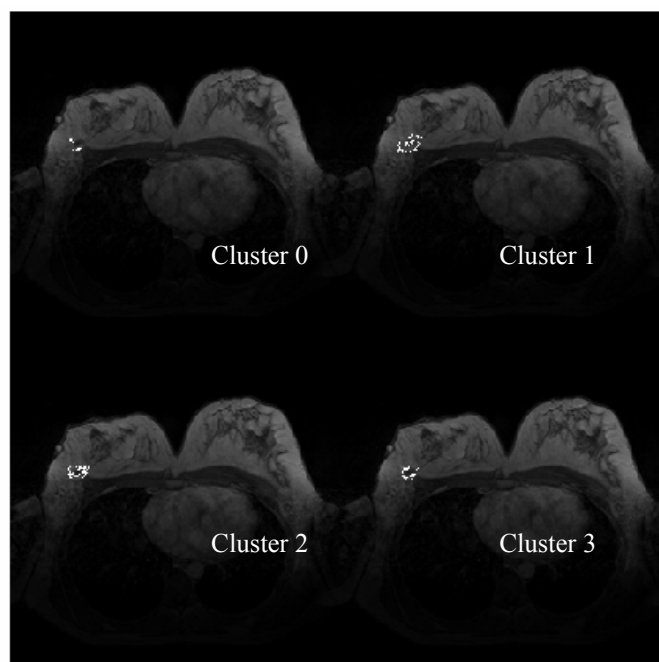
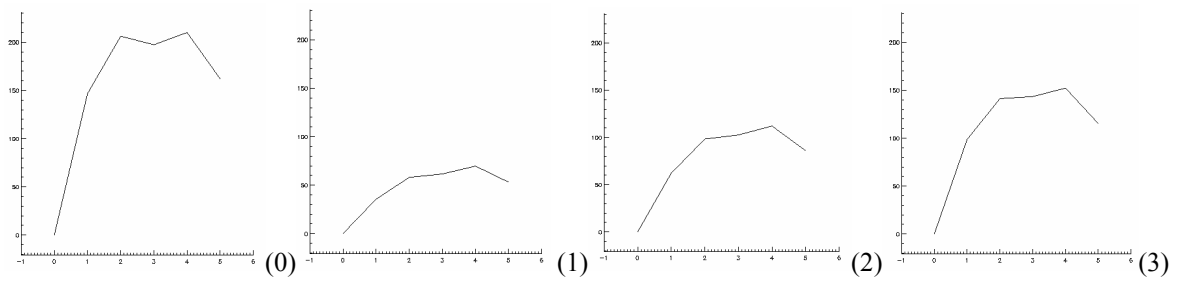


Abb. 6.15: Clusterzuordnungskarte des Herdes #71.



	Cluster 0	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3
Initialer Signalanstieg	206% = 2 Punkte	58% = 1 Punkt	98% = 1 Punkt	141% = 2 Punkte
Postinitialer Signalverlauf	-21% = 2 Punkte	-9% = 1 Punkt	-13% = 2 Punkte	-18% = 2 Punkt
Score	4	2	3	4

Abb. 6.16: Göttinger-Score der einzelnen Cluster, das Maximum liegt bei 4 Punkten (Cluster 0 oder Cluster 4).

Fasst man die Punktwerte von Morphologie und Signaldynamik zusammen, so ergibt sich ein Gesamt-Score von 8 Punkten, sowohl für die konventionelle MRT-Auswertung als auch für die Auswertung nach Vektorquantisierung. Das histologische Ergebnis zeigte das Narbenrezidiv eines invasiven duktales Karzinoms (pT1c). In diesem Fall war das Ergebnis für beide Auswerte-Varianten eindeutig richtig positiv.

6.4 Interobservervariabilität

6.4.1 Einfluss der Segmentierung

Zur Bestimmung der Interobservervariabilität der halbautomatischen Segmentierung wurde eine Gruppe von 20 Herdbefunden untersucht. Dabei wurden jeweils 10 maligne und 10 benigne Herde zufällig aus der Gesamtgruppe (n=92) ausgewählt. Zwei unabhängige Auswerter (MS, TS) führten die Segmentierung der Herdbefunde und die anschließende Vektorquantisierung durch. In Tabelle 6.8 sind die Werte für die Herdgrößen der beiden unabhängigen Untersucher dargestellt. Zusätzlich wurden diese graphisch in einem Koordinatensystem gegeneinander aufgetragen (Abbildung 6.17). Insgesamt ergibt sich in Bezug auf die Herdgröße eine gute Übereinstimmung mit einem Korrelationskoeffizient von $R^2 = 0,98$.

Herd ID	MS	TS	Herd ID	MS	TS
1	50	50	45	751	738
5	55	67	53	28	28
9	103	122	57	27	27
13	118	84	60	96	107
17	304	376	65	117	99
21	109	132	69	214	165
25	24	24	77	70	70
29	126	152	81	57	70
33	109	118	85	412	381
41	74	40	91	14	14

Tab. 6.8: Herdgrößen bei Durchführung der Herdsegmentierung durch zwei verschiedene Anwender (MS, TS)

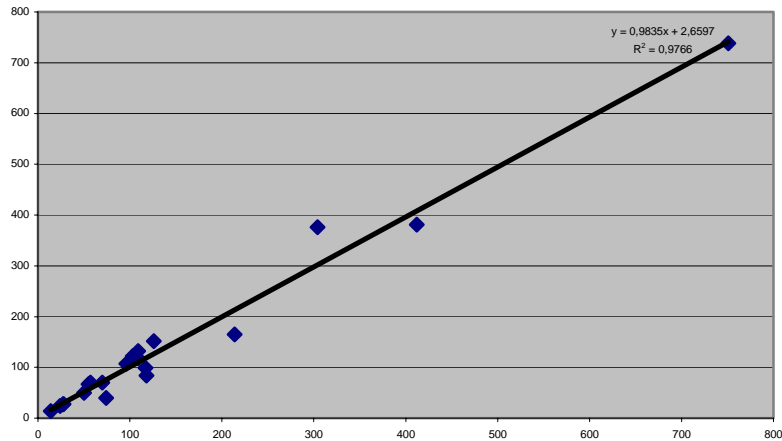


Abb. 6.17: Plot der Herdgrößen bei zwei verschiedenen Anwendern (MS vs. TS) der halbautomatischen ROI-Definition

Die Klassifikation der Kurvenverläufe wurde für beide Auswertungen von einem dritten unabhängigen Auswerter (GL) durchgeführt. Es ergab sich eine hohe Übereinstimmung der Klassifikation der Signalverläufe, sowohl bei der konventionellen Auswertung (95%), als auch bei der Auswertung nach Vektorquantisierung (100%). Obwohl bei der ROI-Definition durch unterschiedliche Anwender zum Teil unterschiedliche Herdgrößen entstehen, beeinflussten diese Unterschiede die Dignitätsbeurteilung kaum.

Herd ID	Kuhl konv ges ROI (TS)	Kuhl konv ges ROI (MS)	Kuhl max. Cluster (TS)	Kuhl max. Cluster (MS)
1	Ib	Ib	III	III
5	II	II	III	III
9	II	II	III	III
13	II	II	III	III
17	II	II	III	III
21	Ib	Ib	II	II
25	II	II	III	III
29	II	II	III	III
33	Ib	Ib	II	II
41	Ib	Ib	Ib	Ib
45	II	Ib	II	II
53	II	II	II	II
57	II	II	II	II
60	Ia	Ia	Ia	Ia
65	Ib	Ib	Ib	Ib
69	Ib	Ib	Ib	Ib
77	II	II	II	II
81	Ib	Ib	Ib	Ib
85	II	II	II	II
91	Ib	Ib	Ib	Ib
Prozentuale Übereinstimmung	95%		100%	

Tab. 6.9: Prozentuale Übereinstimmung der Klassifikation nach ROI-Definition durch 2 verschiedene Observer.

6.4.2 Klassifikation der Kurvenverläufe nach Kuhl

Um Unterschiede in der Klassifikation der Signalverläufe durch verschiedene Beobachter herauszuarbeiten, erfolgte eine Klassifikation von 20 bereits segmentierten und geclusterten Herdbefunden durch zwei unabhängige Beobachter (GL, TS). Die Ergebnisse sind in Tabelle 6.10 dargestellt.

Herd ID	Kuhl ges. ROI (GL)	Kuhl ges. ROI (TS)	Kuhl größte Schicht (GL)	Kuhl größte Schicht (TS)	Kuhl max. Cluster (GL)	Kuhl max. Cluster (TS)
3	II	II	II	II	III	III
7	II	II	III	II	III	III
11	II	II	II	II	III	III
15	Ib	II	II	II	III	III
19	II	II	II	II	III	III
23	Ib	Ib	Ib	Ib	II	II
27	II	II	II	II	III	III
31	II	Ib	II	Ib	III	II
35	Ib	II	Ib	II	Ib	II
39	Ib	Ib	Ib	Ib	Ib	Ib
43	II	II	II	II	II	II
47	III	III	III	III	III	III
51	II	II	II	II	II	II
55	Ib	Ib	Ib	Ib	Ib	Ib
59	III	III	III	III	III	III
64	Ib	Ia	Ib	Ia	Ib	Ib
68	Ib	Ib	Ib	Ib	Ib	Ib
72	Ib	Ib	Ib	Ib	Ib	Ib
76	Ib	Ib	Ib	Ib	Ib	II
80	Ib	Ib	Ib	Ib	Ib	Ib
Prozentuale Übereinstimmung	80 %		80 %		85 %	

Tab. 6.10: Klassifikation der Kurvenverläufe durch 2 verschiedene Beobachter (GL,TS)

Es zeigt sich zwar eine relativ hohe Übereinstimmung der Klassifikation der Signalverläufe zwischen beiden Beobachtern, dennoch wäre hier eine Verbesserung durch eine automatisierte Auswertung anzustreben. Die Unterschiede entstanden bei ausschließlich visueller Beurteilung der Kurvenverläufe vor allem in den Grenzbereichen zwischen Klasse Ib und II. Hier kann das Hinzuziehen quantitativer Kriterien für den postinitialen Signalverlauf, wie er beim Göttinger Score angewendet wird, zu einer besseren Standardisierung führen.

17 Diskussion

7.1 Klinische Aspekte

Die MRT stellt eine hochempfindliche Methode zur Erkennung von Herdbefunden der weiblichen Brust dar (19, 20, 23, 25, 16, 46, 45). Ein Nachteil liegt jedoch in der daraus resultierenden hohen Rate an falsch positiven Befunden. So kann das Drüsenparenchym ein zyklusabhängiges Kontrastverhalten zeigen, was zu falsch positiven Befunden führen kann (30, 43). Insbesondere mastopathische Veränderungen können zu einer verstärkten Kontrastmittelaufnahme führen und dadurch einerseits maligne Herdbefunde vortäuschen, andererseits umschriebene maligne Läsionen innerhalb von diffus KM-aufnehmendem Drüsenparenchym maskieren (14, 33). Falsch positive Herdbefunde in der MRT würden eine hohe Anzahl an unnötigen Nachkontrollen und biopsischen Abklärungen nach sich ziehen. Dies würde außer den hohen Folgekosten auch zu einer Verunsicherung von Patienten und klinischen Kollegen führen.

Die suffiziente Detektion und Charakterisierung der Herdbefunde in der MRT ist von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Hier stellte sich die Frage, ob der Einsatz von Computerverfahren auf der Basis der Vektorquantisierung eine diagnostische Hilfestellung leisten kann, und ob durch die differenzierte Betrachtung der Bildpunkte innerhalb einer KM-aufnehmenden Läsion die Treffsicherheit hinsichtlich einer Dignitätsbeurteilung erhöht werden kann.

7.2 Methodische Aspekte

Bei der konventionellen Auswertung von MR-Mammographien ist neben der Herdmorphologie vor allem das Signalverhalten im zeitlichen Verlauf von großer Bedeutung. Während der Gewinnung der Bilddaten ist es daher wichtig, Bewegungsartefakte weitgehend zu vermeiden. Wir versuchten durch ausführliche Gespräche mit den Patientinnen vor Beginn der Untersuchung, sowie durch eine geeignete Lagerung, Bewegungsartefakte zu reduzieren. Bei der Cluster-Analyse wirken sich Bewegungsartefakte im Vergleich zur konventionellen Auswertung noch stärker aus, da die Vektorquantisierung auf der Basis von Pixelzeitreihen erfolgt. Deshalb mussten einige Patientinnen aus der Auswertung ausgeschlossen werden, wobei es schwierig war zu entscheiden, ab welchem Grad der Bewegung die Auswertung nicht mehr möglich ist. Es gibt Ansätze für Bewegungskorrekturprogramme, die aber aufgrund der De-

formierbarkeit des Mamma-Gewebes limitiert sind und deshalb keine breite Anwendung gefunden haben (61, 27).

Eine detaillierte Betrachtung der Signalverläufe innerhalb eines Herdbefundes und deren morphologische Zuordnung erfordert eine hohe räumliche Auflösung. Zusätzlich ist für die Charakterisierung der Signaldynamik eine hohe zeitliche Auflösung wünschenswert. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde ein Standardprotokoll des Geräteherstellers verwendet. Dieses erlaubte die Messung der Signaldynamik wie sie derzeit breite Anwendung findet. Auf dieser Basis führten wir einen Vergleich zwischen der konventionellen Auswertetechnik und der Vektorquantisierung von dynamischen MR-Mammographien durch. Für die Vektorquantisierung, deren Ziel eine Subdifferenzierung der Herdbefunde ist, wäre eine Weiterentwicklung, zum Beispiel durch Mehrkanal-Spulentchnik mit höherer morphologischer Detailauflösung und gleichzeitig höherer zeitlicher Auflösung zu fordern.

Für die Vektorquantisierung stellte sich zunächst die Frage, welche Methode angewendet werden sollte. Prinzipiell stehen hierarchische Methoden wie der minimal free energy VQ-Algorithmus und nicht hierarchische Methoden wie Self-Organizing-Maps (SOMs) oder Fuzzy-Clustering zur Verfügung. Dabei unterscheidet sich die minimal free energy VQ von den anderen Methoden durch die Möglichkeit der Datenexploration in verschiedenen Auflösungsstufen, was mitunter vorteilhaft sein kann (57). Ein weiterer Vorteil im Vergleich zu anderen Verfahren besteht in der höheren Qualität der Vektorquantisierungsergebnisse bezüglich quantitativer Kostenfunktionen, vgl. detaillierte Analyse bei Wismüller et al. 2002 (59), sowie Untersuchungen des Konvergenzverhaltens (15). Schließlich bietet die minimal free energy Vektorquantisierung den Vorteil einer hohen Reproduzierbarkeit, das heißt im Vergleich zu anderen Verfahren ist die Abhängigkeit der Ergebnisse von gewählten Anfangsbedingungen für den Vektorquantisierungs-Prozess geringer. Daher kam in der vorliegenden Arbeit die minimal free energy Vektorquantisierung zur Anwendung.

Hier muss die Frage erörtert werden, wie die Anzahl der Codebuchvektoren grundsätzlich festgelegt werden sollte. Bei einer zu geringen Anzahl könnten interessierende Phänomene, die nur eine kleine Untergruppe von Pixeln betreffen, nicht mit hinreichender Auflösung dargestellt werden. Wenn die Anzahl zu groß gewählt wird, besteht die Gefahr, dass durch eine zu starke Subklassifizierung Zusammenhänge unerkannt bleiben (6). Letztendlich lässt diese Frage sich nicht allgemeingültig beantworten, da eine vernünftige Definition der Clusteran-

zahl die Kenntnis der Datenstruktur und die spezifischen Ziele der Datenanalyse berücksichtigen muss. Hierbei handelt es sich um ein fundamentales, ungelöstes Problem unüberwachten Lernens, die sogenannte „Clustervalidität“.

In unserer Studie verwendeten wir eine Vorselektion der auszuwertenden Pixel über eine Segmentierung des Herdbefundes mittels des initialen Signalanstiegs. Dabei lagen überwiegend kleine Herdbefunde vor, sodass wir eine relativ geringe Anzahl von vier Clustern für die Subdifferenzierung eines Herdbefundes wählten. Um einen malignen Herdbefund innerhalb einer flächigen KM-Anreicherungen zu differenzieren, zum Beispiel im Rahmen einer Mastopathie, wäre die Verwendung einer höheren Anzahl von Clustern denkbar. Darüber hinaus wäre auch ein Clusterverfahren in mehreren Schritten möglich. Hierbei würde im Anschluss an ein Clustering mit vier Codebuchvektoren derjenige mit dem auffälligsten Signalverhalten ausgewählt und die in ihm befindlichen Pixel ein weiteres Mal der Vektorquantisierung unterworfen.

Die Segmentierung der Herdbefunde erfolgte halbautomatisch. Hierbei wurden alle Pixel mit einem initialen Signalanstieg über 50% selektiert. Im Anschluss wurde der auszuwertende Herdbefund markiert. Durch ein automatisches Region-Growing Programm wurden alle mit dem markierten Bildpunkt verbundenen Bildpunkte dem Herdbefund zugeordnet.

Anwenderabhängige Anteile bei der Herdsegmentierung liegen bei diesem Verfahren primär in der Auswahl des Herdbefundes, die in Kenntnis der klinischen Fragestellung, einschließlich der mammographischen und sonographischen Vorbefunde, erfolgen muss. Die Randbegrenzung des Herdes wird durch dieses Verfahren automatisch festgelegt. Limitationen dieser Methode ergeben sich bei Herdbefunden, die Kontakt zu diffus KM-aufnehmenden Anteilen des Drüsengewebes haben. Hier ist es erforderlich, interaktiv Pixelbrücken zwischen Herd und umliegendem Parenchym zu entfernen und so manuell die Randbegrenzung des Herdes festzulegen. Aufgrund dieser Problematik wurde die Interobservervariabilität geprüft und eine gute Übereinstimmung zwischen verschiedenen Auswertern festgestellt. Die anschließend durchgeführte Vektorquantisierung führte darüber hinaus zu einer sehr hohen Reproduzierbarkeit der Kurvenverläufe.

Geringe Unterschiede ergaben sich bei der visuellen Klassifikation der Kurvenverläufe durch unterschiedliche Beobachter. Das Hinzuziehen quantitativer Parameter im Rahmen einer automatisierten Auswertung mittels neuronaler Netze könnte hier zu einer noch höheren Über-

einstimmung führen. Verschiedene Arbeitsgruppen (39, 54) setzten neuronale Netze zur Klassifikation der Signaldynamik bei der MR-Mammographie ein und fanden eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität bei automatisierter Auswertung im Vergleich zu erfahrenen Radiologen. Die Intention unserer Studie war jedoch nicht nur die Klassifikation bereits gewonnener Signalintensitätskurven, sondern sie setzte bereits einen Schritt früher an, indem die Vektorquantisierung zur Subdifferenzierung der Herdbefunde verwendet wurde.

7.3 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie führten wir zunächst das konventionelle Auswerteverfahren mit Errechnung eines Signalverlaufs über dem Gesamtherd, sowie über der Schicht mit der größten Ausdehnung durch. Dies verglichen wir mit den Ergebnissen der Vektorquantisierung, die eine Subdifferenzierung des Herdbefundes in vier Cluster ermöglichte. Dabei erzielten wir für die konventionelle Auswertung der mittleren Schicht des Herdbefundes eine Sensitivität von 70,5%, eine Spezifität von 68,3%, sowie eine Genauigkeit von 70,0%. Mit der Vektorquantisierung erreichten wir eine Sensitivität von 82,3%, eine Spezifität von 68,3% und eine Genauigkeit von 76,1%. Demnach war durch die Vektorquantisierung bei unveränderter Spezifität eine Verbesserung der Sensitivität und damit eine höhere Genauigkeit zu erzielen. Dabei wurden von insgesamt 51 malignen Herdbefunden, bei einer Entscheidungsschwelle für Malignität ab Kuhl-Klasse III, durch die Vektorquantisierung 18 Herde zusätzlich als richtig maligne erkannt, denen lediglich 6 falsch positive Herde gegenüber standen. So lässt sich aus klinischer Sicht eine Überlegenheit dieser Methode im Vergleich zur konventionellen Auswertung erkennen.

Bezieht man auch morphologische Kriterien in die Herdcharakterisierung ein, so ergibt sich in Anlehnung an den Göttinger Score zunächst bei der konventionellen Auswertung der mittleren Schicht eine Sensitivität von 62,7%, eine Spezifität von 70,7%, sowie eine Genauigkeit von 66,3%. Bei der Clusteranalyse betrug die Sensitivität 82,3%, die Spezifität 53,5% und die Genauigkeit 69,6%. Demzufolge war durch die Einbeziehung morphologischer Kriterien keine Verbesserung der Dignitätsbeurteilung in unserem Patientengut zu erreichen.

Bei einem Vergleich der vorliegenden Arbeit mit den Publikationen anderer Arbeitsgruppen muss grundsätzlich zwischen Studien unterschieden werden, die hochgradig malignitätsverdächtige Herdbefunde (BIRADS 4 und 5) im Rahmen der präoperativen Abklärung charakterisierten und solchen Studien, die überwiegend unklare Herdbefunde (BIRADS 3) untersuch-

ten. Dementsprechend schwanken die Angaben über die Sensitivität und Spezifität der Methode MR-Mammographie zum Teil sehr deutlich zwischen den Autoren.

Für die Detektion invasiver Karzinome wurden Spezifitäten von 75-85% bei Sensitivitäten von 90 bis nahezu 100% angegeben (44, 38, 29). Bei DCIS-Tumoren liegt die Detektionsrate hingegen zwischen 70 und 80% (12, 56, 52). Falsch negative Befunde in der MRT resultieren häufig aus technischen Fehlern, langsam KM-aufnehmenden Herdbefunden (lobuläres Karzinom) oder einer Maskierung des Herdes in diffus KM-aufnehmenden mastopathischen Veränderungen. Falsch positive Befunde sind bei bestimmten Tumorentitäten durch ihr Perfusionsverhalten gegeben. So zeigen benigne Papillome einen starken Signalanstieg und häufig Wash-out-Phänomene. Die häufigste Quelle für falsch positive Befunde stellen jedoch proliferative Mastopathien dar.

In unserem Studiendesign stand der Methodenvergleich zwischen den verschiedenen Auswertemethoden im Vordergrund. Deshalb wurden nur Herdbefunde mit einem Signalanstieg $>50\%$ für die weitere Analyse ausgewählt. In unserem Gesamtkollektiv von 399 Patientinnen war auch eine hohe Anzahl richtig negativer MR-Mammographien enthalten, die wegen fehlender oder nur geringer KM-Aufnahme nicht zur Vektorquantisierung verwendet wurden. Daher wird die Spezifität in unserem für den Methodenvergleich ausgewählten Teilkollektiv unterschätzt.

Andererseits wurden große, hochgradig malignitätsverdächtige Herdbefunde nicht in unsere Studie eingeschlossen. Dies wird bei der Größenverteilung der malignen Herdbefunde deutlich, die neben 7 in-situ-Karzinomen 38 invasive Karzinome (pT1a-c) enthält. Lediglich 6 unklare Herdbefunde erwiesen sich postoperativ als invasive Karzinome \geq pT2. Dementsprechend lag die maximal erreichte Sensitivität in unserer Studie etwas niedriger als in der Literatur angegeben.

In Korrelation mit unseren Ergebnissen gibt es auch andere Autoren, die gezeigt haben, dass die Morphologie im Vergleich zur Signaldynamik eine geringere Treffsicherheit in Bezug auf die Dignitätsbeurteilung erreicht. In einer Multicenter-Studie wurde von Heywang-Köbrunner et al. (19) gezeigt, dass die Form eines kontrastaufnehmenden Herdbefundes, sowohl für sich alleine betrachtet, als auch in Kombination mit anderen Parametern die Dignitätsbeurteilung nicht verbessern konnte, da sowohl eine höhere Anzahl an falsch positiven als auch falsch

negativen Fällen gefunden wurde. Das randständige KM-Enhancement gibt zwar einen starken Hinweis auf Malignität; in denjenigen Fällen, bei denen ein randständiges KM-Enhancement beobachtet wurde, war der Herdbefund jedoch aufgrund anderer Parameter bereits als maligne klassifiziert worden.

Bei dem Göttinger-Score (2) werden sowohl morphologische als auch signaldynamische Kriterien zur Beurteilung verwendet. Dabei wird eine Gesamtpunktzahl bis zwei Punkte eher als benigne gewertet, vier und mehr Punkte sprechen eher für ein malignes Geschehen. In unserem Kollektiv ergab sich in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Göttinger Gruppe die höchste Treffsicherheit bei einer Entscheidungsschwelle für Malignität ab einem Score von vier Punkten. Letztendlich führte die isolierte Betrachtung der Signaldynamik in unserer Studie jedoch zu den besseren Ergebnissen. Ein Grund dafür liegt möglicherweise darin, dass die untersuchten Herde sehr klein waren und damit subtile morphologische Unterschiede bei begrenztem räumlichen Auflösungsvermögen nicht zum tragen kamen.

7.4 Schlussfolgerungen

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Leistungsfähigkeit der Vektorquantisierung zur Auswertung der dynamischen kontrastmittelverstärkten MR-Mammographie in einem schwierigen Patientengut zu bestimmen. Deshalb wurden vorwiegend kleine Herde, die im Rahmen der konventionellen mammographischen Untersuchung als unklar gewertet wurden, in die Studie eingeschlossen. Dabei rückten die morphologischen Kriterien bei diesen kleinen Läsionen eher in den Hintergrund und das Perfusionsverhalten der Läsionen, ausgedrückt durch den Signalintensitätsverlauf, spielte die entscheidende Rolle bei der Dignitätsbeurteilung. Die Vektorquantisierung war dabei der konventionellen Auswertetechnik in Bezug auf die Aussagekraft und die Untersucherunabhängigkeit überlegen. Daher könnte sie als Grundlage für eine automatisierte Auswertung für MR-Mammographien dienen.

8 Literaturverzeichnis

1. American College of Radiology: Breast Imaging Reporting and Data System ® Atlas. <http://www.acr.org/dyna/?doc=mammography/index.html>
2. Baum F, Fischer U, Vosshenrich R, Grabbe E (2002): Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. *Eur Radiol* 2002 (12): S. 1087-1092.
3. Bloch F (1946): Nuclear Induction. *Phys Rev* 1946 (70): S. 460-476.
4. Blombergen N(1986): *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* 1986 (51)
5. Dersch DR (1996): Eigenschaften neuronaler Vektorquantisierer und ihre Anwendung in der Sprachverarbeitung. Verlag Harri Deutsch, Reihe Physik 1996 (54). ISBN 3-8171-1492-3.
6. Fadili MJ, Ruan S, Bloyet D, Mazoyer B (2001): On the number of clusters and the fuzziness index for unsupervised FCA application to BOLD fMRI time series. *Medical Image Analysis* 2001 (5): S. 55-67.
7. Fischer, U *Lehratlas der MR-Mammographie. Auswertekriterien*; Thieme Verlag Stuttgart, New York 2000.
8. Fischer U (2000): *Lehratlas der MR-Mammographie, Kap. 3 Technik und Methodik.* Thieme Verlag Stuttgart, New York 2000.
9. Fischer U: *Lehratlas der MR-Mammographie. Kap. 8 Benigne Veränderungen*; Thieme Verlag Stuttgart, New York 2000
10. . Fischer U: *Lehratlas der MR-Mammographie. Kapitel 9 Maligne Veränderungen*; Thieme Verlag Stuttgart, New York 2000.
11. Fischer U, Heyden, v. D, Vosshenrich I, Vieweg I, Grabbe E (1993): Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma. *Fortschr. Röntgenstr.* 1993 (158;4): S. 287-292
12. . Fischer U, Westerhof JP, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E (1996): Ductal carcinoma in situ in dynamic MR-mammography at 1.5 T. *Rofö Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 1996 (164;4): S. 290-294.
13. Folkman J, Klagsbrun M (1987): Angiogenic factors. *Science* 1987 (235): S. 442-447
14. Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, et al. (1994): Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 1994 (191): S. 625-631.
15. Graepel T, Burger M, Obermayer K. Phase transitions in stochastic self-organizing maps. *Physical Review E* 1997; 56 (4): 3876-3890.

16. Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA , Evans WP, Savino DA, Wells RV (1993): MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology* 1993 (87): S. 493-501.
17. Heinisch M, Gallowitsch H J, Mikosch P, Kresnik E, Kumnig G, Gomez I, Lind P, Umschaden HW, Gasser J and Forsthuber EP (2003): Comparison of FDG-PET and dynamic contrast-enhanced MRI in the evaluation of suggestive breast lesions. *The Breast* 2003 (12;1): S. 17-22.
18. Helbich TH, Matzek W, Fuchsjäger MH (2004): Stereotactic and ultrasound-guided breast biopsy *Eur Radiol.* 2004 (14;3): S. 383-393.
19. Heywang-Köbrunner SH, Bick U, Bradley WG Jr, Bone B, Casselman J, Coulthard A, Fischer U, Müller-Schimpfle M, Oellinger H, Patt R, Teubner J, Friedrich M, Newstead G, Holland R, Schauer A, Sickles EA, Tabar L, Waisman J, Wernecke KD (2001): International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol.* 2001 (11;4): S. 531-46.
20. Heywang SH, Beck R, Lommatzsch B, Kellner W, Untch M, Nathrath W (1992): Contrast-enhanced MR imaging of the breast: Survey of 1200 patient examinations. *Radiology* 1992 (185): S. 246.
21. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R, Lissner J (1986): MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1986 (10): S. 199-204.
22. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I (2003): Bildgebende Mammadiagnostik; Untersuchungstechnik, Befundmuster und Differenzialdiagnostik in Mammographie, Sonographie und Kernspintomographie. Thieme Verlag Stuttgart, New York 2003.
23. Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Heinig A, Kuchler C (1997): Contrast-enhanced MRI of the breast: accuracy, value, controversies, solutions. *Eur J Radiol* 1997 (24): S. 94-108.
24. Hollingsworth AB, Stough RG (2003): The emerging role of breast magnetic resonance imaging. *J Okla State Med Assoc.* 2003 (96;7): S. 299-307.
25. Kaiser WA, Zeitler E (1989): MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology* 1989 (170): S. 681
26. Kessler M (1998): Radiologische Diagnostik Mammographie, S.23 ff. in: Tiling R (Hrsg.) *Mammakarzinom - Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik* Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

27. Krishnan S, Chenevert TL, Helvie MA, Lony FL (1999): Linear motion correction in three dimensions applied to dynamic gadolinium enhanced breast imaging. *Med Phys* 1999 (26;5): S. 707-14.
28. Kuhl K (1999): Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time Course Data Useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions? *Radiology* 1999 (211): S. 101-110.
29. Kuhl CK (2000): MRI of breast tumors. *European Radiology* 2000 (10): S. 46-58.
30. Kuhl CK, Bieling H, Gieseke J (1997): Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: Normal contrast medium enhancement and cyclicalphase dependency. *Radiology* 1997 (203): S. 137-144.
31. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild, HH (1999): Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time Course Data Useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions? *Radiology* 1999 (211): S. 101-110.
32. Kuhl CK, Schild HH (2000): Dynamic image interpretation of MRI of the breast. *Journal of Magn Resonance Imaging* 2000 (12): S. 965-974.
33. Kuhl CK, Seibert C, Sommer T, Kreft B, Gieseke J, Schild HH (1995): Focal and diffuse lesions in dynamic MR-mammography of healthy probands. *Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1995 (163;3): S. 219-224.
34. Lange O (2003): MRT-Bildverarbeitung durch intelligente Mustererkennungs-algorithmen: Zeitreihenanalyse durch selbstorganisierende Clustersegmentierung. Dissertation LMU München 2003.
35. Lange O. Mustererkennung in neuronaler Architektur: Raum-zeitliche Analyse funktionaler Kernspintomographiedatensätze des menschlichen Gehirns. Diplomarbeit, Technische Universität, München 1999.
36. Lauterbur PC (1973): Image formations by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973 (242): S. 190-191.
37. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Abramson AF, Deutsch BM, Hann LE. Stereotaxic 14-gauge breast biopsy: How many core biopsy specimens are needed? *Radiology* 1994 (192): S. 793-795.
38. Liu PF, Debatin JF, Caduff RF, Kacel G, Garzoli E, Krestin GP (1998): Improved diagnostic accuracy in dynamic contrast enhanced MRI of the breast by combined quantitative and qualitative analysis. *Br J Radiol.* 1998 (71;845): S. 501-509.
39. Lucht RE, Knopp MV, Brix G (2001): Classification of signal-time curves from dynamic MR mammography by neural networks. *Magn Reson Imaging* 2001 (19;1): S. 51-57.

40. Mansfield P, Grannell PK (1973): NMR "diffraction" in solids. *J Phys* 1973 (6): S. 422-426.
41. Mendonca-Dias MH, Gaggelli E, Lauterbur PC (1983): Paramagnetic contrast agents in nuclear magnetic resonance medical imaging. *Semin Nucl Med.* 1983 (13;4): S. 364-376.
42. Milligan GW, Cooper MC. (1985): An examination of procedures for determining the number of clusters in a data set. *Psychometrika* 1985 (50): S. 159-179.
43. Müller-Schimpfle M, Ohmenhäuser K, Stoll P (1997): Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology* 1997 (203): S. 145-149.
44. Mussurakis S, Buckley DL, Bowsley SJ, Carleton PJ, Fox JN, Turnbull LW, Horsman A. (1995): Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast combined with pharmacokinetic analysis of gadolinium-DTPA uptake in the diagnosis of local recurrence of early stage breast carcinoma. *Invest Radiol* 1995 (30;11): S. 650-662.
45. Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Sullivan DC (1997): MR-imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology* 202: 413-420.
46. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochmann MG, Solin LJ, Fowble BL, Torosian MH, Rosario EF (1995): Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 1995 (196): S. 115-122.
47. Pham CD, Roberts TP, van Bruggen N, Melnyk O, Mann J, Ferrara N, Cohen RL, Brasch RC (1998): Magnetic Resonance Imaging detects suppression of tumor vascular permeability after administration of antibody to vascular endothelial growth factor. *Cancer Invest* 1998 (16): S. 225-230.
48. Reiser M, Semmler W. *Magnetresonanztomographie*. Berlin Heidelberg 2002; Springer-Verlag.
49. Roche Lexikon Medizin, 4. Auflage. Urban & Fischer Verlag München 1984/1987/1993/1999
50. Rose K, Gurewitz E, Fox G (1990): A deterministic annealing approach to clustering. *Pattern Recognition Letters* 1990 (11): S. 589-594.
51. Rose K, Gurewitz E, Fox GC: (1992): Vector Quantization by Deterministic Annealing. *IEEE Transactions on Information Theory* 1992 (4): S. 1249-1257.
52. Sittek H, Kessler M, Heuck AF, Bredl T, Perlet C, Kunzer I, Lebeau A, Untch M, Reiser M. Morphology and contrast enhancement of ductal carcinoma in situ in dynamic 1.0 T MR mammography *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 1997 (167;3): S. 247-51.

53. Spitzer M: Geist im Netz. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 2000.
54. Vomweg TW, Buscema M, Kauczor HU (2003): Improved artificial neural networks in prediction of malignancy of lesions in contrast-enhanced MR-mammography. *Med Phys* 2003 (30;9): S. 2350-2359.
55. Walter C, Scheidhauer K, Scharl A, Goering UJ, Theissen P, Kugel H, Krahe T, Pietrzyk U (2003): Clinical and diagnostic value of preoperative MR mammography and FDG-PET in suspicious breast lesions. *Eur Radiology* 2003 (13;7): S. 1651-1656.
56. Westerhof JP, Fischer U, Moritz JD, Oestmann JW (1998): MR imaging of mammographically detected clustered microcalcifications: is there any value? *Radiology* 1998 (207;3): S. 675-681.
57. Wismueller A, Lange O, Dersch D R, Leinsinger G L, Hahn K, Puetz B, Auer D (2002): Cluster Analysis of Biomedical Image Time-Series. *International Journal of Computer Vision* 2002 (46;2): S. 103-128.
58. Wismüller A, Dersch DR, Lipinski B, Hahn K, Auer D (1998): A neural network approach to functional MRI pattern analysis – clustering of time-series by hierarchical vector quantization. In L. Niklasson, M. Bodèn and T. Ziemke, editors, *ICANN '98 – Proceedings of the 8th International Conference on Artificial Neural Networks*, Skövde, Sweden. Perspectives in Neural Computing, Springer-Verlag, London, Berlin, New York 1998 (2): S. 123-128.
59. Wismüller A, Lange O, Dersch DR, Leinsinger GL, Hahn K, Pütz B, Auer D (2002): Cluster Analysis of Biomedical Image Time-Series. *Int J Computer Vision* 2002 (46;2): S. 103-128.
60. Wittekind C (1995): Kapitel Brustdrüse, aus Riede U-N, Schaefer, H-E *Allgemeine und Spezielle Pathologie*. Thieme Verlag Stuttgart, New York 1995.
61. Zuo CS, Jiang A, Buff BL, Mahon TG, Wong TZ (1996): Automatic motion correction for breast MR imaging. *Radiology* 1996 (198;3): S. 903-906.

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med Dr. h.c. Maximilian Reiser danke ich sehr herzlich für die Möglichkeit, diese Arbeit am Institut für Klinische Radiologie durchführen zu dürfen. Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Gerda Leinsinger, die über einen Zeitraum von fast zwei Jahren mit größtem Einsatz diese Arbeit betreute. Sie stand mit ihren Ideen und Hinweisen stets hilfreich zur Seite und leistete einen sehr großen Beitrag zur Strukturierung und Realisierung dieser Arbeit. Dr. med. Dipl.-Phys. Axel Wismüller verschaffte mir den Zugang in das Reich der Neuronalen Netze. Auf seinen Überlegungen und Programmen, sowie der Überzeugung, dass sie klinische Erkenntnisse liefern werden, beruht diese Arbeit. Herrn Dipl.-Ing. Oliver Lange und Herrn Dipl.-Ing. Johannes Behrends danke ich für die Unterstützung bei der Umsetzung der methodischen Grundlagen in ein anwendbares Auswerteverfahren. Vielen Kollegen bin ich für ihre Beratung oder Vorarbeit in speziellen Fragen dankbar, besonders meinen Mit-Doktoranden Dr. med. Michael Scherr, Dr. med. Carmen Rehnböck, Dr. med. Philipp Prahs und Dr. med Peer Jöchel. Meine Eltern Ursula und Gerhard Schloßbauer haben mich über den gesamten Zeitraum ganz erheblich unterstützt. Dank gilt auch meiner Frau Marietta für ihre starke mentale Unterstützung.

10 Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Thomas Schloßbauer
Wohnort: Blütenburgstr.59
80636 München
Telefon: 089 / 57 95 77 76
Geburtstag und –ort: 09.08. 1976 in München
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung:

Sep. 1983 – Jul. 1987 Grundsulen Neuperlach und Gräfelting
Sep. 1987 – Jun. 1996 Feodor-Lynen-Gymnasium Planegg
28. Juni 1996 Abitur

Studium:

01.11. 1996 Studienbeginn Humanmedizin, LMU München
10.09. 1998 Ärztliche Vorprüfung
31.08. 1999 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09.04.2002 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04.06.2003 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Famulaturen:

23.03. – 30.04. 1999 Radiologie: Röntgenzentrum Pasing
16.08. – 30.09. 1999 Innere Medizin: Krankenhaus München Bogenhausen, 3. Med.
30.07. – 14.09. 2001 Innere Medizin: Université de Nice Sophia-Antipolis, Hôpital Pasteur und Hôpital l'Archet

Praktisches Jahr:

15.04.2002 - 04.08.2002 Radiologie: Institut für klinische Radiologie der LMU
05.08.2002 - 24.11.2002 Innere Medizin: Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum München-Großhadern
25.11.2002 - 16.03.2003 Chirurgie: Chirurgische Klinik der LMU, Innenstadt

Arzt im Praktikum:

seit 15.07.2004 Institut für klinische Radiologie der LMU

Nebentätigkeiten:

Mai 1999 – Juni 2003 Spät- und Wochenenddienste im Radiologischen Zentrum München-Pasing
November 2000 – Juli 2004 Werkstudent bei Inverness Medical, Ltd. (Johnson&Johnson), weltgrößter Hersteller von Blutzuckerteststreifen

Dissertationsarbeit:

Evaluation der dynamischen kontrastverstärkten Magnetresonanz-Mammographie mittels künstlicher Neuronaler Netze zur Dignitätsbeurteilung mammographisch unklarer Herdbefunde