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

Vergleich der dynamischen MR-Mammographie mit der Sestamibi-Mammaszintigraphie bei mammographisch unklaren Mammaläsionen

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

vorgelegt von
Michael Scherr
aus Nürnberg
2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. reiser
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. R. Tiling
	Prof. Dr. med. H. L. Sommer
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Frau Dr. med. Gerda Leinsinger
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	12. Februar 2004

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung

2 Einleitung

2.1 Bildgebung in der Mammadiagnostik

2.2 Fragestellung

3 Basisdiagnostik der Mamma

3.1 Klinische Untersuchung

3.2 Mammographie

3.3 Mammasonographie

3.4 Invasive Verfahren

3.5 Histologie und TNM-Klassifikation

4 Methodik der Magnetresonanztomographie

4.1 Physikalische Grundlagen der MRT

4.1.1 Kernspin und magnetisches Moment

4.1.2 Atomkern im Magnetfeld

4.1.3 Hochfrequenz-Puls

4.1.4 Relaxation

4.1.4.1 T1 Relaxation

4.1.4.2 T2 Relaxation

4.1.4.3 T2* Relaxation

4.1.5 FID und Suszeptibilität

4.1.6 Kontrastmittel

4.1.7 Bildaufbau

4.1.8 Pulssequenzen

4.1.8.1 Spinechosequenzen

4.1.8.2 Inversion-Recovery-Sequenzen

4.1.8.3 Gradientenechosequenzen
4.2 Spezielle Untersuchungstechnik der MR-Mammographie
4.2.1 Patientenvorbereitung
4.2.2 Patientenlagerung
4.2.3 Sequenzprotokoll
4.2.3.1 STIR-Sequenz
4.2.3.2 Dynamische T1-gewichtete 3D-Flash-Sequenz
4.2.4 Auswertung der MR-Mammographie
4.3 Spezielle Auswertetechnik der MR-Mammographie mittels Neuronaler Netze und Einbeziehung bildmorphologischer Kriterien
4.3.1 Grundlagen Neuronaler Netze
4.3.1.1 Das biologische Modell in der Neuroinformatik
4.3.1.2 Mustererkennung durch ein einfaches Netzwerk
4.3.1.3 Vektorquantisierung (VQ)
4.3.1.4 Minimal Free Energy Vektorquantisierung
4.3.2 Vektorquantisierung zur Analyse der KM-Dynamik in der Mamma-MRT
4.3.2.1 Datenvorverarbeitung
4.3.2.2 Vektorquantisierung (Clustering)
4.3.2.3 Codebuchvektoren und Cluster-Zuordnungskarten
4.3.2.4 Quantitative Auswertung

5 Methodik der Szintigraphie

5.1 Physikalische Grundlagen der Szintigraphie
5.1.1 Radiopharmazeutika
5.1.2 Kameraaufbau
5.1.3 Bildakquisition
5.1.3.1 Planare Bildgebung
5.1.3.2 Single Photon Emisions Computertomographie (SPECT)
5.2 Spezielle Untersuchungstechnik der Mammaszintigraphie
5.2.1 Sestamibi als Tumortracer
5.2.2 Patientenvorbereitung und Lagerung
5.2.3 Akquisitionstechnik
5.2.4 Auswertung der Mammaszintigraphie

6 Patienten

6.1 Patientenauswahl

6.2 Histologie und Nachkontrollen

6.3 Statistische Analyse

7 Ergebnisse

7.1 Sensitivität der MRT und Szintigraphie bei invasiven Karzinomen

7.2 Sensitivität der MRT und Szintigraphie bei DCIS

7.3 Spezifität der MRT und Szintigraphie

7.4 Zusatzherde in MRT und Szintigraphie

7.5 Vergleich der Aussagekraft von MRT und Szintigraphie

7.6 Zusatzinformationen durch bildmorphologische Kriterien

7.7 Zusatzinformationen durch den Einsatz Neuronaler Netze

8 Diskussion

8.1 Diskussion der Szintigraphieergebnisse

8.2 Diskussion der MRT-Ergebnisse

8.3 Methodenkritik der Vektorquantisierung

8.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

9 Literaturverzeichnis

10 Danksagung

11 Lebenslauf

1 Zusammenfassung

Einleitung:

Die Diagnostik von Mammakarzinomen stellt hohe Anforderungen an bildgebende Verfahren. Für Problemfälle mit klinisch oder mammographisch unklaren Befunden steht die dynamische Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust als zusätzliches bildgebendes Verfahren zur Verfügung. Es kann besonders dann eingesetzt werden, wenn Biopsieverfahren nur erschwert anwendbar sind, wie z.B. bei postoperativem Narbengewebe, dichter Brust oder ungünstiger Lokalisation des Herdes. Als weiteres Verfahren zur spezifischen Darstellung von Mammakarzinomen wurde die Tc-99m-Sestamibi-Szintigraphie vorgeschlagen.

Ziel:

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, im Rahmen einer prospektiven Studie die Aussagekraft der Mammaszintigraphie und der dynamischen MRT in der Differentialdiagnostik mammographisch unklarer Herde zu vergleichen. In einem methodischen Ansatz sollten zusätzlich die Auswertetechniken der dynamischen MRT erweitert werden. Hierzu sollte ein computergestütztes Verfahren entwickelt und erprobt werden, das basierend auf künstlichen Neuronalen Netzen eine Subdifferenzierung der Kontrastmittelkurven innerhalb eines Herdes erlaubte.

Patienten und Methode:

Es wurden 40 Patientinnen konsekutiv in die Studie eingeschlossen, die sowohl eine Szintigraphie als auch eine MRT der Brust erhielten. Die Befunde wurden histologisch gesichert oder durch Nachuntersuchungen über mehr als 24 Monate als benigne verifiziert. Neben den 40 primär zur Abklärung führenden Herden wurden 8 Zusatzherde mit Kontrastmittelaufnahme in der MRT entdeckt. Ingesamt wurden 10 invasive Karzinome und 5 DCIS gesichert.

Die Szintigraphie erfolgte in Bauchlage der Patientin an einer 3-Kopf-Gammakamera (Prism3000, Picker) in planarer und in SPECT-Technik. Nach intravenöser Injektion von ca. 740 MBq Tc-99m-Sestamibi wurden Früh- und Spätaufnahmen akquiriert. Die Rekonstruktion der SPECT-Aufnahmen erfolgte mit einem iterativen Algorithmus. Alle fokal anreichernden Herdebefunde mit einem Target- zu non-Target-Verhältnis von > 1,3 wurden als maligomverdächtig gewertet.

Die dynamische MRT wurde an einem 1,5 Tesla Tomographen (Magnetom Vision, Siemens) durchgeführt. Die Messungen erfolgten in Bauchlage mit einer dedizierten Oberflächenspule zur simultanen Untersuchung beider Brüste. Zur Akquisition der Kontrastmitteldynamik wurde eine T1-gewichtete 3DFLASH-Sequenz verwendet. Zur konventionellen Auswertung wurde eine Subtraktionsaufnahme berechnet und interaktiv eine Region of Interest um KM-aufnehmende Herdbefunde gelegt. Die resultierenden Kurven der Kontrastmitteldynamik wurden nach ihrer Kurvenform in Anlehnung an Kuhl et al. klassifiziert. In einem weiteren Auswerteschritt wurden auch morphologische Kriterien einbezogen und ein Punktescore nach Fischer gebildet.
Schließlich erfolgte die halbautomatische Segmentierung aller Herde, die mehr als 50% KM aufnahmen. Die Signalintensitätszeitreihen aller Voxel dieser Herde wurden einer Subdifferenzierung durch Vektorquantisierung unterworfen. Dieses Verfahren basiert auf dem Algorithmus der Minimal Free Energy Vektorquantisierung, wurde in der Bildverarbeitungsgruppe des Instituts für Klinische Radiologie der LMU entwickelt und für die Anwendung bei der dynamischen MRT der Brust adaptiert. Als Ergebnis der Vektorquantisierung resultierten 4 prototypische Zeitreihen, sog. Codebuchvektoren, die jeweils repräsentativ für Voxelgruppen mit ähnlichen Signalverläufen waren. Anhand dieser Codebuchvektoren erfolgte erneut eine Klassifizierung der Herdbefunde.

Ergebnisse:

Im Vergleich der verschiedenen Auswertemethoden der dynamischen MRT war die Sensitivität bei der Detektion von Mammakarzinomen bei der konventionellen Auswertung anhand des Kurventyps bei 67% und stieg unter Einbeziehung der Herdmorphologie auf 87%. Mittels Vektorquantisierung stieg die Sensitivität auf 73% bzw. 93%. Die Spezifität unterlag jedoch Einschränkungen und erreichte bei der konventionellen Auswertung unter Einbeziehung der Morphologie 85%, bei der Vektorquantisierung 76%.
Die Szintigraphie erwies sich als hochspezifisches Verfahren (100%). Die Sensitivität bei der Detektion kleiner Karzinome war jedoch selbst bei Anwendung der SPECT-Technik unzureichend (56%).

Schlussfolgerungen:

Die dynamische kontrastmittelverstärkte MRT der Brust wies eine höhere Sensitivität bei der Detektion kleiner Mammakarzinome im Vergleich zur Szintigraphie auf. Bei hoher Spezifität der Mammaszintigraphie zeigte sich, dass die Sensitivität v.a. bei kleineren Karzinomen in unserem selektierten Patientengut zu niedrig war. Als Schlussfolgerung unserer Studienergebnisse und in Zusammenschau mit der derzeitigen Literatur zu diesem Thema erscheint die MRT-Bildgebung zur Einschätzung der Dignität mammographisch unklarer Läsionen in ausgewählten Problemfällen überlegen.

Um die Aussagekraft der dynamischen MRT weiter zu verbessern, wurden verschiedene Auswerteverfahren getestet. Unter Einbeziehung morphologischer und dynamischer Kriterien wurde die höchste Aussagekraft erreicht. Das computergestützte Auswerteverfahren unter Verwendung der Vektorquantisierung, erwies sich als weitgehend auswerterunabhängige Methode mit vergleichbarer Aussagekraft zur Dignitätsbeurteilung. Dabei war die Tendenz erkennbar, dass maligne Läsionen mit höherer Sicherheit identifiziert werden konnten. Ein derartiges Auswerteverfahren wäre als Grundlage für eine computerunterstützte Diagnostik (CAD) vorstellbar.

2 Einleitung

2.1 Bildgebung in der Mammadiagnostik

Brustkrebs ist mit jährlich mehr als 700.000 Neuerkrankungen weltweit die häufigste bösartige Erkrankung der Frauen. Die kumulative Inzidenz als Wahrscheinlichkeit, an einem Mammakarzinom zu erkranken, beträgt in Deutschland 11%, d.h. etwa jede neunte Frau erkrankt an Brustkrebs (33). Daten des lokalen Tumorregisters München dokumentieren im Jahr 2001 eine Inzidenz von 876 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen sowie eine Mortalität im selben Jahr von 334 pro 100.000 Frauen. Im Rahmen der Brustkrebsvorsorge sind die klinische Untersuchung mit Inspektion und Palpation, die Mammographie und die ergänzende Sonographie die am weitesten verbreiteten Methoden zur Früherkennung. Sie dienen der primären Mortalitätssenkung sowie der Vorverlagerung einer Diagnose in frühe Stadien der Erkrankung und somit einer Verbesserung der Prognose. Dabei ist die Mammographie weiterhin die Methode der Wahl zum frühzeitigen Erkennen eines Mammakarzinoms, zumal sie das einzige Verfahren darstellt, das in der Lage ist In-situ-Karzinome und Frühformen invasiver Karzinome nachzuweisen. Basierend auf den BI-RADS Kategorien hat sich gezeigt, dass die typischen mammographischen Malignitätskritierien (Level 5) einen hohen positiven Vorhersagewert für eine Krebserkrankung haben (2,50). Subtilere mammographische Veränderungen wie die fokale Störung der Architektur, die Dichtezunahme des Drüsenparenchyms im zeitlichen Verlauf oder asymmetrisches Drüsengewebe sind weniger spezifisch, um das Vorliegen maligner Veränderungen vorherzusagen (62,63,47) (niedriger positiver Vorhersagewert).

Eine weitere Limitation der Mammographie liegt bei Patientinnen mit bereits chirurgisch und/oder strahlentherapeutisch vorbehandelter Brust vor. Postoperative bzw. postradiogene Veränderungen in der Mammographie erschweren die Differenzierung zwischen Narbengewebe, Architekturveränderungen und Karzinomen (18,31). Die Signifikanz der Mammographie kann auch in Fällen mit dichter Brust, z.B. im Rahmen einer ausgeprägten Mastopathie, limitiert werden, indem bei symptomatischen Patientinnen die eigentliche Läsion maskiert werden kann. Auch Läsionen in ungünstiger Lokalisation, z.B. thoraxwandnah oder weit

axillär, können durch mammographisch nicht vollständig darstellbare Herde die Aussagekraft der Mammographie einschränken (13,64,51).
Die Sonographie hat ihren Stellenwert bei positivem Tastbefund und negativer bzw. schwer beurteilbarer Mammographie, als primäre bildgebende Methode bei jungen Frauen und zur Differenzierung zwischen soliden und liquiden Raumforderungen. Eine exakte Differentialdiagnose zwischen benignen und malignen Tumoren ist damit jedoch nur sehr eingeschränkt möglich und zudem stark untersucherabhängig (70). Insbesondere bei dichtem Drüsenkörper und ausgeprägter Mastopathie erfährt auch diese Methode deutliche Limitationen in Spezifität und Sensitivität.
Um unklare mammographische und sonographische Befunde zu evaluieren, werden häufig gezielte perkutane Biopsien der fraglichen Region durchgeführt, die allerdings in einer Vielzahl der Fälle zu einem benignen histologischen Ergebnis führen. Dieses invasive Verfahren bietet dabei jedoch eine hohe Spezifität und bei korrekter Technik und Indikation auch eine hohe Sensitivität in der Diagnose von Brustkrebs (3).
Bei ungünstiger Lokalisation zur stereotaktischen oder ultraschallgesteuerten Biopsie, bei ausgeprägten iatrogenen Parenchymalterationen, sehr dichter oder mammographisch nicht vollständig darstellbarer Brust und unklarem sonographischem Befund können jedoch zusätzliche bildgebende Verfahren zur weiteren Abklärung hilfreich sein.

Die dynamische kontrastverstärkte MRT der Mamma ist solch ein zusätzliches bildgebendes Verfahren. Viele Studien haben von einer hohen Sensitivität der MRT bezüglich der Detektion des invasiven Mammakarzinoms berichtet (7,31). Die Aussagekraft der MRT bezüglich der Darstellung von in situ Karzinomen ist jedoch im Vergleich zur Mammographie mit dem typischen Erscheinungsbild der gruppierten Mikrokalzifikationen limitiert (22,64,51,75). Zusätzlich können maligne Herde durch diffuse Kontrastmittelaufnahme des Brustgewebes, v.a. im Rahmen mastopathischen Parenchymumbaus, verdeckt werden. Eine weitere Limitation des Verfahrens ist die z.T. niedrige Spezifität durch die Darstellung einiger fokal kontrastmittel-aufnehmender gutartiger Veränderungen (22,37). Einige Studien schlagen zur Steigerung der Treffsicherheit vor, die Dynamik der Kontrastmittelaufnahme der Gesamtläsion auszuwerten. Hier ergibt sich allerdings ein nicht unerheblicher Anteil von Überlappungen von Signalintensitätskurven bei gut- und bösartigen Läsionen (15,36).

Die Szintigraphie der Brust mit dem Technetium-99m markierten Radiopharmazeutikum Sestamibi ist ebenfalls geeignet, bösartige Brusttumoren darzustellen (34,67,74,54,42,61,9,11,14,44,73,52,56). In einer von Taillefer (66) durchgeführten Metaanalyse von 20 Studien, die insgesamt 2009 Patientinnen mit 2304 Läsionen umfasste, berichtet er über eine mittlere Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 89% in der Detektion von Brustkrebs. Abhängig von Einschlusskriterien und unterschiedlicher Auswertetechnik ergibt sich allerdings eine große Streubreite der Ergebnisse der Einzelstudien mit Sensitivitäten von 50 bis 94% bzw. Spezifitäten von 58 bis 100%. Zu diesem Zeitpunkt war die Szintigraphie in multimodalen Untersuchungskonzepten, insbesondere in Verbindung mit der MR-Mammographie, noch nicht ausreichend untersucht. Vorangegangene vergleichende Studien von Szintigraphie und MR-Mammographie an Patientinnen mit Brustkrebsverdacht erbrachten als Ergebnis eine höhere Spezifität der Szintigraphie in der Differenzierung maligner und benigner Läsionen (53,27,71). Andererseits lagen zum Zeitpunkt unserer Studie nur wenige Publikationen vor, die den Wert der Szintigraphie im direkten Vergleich mit der MR-Bildgebung bei Patientinnen mit mammographisch unklaren Läsionen untersucht haben (68,69).

Auf Basis dieser vorangegangenen Untersuchungen führten wir eine prospektive Studie mit dem intraindividuellen Vergleich der MR-Mammographie und der Mammaszintigraphie durch. Ein besonderes Augenmerk wurde von uns auf die Problemfälle mit unklarer Mammographie gerichtet. Somit wurden in der vorliegenden Studie nur Patientinnen mit mammographischen Auffälligkeiten der BI-RADS Level 3 bis 4 eingeschlossen.

2.2 Fragestellung

Ziel unserer prospektiven Studie war es, die Signifikanz der MR-Bildgebung und der Tc-99m Sestamibiszintigraphie in der Unterscheidung von benignen und malignen Läsionen bei Patientinnen mit mammographisch unklaren Herden zu evaluieren. Dabei sollte im intraindividuellen Vergleich das Untersuchungsverfahren gefunden werden, das eine hohe Genauigkeit in der Differenzierung maligner von benigner Läsionen bietet um ggf. unnötige chirurgische Intervention zu vermeiden.

Dabei wurde zur Klassifizierung der dynamischen MRT zunächst der Ansatz verfolgt, eine ggf. dargestellte KM-aufnehmende Läsion anhand ihrer Signalintensitätskurve zu evaluieren.
Im zweiten Teil der Studie war es das Ziel eine neue Methodik zur Differenzierung mehrerer Signalintensitätskurven innerhalb einer Läsion als Basis für eine Mustererkennung zu evaluieren. Dementsprechend wendeten wir künstliche neuronale Netze auf Basis der Minimal Free Energy Vektorquantisierung an, um das Signalintensitätsverhalten innerhalb der kernspintomographisch nachgewiesenen kontrastmittelaufnehmenden Läsionen näher zu differenzieren.

3 Basisdiagnostik der Mamma

3.1 Klinische Untersuchung

Da der Großteil der Karzinome immer noch von der Patientin selbst zuerst entdeckt wird, sind die Patientinnen auf die monatliche Selbstuntersuchung aufmerksam zu machen. Ergänzend dazu sollte zu Beginn des jährlichen gynäkologischen Früherkennungsprogramms die 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. Zudem 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 bis 85% der Brustveränderungen entdeckt werden können (65).

3.2 Mammographie

Aufgrund der hohen Sensitivität, der unkomplizierten Durchführbarkeit und der guten Verfügbarkeit kommt der Mammographie bei der bildgebenden Mammadiagnostik die wichtigste Bedeutung zu. Die Indikation zur Mammographie wird zum einen bei klinisch asymptomatischen Frauen im Rahmen des Vorsorgeprogramms, zum anderen bei klinisch symptomatischen Frauen, die bei der klinischen Untersuchung durch einen tastbaren Tumor, Hauteinziehungen oder Sekretion auffällig waren, gestellt. Eine Basismammographie im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen wird um das 35. Lebensjahr empfohlen. Weitere Verlaufskontrollen sollten sich ab dem 40. Lebensjahr im Abstand von 2 Jahren, bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr und bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko (Mammakarzinom an der kontralateralen Brust, histologisch gesicherte, atypisch proliferierende Mastopathie, positive Familienanamnese) im jährlichen Abstand wiederholen (33).

Mittels Röntgenweichsteilstrahlung unter Verwendung einer Molybdän-Anode ist die Methode in der Lage, feine Unterschiede in der Dichte und Zusammensetzung des Mammaparenchyms zu erkennen. Routinemäßig werden hierbei unter Kompression auf beiden Seiten der Brust Aufnahmen in 2 Ebenen angefertigt. Als Standardorientierungen gelten hierbei der craniocaudale (CC) und der schräge 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 werden nur bei Bedarf als Zusatzaufnahmen angefertigt.

Die Auswertung der Mammographien erfolgte gemäß der BIRADS-Klassifikation (Breast Imaging Report And Data System) (2), die eine Richtlinie darstellt, die vom American College of Radiology (ACR) eingeführt wurde, um eine Qualitätsverbesserung der Mammographiebefundung durch einheitliche Terminologie und Codierung zu erreichen (Tab. 3.2-1). Es werden 7 Gruppen unterschieden. Bei der Einteilung finden Kriterien wie z.B. Form und Randstruktur von Herdbefunden oder Kalzifikationen Berücksichtigung.

Tabelle 3.2-1: BIRADS-Klassifikation

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 Malignitätsktriterien
BIRADS 6	Läsion, die bereits auf Grund einer vorangegangenen Histologie-gewinnung als maligne bestätigt wurde

3.3 Mammasonographie

Die Mammasonographie ermöglicht die Differenzierung zwischen soliden und zystischen Tumoren mittels Ultraschalltechnik. Gegenüber der Mammographie hat sie zur Früherkennung von Karzinomen nur bei jüngeren Frauen mit dichtem Drüsengewebe Vorteile. Mit entsprechend hochauflösenden Geräten ist hier eine Früherkennung auch schon sehr kleiner Herde möglich. Wegen der hohen Geräte- und Untersucherabhängigkeit ist die Sonographie bis heute kein Ersatz für die Mammographie. Sie sollte jedoch immer ergänzend zu Mammographie und klinischem Befund durchgeführt werden. An einigen Zentren wird zudem die Beurteilung der Perfusion bzw. Vaskularisation verdächtiger Läsionen mittels Dopplersonographie durchgeführt.
Bei Darstellung einer flüssigkeitsgefüllten Zyste kann zur weiteren Diagnostik unter sonographischer Kontrolle mit einer feinen Nadel punktiert werden und somit die gewonnene Flüssigkeit histologisch untersucht werden.
Außerdem können auch nach einer Mastektomie bereits sehr kleine Thoraxwandmetastasen und Lymphknotenmetastasen in der Axilla, supraklavikulär und in der Halsregion zuverlässig diagnostiziert werden.

3.4 Invasive Verfahren

Ziel der invasiven Diagnostik und Voraussetzung für die Einleitung einer Therapie ist der Malignitätsnachweis bzw. Ausschluss mit Hilfe von Zytologie bzw. Histologie. Mit Hilfe der bildgesteuerten perkutanen Stanzbiopsie wird eine sehr hohe diagnostische Sicherheit erreicht (40), wobei diese Methode eine geringe Belastung für die Patientin darstellt und zudem ohne kosmetische Folgen bleibt. 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 ohne bildgebende Hilfe 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.

3.5 Histologie und TNM-Klassifikation

Anhand operativ oder bioptisch gewonnenen Materials können nach histologischer Aufbereitung benigne und maligne Veränderungen unterschieden werden.

Benigne Veränderungen

Benigne umschriebene und abgrenzbare Tumoren entstammen teils dem Drüsenepithel, teils dem umgebenden Bindegewebe bzw. Mesenchym oder stellen eine Mischform aus beiden dar. Dabei treten Adenome und Milchgangspapillome (solitär oder multipel) als vom Epithel ausgehende Läsionen auf. Fibroadenome sind epithelial-mesenchymalen Ursprungs, während Fibrome und Lipome den rein mesenchymalen Tumoren zugerechnet werden.

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der Mastopathie nicht um eine isolierte Neubildung, sondern um eine Gewebsveränderung, die einen mehr oder weniger großen Bereich der Brustdrüse erfassen und umgestalten kann. Die auftretenden Veränderungen können in unterschiedlicher Ausprägung die Bereiche des Epithels, der Ganglumina und das Bindegewebe betreffen. Es resultieren unterschiedliche Endzustände wie einzelne oder flächige fibröse Partien (Mastopathia fibrosa), Zystenbildungen (Mastopathia cystica) oder Epithelproliferationen. Bei der Sonderform der proliferierenden Mastopathie mit auftretenden Epithelatypien ist das spätere Karzinomrisiko um das vierfache erhöht (60).

Maligne Veränderungen

Als Präkanzerose gilt das sich häufig multizentrisch und bilateral entwickelnde Carzinoma lobulare in situ (CLIS), das aber nur partiell und dann mit großer Latenzzeit karzinomatös wird. Das duktale Carzinoma in situ (DCIS) ist dem gegenüber als eine vor der Invasion stehende Veränderung anzusehen, deren sichere histologische Einordnung problematisch ist, da vor allem bei größeren Befunden von >2,5 cm erste Invasionsprozesse übersehen werden können.

Bei den bereits invasiven Formen unterscheidet man duktale (80%) und lobuläre Karzinome (10%), ferner die prognostisch relativ günstigen muzinösen und medullären Karzinome sowie weitere mit ungewöhnlicher Differenzierung. Schließlich ist noch das Paget-Karzinom als Sonderform zu nennen. Hier zeigen sich ekzematös imponierende Begleitveränderungen im Bereich der Mamille (60).

TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms

Die Einteilung des Mammakarzinoms geschieht nach dem pTNM-Schema (28). Dabei bezeichnet das Kürzel „p“ die postoperative, pathologische Klassifikation. Zur näheren Beschreibung dieses Primärtumors werden weitere Ziffern hinzugefügt, die Informationen über die Ausdehnung und Größe des Tumors liefert (Tabelle 3.5-1):

pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carzinoma in situ
pT1	Tumor < 2 cm in größter Ausdehnung
	pT1a ≤ 0,5 cm
	pT1b > 0,5 – 1 cm
	pT1c 1-2 cm
pT2	Tumor > 2 cm, aber nicht > 5 cm in größter Ausdehnung
pT3	Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung
pT4	Tumor jeder Größe mit Ausdehnung auf Brustwand oder Haut mit weiterer Untergliederung in pT4a,b,c,d

Der Zusatz pN in Tabelle 3.5-2 gibt Auskunft über die regionäre Lymphknotenbeteiligung eines Tumors:

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

Der Zusatz pM in Tabelle 3.5-3 gibt Informationen über das Vorliegen von Fernmetastasen:

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

4 Methodik der Magnetresonanztomographie

Die heutige Magnetresonanztomographie basiert auf der Kenntnis um Magnetfelder, deren Entstehung, Interaktionen und der Möglichkeit, sie zu messen. 1946 entdeckten Edward M. Purcell und Felix Bloch (5) unabhängig voneinander, dass Atomkerne in einem äußeren Magnetfeld Kreiselbewegungen 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 und Peter Mansfield 2003 den Nobelpreis für Medizin erhielten (39,43).

4.1 Physikalische Grundlagen der MRT

4.1.1 Kernspin und magnetisches Moment

Alle Atome, die eine ungerade Anzahl von Kernbausteinen (positiv geladene Protonen und elektrisch neutrale Neutronen) haben, 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 (^{1}H), Stickstoff (^{14}N), Phosphor (^{31}P) und Natrium (^{23}Na) sind Elemente mit Kernspin, die im menschlichen Körper häufig vorkommen. Die wichtigste Rolle spielt in der Magnetresonanztomographie 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.

4.1.2 Atomkern im Magnetfeld

Magnetische Dipole und somit Atomkerne mit Kernspin richten sich in einem starken äußeren Magnetfeld B_o so aus, dass der Erhalt ihrer Ausrichtung möglichst wenig Energie erfordert. Dieser Umstand ist entscheidend für das Phänomen der Nuklearmagnetresonanz. Ohne äußeres 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 (Abb. 4.1.2-1)

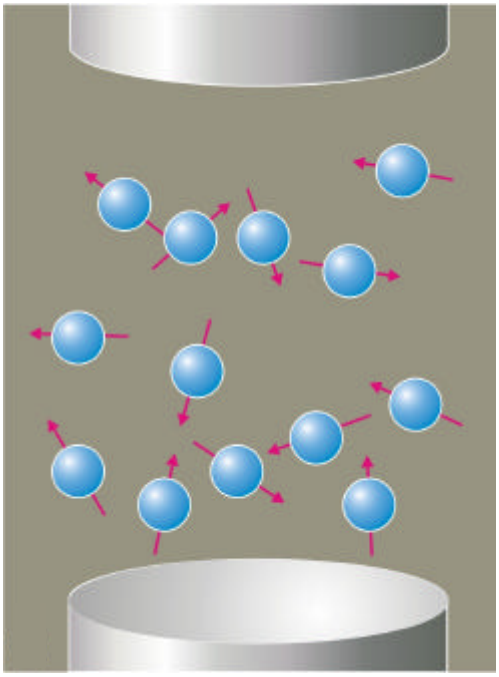

Abbildung 4.1.2-1: Atomkerne mit magnetischem Moment ohne äußeres Magnetfeld. Die unausgerichteten magnetischen Dipole der einzelnen Kernspins neutralisieren sich.

Wenn von außen ein Magnetfeld mit der magnetischen Induktion B_o (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_o im Sinne eines Gleichgewichtszustandes aus. Im Fall des Wasserstoffkerns sind hierbei nur zwei Orientierungen möglich: Entweder parallel oder antiparallel zum Magnetfeld B_o (die Quantenmechanik spricht von Kern-Zeeman-Niveaus) (Abb. 4.1.2-2).

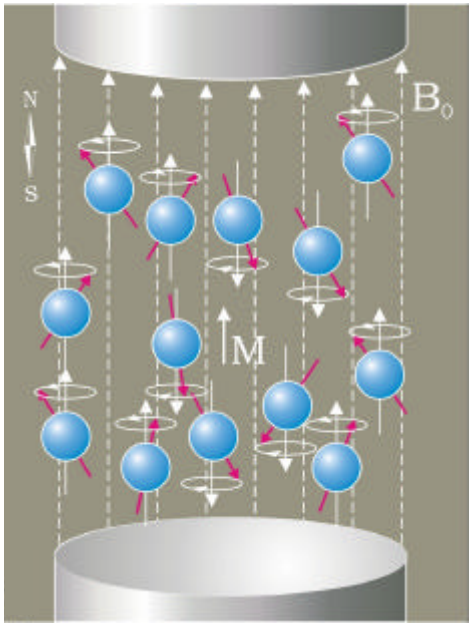

Abbildung 4.1.2-2 : Atomkerne mit magnetischem Moment mit äußerem Magnetfeld. Unter Einwirkung des äußeren Magnetfeldes B_0 richten sich die magnetischen Dipole parallel oder antiparallel aus. Die parallele Ausrichtung wird, da energieärmer, etwas häufiger eingenommen und bewirkt so eine Nettomagnetisierung 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 Kreiselbewegung um die z-Achse des äußeren Magnetfeldes B_o (Abb. 4.1.2-3).

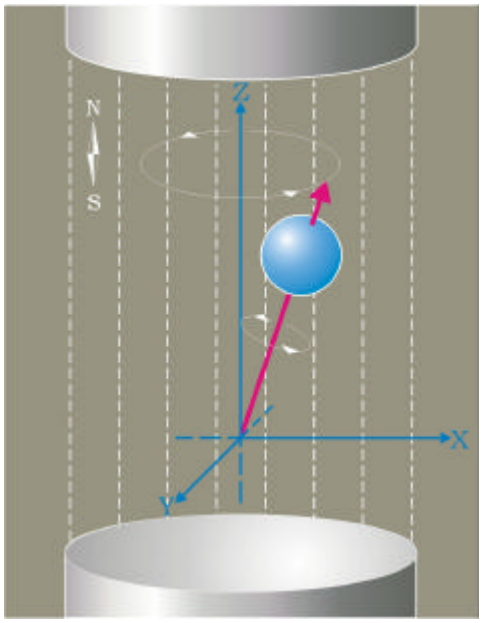

Abbildung 4.1.2-3 : Atomkern im Magnetfeld. Wie ein rotierender Kreisel zu taumeln beginnt, wenn er angestoßen wird, führen Protonen im Magnetfeld dieselbe Art von Bewegung aus. Sie wird als Präzession bezeichnet

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

$$\omega_o = \gamma B_o$$

Dabei steht ω_o für die Präzessionsfrequenz, γ wiederum für das gyromagnetische Verhältnis und B_o 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.

Die Ausrichtung parallel zum äußeren Magnetfeld ist 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 magnetische Induktion B_o , 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 $B_{o,}$ wenn es in ein Magnetfeld eingebracht wird. Der Magnetisierungsvektor M rotiert zunächst nur um die Magnetfeldachse von B_o, präzediert aber nicht. Wenn man nun 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_o 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 und entsprechend in einem Magnetfeld von 1,5 Tesla 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. 4.1.3-1).

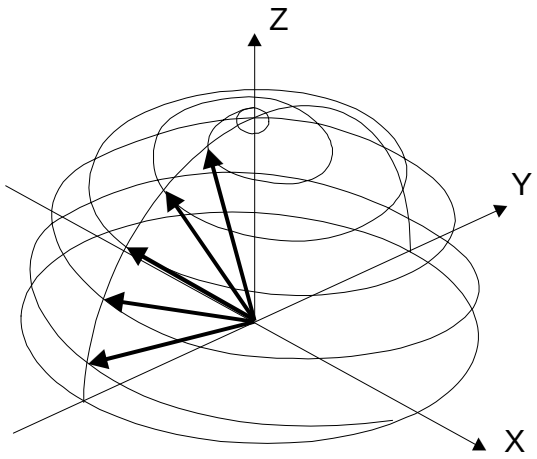

Abbildung 4.1.3-1: Auslenkung des Magnetisierungsvektors M durch einen HF-Puls. Die Magnetisierung präzediert mit der Larmorfrequenz ω_o um die z-Achse.

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 ($\alpha = \gamma \cdot B_1 \cdot t$) größer. Der HF-Puls liegt in der Größenordnung von 10 µT. 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. Erstens Zunahme der Längsmagnetisierung und zweitens Abfall der Quermagnetisierung. Beide Vorgänge sind für unterschiedliche organische Gewebe charakteristisch und lassen sich durch Zeitkonstanten beschreiben. Die Konstante T1, entsprechend der longitudinalen Relaxationszeit drückt den Wiederanstieg der Längsmagnetisierung aus. Die Konstante T2 beschreibt das Abklingen der Quermagnetisierung entsprechend der transversalen Relaxationszeit.

4.1.4.1 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 passiert schnell, wenn sich die Umgebungsmoleküle nahe der Larmorfrequenz bewegen und ist somit auch abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes B_o. Bei Wasser etwa dauert diese Energieübertragung auf Grund 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.

4.1.4.2 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 Longitudinalebene. 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 Millisekunden), denn durch die geringe Molekülbeweglichkeit wirken sich die lokalen Magnetfeldunterschiede stärker aus und die T2-Relaxation geschieht entsprechend schnell.

4.1.4.3 T2*-Relaxation

Der T2-Wert beschreibt also den Rückgang der Quermagnetisierung, der durch fluktuierende Magnetfeldunterschiede im Gewebe bewirkt wird. In Wirklichkeit haben 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.

4.1.5 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 (genauso wie eine rotierende Ladung ein Magnetfeld erzeugt, erzeugt umgekehrt ein rotierendes Magnetfeld 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 somit der Larmorfrequenz und der gemessene Signalverlauf nach einem 90°-HF-Puls wird als FID (Free Induction Decay – Abklingen der freien Induktion) bezeichnet (Abb. 4.1.5-1).

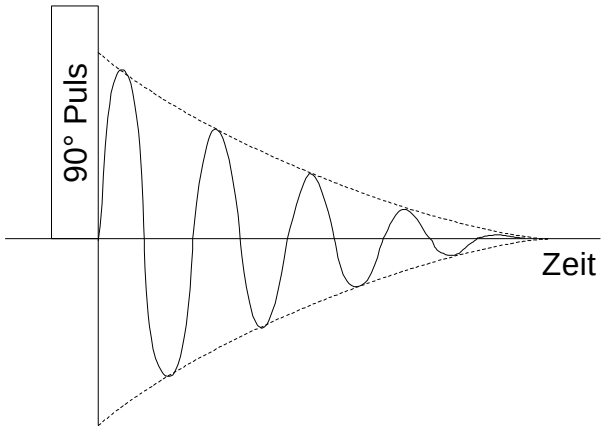

Abbildung 4.1.5-1: Free induction decay (FID). T2*-Abfall der Quermagnetisierung nach einem 90°-Puls. Die Frequenz der Oszillationen entspricht der Larmorfrequenz

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 Suszeptibilitäts-eigenschaften genannt.

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_o und einem in den Elektronenhüllen nach der Lenzschen Regel induzierten magnetischen Moment M_e. Der Zusammenhang zwischen äußerem Magnetfeld und magnetischem Moment der Elektronenhülle ist durch die Formel

$$M_e = \chi B_o$$

beschrieben.

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

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 je dunkler dargestellt, desto stärker ihre paramagnetischen Eigenschaften sind. Umgekehrt können paramagnetische Kontrastmittel die T1-Zeit verkürzen und führen so zu einer Signalsteigerung in T1-gewichteten Sequenzen.

4.1.6 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. Als erster zeigte Lauterbur 1978 im Tierversuch, dass die Injektion einer geeigneten Substanz das magnetische Resonanzverhalten von Geweben verändern kann. Nach einer in vivo Injektion von Mangnanchlorid 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. Außerdem verändert das Wechselfeld lokal geringgradig das externe Magnetfeld, was zu einer Änderung der Präzessionsfrequenz der Protonen führt. Die Spins der Wasserstoffprotonen dephasieren dadurch schneller, was sich dann in einer Verkürzung der transversalen Relaxationszeit (T2) bemerkbar macht. Blombergen (6) fand als erster eine Formel, mit der die Verkürzung der Relaxationszeiten durch paramagnetische Substanzen abgeschätzt werden kann. Der Anstieg der Relaxationsraten 1/T1 und 1/T2 ist direkt proportional zur Konzentration des paramagnetischen Kontrastmittels und zum Quadrat ihres magnetischen Moments, aber umgekehrt proportional zur sechsten Potenz des Abstandes zwischen dem paramagnetischen Zentrum und dem gebundenen Proton. Daraus folgt, dass je höher die KM-Gewebekonzentration ist, desto deutlicher ist die Relaxationszeitverkürzung.

Im Gegensatz dazu besteht für die Signalintensität 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. Im T1-gewichteten Bild ist deshalb hauptsächlich eine Zunahme der Signalintensität zu beobachten, während auf einem T2-gewichteten Bild eine Abnahme zu erwarten ist. Bei sehr hohen Kontrastmittelkonzentrationen überwiegt die Verkürzung der T2-Relaxationszeit, so dass das Signal im T1-gewichteten Bild abnimmt. Um also eine starke Zunahme der Signalintensität zu erreichen, sind T1-gewichtete Bilder und eine KM-Konzentration im Bereich von etwa 0,01 bis 1 mmol/kg Körpergewicht geeignet. 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.

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 $Gd\ 3^{+}$ beträgt etwa 0,05 mmol/kg Körpergewicht. In einen Komplex gebunden verhalten sie sich 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 Dimegluminsalz 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 Minuten 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 selbst anaphylaktische Reaktionen im Vergleich zu jodhaltigen Kontrastmitteln wesentlich seltener auftreten. Für die Verteilung des Kontrastmittels ist eine Gefäßversorgung des zu untersuchenden Bereichs Vorraussetzung. Wo keine Gefäße vorhanden sind,

gelangt auch kein Kontrastmittel hin. Das gilt auch für nekrotische Bezirke von Tumoren. Demgegenüber ist die Neubildung von Blutgefäßen in Mammakarzinomen funktionell bedeutungsvoll für das Tumorwachstum. Die neugebildeten Blutgefäße weisen zunächst undichte Interzellularverbindungen der Endothelzellen auf, die den Austritt von Proteinen (und Kontrastmittel) in den Extravaskulärraum zulassen. Dieser Vorgang wird bei der kontrastmittelgestützten MR-Bildgebung genutzt.

4.1.7 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_o 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 zurückschließen. 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_o 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. 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. Mit entsprechenden Sequenzen können Schichtdicken unter 1 mm erreicht werden.
Die verschiedenen Resonanzsignale, die mit jedem Phasenkodierschritt gemessen werden, werden in einer festgelegten Reihenfolge in eine virtuelle Zahlenmatrix, den k-Raum eingelesen. Diese Signale liegen vorerst 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.

4.1.8 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, aber die Kontraste sind in der Regel schwächer.

4.1.8.1 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 Turbospinecho-Sequenzen 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.

4.1.8.2 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 Ödem signalreich zur Darstellung. Im Gegensatz zur spektralen Fettunterdrückung kann diese Methode auch bei Niederfeldgeräten eingesetzt werden.

Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Technik: Ziel dieser Technik ist es, bei der zerebralen MRT das Signal von Liquor zu unterdrücken, während die übrigen Gewebe mit T2-gewichtetem Kontrast dargestellt werden. Dies gelingt bei Auswahl einer sehr langen Inversionszeit TI, wenn die Magnetisierung von Liquor gerade null ist, in Kombination mit einer langen Repetitionszeit TR. Klinische Vorteile ergeben sich bei der Darstellung von kortexnahen und periventrikulären Läsionen, wie beispielsweise bei entzündlichen Veränderungen aber auch frischen Infarkten.

4.1.8.3 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 Auslenkwinkels 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

Die Magnetresonanztomographie wurde an einem 1,5-Tesla-System (Magnetom Vision der Firma Siemens Erlangen) durchgeführt.

4.2.1 Patientenvorbereitung

Bei praemenopausalen Patientinnen wurde der Untersuchungstermin innerhalb der 2. oder auch 3. Zykluswoche angestrebt, da hier im Rahmen der hormonellen Regulation mit der wenigsten zusätzlichen KM-Aufnahme zu rechnen ist (37).
Nach dem Ausschluss etwaiger Kontraindikationen zur Untersuchung (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 auf der Hautoberfläche markiert. Während des Einbringens einer 18G Venenverweilkanüle in eine Kubitalvene wurde die Patientin nochmals daraufhingewiesen, 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%ger NaCl-Lösung über das 1 m lange Schlauchsystem kontrolliert.

4.2.2 Patientenlagerung

Um eine geeignete Ortsauflösung und ein ausreichendes Signal- zu Rauschverhältnis zu erreichen kam eine dedizierte Mamma-Oberflächenspule (Abb. 4.2.2-1) zur Anwendung, die eine gleichzeitige Datenerfassung beider Brüste

erlaubte. Während der Untersuchung befanden sich die Patientinnen in Bauchlage. Die Arme wurden gestreckt neben Körper nach caudal positioniert (Abb. 4.2.2-2). 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 Kopfhörer.

Abbildung 4.2.2-1: Dedizierte Oberflächenspule zur gleichzeitigen Bilddatenerfassung beider Brüste (Ansicht von oben)

Abbildung 4.2.2-2: Lagerung der Patientin in Bauchlage

4.2.3 Sequenzprotokoll

In Abhängigkeit von den gewählten Sequenzen und ihrer Parameter können sowohl rein morphologische Strukturen oder, im Falle der Kontrastmittelunterstützung, auch Informationen zu einer etwaigen Kontrastmittelaufnahme im Mammaparenchym gewonnen werden.

4.2.3.1 STIR-Sequenz

Als erste Sequenz wurde ein Lokalizer in 3 Ebenen angefertigt, wobei jeweils eine Schicht in axialer und koronarer Orientierung, jedoch 2 Schichten in sagittaler Orientierung angefertigt wurden. Eine STIR(short TI inversion recovery)-Sequenz in axialer Schichtorientierung wurde darauf geplant. Die Sequenzparameter betrugen: 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. 4.2.3.1-1).

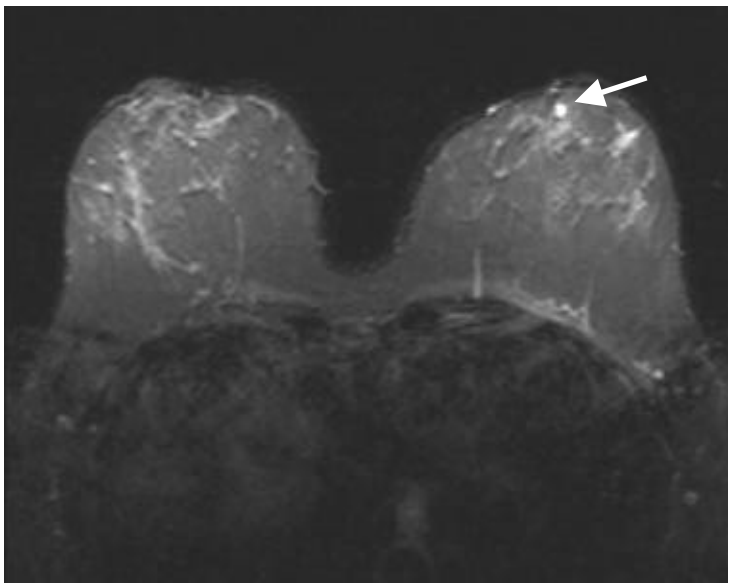

Abbildung 4.2.3.1-1 STIR (short TI inversion recovery)-Sequenz mit Darstellung einer kleinen Zyste links retromamillär (Pfeil)

4.2.3.2 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 Schicktdicke mit einem akzeptablen Signal- zu Rausch-Verhältnis.

Die dynamische Bildgebung fand mittels einer etablierten Standardtechnik mit einer T1-gewichteten 3D-FLASH (Fast-Low-Angle-Shot-Sequenz, entsprechend einer T1-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenz) statt. Die Sequenzparameter betrugen: 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 Lokalizer 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 mit 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. 4.2.3-1).

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, kommen darin hypointens zu Darstellung, 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 wurden (Abb. 4.2.3-2).

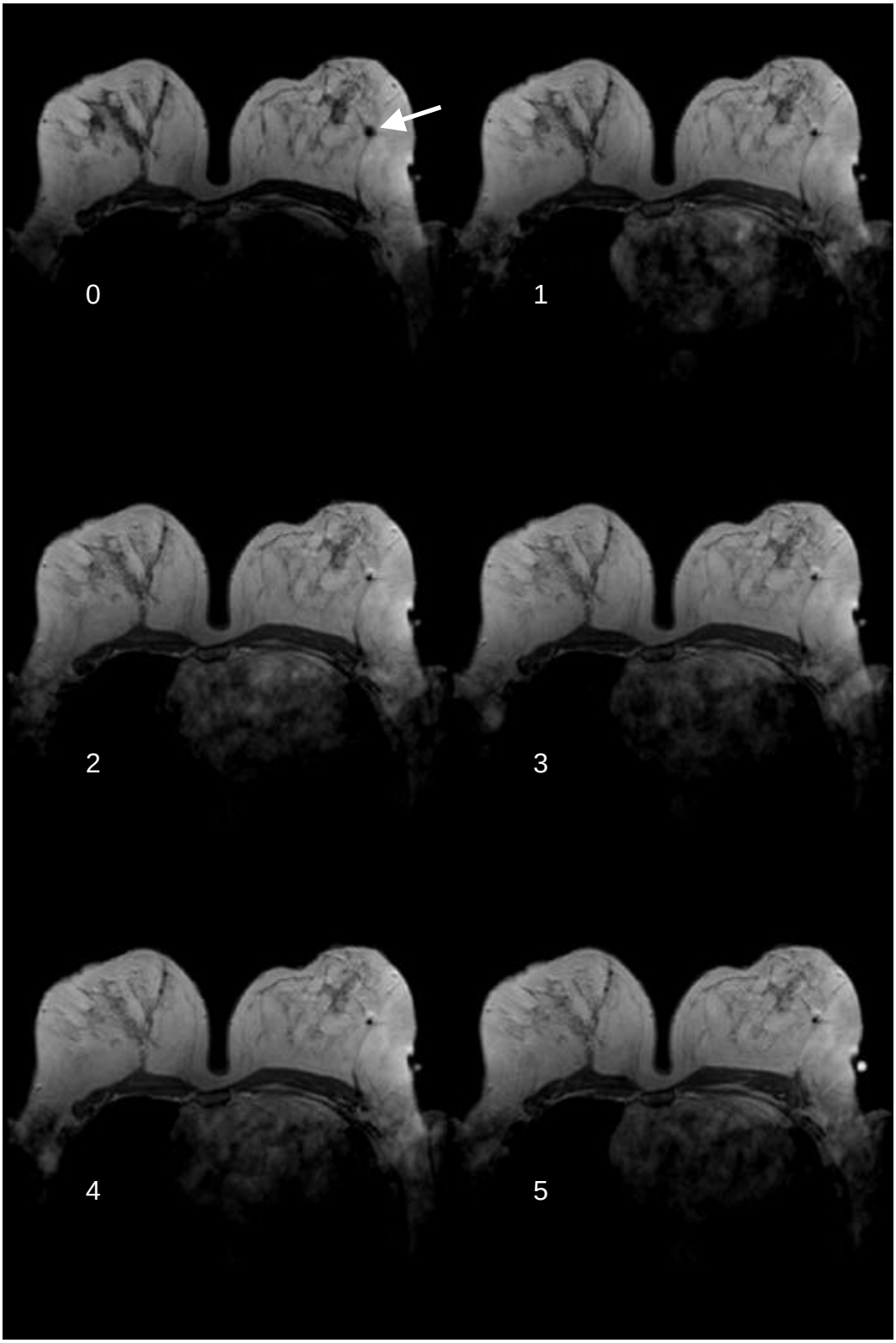

Abbildung 4.2.3-1: T1-gewichtete axiale Schicht zum Zeitpunkt 0 (nativ), sowie zu den Zeitpunkten 1 bis 5 nach Kontrastmittelgabe. Der rundliche Herdbefund (Pfeil) in der linken Brust außen ist nativ hypointens zum Fettgewebe abgrenzbar und zeigt eine deutliche Kontrastmittelaufnahme (Beispiel A.H., duktales Karzinom)

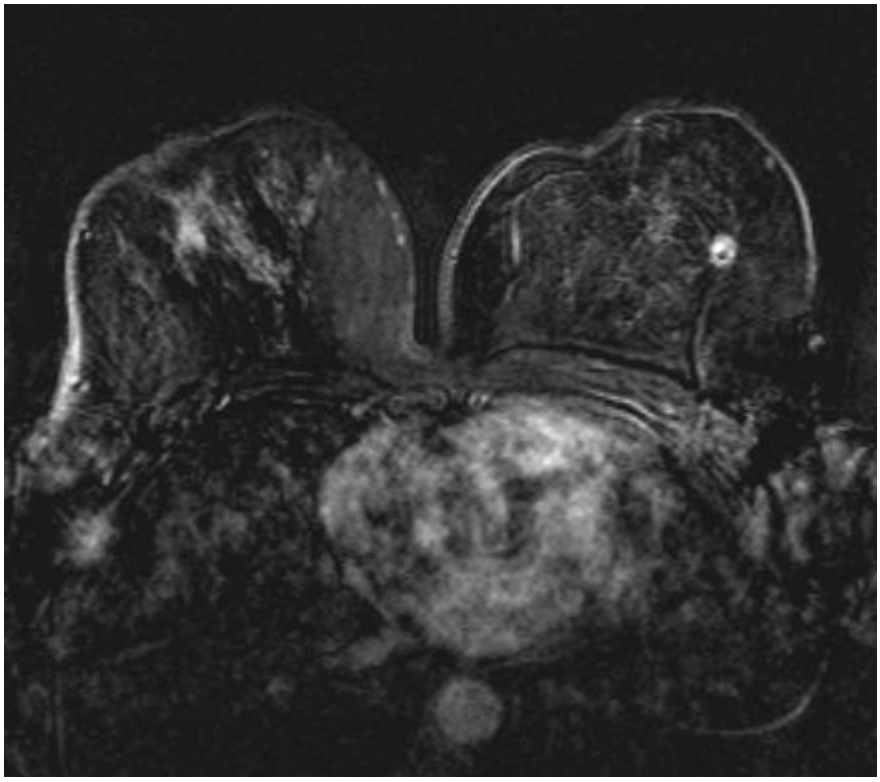

Abbildung 4.2.3-2: Berechnetes Subtraktionsbild aus den Bilddaten des dritten Zeitpunktes nach KM-Gabe minus Nativbild (Beispiel A.H., duktales Karzinom)

4.2.4 Auswertung der MR-Mammographie

Die gewonnen Bilddaten wurden zunächst von 2 Radiologen visuell ausgewertet. Die Krankengeschichte der Patientinnen, sowie die Ergebnisse der klinischen, sonographischen und mammographischen Untersuchungen, lagen zum Zeitpunkt der Befundung vor. Bezüglich des ggf. schon vorliegenden szintigraphischen Befundes waren sie allerdings verblindet. Die mammographisch fragliche Läsion wurde in Zusammenschau mit den vorliegenden Mammographien auf den T1-gewichteten Gradientenechobildern lokalisiert. Die Bilder der STIR-Sequenz dienten zur Bestätigung zystischer Formationen, zeigten aber auch in einigen Fällen ein subkutanes Ödem nach Strahlentherapie an. Die Signalzunahme nach KM-Gabe im Brustgewebe wurde mittels der angefertigten Subtraktionsaufnahmen (Abb. 4.2.3-3) dargestellt und ebenfalls dazu genutzt, die fraglichen Läsionen zu lokalisieren. Der Signalintensitätszeitverlauf innerhalb der fraglichen Läsion wurde mittels manueller Einzeichnung einer ROI gewonnen. Diese Auswertung erfolgte auf der

Auswertekonsole des MRT-Gerätes unter Verwendung der Software Numaris Version VB33G. Dabei wurde der KM-aufnehmende Herdbefund auf der Schicht seiner größten Ausdehnung interaktiv mit der Maus umfahren und der Zeitverlauf der absoluten Signalintensität dargestellt (Abb. 4.2.4-1). Der initiale Signalanstieg wurde berechnet, indem die Signalintensität des Herdes in der 2. Messung nach KM-Gabe ins Verhältnis zur Signalintensität des Herdes in der Nativmessung gesetzt wurde.
Der initiale Signalanstieg wurde nach folgender Formel berechnet:

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

Zudem wurde der relative postinitiale Signalverlauf berechnet:

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

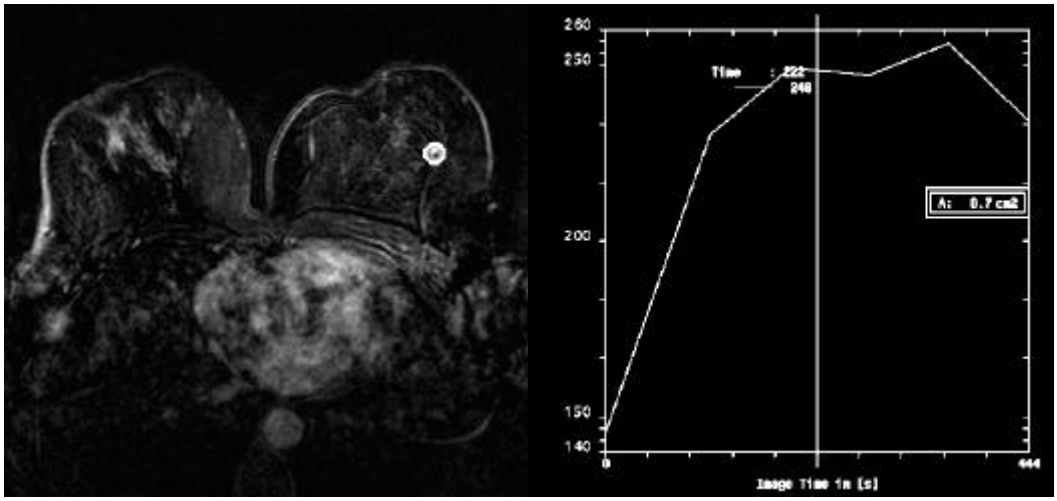

Abbildung 4.2.4-1: Signalintensitätsverlauf innerhalb des mit einer Region of Interest markierten Herdbefundes (Beispiel A.H., duktales Karzinom)

Die Klassifikation dieser Signalverläufe der Kontrastmittelanreicherung geschah angelehnt an das System von Kuhl et al. (36) (Abb. 4.2.4-2). Sie unterschied hierbei KM-aufnehmende Herde mit kontinuierlich ansteigendem Signalverlauf (Typ 1a), asymptotisch ansteigendem Signalverlauf (Typ 1b), sowie Signalverlauf mit Plateauphase (Typ 2). Ein Signalverlauf mit Abfall (Wash-out) in der Spätphase (Typ 3) wies in der Publikation von Kuhl et al. mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen malignen Herd hin.

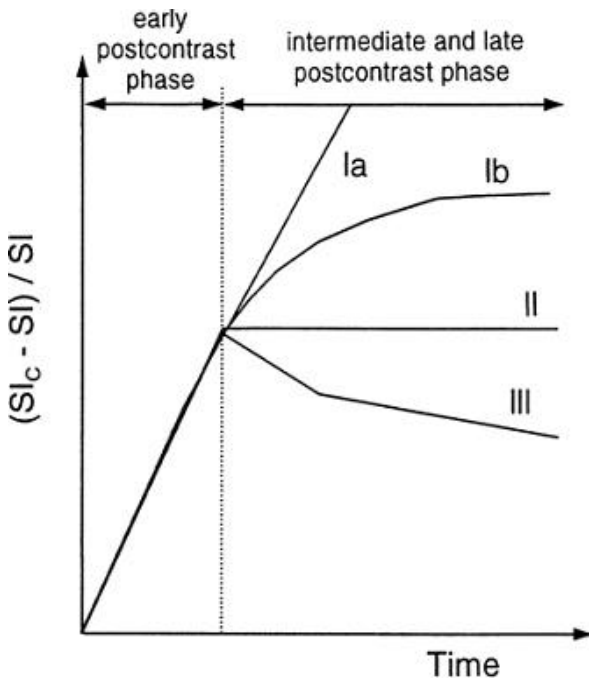

Abbildung 4.2.4-2 Schematische Darstellung der verschieden Signalintensitätskurven nach Kuhl et al. (16)

In Anlehnung an dieses Schema unterschieden wir in unserer Auswertung 4 Gruppen:

M0:	Fehlende fokale Anreicherung, oder geringe KM-Aufnahme im Vergleich zu Fettgewebe (initialer Signalanstieg <50%) mit langsamer postinitialer Signalzunahme
M1:	Fokale KM-Anreicherung mit hohem Signalanstieg im Vergleich zu Fettgewebe (initialer Signalanstieg >50%) und kontinuierlicher Signalzunahme (linear oder in Kurvenform) über die Dauer der gesamten Dynamikstudie, entsprechend Typ 1a und 1b nach Kuhl.
M2:	Fokale KM-Anreicherung mit hohem Signalanstieg im Vergleich zu Fettgewebe (initialer Signalanstieg >50%) mit Plateauphase im späteren Zeitverlauf, entsprechend Typ 2 nach Kuhl.
M3:	Fokale KM-Anreicherung mit hohem Signalanstieg wie in M2, jedoch Wash-out in der späten Phase, entsprechend Typ 3 nach Kuhl.

Die Läsionen der Kategorie M0 wurden als gutartig angesehen. M1 Läsionen galten als unklar, jedoch eher gutartig, während M2 und M3 Läsionen malignitätsverdächtig

eingestuft wurden. Zusätzlich wurde darauf geachtet, ob weitere KM-aufnehmende Strukturen an anderer Position (ipsi- oder kontralaterale Brust) zur Darstellung kamen. War dies der Fall, so wurden sie ebenfalls nach oben beschriebenem Schema bezüglich ihrer Kontrastmittelanreicherung klassifiziert.

Zudem wurde festgehalten, ob eine insgesamt diffuse KM-Anreicherung beider Brüste vorlag.

Um morphologische Informationen über den abzuklärenden Herd mitzuerfassen, sowie das Anreicherungsmuster des Kontrastmittels innerhalb des Herdes und die Kontrastmitteldynamik zu berücksichtigen, wurde angelehnt an Fischer (21) folgender Auswertungsscore verwendet (Tab. 4.2.4-1). Dabei wurde ein postinitialer Signalverlauf von ± 10% als Plateau gewertet.

Tabelle 4.2.4-1: Multifaktorielles Protokoll mit Punktwert nach Fischer (21)

Morphologie			Punkte
1	Form:	rund	-
		oval	-
		polygonal	-
		linear	-
		dendritisch	1
		sternförmig	1
2	Begrenzung	scharf	-
		unscharf	1
3	Anreicherungsmuster	homogen	-
		inhomogen	1
		septiert	-
		randständig	1
Dynamik			Punkte
4	Initialer Signalanstieg	<50%	-
		50-100%	1
		>100%	2
5	Postinitialer Signalverlauf	kontinuierlich	-
		Plateau	1
		Wash-out	2

Hierbei wurde ein multifaktorielles Protokoll angewendet, bei dem verschiedene Auswertekriterien jeweils mit einem Punktwert versehen wurden. Dieses Score-System bietet eine Hilfestellung bei der Einschätzung anreichernder Läsionen. Es kann eine maximale Punktzahl von 8 vergeben werden. Ein Score unter 3 wird nach Fischer als benigne eingestuft, ein Score von 3 als unklar und ein Score über 4 als maligne.

4.3 Spezielle Auswertetechnik der MR-Mammographie mittels Neuronaler Netze und Einbeziehung bildmorphologischer Kriterien

4.3.1 Grundlagen 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.

4.3.1.1 Das biologische Modell in der Neuroinformatik

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 ein Neuron 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 die Axone anderer Neuronen 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)
- Ausgabeleitung (entspricht dem Axon)

In der Abbildung 4.3.1.1-1 ist die Struktur eines typischen abstrakten Neurons zu sehen. Die Eingangssignale x_i werden über Inputverbindungen gewichtet und im Berechnungskörper aufaddiert. Das Resultat entspricht dem Argument der Aktivierungsfunktion f_j und wird über die Ausgabeleitung weitergegeben.
Solche abstrakten Einzelneuronen können auf vielfältige Weise zu künstlichen neuronalen Netzwerken mit unterschiedlichen Eigenschaften verknüpft werden.

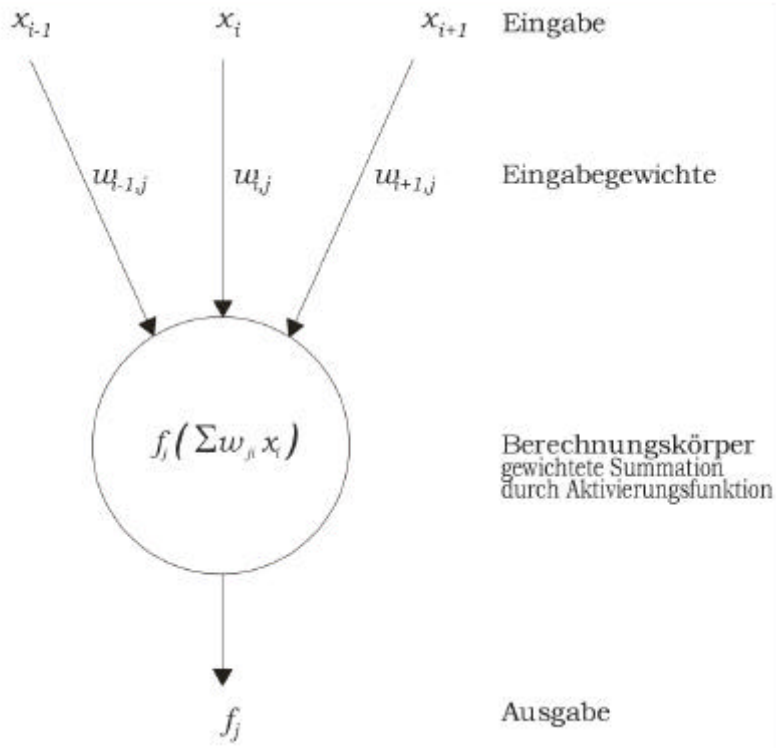

Abbildung 4.3.1.1-1: Abstraktes Neuron mit Eingangssignalen x_i , Berechnungskörper und Ausgabeleitung (Aktivierungsfunktion f_j)

4.3.1.3 Vektorquantisierung (VQ)

Der vorliegenden Arbeit liegt als Teilaspekt die Frage zugrunde, inwieweit in den erzeugten Signalintensitätszeitverläufen innerhalb einer KM-aufnehmenden Mammaläsion 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 zwischen 20 und 2568 Voxel, die auf 4 Prototypen, die sogenannten Codebuckvektoren abgebildet

wurden. Jedes Element $\vec{x}_i$ 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 $X = \left\{ \vec{x}_i \in \Re^n \,\middle|\, i \in \{1,...,D\} \right\}$ durch eine Menge C von Codebuchvektoren $\vec{w}_j$ mit $C = \left\{ \vec{w}_j \in \Re^n \,\middle|\, j \in \{1,...,N\} \right\}$ zu charakterisieren, wird als das Problem der Vektorquantisierung bezeichnet.

Hierbei soll das Codebuch C die Wahrscheinlichkeitsdichte

$$f : \Re^n \to [0,1],\ \vec{x} \to f(\vec{x})$$

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

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

$$\vec{w}_j(t+1) \quad = \quad \vec{w}_j(t) + e(t) y\,(t, \vec{x}, C)\left(\vec{x}(t) - \vec{w}_j(t)\right) \tag{4.1}$$

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

Eine einfache Methode für das hard clustering bietet beispielsweise das VQ-Verfahren von Y. Linde, A. Buzo und R. Gray (41).

Hierbei wählt y in jedem Lernschritt genau einen zu aktualisierenden Codebuchvektor $\vec{w}_i$ gemäß

$$y\left(t,\vec{x},C\right)=\boldsymbol{d}_{i(\vec{x}),j} \tag{4.2}$$

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

$$\left\|\vec{x}-\vec{w}_i\right\|=\min_j\left\|\vec{x}-\vec{w}_j\right\|$$

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, siehe Abbildung 4.3.1.3-1.

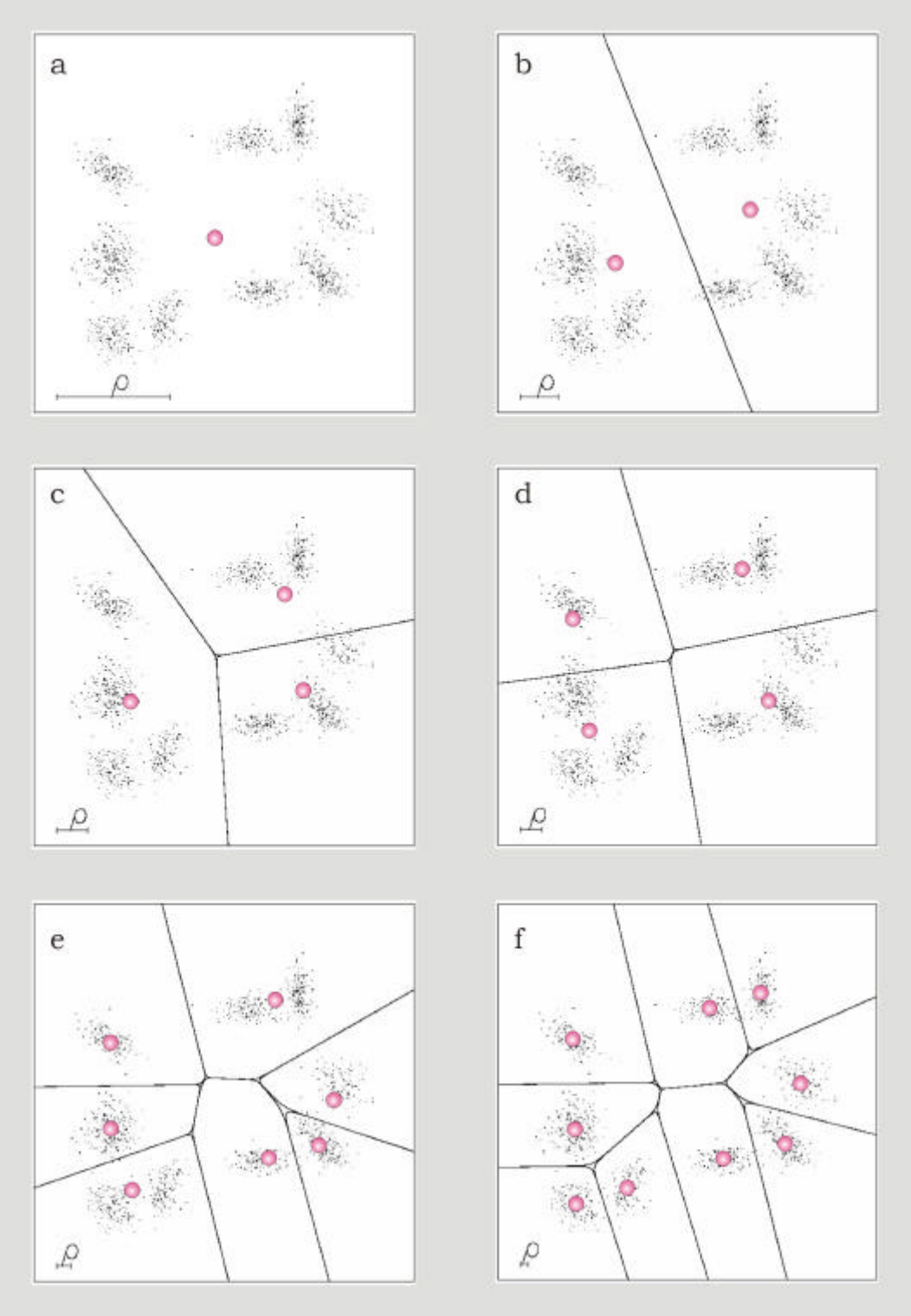

Abbildung 4.3.1.3-1: Beispiel für eine Minimal Free Energy Vektorquantisierung (modifiziert nach Kloppenburg (35)). Zunächst liegen alle Codebuchvektoren im Schwerpunkt der gesamten Datenverteilung. Mit abnehmendem ñ bewegen sie sich in die lokalen Schwerpunkte der Datenverteilung und unterteilen den Datensatz so in immer feinere Klassen.

4.3.1.4 Minimal Free Energy Vektorquantisierung

Die Minimal Free Energy VQ benutzt als Kooperationsfunktion gemäß (57,58,17) folgende Berechnungsformel:

$$y\left(r\ (t),\vec{x}(t),C\right)=a_j(\vec{x})=\frac{e^{-\frac{E_j(\vec{x}(t))}{2r^2(t)}}}{\sum_{i=1}^{N}e^{-\frac{E_i(\vec{x}(t))}{2r^2(t)}}} \tag{4.3}$$

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

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

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

Damit läßt sich die sequentielle Lernregel (4.1) umformulieren:

$$\vec{w}_j(t+1)=\vec{w}_j(t)+e\ (t)a_j(\vec{x}(t))\left(\vec{x}(t)-\vec{w}_j(t)\right)+R(r) \tag{4.4}$$

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

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

$$\langle f\rangle_X := \int_X f(\vec{x})p(\vec{x})\,d\vec{x} \tag{4.5}$$

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

$$\langle f\rangle_j := \int_X f(\vec{x})p(\vec{x}|j)\,d\vec{x} \tag{4.6}$$

dann können diese mit Hilfe des Satzes von Bayes

$$p(\vec{x}|j) = \frac{p(\vec{x})\,p(j|\vec{x})}{p(j)} \tag{4.7}$$

zu

$$\langle f \rangle_j = \int_X f(\vec{x}) \frac{p(\vec{x})p(j|\vec{x})}{p(j)} d\vec{x} = \frac{\langle a_j(\vec{x}) f \rangle_X}{\langle a_j(x) \rangle_X} \tag{4.8}$$

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

$$p(j) = \int_X p(j \cap \vec{x})\, d\vec{x} = \int_X p(\vec{x}) p(j|\vec{x})\, d\vec{x} = \langle a_j(\vec{x}) \rangle_X \tag{4.9}$$

Aus der Stationaritätsbedingung der Lernregel (4.4)

$$\langle a_j(\vec{x})(\vec{x} - \vec{w}_j) \rangle_X \overset{!}{=} 0 \tag{4.10}$$

folgt:

$$\vec{w}_j = \frac{\langle a_j(\vec{x})\vec{x} \rangle_X}{\langle a_j(\vec{x}) \rangle_X} \tag{4.11}$$

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

$$\int_X p(\vec{x})\, d\vec{x} = \sum_j \int_X p(\vec{x})\, p(j|\vec{x})\, d\vec{x}. \tag{4.12}$$

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

Der Kooperationsparameter *ñ* kann analog zu Systemen der statistischen Physik als „Temperatur“ des Systems angesehen werden (58).

Diese Temperatur gilt es, während des Lernprozesses iterativ zu verringern, zum Beispiel entsprechend einer exponentiellen Abkühlungsstrategie:

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

Man kann den Parameter *ñ* 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 *ñ* 0 die maximale „Sehschärfe“ erreicht wird. Während das Codebuch bei abnehmendem *ñ* 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 4.3.1.3.-1 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(ñ)* benutzt. Er kann etwa als eine normalverteilte Zufallszahl gewählt werden, deren Streuung proportional zu *ñ* 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 $\vec{w}_j$, d.h. die Gewichte zwischen Input- und Outputneuronen, errechnen sich aus den Aktivitäten $a_j(\vec{x})$. Die Gewichtsberechnung wird solange iterativ fortgesetzt, bis für die $\vec{w}_j$ Konvergenz erreicht ist. Dieses Verfahren wird in der vorliegenden Arbeit verwendet.

4.3.2 Vektorquantisierung zur Analyse der KM-Dynamik in der Mamma-MRT

4.3.2.1 Datenvorverarbeitung

Vor dem Einsatz der Minimal Free Energy Vektorquantisierung war eine Aufbereitung der im DICOM-Format vorliegenden Bilddaten der Kontrastmitteldynamiksequenz nötig. Nach Konvertierung der Bilddaten in ein IDL-kompatibles Format wurden zur weiteren Nachverarbeitung Programme verwendet, die mit der Entwicklungsoberfläche IDL der Firma Research Systems, Inc. Boulder, Colorado geschrieben wurden.

Alle Herdbefunde mit Kontrastmittelaufnahme wurden einer erweiterten Bildanalyse mittels VQ zugeführt. Datensätze bei denen erhebliche Bewegungsartefakte erkennbar waren, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Aus den vorliegenden ca. 32 Schichten wurde vorab eine Auswahl von denjenigen Schichten getroffen, die den fraglichen pathologischen Herd enthielten. Anhand des relativen Signalintensitätsanstieges der einzelnen Pixel wurden im Sinne einer Schwellwertsegmentierung nur diejenigen Pixel mit einem initialen Signalanstieg > 50% im Vergleich zum Nativsignal ausgewählt. Mittels Markierung des Herdzentrums und automatischem Region Growing wurde ein halbautomatisches Segmentierungsverfahren eingesetzt, um die Läsion in ihrer Gesamtausdehnung, auch über die einzelnen Schichten hinweg, zu extrahieren (Abb. 4.3.2.1-1). Im Anschluss erfolgte eine visuelle Überprüfung der erhaltenen Volumina mit ggf. interaktiver, manueller Korrektur durch Ausschneiden der Läsion, um Übersprünge z.B. auf Gefäße innerhalb der Schicht oder auf Nachbarschichten zu vermeiden (interaktives Region Growing).

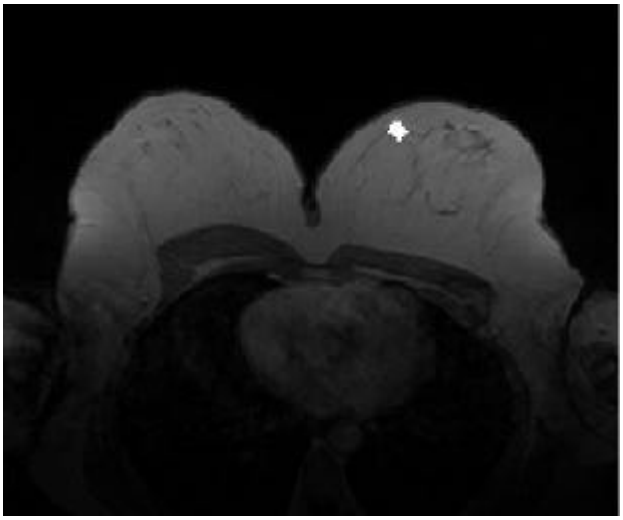

Abbildung 4.3.2.1-1: Resultat der halbautomatischen Herdsegmentierung mittels Region Growing aller Pixel mit einem initialen Signalanstieg >50% (Beispiel C.R., duktales Karzinom)

4.3.2.2 Vektorquantisierung (Clustering)

Auf die Zeitreihen der vorausgewählten KM-aufnehmenden Pixel/Voxel wurde das künstliche neuronale Netz zur Mustererkennung direkt angewendet. Auf eine Normierung der Signalintensitätskurven wurde verzichtet, um die in der Signalamplitude enthaltene Information in die Auswertung einzubeziehen (77). Im Gegensatz zum Vorgehen in früheren Arbeiten unserer Bildverarbeitungsgruppe (76) wurde die Vektorquantisierung nicht nur für die Pixel 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 (17,76,77). Zu konzeptionellen Grundlagen und Details der verwendeten Datenanalysemethoden sei auf (77) verwiesen.

4.2.3.3 Codebuchvektoren und Cluster-Zuordnungskarten

Das Ergebnis der Vektorquantisierung sind 4 sogenannte „Codebuchvektoren“ und zugehörige „Cluster-Zuordnungskarten“, die die Läsion in allen betroffenen Schichten repräsentieren.

Codebuchvektoren:

Das Programm ordnet die einzelnen SI-Zeitreihen aller Pixel nach dem Verfahren der minimalen Distanz einer Menge von prototypischen Signalverläufen, den Codebuchvektoren, zu. In unserem Fall wurde eine Anzahl von 4 Codebuchvektoren gewählt (Abb. 4.2.3.3-1).

Cluster-Zuordnungskarte:

Die den jeweiligen Codebuchvektoren zugeordneten Pixel werden den zugehörigen morphologischen Schichten überlagert (Abb. 4.2.3.3-2).

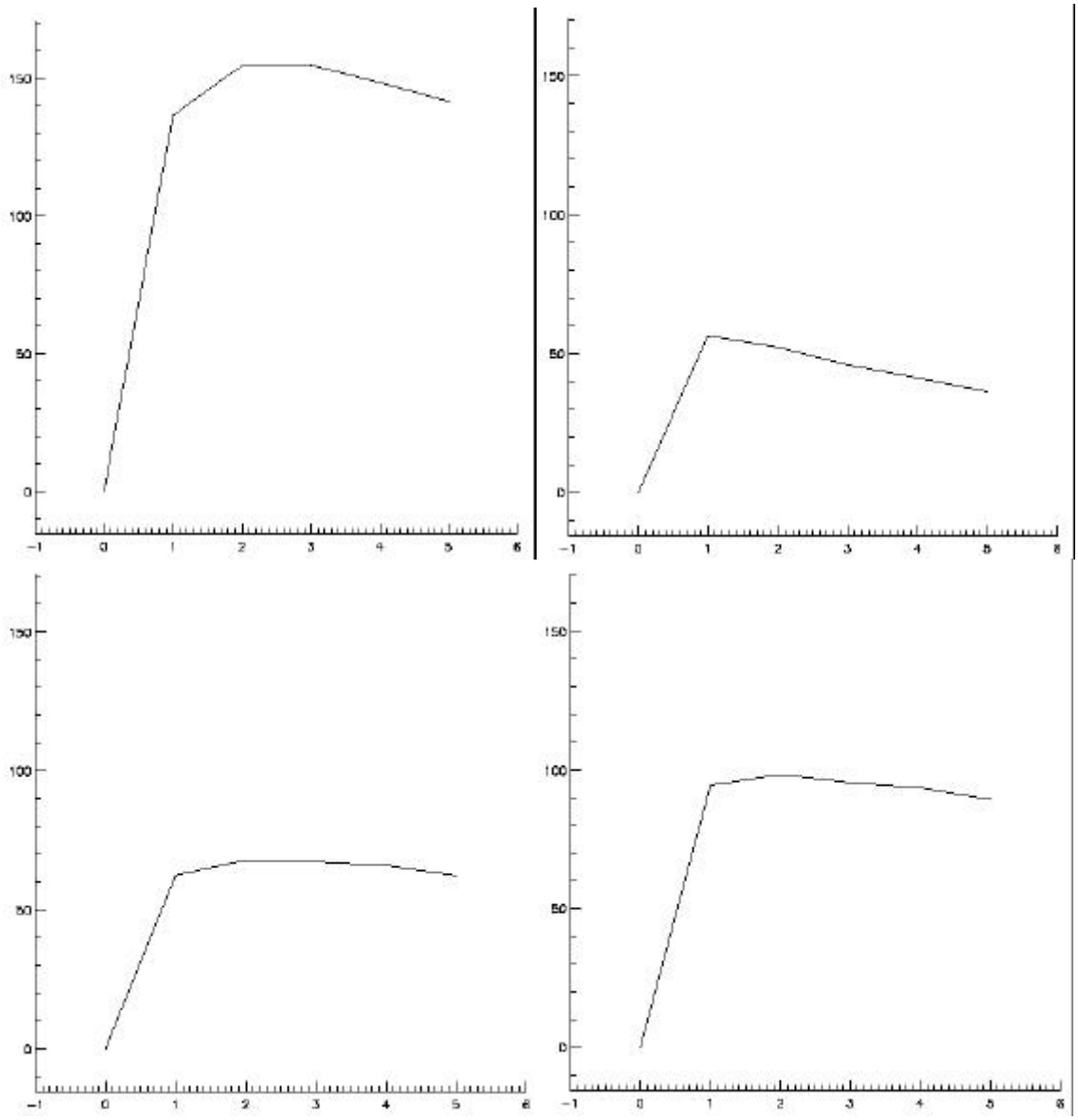

Abbildung 4.2.3.3-1: Darstellung der 4 prototypischen Codebuchvektoren (Beispiel C.R., duktales Karzinom)

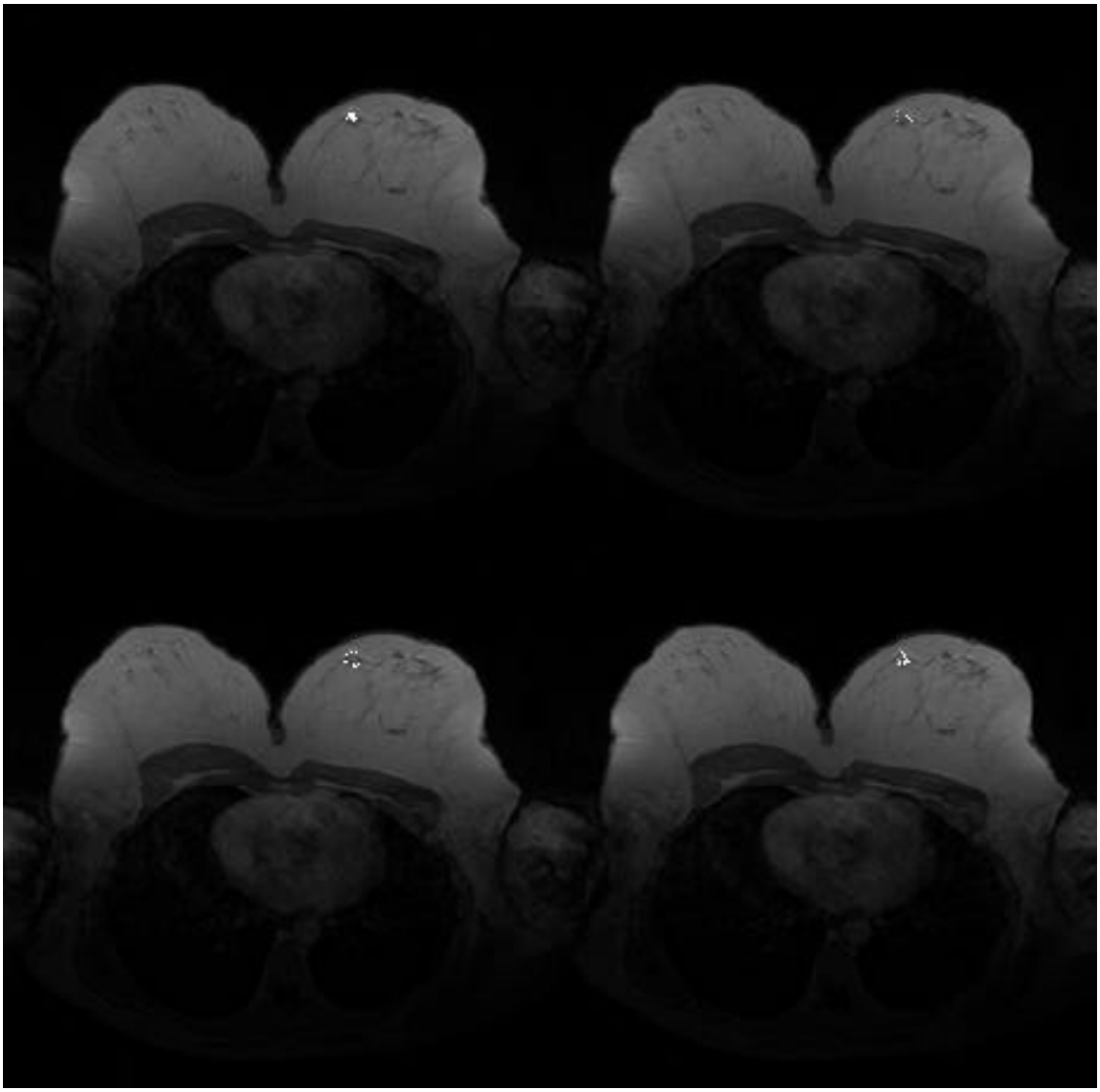

Abbildung 4.2.3.3-2: Darstellung der 4 Cluster-Zuordnungskarten (Beispiel C.R., duktales Karzinom)

4.3.2.4 Quantitative Auswertung

Anhand der Codebuchvektoren und Cluster-Zuordnungskarten wurden quantitative Auswertungen vorgenommen

Die Größe der Läsion wurde als Gesamtzahl ihrer überschwelligen Pixel 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 verglichen mit der konventionellen Auswertung. Hierbei wurde der gemittelte relative Signalintensitätsverlauf über der Gesamtläsion (Abb. 4.3.2.4-1a) sowie über den Einzelschichten (Abb. 4.3.2.4-1b) dargestellt und auch hier der initiale Signalanstieg sowie der postinitiale Signalverlauf berechnet.

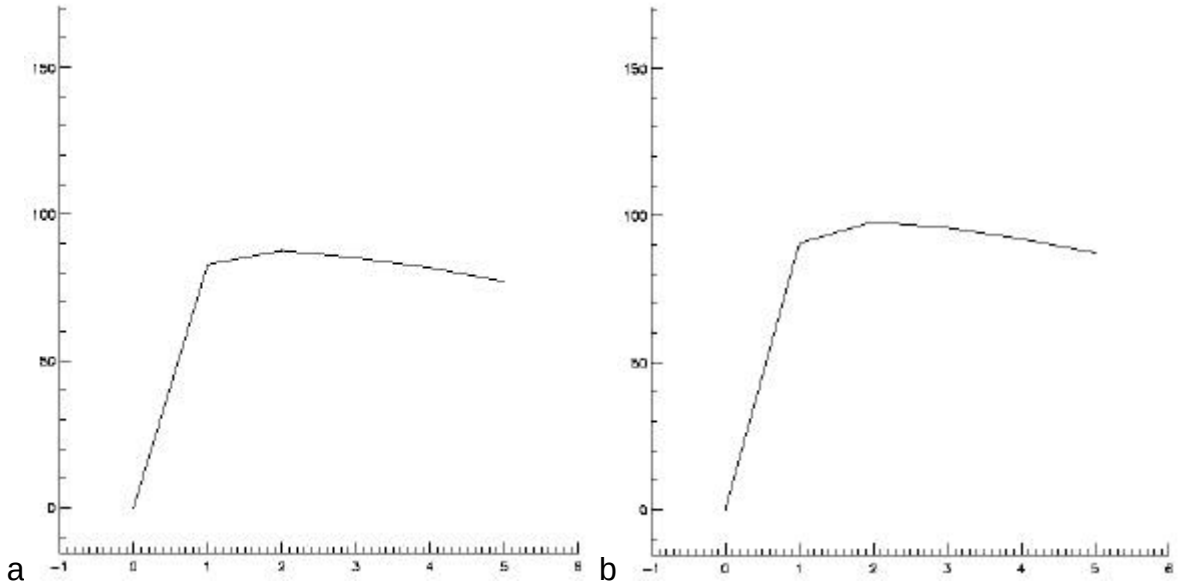

Abbildung 4.3.2.4-1: Konventionelle Auswertung mit mittlerer, relativer Signalintensitätskurve über der Gesamtläsion (a) und innerhalb der Schicht mit der größten Ausdehnung (b) (Beispiel C.R., duktales Karzinom)

Eine Klassifizierung der Herde wurde sowohl anhand der konventionellen Auswertung als auch anhand der Codebuchvektoren vorgenommen, wobei eine Einteilung der Kurvenform nach Kuhl (36) sowie eine Berechnung des Auswertungsscore nach Fischer (21) erfolgte.

5 Methodik der Szintigraphie

5.1 Physikalische Grundlagen der Szintigraphie

Die Szintigraphie ist die Messung der Verteilung eines Radiopharmakons im Körper durch Nachweis der emittierten Photonen. Bei der planaren Szintigraphie wird die Verteilung der Aktivität aus nur einer Blickrichtung gemessen. Die Single Photon Emission Computer Tomographie (SPECT) dient zum Nachweis der dreidimensionalen Aktivitätsverteilung, wobei die Emissionen aus verschiedenen Blickrichtungen aufgenommen werden.

5.1.1 Radiopharmazeutika

Unter den Radionukliden, die sich künstlich im Reaktor und Zyklotron herstellen lassen, ist nur eine geringe Anzahl aufgrund ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften für die Nuklearmedizin geeignet. Voraussetzungen für die diagnostische Anwendung eines Radionuklids sind: Niedrige Strahlenbelastung für Patient und Personal, kostengünstige und ausreichende Herstellungsmöglichkeit, Gammaenergie in einem für die Messgeräte günstigen Bereich und biochemische Eigenschaften, die die Markierung von Pharmaka erlauben.
Grundlage der nuklearmedizinischen Funktionsdiagnostik und Therapie ist das von Hevesy 1948 (30) entwickelte Tracerprinzip, das es erlaubt, durch Applikation sehr geringer Substanzmengen Stoffwechselvorgänge in vivo zu verfolgen. Dabei darf der Tracer keine pharmakologischen oder toxischen Effekte verursachen. Es kommen Radioisotope der Halogene (z. B. Cr-51, J-131, J-123) oder der Metalle (z. B. Fe-59, Co-57) oder Mo-99, das zu Tc-99m verfällt, zur Anwendung. Die zur Markierung benutzten Radionuklide dürfen das Stoffwechselverhalten oder die Bindungs- und Rezeptoraffinität nicht beeinträchtigen.
Unter den Aspekten des Strahlenschutzes wären Radionuklide mit einer sehr kurzen HWZ (<1h) am günstigsten für den Patienten. Da jedoch die Dauer der Untersuchung und die Transport- und Lagerfähigkeit des Radionuklids berücksichtigt werden müssen, sind ultrakurzlebige Isotope für die Routineanwendung nicht geeignet. Für die Kamera-Szintigraphie kommen Gammastrahler mit Energien in Frage, die in einem Bereich von etwa 100-400 keV liegen. Kann das Radionuklid mit Hilfe eines

Generatorsystems erzeugt werden, entstehen keine Transport- und Lagerungsprobleme. Zu den wichtigsten generatorproduzierten Radioisotopen zählt das Tc-99m, das mit Hilfe des Mo-99/Tc-99m Generator gewonnen wird. In diesem ist im Reaktor gewonnenes Mo-99 (HWZ 67h) als Mutternuklid fest an eine Anionaustauschersäule gebunden und zerfällt dort zu 13% in Tc-99 und zu 87% in Tc-99m, dem heute in der Nuklearmedizin aufgrund seiner Zerfallseigenschaften (HWZ 6h, reiner Gamma-Strahler, optimale γ-Energie 140 keV) in über zwei Drittel der Untersuchungen verwendeten Nuklid. Das dabei entstehende Tc-99 besitzt eine physikalische Halbwertzeit von 200.000 Jahren, ist somit praktisch inaktiv, und zerfällt unter Aussendung einer ß-Strahlung zum stabilen Ru-99 (Ruthenium). Die günstige Halbwertschicht der Gammastrahlung von 99mTc im Gewebe beträgt ca. 4,6 cm; das trägt ebenfalls zu einer geringeren Strahlenbelastung bei (25).

Beim radioaktiven Zerfall werden ionisierende Strahlen (Gamma- und Betastrahlen) freigesetzt. Betastrahlen bewirken Ionisationsvorgänge unmittelbar, während die Gammastrahlen erst indirekt durch in den bestrahlten Strukturen freigesetzte Elektronen wirksam werden. Dabei wird die Energie der Betastrahlen aufgrund ihrer elektrischen Ladung und Masse innerhalb kurzer Entfernung auf das Gewebe übertragen. Gammastrahlen dagegen werden als ladungs- und masselose Wellenstrahlung in deutlich geringerem Umfang im Gewebe absorbiert, haben also eine wesentlich tiefere Eindringtiefe. Aus diesen Eigenschaften heraus ergeben sich die diversen Anwendungsmöglichkeiten. Betastrahlen mit ihrer schon in geringer Tiefe hohen Wirkdosis finden vorwiegend in der Therapie Anwendung, während Gammastrahlung, die auch in größere Gewebetiefen vordringen kann, vor allem in der Diagnostik angewendet wird (29).

Während andere bildgebende Verfahren für den Nachweis morphologischer und topographischer Veränderungen der Organe eine sehr sensitive Methode darstellen, liefert die Szintigraphie Informationen über den globalen und regionalen Funktionszustand der Organe. Das heißt, die flächenhafte Darstellung einer räumlichen Radioaktivitätsverteilung liefert Hinweise auf die Lage, Größe und Form von Organen oder pathologischen Mehr-, bzw. Minderanreicherungen. Die Untersuchungen mit Isotopen dienen der Überprüfung von Stoffwechselvorgängen, der Kinetik und der Dynamik. Sie basieren auf der Darstellung bestimmter lebender Organe und Gewebe, die ein appliziertes radioaktives Isotop vorübergehend aufgenommen haben. Dies geschieht, weil die gewählte chemische Substanz, an die

das Isotop gekoppelt ist, entweder eine Rolle im normalen physiologischen Metabolismus des jeweiligen Organs spielt oder einfach nur in diesem lange genug verweilt, um bildlich dargestellt werden zu können. Ein Bild entsteht, weil die radioaktiven Isotope beim Zerfall Gammastrahlen aussenden. Während der Emission von Gammastrahlen werden diese z.B. von einer Gammakamera detektiert (4).

5.1.2 Kameraaufbau

Die Gammakamera erfasst im Gegensatz zum früher gebräuchlichen Szintigrammschreiber, je nach Größe des Gesichtsfeldes, den gesamten gewünschten Abbildungsbereich gleichzeitig. Die Impulsverteilung des eingestellten Sichtbereiches kann kontinuierlich registriert werden, so dass z. B. Aktivitätsverschiebungen in bestimmten Organen sichtbar werden. Somit sind sowohl statische als auch dynamische Untersuchungen möglich. Die Informationen werden in einem Rechnersystem weiterverarbeitet. Unter den Gammakameras haben Szintillationskameras mit einem NaJ (Natrium-Jodid) Einkristall die weiteste Verbreitung gefunden (29).
Das Prinzip der Gamma-Kamera wurde 1958 von Anger entwickelt (Anger-Kamera). Der Messkopf der Kamera besteht aus einem Kollimator, einem Szintillationskristall bestehend aus Thallium-dotiertem Natrium-Jodid, Lichtleitern, sowie den Photomultipliern. Die vom Patienten emittierten Gammaquanten erfahren durch die obligate Passage durch den Kollimator eine sogenannte Richtungsanalyse, das heißt, dass nur die Strahlung einer vorgegebenen Richtung den Kristall erreichen und dort Lichtblitze erzeugen kann, so dass die Gammakamera den Herkunftsort eines Gammaquants ortgetreu lokalisiert. Kollimatoren bestehen dabei aus Öffnungen, auch Bohrungen genannt, welche durch Wände (Septen), meistens aus Blei, voneinander getrennt sind.
Über Lichtleiter erreichen die Lichtblitze Photokathoden, von denen Elektronen freigesetzt werden. Im nachgeschalteten Elektronenvervielfacher werden diese um das 1.000.000 fache verstärkt. Beide Baugruppen zusammen bezeichnet man auch als Sekundärelektronenvervielfacher oder neudeutsch Photomultiplier. Am Ausgang entsteht ein elektrisch messbares Signal, dessen Größe der Energie der absorbierten Strahlung entspricht. Die Zahl der pro Zeiteinheit messbaren Signale, die Zählrate, ist der Menge der Radioaktivität proportional. Da die Position aller Photomultiplier auf

dem Kristall definiert ist, kann aus ihren Ausgangssignalen der Absorptionsort in der Kristallscheibe errechnet und durch eine X- und eine Y-Ortsadresse definiert werden. Zusätzlich nimmt mit wachsendem Abstand vom Absorptionsort die entstehende Lichtmenge im Kristall ab, und damit auch die Größe ihrer Ausgangssignale. Die Häufigkeitsverteilung der in den Speicherelementen über einen vorgewählten Zeitraum registrierten Ereignisse liefert ein Bild der Aktivitätsverteilung im Organ. Dieser Datenmatrix werden Grau- oder Farbstufen zugeordnet. In dieser Form ist das Messergebnis dann als Szintigramm für das menschliche Auge lesbar.

5.1.3 Bildakquisition

5.1.3.1 Planare Bildgebung

Das planare Szintigramm ist die einfachste Art, die regionale Funktionsverteilung nach Erreichen eines Gleichgewichts- oder stabilen Endzustandes darzustellen. Dabei wird die im Körper dreidimensionale Aktivitätsverteilung in ein zweidimensionales Bild projiziert. Im Falle einer pathologischen Mehranreicherung des Radiopharmakons kommt es zu einer Positivdarstellung pathologischer Prozesse im Vergleich zur Umgebung. Krankhafte Prozesse auch geringer Größe können dann entdeckt werden, wenn die Intensität der Anreicherung im Herd sich von der Umgebungsaktivität abhebt. Das ist zum Beispiel bei der Skelettszintigraphie der Fall, mit der eine lokale Steigerung des Knochenstoffwechsels, etwa bei Metastasen, nachgewiesen wird. Um eine räumliche Vorstellung der Aktivitätsverteilung zu gewinnen, kann die Akquisition aus verschiedenen Raumrichtungen erfolgen.

5.1.3.2 Single Photon Emisions Computertomographie (SPECT)

Mit ihrer szintigraphischen Aufnahme erzielen Gammakameras ein zweidimensionales Bild der Aktivitätsverteilung eines dreidimensionalen Objekts. Diese planaren Bilder geben somit nur unbefriedigende Aussagen über Aktivitätsverteilungen in der „Tiefe“ des untersuchten Organs. Dazu reduziert auch die Anreicherung vor und nach der Zielstruktur durch Überlagerung den Bildkontrast.

Um dieses Problem zu umgehen, werden dreidimensionale Bilder hergestellt. Um solche tomographischen Bilder liefern zu können, müssen die Kamerasysteme Bilder aus unterschiedlichen Aufnahmepositionen akquirieren. Dies kann zum einen mittels Ringsystemen, oder auch durch rotierende Gammakameras erfolgen. Für SPECT haben sich rotierende Systeme mit zwei oder drei Kameraköpfen, auf einem Kreisbogen montiert, weitgehend durchgesetzt. Die Rotation erfolgt durch einen Rechner gesteuert in bestimmten Winkelschritten, in denen auch Einzelaufnahmen der Aktivitätsverteilung angefertigt werden. Um eine hohe Ortsauflösung zu erreichen, sollte die rotierende Kamera so eng wie möglich am Untersuchungsobjekt vorbeigeführt werden, das heißt der Radius der Rotation soll so klein wie möglich gewählt werden. Das Prinzip der Tomographie basiert auf der Messung eindimensionaler Projektionen einer Objektschicht, die entlang dieses Messstrahls gemessene Aktivität ergibt eine Strahlensumme. Durch lineares Verschieben der Sonde und Addition der gemessenen Strahlensummen erhält man die sogenannte Parallelprojektion. Mehrere, unter verschiedenen Winkeln aufgenommene eindimensionale Parallelprojektionen, die in eine Bildmatrix winkelgerecht projiziert werden, ergeben die sogenannte Rückprojektion. Man erhält anhand der Rückprojektionen ein zweidimensionales Bild der Objektschicht, vorausgesetzt es gelingt, die Objektschicht entsprechend dünn zu wählen, um sie als zweidimensional ansehen zu können (32). Aus der akquirierten Datenmenge kann analog zu den Algorithmen, die in der PET oder CT verwendet werden, die räumliche Aktivitätsverteilung berechnet und als Schnittbild wiedergegeben werden. Dabei kann aus einer Rotation um die z-Achse ein Schichtensatz rekonstruiert werden, von dem sich wiederum durch multiplanare Rekonstruktion (MPR) koronare, sagittale, transversale oder schräge Tomogramme gewinnen lassen (78). Das am häufigsten verwendete Verfahren zur Rekonstruktion eines Objektes aus seinen Projektionen ist die gefilterte Rückprojektion, bei der die einzelnen Projektionen gleichmäßig mit einem Filter gefaltet und anschließend auf die rekonstruierte Bildebene rückprojiziert werden. Die Intensität einer Rückprojektionslinie ist proportional zur gemessenen Impulszahl des Messpunktes, das heißt der gemessene Pixelinhalt wird gleichmäßig auf alle Pixel in der rekonstruierten Bildebene, die in Richtung des Projektionsstrahls liegen, verteilt. Aus der additiven Überlagerung der Einzelprojektionen ergibt sich die Bildverteilung. Ein Maximum entsteht am Ort des zu untersuchenden Objekts (49).

Ein anderes Verfahren zur Rekonstruktion tomographischer Datensätze basiert auf iterativen Algorithmen, wobei in schrittweiser (=iterativer) Annäherung eine Aktivitätsverteilung im Objekt ermittelt wird, die mit den gemessenen Projektionsdaten in Übereinstimmung ist. Dabei wird zunächst eine Quellverteilung angenommen, d.h. die Summe aller Bildimpulse in allen Projektionen in einer Objektschicht wird als Gleichverteilung in die Pixel der entsprechenden tomographischen Schicht eingeordnet (A). Der szintigraphische Abbildungsvorgang wird für diese Verteilung mathematisch simuliert (B). Die daraus errechneten Projektionen werden mit den gemessenen Projektionen verglichen (C). Anhand dieses Ergebnisses wird die Verteilung modifiziert (D). Hieran schließt sich wiederum Schritt (B) an. Es werden so viele Iterationsschritte durchgeführt, bis erfahrungsgemäß und in einem vertretbaren Zeitrahmen die Quellverteilung ausreichend gut bestimmt ist. Bei diesem Vorgehen werden keine inhärenten Artefakte erzeugt.

Ungewollte Hintergrundsignale können durch passende Filter korrigiert werden. Unter einem Filter ist eine mathematische Funktion des Ortes zu verstehen, die auf die Messdaten angewendet wird um Artefakte durch angrenzende Strukturen und Rauschartefakte durch Compton- und Streustrahlung zu reduzieren. Die in dieser Arbeit beschriebenen SPECT-Untersuchungen wurden mit einem sogenannten Low Pass Filter nachbearbeitet. Hier werden hochfrequente Rauschanteile, die kaum Informationen enthalten, unterdrückt. Dabei verhält sich die Schärfe der Abbildung umgekehrt proportional zur Reduktion des Rauschens. Das bedeutet, dass durch einen abnehmenden „Cut-off“-Wert eine bessere Unterdrückung des Rauschens zu Lasten der Auflösung erwirkt wird, da dabei auch Bildinformationen verloren gehen.

5.2 Spezielle Untersuchungstechnik der Mammaszintigraphie

5.2.1 Sestamibi als Tumortracer

Das von uns angewandte Tc-99m-Sestamibi (Methoxyisobutylisonitril) zählt zu den kationisch lipophilen Radiopharmazeutika. Im Jahr 1987 fanden Müller et. al., dass sich das als Perfusionsmarker für die Myokardszintigraphie entwickelte und routinemäßig eingesetzte Tc-99m-Sestamibi vermehrt in pulmonalen und mediastinalen Metastasen von Schilddrüsenkarzinomen anreicherte, so dass sein Einsatz auch bei onkologischen Fragestellungen denkbar wurde (48). 1989 berichteten Hassan et al. über erste Ergebnisse der Tumorszintigraphie mit Tc-99m-Sestamibi bei der Differentialdiagnose verschiedener Lungentumoren, wobei ein Teil der unbehandelten Bronchialkarzinome eine fokale Mehrspeicherung zeigten (26). Aktolun et al. wiesen 1992 in einer Studie auch bei einem Mammakarzinom eine vermehrte Speicherung des Tc-99m-Sestamibi nach (1). Man stellte fest, dass der Transport des Tc-99m-Sestamibi in die Zelle durch Veränderungen der Membranpotentiale beeinflusst wird und zusätzlich die Akkumulation des Radiopharmakons vom biochemischen Zustand der Zelle abhängt. So steigt beispielsweise der Uptake des Sestamibi proportional zum Proteingehalt der Zelle an. Die Aufnahme des Radiopharmakons in normales Gewebe hängt jedoch von der Durchblutung ab (10,12).

5.2.2 Patientenvorbereitung und Lagerung

Bei der Mammaszintigraphie wurde die Untersuchung - analog zu MR-Mammographie – in Bauchlage jedoch mit den Armen überkopf durchgeführt, um so eine bessere räumliche Separierung der Brust von den physiologisch stark speichernden Organen Herz und Leber zu erreichen. Die betroffene Brust wurde möglichst nahe am Detektorsystem positioniert. Ein Ausschnitt im oberen Drittel der Patientenauflage gewährleistete ein freies Hängen der Mammae. Die Bilddatengewinnung begann 5 Minuten nach der i.v. Injektion von 740 MBq Tc-99m Sestamibi (Dupont, Frankfurt) in eine Unterarmvene kontralateral zum fraglichen Befund.

5.2.3 Akquisitionstechnik

Die Mammaszintigraphie wurde am selben Tag wie die MR-Bildgebung durchgeführt. Mittels einer 3-Kopf-Gammakamera wurden planare Scans mit jeweils ca. 10 Minuten Akquisitionszeit und einer Matrixgröße von 256 x 256 Pixel gewonnen. Neben links bzw. rechts lateralen Aufnahmen wurden gleichzeitig Aufnahmen in anterior obliquer Orientierung (RAO und LAO) bzw. posterior obliquer Orientierung (RPO und LPO) akquiriert. Die mittlere Anzahl der Counts pro Pixel im Brustgewebe lag bei 110 (Spannweite 70 bis 140 Counts).
Nach Akquisition der planaren Scans folgte ohne Umlagerung der Patientin die Datenakquisition mittels SPECT durch kontinuierliche 360 Grad Rotation der Gammakamera bei einer Aufnahmedauer von 20 Minuten. Die Rohdatenauswertung der SPECT erfolgte mittels eines iterativen Algorithmus (8 Iterationschritte) und Niedrigpassfilterung (4. Ordnung mit Cut-off von 0,3) zur Rekonstruktion der transversalen, koronaren und obliquen Projektionen. Im Anschluss wurden noch planare Spätaufnahmen in lateraler und obliquer Orientierung akquiriert.

5.2.4 Auswertung der Mammaszintigraphie

Zwei Nuklearmediziner, die bezüglich der evtl. bereits erfolgten MRT-Bildgebung verblindet waren, wurden mit Informationen über klinische Untersuchung, Sonographiebefund, Krankengeschichte der Patientin und den Mammographien versorgt. Die Sestamibiaufnahme in den planaren Projektionen wurde visuell erfasst und bezüglich der fokalen Mehrspeicherung des Tracers in 2 Gruppen zugeordnet:

S0	normale Aufnahme des Parenchyms
S1	fokale Anreicherung von Aktivität

Eine inhomogene Aufnahme von Sestamibi ohne abgrenzbaren Focus wurde als nicht pathologisch gewertet. Ergänzend wurde eine semiquantitative Auswertung durchgeführt, indem manuell ROIs über Flächen mit fokaler Traceraufnahme und in das benachbarte Brustgewebe eingezeichnet wurden. Anhand der Vorarbeiten von Tiling (71,69) wurde ein Target zu non-Target Verhältnis von größer 1,3 als malignitätsverdächtig angesehen. Die zusätzlich generierten SPECT-Bilder wurden

nur visuell bewertet, wobei jegliche fokale Sestamibiaufnahme als pathologisch gewertet und bezüglich der Lage in den Mammaquadranten dokumentiert wurde.

6 Patienten

6.1 Patientenauswahl

In einem Zeitraum von 24 Monaten (April 1997 bis April 1999) wurden am Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München 40 Patientinnen mit mammographisch unklaren Läsionen in die Studie eingeschlossen. Die Patientinnen wurden innerhalb des Mammographiescreenings oder der Nachsorge nach Brustkrebs in der Vaillant-Einheit der 1. UFK auffällig. Während dieses Zeitraums wurden in dieser Einrichtung annähernd 10000 Mammographien durchgeführt. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden Mammographien in craniocaudaler (CC) und mediolateral obliquer (MLO) Projektion angefertigt. Gegebenenfalls wurden diese Aufnahmen durch herausgedrehte- mediolaterale- oder Zielaufnahmen ergänzt. Zusätzlich wurde bei den Patientinnen eine Ultraschalluntersuchung zur weiteren Differenzierung bezüglich solider oder zystischer Läsionen oder bei mammographisch dichter Brust durchgeführt. Zwei auf Mammadiagnostik spezialisierte Ärzte, die auch die klinische Untersuchung durchführten, interpretierten die Mammographien. Im Rahmen eines Zweitbefunder-Ansatzes wertete ein weiterer routinierter Radiologe die Mammographien unabhängig aus. Die Mammographien wurden bezüglich des Vorhandenseins von Knoten (glatt oder unscharf begrenzt), Verkalkungen, Architekturstörungen, Asymmetrien und im zeitlichen Verlauf zunehmenden Verdichtungen ausgewertet. Alle Läsionen, die hierbei bereits nach BI-RADS-Level 5 hochgradig malignitätsverdächtig waren, wurden biopsiert bzw. operiert und nicht in die Studie eingeschlossen. Allen Patientinnen (n=85), die im Rahmen dieser Vordiagnostik fokale Läsionen aufwiesen, die klinisch und mammographisch als unklar eingestuft wurden, wurde sie Möglichkeit gegeben, an unserer multimodalen Studie teilzunehmen. Bei all diesen Patientinnen wurde zur weiteren Diagnostik eine Mamma-MRT durchgeführt. Aus dieser Gruppe wiederum willigten 40 Patientinnen in unser Studienprotokoll ein und erhielten zusätzlich auch eine Mammaszintigraphie mit Tc-99m-Sestamibi. Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 56 ± 7 Jahren (Spannbreite: 34 bis 75 Jahre).

Tabelle 6.1-1 fasst die klinischen und mammographischen Befunde der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen zusammen. Die Größe der fraglichen Läsionen wurde anhand des größten Durchmessers in einer der Mammographieprojektionen oder (bei negativer Mammographie) auf Basis des Ultraschalls bestimmt. 18 Patientinnen waren bereits voroperiert (11 mit maligner, 7 mit benigner Histologie), 9 davon mit anschließender Strahlentherapie. Die Operationen lagen mindestens 15 Monate zurück (im Mittel 4 ± 3 Jahre). Zwei der Patientinnen wurden alleine aufgrund der klinischen Symptomatik in die Studie eingeschlossen (suspekter Palpationsbefund bei mammographisch dichter Brust bzw. parasternale Läsion, die mammographisch nicht erfassbar war). In einem Fall mit neu aufgetreten Mikrokalzifikationen hatte die Patientin an selber Stelle bereits 3 Jahre zuvor ein operativ gesichertes DCIS.

Tabelle 6.1-1 Klinische und mammographische Befunde, der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen; Korrelation mit Enddiagnose

Einschlusskriterien		Patienten	Tastbare Läsionen	Läsionsgröße (cm) Mittelwert ± SD; Bereich	Enddiagnose	
					Benigne	Maligne
Zunehmende fokale Verdichtung im mammographischen Verlauf		5	3	1.2 ± 0.2 (1.0 - 1.6)	2	3
Umschriebener Herdbefund ohne Verkalkungsstrukturen		3	1	1.5 ± 0.3 (1.1 - 1.8)	2	1
Fokale Asymmetrie erhöhter Dichte		6	1	2.1 ± 0.6 (1.5 - 3.5)	6	0
Dichtezunahme im Bereich einer Narbe	vormals maligne	11	1	1.5 ± 0.5 (0.5 - 2.2)	8	3
	vormals benigne	7	1	1.1 ± 0.5 (0.5 - 2.0)	6	1
Palpable Läsion mit negativer Mammographie		2	2	1.9 ± 0.5 (1.4 - 2.3)	1	1
Gruppierter Mikrokalk		6	1	2.2 ± 0.9 (1.0 - 3.5)	1	5
Total		40	10	1.6 ± 0.7 (0.5 - 3.5)	26	14

6.2 Histologie und Nachkontrollen

Unabhängig von den Befunden in der MRT oder Szintigraphie wurde allen Patientinnen eine Biopsie zur Sicherung der Diagnose empfohlen. 24 Patientinnen unterzogen sich einer Operation innerhalb eines Monats nach der diagnostischen Bildgebung. Ebenso wurde bei allen Patientinnen mit gruppiertem Mikrokalk eine histologische Korrelation dank operativer Probeentnahme erzielt. 16 Patientinnen, bei denen unverdächtige Resultate in der MRT und Szintigraphie erhoben wurden, verweigerten die histologische Abklärung durch Operation oder stereotaktische Biopsie. Diese 16 Patientinnen wurden einem Follow-up-Konzept zugeführt, das in 6-monatigen Intervallen eine klinische und sonographische Untersuchung, sowie zumindest nach 6 und 24 Monaten eine Mammographiekontrolle vorsah. Für 12 Patientinnen lagen Follow-up-Daten über einen Zeitraum von mehr als 24 Monaten vor, bei den übrigen 4 Patientinnen sogar über den Zeitraum von mehr als 3 Jahren. Alle Läsionen mit Befundrückgang oder unveränderter Darstellung während des Follow-up wurden als benigne klassifiziert.

6.3 Statistische Analyse

Die Auswertung der Szintigraphie- und MRT-Untersuchung wurde jeweils von zwei erfahrenen Nuklearmedizinern bzw. Radiologen durchgeführt. Unstimmigkeiten bzgl. des visuellen Beurteilung wurden mittels Konsensusbildung und Zuhilfenahme eines dritten Entscheiders beigelegt. Die Befunde der bildgebenden Untersuchungen wurden mit den histopathologischen Befunden bzw. mit den Resultaten der Follow-up Untersuchungen korreliert und 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), Genauigkeit, positiver und negativer Vorhersagewert (PPV und NPV) ermittelt.

Die Sensitivität errechnet sich nach der Formel:

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

Die Spezifität errechnet sich nach der Formel:

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

Der positive Vorhersagewert (PPV) errechnet sich nach der Formel:

$$PPV = RP / (RP + FP)$$

Der negative Vorhersagewert (NPV) errechnet sich nach der Formel:

$$NPV = RN / (FN + RN)$$

Die Genauigkeit errechnet sich nach der Formel:

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

7 Ergebnisse

Die Befunde der dynamischen kontrastverstärkten MRT-Bildgebung und der Mammaszintigraphie wurden in Hinblick auf die histopathologische Klassifikation der 40 mammographisch unklaren Läsionen, die den Einschluss in die Studie bewirkt hatten, evaluiert. 14 Herde wurden als maligne klassifiziert, darunter 9 invasive Karzinome und 5 Fälle mit DCIS. Alle weiteren Läsionen wurden entweder aufgrund ihrer Histologie oder der Follow-up-Untersuchungen als benigne eingestuft.
Zunächst wurden die MR-Mammographien anhand einer visuellen Beurteilung der Subtraktionsbilder und einer manuell um den Herd eingezeichneten ROI innerhalb der Schicht mit dem größten Durchmesser ausgewertet. Die Ergebnisse der MR-Mammographie im direkten Vergleich mit der Mammaszintigraphie sind in Tabelle 7-1 dargestellt.

Tabelle 7-1: Übersicht der Befunde im Rahmen der Bildgebung in Korrelation mit der histopathologischen Klassifikation

		MR-Mammographie				Mammaszintigraphie			
						Planar		SPECT	
Klassifikation	Pat	M0	M1	M2	M3	S0	S1	S0	S1
		benigne	benigne	maligne	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne
Invasive Karzinome	(n=9)	0	2	5	2	5	4	4	5
Duktales Karzinom	(n=6)	0	1	3	2	4	2	4	2
Lobuläres Karzinom	(n=3)	0	1	2	0	1	2	0	3
Duktales Karzinom in situ	(n=5)	1	1	2	1	2	3	2	3
Benigne Läsionen	(n=26)	23	3	0	0	26	0	26	0
Mastopathie	(n=4)	3	1	0	0	4	0	4	0
Narbengewebe	(n=4)	4	0	0	0	4	0	4	0
Fibroadenom	(n=2)	2	0	0	0	2	0	2	0
Benigne im Follow up	(n=16)	14	2	0	0	16	0	16	0

7.1 Sensitivität der MRT und Szintigraphie bei invasiven Karzinomen

Bei 9 der 40 Patientinnen wurde histologisch ein invasives Karzinom (6 duktal, 3 lobulär) auf der Seite diagnostiziert, die in der Mammographie eine fragliche Läsion zeigte. Die mittlere Größe der Karzinome war 1,5 ± 0,6 cm (0,5 - 2,3cm). Alle 9 Karzinome zeigten eine rasche initiale KM-Aufnahme von mehr als 50%, wobei 5 im nachfolgenden Verlauf eine Plateauphase (M2) zeigten, während 2 ein Wash-out Phänomen (M3) aufwiesen. Somit wurden nach unserer Klassifikation 7 von 9 korrekt als karzinomverdächtig bewertet. 2 der Karzinome wurden vom KM-Verhalten her als unklar (M1) eingestuft. Somit ergibt sich eine Sensitivität der MRT bei invasiven Karzinomen von 78%.

Die Szintigraphie wies in 4 der 9 invasiven Karzinome eine fokale Traceranreicherung in den planeren Bildern auf. Hierbei lag das Target- zu non-Target-Verhältnis in den frühen Phasen (5 Minuten nach Tracerinjektion) bei 1,43 ± 0,15 bzw. in den späten planaren Bildern (60 Minuten nach Tracerinjektion) bei 1,34 ± 0,09. Bei allen Karzinomen war das Target- zu non-Target-Verhältnis in den frühen Bildakquisitionen höher.
Mittels der SPECT-Bildgebung konnten die fokalen Anreicherungen genauer den Brustquadranten zugeordnet werden. In einem Fall konnte eine zusätzlich fokale Anreicherung nahe der axillären Thoraxwand nachgewiesen werden. Somit lag die Sensitivität der Szintigraphie (inkl. SPECT) bei 56 % in der Detektion von invasiven Karzinomen. Die Kombination aus planarer Szintigraphie und SPECT war richtig positiv bei 3 der 4 tastbaren und bei 2 der 5 nicht zu ertastenden Karzinome. 4 der 6 neu aufgetretenen (primären) Karzinome wurden richtig positiv diagnostiziert, jedoch nur 1 der 3 Karzinomrezidive.

Tabelle 7.1-1 zeigt die Korrelation der MRT- und Szintigraphiebildgebung mit dem Tumorstaging:

Tumorstaging		MR-Mammographie				Mammaszintigraphie			
						Planar		SPECT	
	Pat	M0	M1	M2	M3	S0	S1	S0	S1
		benigne	benigne	maligne	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne
Tis (in situ)	n=5	1	1	2	1	2	3	2	3
T1a ($\leq$ 0.5)	n=1	0	1	0	0	1	0	1	0
T1b (> 0.5 $\leq$ 1)	n=2	0	0	2	0	1	1	0	2
T1c (> 1 $\leq$ 2)	n=5	0	1	2	2	2	3	2	3
T2 (> 2 $\leq$ 5)	n=1	0	0	1	0	1	0	1	0

Die Szintigraphie war falsch negativ bei einer T2 Läsion (Tumorgröße 2,3 cm), wohl wegen der histopathologisch bestätigten zentralen Nekrose. Die Patientin hatte begleitend bereits pulmonale Metastasen, Pleuraergüsse und Knochenmetastasen, die zum Zeitpunkt der Diagnostik noch unbekannt waren. Mammographisch war der Herd auf Grund der Brustwandnähe nicht fassbar.

Abbildungen 7.1-1 und 7.1-2 zeigen hierzu Beispiele.

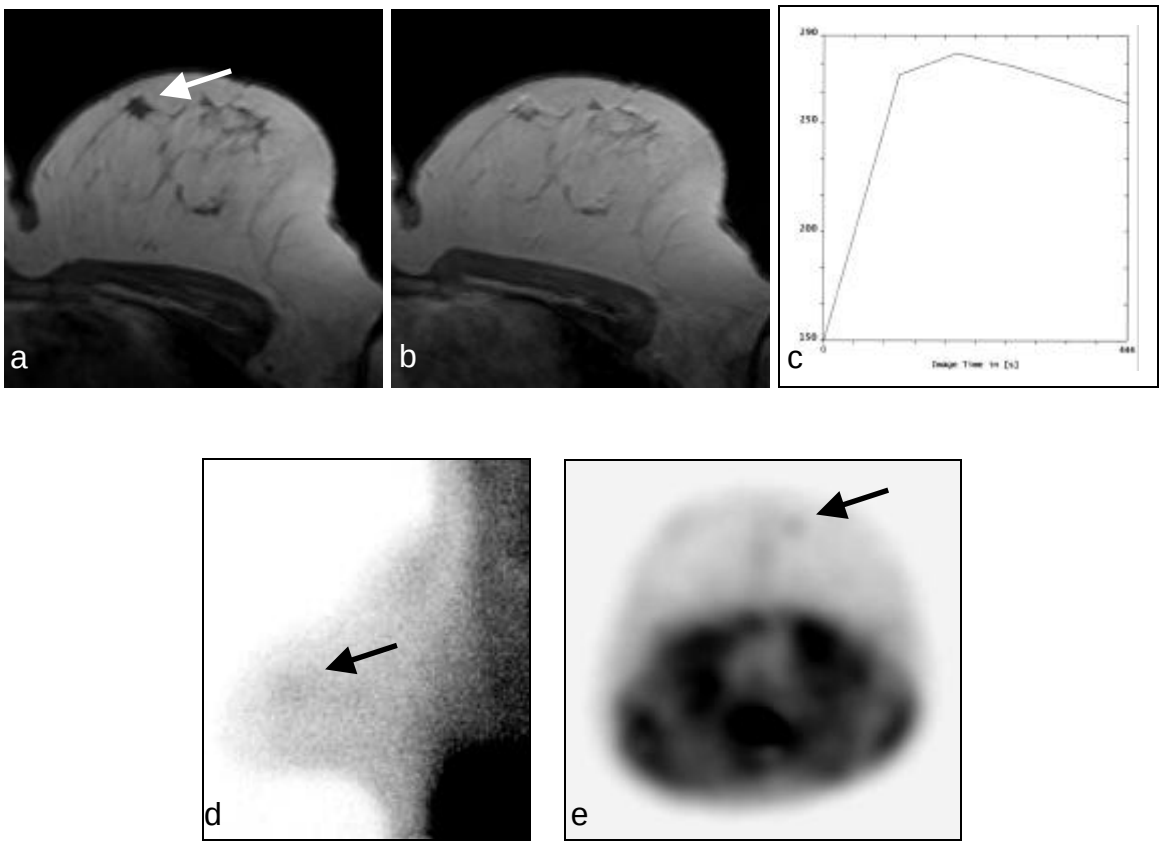

Abbildung: 7.1-1: Invasives duktales Karzinom (T1c) der linken Brust (Pat. C.R.). Die native MR-Bildgebung zeigt im oberen inneren Quadranten einen hypointensen Knoten (Pfeil) mit einem Durchmesser von 1,3 cm (A). Bereits in der initialen Kontrastmittelphase kommt es zu einem raschen Enhancement von Gd-DTPA (B), gefolgt von einer Wash-out-Phase im Signalintensitätszeitverlauf postinitial (C). Bezüglich des KM-Verhaltens wurde die Läsion als malignitätsverdächtig gewertet. In der Szintigraphie kam es ebenfalls zu einer fokalen Traceranreicherung (Pfeil), wie auf der lateralen Projektion erkennbar (D). Die transversale Rekonstruktion mit der SPECT (E) bestätigte eine fokale Anreicherung von Aktivität im oberen inneren Quadranten (Pfeil).

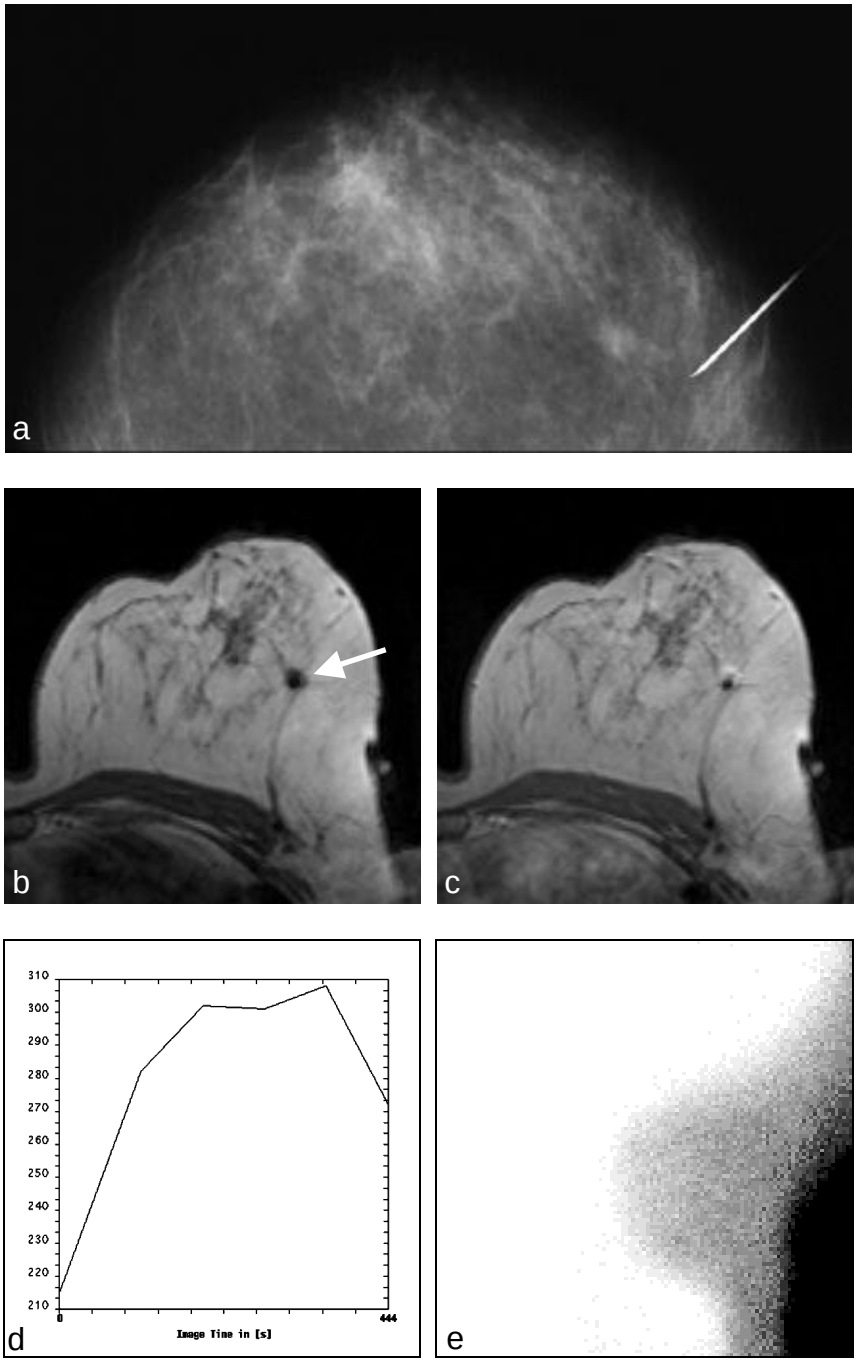

Abbildung 7.1-2: Invasives duktales Karzinom (T1c) (Pat. A.H.). Die Mammographie zeigt in craniocaudaler Projektion (a) eine neu aufgetretene Verdichtung, die sich in der linken Brust in der Region einer Narbe gebildet hatte. Die Narbe war Folge einer Biopsie mit benigner Histologie 4 Jahre zuvor. Die noduläre Verdichtung war im oberen äußeren Quadranten lokalisiert. Die MRT zeigte eine korrespondierende noduläre Struktur (Pfeil), die vor Kontrastmittelgabe (b) hypointens war und nach Kontrastmittelgabe (c) ein frühes Enhancement mit Wash-out-Phase aufwies (d). Die Szintigraphie zeigte eine normale Nuklidspeicherung in der lateralen Aufnahme der linken Brust (e). Auch in den SPECT-Rekonstruktionen konnte keine fokale Sestamibianreicherung gefunden werden.

7.2 Sensitivität der MRT und Szintigraphie bei DCIS

In fünf Fällen mit gruppiertem Mikrokalk wurden duktale in situ Karzinome bestätigt. Die Magnetresonanzbildgebung wurde in 4 dieser Fälle als unklar oder malignitätsverdächtig klassifiziert. Ein DCIS mit unifokalem Herd von 1 cm Größe zeigte eine rasche KM-Aufnahme mit Plateauphase. 3 Patientinnen mit multifokalem DCIS zeigten eine rasche Kontrastmittelaufnahme, wobei im postinitialen Signalverlauf in 1 Fall ein weiterer Kontrastmittelanstieg zu beobachten war, in einem weiteren Fall eine Plateauphase und im dritten Fall ein Wash-out-Phänomen vorlag. Bei einer Patientin mit einem DCIS vom Komedotyp war die MRT falsch negativ. Der gruppierte Mikrokalk hatte hier eine Ausdehnung von ca. 2,5 cm. Die Szintigraphie zeigte fokale Traceranreicherungen bei 3 Patientinnen mit KM-aufnehmenden Befunden in der MRT. Der Durchmesser der Mikrokalkansammlungen reichte von 2,3 bis 3,5 cm. Das Target- zu non-Target-Verhältnis lag bei 1,62 ± 0,11 in der frühen Akquisitionsphase und 1,56 ± 0,14 in den späten planaren Bildern. Die Szintigraphie war falsch negativ bei 2 Patientinnen. Abbildung 7.2-1 zeigt einen in beiden Verfahren richtig positiven Fall.

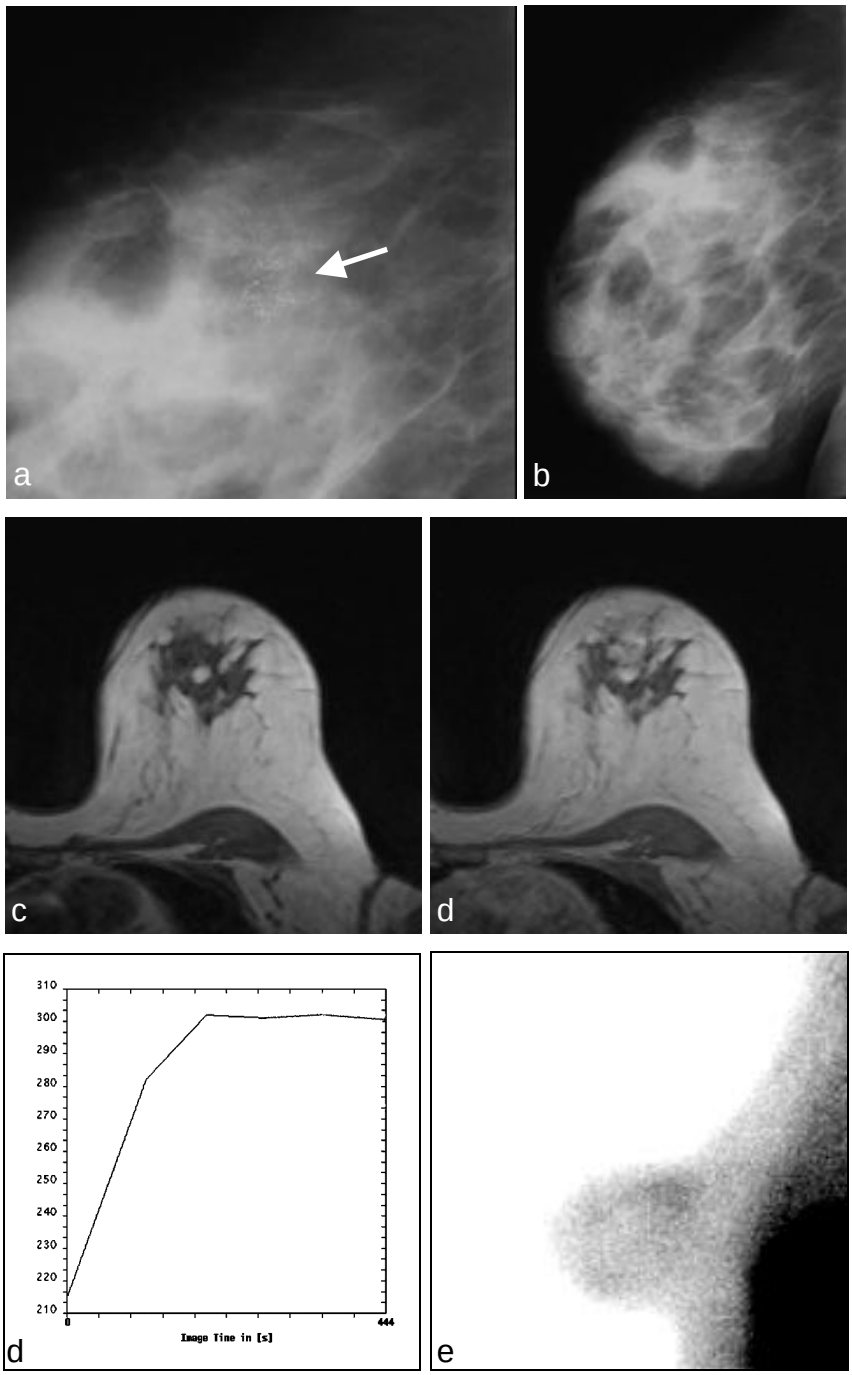

Abb. 7.2-1: Duktales in situ Karzinom (Pat. S.V.). Die Detailansicht (a) der MLO-Projektion der Mammographie (b) zeigt neu aufgetretene gruppierte Mikroverkalkungen in der Mitte zwischen den oberen Quadranten der linken Brust (Pfeil). Die MRT zeigt im Vergleich der Aufnahmen vor (b) und nach KM-Gabe (c) ein rasches KM-Enhancement mit Plateauphase (d). In der Szintigraphie ist eine fokale Traceraufnahme in der lateralen Ansicht der linken Brust erkennbar (e).

7.3 Spezifität der MRT und Szintigraphie

Bei 26 der 40 Patientinnen ergaben sich benigne Läsionen. Davon wurden 10 Läsionen mittels Biopsie bzw. Operation als mastopathische Gewebe, Narbengewebe oder Fibroadenome identifiziert. Die übrigen 16 Läsionen wurden aufgrund der unauffälligen bzw. unveränderten Follow-up-Untersuchungen als benigne gewertet (Tab. 7-1).

In der MRT zeigten 23 von 26 benignen Läsionen keine oder nur eine geringe (weniger 50%) Kontrastmittelaufnahme und wurden als richtig negativ bewertet. 2 Patientinnen mit Mastopathie (davon ein Fall mit atypischen Proliferationen) sowie 1 Patientin mit Fettnekrose im Narbengewebe zeigten eine rasche Kontrastmittelaufnahme mit kontinuierlichem Signalanstieg im späteren Kurvenverlauf (M1). Sie wurden somit als unklar, jedoch eher gutartig eingestuft. Wenn man M0 und M1 Läsionen als (wahrscheinlich) benigne ansieht, ergibt sich für die MRT eine Spezifität von 100% bezogen auf den in der Mammabasisdiagnostik unklaren Befund.

In der Szintigraphie gab es keine falsch positiven Fälle mit fokaler Traceranreicherung im Bereich der mammographisch unklaren Läsionen. In nur einem Fall eines Fibroadenoms kam es zu einer fokalen Tracer Anreicherung, die eher in den späten Aufnahmen auffiel und wegen ihres niedrigen Target- zu non-Target-Verhältnis als nicht malignitätsverdächtig bewertet wurde. Daraus resultiert eine Spezifität der Szintigraphie von 100%.

7.4 Zusatzherde in MRT und Szintigraphie

Die Auswertung der MR-Mammographien förderte zusätzliche Areale mit fokaler oder diffuser KM Anreicherung zu Tage, die nicht im Bereich der mammographisch unklaren Läsionen lagen. Bei 6 der 40 Patientinnen fanden wir 8 zusätzliche fokale KM-Anreicherungen, die initial eine rasche Signalintensitätszunahme von mehr als 50% zeigten (M1-M3). Die Größe der Läsionen wurde anhand der MRT Bilder ermittelt und reichte von 0,5 bis 0,8 cm.

4 dieser Zusatzherde zeigten einen kontinuierlich ansteigenden Signalverlauf (M1), während 3 Herde einen Signalanstieg mit Plateauphase (M2) und 1 Herd ein Wash-out-Phänomen (M3) aufwiesen (Tabelle 7.4-1). Bei der Korrelation mit den szintigraphischen Untersuchungen ergab sich bei keinem der zusätzlichen MRT-Herde eine gesteigerte Traceraufnahme.

In Kenntnis dieser zusätzlichen Herde wurden die Mammographien gemeinsam mit den gynäkologischen Kollegen nochmals neu gesichtet und bewertet. In Einzelfällen wurden zusätzliche Projektionen angefertigt. Die histopathologischen Ergebnisse bestätigten einen malignen Tumor. Es handelte es sich um ein 0,6 cm großes duktales Karzinom, das auch durch die zusätzlich angefertigten mammographischen Projektionen abgrenzbar wurde. Alle weiteren fokalen Läsionen entsprachen benignen Befunden, die über mehr als 2 Jahre mammographisch nachbeobachtet wurden.

Tabelle 7.4-1: Klassifikation der Zusatzherde in der MRT und Korrelation mit Histologie/Verlauf und Szintigraphie

		MR-Mammographie			Mammaszintigraphie			
					Planar		SPECT	
Dignität	Pat	M1	M2	M3	S0	S1	S0	S1
		benigne	maligne	maligne	benigne	maligne	benigne	maligne
Invasive Karzinome	(n=1)	0	1	0	0	0	0	0
Benigne Läsionen	(n=7)	4	2	1	0	0	0	0

Bei 2 Patientinnen mit Mastopathie fand sich eine diffuse stetige KM-Aufnahme in ausgedehnten Anteilen des Parenchyms. Bei einer dieser Patientinnen war ein duktales Karzinom in der linken Brust mit der MRT detektiert worden (Abb. 7.1-2). Auf der kontralateralen rechten Seite kam es in der MRT zu einem diffusen Enhancement des gesamten Parenchyms. In der Szintigraphie war rechts eine deutlich gesteigerte Traceraufnahme zu beobachten, die szintigraphisch als malignitätsverdächtig eingestuft wurde (S1). Nachträglich stellte sich bei der Patientin die zeitgleiche Einnahme eines Hormonersatzmedikamentes heraus. Bei der Wiedervorstellung in der MRT nach einem Jahr fand sich nach Absetzen der Hormonmedikation ein unauffälliger Befund rechts, so dass die szintigraphische Mehrspeicherung als falsch positiv zu werten war.

7.5 Vergleich der Aussagekraft von MRT und Szintigraphie

Wir konnten in unserer Studie für die MRT eine Sensitivität von 71% in der Detektion von malignen Läsionen bei Patientinnen mit mammographisch unklaren Befunden erreichen. Für Läsionen, die als M2 oder M3 klassifiziert wurden betrug der positive prediktive Vorhersagewert (PPV) 100%. Für M0 und M1 klassifizierte Läsionen ergab sich ein negativer prediktiver Vorhersagewert (NPV) von 87%. Mit M0 und M1 Läsionen als wahrscheinlich gutartig angesehen, ergab sich eine Spezifität von 100% bzw. eine Genauigkeit von 90%. Mittels Szintigraphie wurden nur 8 der 14 malignen Läsionen als richtig positiv eingeordnet, was zu einer Sensitivität von 57% führt. Die Spezifität bezüglich mammographisch unklarer Läsionen betrug 100%. Somit ergibt sich für die Szintigraphie ein PPV von 100%, ein NPV von 81% und eine Genauigkeit von 85%.

Zusammen mit den in der MRT zusätzlich gefundenen Herden untersuchten wir insgesamt 48 fokale Läsionen. Unter Berücksichtigung der Zusatzherde ergab sich für die MRT eine Sensitivität von 67%, eine Spezifität von 89%, ein PPV von 71% und ein NPV von 83%. Daraus resultiert eine Genauigkeit der MRT von 81%.

Für die Szintigraphie bestimmte sich die Sensitivität zu 47%, die Spezifität zu 100%, der PPV zu 100%, der NPV zu 80% und die Genauigkeit zu 83%.

7.6 Zusatzinformationen durch bildmorphologische Kriterien

Wie vorher gezeigt, ist die Gesamtspezifität der MR-Mammographie limitiert, insbesondere wenn auch unspezifische Zusatzherde in der Auswertung berücksichtigt werden. Daher sollte eine weitere Klassifizierung der KM-aufnehmenden Herdbefunde durch zusätzliche Beurteilung morphologischer Kriterien durchgeführt werden. Hierzu verwendeten wir das multifaktorielle Protokoll mit Punktwert nach Fischer unter Berücksichtigung von Form, Begrenzung, Anreicherungsmuster und Kontrastmitteldynamik.

Insgesamt wurden alle 24 Herde (16 primär unklare Herde und 8 Zusatzherde), die im initialen Signalverlauf einen Signalintensitätsanstieg von mehr als 50% aufwiesen, dieser Auswertung unterzogen. Dabei wurden Punktwerte von 0 bis 8 vergeben. Die Häufigkeitsverteilung in Bezug zur Dignität der Herde wird in Tabelle 7.6-1 dargestellt. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 7.6-1 graphisch dargestellt. Die Ergebnisse zeigen bei malignen Herden ein Häufigkeitsmaximum bei Score 4 bis 5. Es erwies sich jedoch ein großer Überlappungsbereich zwischen den malignen und benignen Herdbefunden. In der Gesamtstudie zeigte die überwiegende Anzahl der benignen Herde keine oder nur eine geringe Kontrastmitteaufnahme. Die benigen Herde mit einer Kontrastmittelaufnahme von mehr als 50% wiesen aber eine sehr breite Verteilung der Score-Werte auf. Der Großteil dieser benignen Herde musste anhand der Score-Werte als unklar (Score 3) oder malignitätsverdächtig (Score 4) eingestuft werden.

Bewertet man alle Primär- und Zusatzherde (n=48) analog zu den Angaben von Fischer mit einem Score 3 als suspekt oder malignitätsverdächtig, ergibt sich mit dieser Auswertung eine Sensitivität von 13/15 (87%). Berücksichtigt man, dass alle nicht KM-aufnehmenden benignen Läsionen unserer Studie einen Score < 3 aufwiesen, so errechnet sich die Spezifität zu 28/33 (85%). Der PPV errechnete sich zu 65%, der NPV zu 93% und die Genauigkeit zu 85%.

Tabelle 7.6-1: Häufigkeitsverteilung der Score-Werte nach Fischer in Abhängigkeit von der Dignität (Auswertung mittels konventioneller ROI-Technik)

Dignität	Punktwert nach Fischer (konventionell)									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	Mittelwert
Maligne n=14	0	0	1	3	4	4	1	1	0	4,3
Benigne n=10	1	2	2	2	2	1	1	0	1	3,9

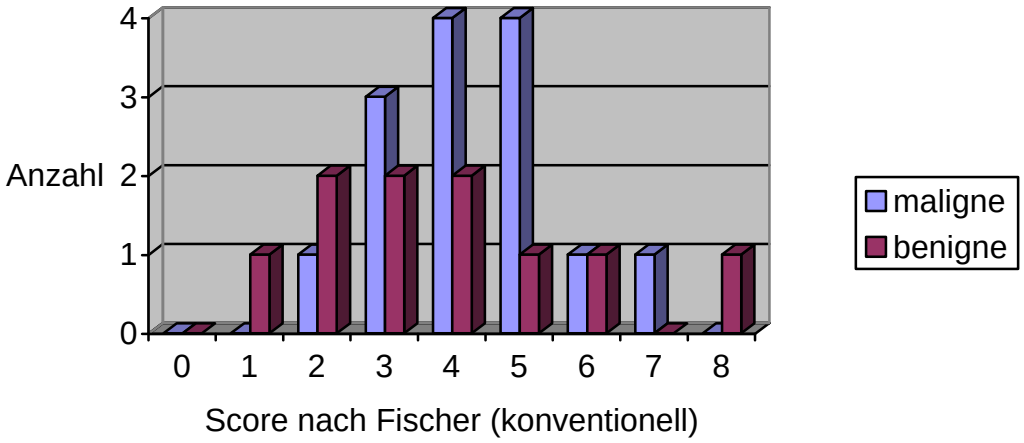

Abbildung 7.6-1: Häufigkeitsverteilung der Score-Werte nach Fischer in Abhängigkeit von der Dignität (Auswertung mittels konventioneller ROI-Technik)

7.7 Zusatzinformationen durch den Einsatz Neuronaler Netze

Um weitere Zusatzinformationen über die Kontrastmitteldynamik innerhalb der Herdbefunde zu erhalten, wurde eine Auswertung der Signalintensitätszeitreihen aller Volumenelemente eines Herdes mittels Vektorquantisierung durchgeführt. Alle Herde mit einem initialen Signalintensitätsanstieg von mehr als 50% wurden der Vektorquantisierung unterzogen. Die Menge der Bildpunktzeitreihen umfasste je nach Läsionsgröße zwischen 20 und 2568 Voxel, die auf 4 Prototypen, die sogenannten Codebuchvektoren, abgebildet wurden. Der Kurvenverlauf der 4 einzelnen, die Gesamtläsion repräsentierenden Codebuchvektoren, wurde nach Kuhl klassifiziert. Der höchstklassifizierte Codebuchvektor, wurde bei allen 24 Herden entweder im Zentrum der Läsion oder im Falle von zentral nekrotischen Tumoren in der innersten, KM-aufnehmenden Ringschicht der Läsion gefunden (Beispiel Abb. 7.7-1).

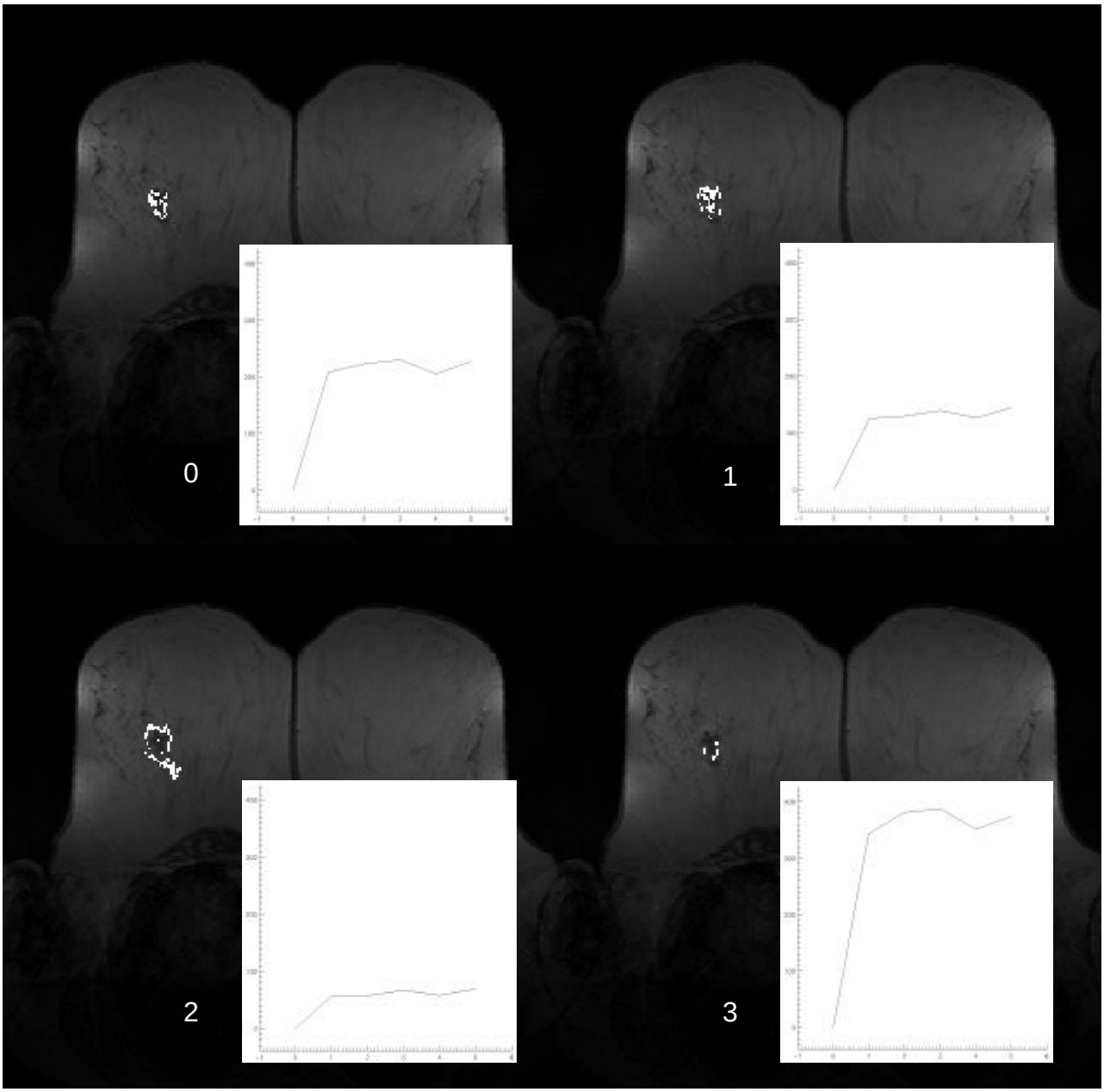

Abbildung 7.7-1: Duktales Karzinom pT1c (Pat. L.R.). Darstellung der 4 Codebuchvektoren (0 bis 3) sowie ihrer Cluster-Zuordnungskarten (zentrale Schicht durch den Tumor). Der Tumor wies histologisch zentrale Nekrosen auf. Der Codebuchvektor (3) mit dem höchsten Signalanstieg und leichtem Wash-out war in der innersten, KM-aufnehmenden Ringschicht der Läsion zu finden.

Der höchstklassifizierte Codebuchvektor wurde zur Beurteilung der Dignität des Herdes herangezogen. Die Ergebnisse der Klassifikation nach Kuhl anhand der konventionellen Auswertung mittels ROI-Technik (Tab. 7.7-1) wurden mit den Ergebnissen der Vektorquantisierung (Tab. 7.7-2) verglichen.

Tabelle 7.7-1: Häufigkeitsverteilung der Klassifikation nach Kuhl in Abhängigkeit von der Dignität (Auswertung mittels konventioneller ROI-Technik)

Dignität	Klassifikation nach Kuhl (konventionell)			
	1a	1b	2	3
Maligne n=14	0	4	7	3
Benigne n=10	3	3	3	1

Tabelle 7.7-2: Häufigkeitsverteilung der Klassifikation nach Kuhl in Abhängigkeit von der Dignität (Auswertung des höchstklassifizierten Codebuchvektors)

Dignität	Klassifikation nach Kuhl (Codebuchvektor)			
	1a	1b	2	3
Maligne n=14	0	3	4	7
Benigne n=10	3	2	3	2

Hierbei ergibt sich bei 4 malignen Herden eine Höherstufung um eine Klasse, so dass bei Auswertung mittels Vektorquantisierung 7/14 malignen Herden in der höchsten Klasse mit Wash-out zu finden waren. Bei konventioneller Auswertetechnik waren dies nur 3/14 malignen Herden. Demnach wurden mehr Herde mit hoher Sicherheit richtig positiv als maligne klassifiziert. Bei 2 benignen Herden fand sich ebenfalls eine Höherstufung um eine Klasse. In der höchsten Klasse stieg der Anteil benigner Herde dadurch von 1/10 (mittels konventioneller Auswertetechnik) auf 2/10 (mittels Vektorquantisierung).
Berechnet man die Aussagekraft der Methode anhand aller 48 Herdbefunde und bewertet alle Typ-2- und Typ-3-Läsionen als maligne, so ergibt sich für die Auswertung mittels Vektorquantisierung eine Sensitivität von 73%, eine Spezifität von 85%, ein PPV von 69%, ein NPV von 85% und eine Genauigkeit von 81%.

In einem weiteren Auswerteschritt erfolgte eine Klassifizierung der KM-aufnehmenden Herdbefunde mit dem multifaktoriellen Protokoll nach Fischer unter Berücksichtigung von Form, Begrenzung, Anreicherungsmuster und Kontrastmitteldynamik. Hierfür wurde der relative initiale Signalintensitätsanstieg und der postinitiale Signalverlauf des höchstklassifizierten Codebuchvektors berechnet. Anhand dieser prozentualen Signalveränderungen wurden Score-Werte nach Fischer vergeben und zusammen mit den morphologischen Kriterien ein Gesamtscore gebildet (Tabelle 7.7-3 und Abbildung 7.7-2). Dieser anhand der Vektorquantisierung ermittelte Score wurde mit dem vorher beschrieben Score der konventionellen Auswertung (Tabelle 7.6-1 und Abbildung 7.6-1) verglichen.

Tabelle 7.7-3: Häufigkeitsverteilung der Score-Werte nach Fischer in Abhängigkeit von der Dignität (Auswertung des höchstklassifizierten Codebuchvektors)

Dignität	Punktwert nach Fischer (Codebuchvektor)									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	Mittelwert
Maligne n=14	0	0	0	1	3	6	1	2	1	5,2
Benigne n=10	0	1	1	1	3	1	2	0	1	4,3

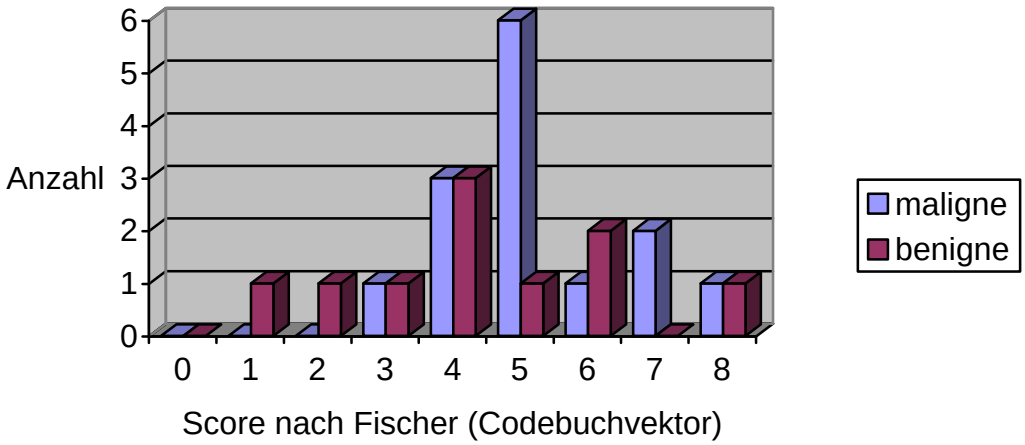

Abbildung 7.7-2: Häufigkeitsverteilung der Score-Werte nach Fischer in Abhängigkeit von der Dignität (Auswertung des höchstklassifizierten Codebuchvektors)

Die morphologischen Bildkriterien flossen unverändert bei beiden Auswertetechniken (konventionell versus Vektorquantisierung) in die Scoreberechnung ein. Aufgrund der

Einstufung der KM-Dynamik kam es bei Auswertung des höchstklassifizierten Codebuchvektors jedoch zu einem Anstieg der Scorewerte im Vergleich zur konventionellen Auswertung. Der mittlere Score maligner Herde stieg von 4,3 auf 5,2. Demgegenüber stieg der mittlere Score benigner Herde von 3,9 auf 4,3. Die Differenz zwischen benignen und malignen Herden vergrößerte sich von 0,4 auf 0,9.

Berechnet man die Aussagekraft dieser Methode anhand aller 48 Herdbefunde und bewertet alle Herde mit einem Score ≥ 3 als maligne, so ergibt sich für die Auswertung mittels Vektorquantisierung eine Sensitivität von 93%, eine Spezifität von 76%, ein PPV von 64%, ein NPV von 96% und eine Genauigkeit von 81%.

8 Diskussion

Im Rahmen des Mammographiescreenings können Dichtezunahmen, Parenchymasymmetrien und gruppierter Mikrokalk Indizien für das Vorliegen von Brustkrebs sein. Dennoch haben diese Anzeichen nur eine niedrige Spezifität bezüglich eines Malignoms. In vielen dieser Fälle kann die perkutane Biopsie genügen, um eine histologische Befundsicherung zu erreichen. Somit bleibt die weitere Bildgebung Problemfällen vorbehalten. Wir untersuchten den Wert der dynamischen MRT-Bildgebung im Vergleich mit der Tc-99m-Sestamibi Szintigraphie. Im Unterschied zu einigen vorangegangenen Studien (53,27,71), die Patientinnen einschlossen, die bereits malignitätsverdächtige Vorbefunde zeigten – resultierend in einer hohen Prävalenz für maligne Läsionen – beschränkten wir uns auf den Einschluss mammographisch unklarer Läsionen. Tiling et al. (69,70) verglich bereits MRT und Szintigraphie bei mammographisch unklaren Läsionen. Im Unterschied zu unserer Studie wurden jedoch vornehmlich tastbare Läsionen in mammographisch dichter Brust und Patientinnen mit Ansammlungen von Mikrokalk untersucht. Er kam zu dem Ergebnis, dass beide Methoden nur einen eingeschränkten Nutzen bei der Differentialdiagnose von Mikrokalk, jedoch vergleichbare Genauigkeit in der Differenzierung palpabler Läsionen in mammographisch dichter Brust lieferten. Bei unserem Patientengut handelte es sich vorwiegend um nicht tastbare mammographische Herdbefunde (Verhältnis von tastbaren zu nicht tastbaren Herden von 10/30).

8.1 Diskussion der Szintigraphieergebnisse

Aus unseren Daten ergibt sich für die Szintigraphie eine hohe Spezifität bzgl. der Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen. Die Sensitivität in der Detektion von Brustkrebs war allerdings niedrig und lag trotz Kombination der planaren Bildakquisition und SPECT bei nur 56%.

In unserer Studie war der Großteil der untersuchten Läsionen nicht tastbar. Deshalb verglichen wir unsere Ergebnisse im Rahmen einer Metaanalyse mit den vorangegangenen Studien (34,74,42,61,9,44,73,52), bei denen palpable und nicht

palpable Läsionen unterschieden wurden (Tab. 8.1-1und 8.1-2). Die Studien, die zwischen 1995 und 1998 veröffentlicht wurden, berichteten von einer mittleren Sensitivität von 89% bezüglich der Detektion von tastbaren malignen Mamma-tumoren. Die Sensitivität bei nicht tastbaren malignen Läsionen lag im Mittel jedoch nur bei 58%. Die gemittelte Spezifität lag bei 85% (tastbare Herde) bzw. 88% (nicht tastbare Herde). Neuere Arbeiten von Tiling et al. 2002 (70) bestätigten eine Sensitivität von 92% bei palpablen und 65% bei nicht palpablen Tumoren. Die Spezifität lag in seiner Studie bei 81% bzw. 89%.

Tabelle 8.1-1: Tc-99m Sestamibi Szintigraphie bei palpablen Läsionen

Autoren	Jahr	n	Sensitivität	Spezifität
Kalkhali et al.	1995	113	93% (39/42)	87% (62/71)
Villanueva et al.	1995	46	92% (22/24)	91% (20/22)
Scopinaro et al.	1997	283	97% (219/225)	90% (52/58)
Chen et al.	1997	63	78% (25/32)	90% (28/31)
Mekhmandarov et al.	1998	85	95% (58/61)	75% (18/24)
Palmedo et al.	1998	195	72% (92/127)	79% (54/68)
Gesamt		785	89% (455/511)	85% (234/274)

Tabelle 8.1-2: Tc-99m Sestamibi Szintigraphie bei nicht palpablen Läsionen

Autoren	Jahr	n	Sensitivität	Spezifität
Kalkhali et al.	1995	40	89% (8/9)	94% (29/31)
Villanueva et al.	1995	20	64% (7/11)	100% (9/9)
Maffioli et al.	1996	24	50% (7/14)	90% (9/10)
Scopinaro et al.	1997	166	62% (81/130)	92% (33/36)
Carril et al.	1997	41	86% (19/22)	58% (11/19)
Mekhmandarov et al	1998	55	54% (13/24)	94% (29/31)
Tolmos et al.	1998	70	56% (5/9)	87% (53/61)
Palmedo et al.	1998	58	21% (8/38)	85% (17/20)
Gesamt		474	58% (148/257)	88% (190/217)

In unserer Studie fanden wir 14 maligne Läsionen korrespondierend zu den primär abzuklärenden mammographisch unklaren Befunden. Ein weiteres invasives Karzinom wurde durch die MRT als Zusatzbefund entdeckt. Insgesamt lag ein histologisch gesichertes Tis-Stadium in 5 Fällen vor, T1a in einem Fall , T1b in 3 Fällen, T1c in 5 Fällen. Eine bereits metastasierte Erkrankung mit lokalem T2-Stadium bestand in einem Fall. Die Sensitivität der kombinierten Szintigraphie (planar und SPECT) lag bei 3/5 (60%) der Tis-Läsionen, bei 2/3 (66%) der T1b-Tumoren und 3/5 (60%) der T1c-Tumoren. Ein T1a-Tumor und eine T2-Läsion waren falsch negativ. In einer 3-Center-Studie berichtete Scopinario (61) über Sensitivitäten von 28% bei Tis-, 26% bei T1a-, 46% bei T1b-, 95% bei T1c- und 97% bei T2-Tumoren. Helbich (27) kam bei kombinierter Auswertung von planarer Szintigraphie und SPECT auf Sensitivitäten von 50, 70 und 100% bei T1b-, T1c- bzw. T2-Tumoren. Tiling (70) beschrieb 2002 eine Sensitivität von 57% bei Tis-, 65% bei T1a/b-Tumoren und 94% bei Karzinomen ≥ T1c.
Somit konnten wir übereinstimmend mit den vorangegangen und nachfolgenden Studien eine niedrige Sensitivität der Szintigraphie bei invasiven Karzinomen mit einer Größe von kleiner 1 cm (T1a und T1b) zeigen. Wir konnten jedoch nicht die von Scopinario und Tiling berichtete hohe Sensitivität bei T1c-Läsionen nachvollziehen. Wenn man die Limitation aufgrund einer nur geringen Anzahl von Fällen berücksichtigt, so lag die Sensitivität von T1c-Tumoren in unserer Studie eher im Bereich der von Helbich berichteten Resultate.

Als eine mögliche Ursache für falsch negative Befunde bei kleinen Läsionen wird die Streustrahlung angeführt (55). Auch die Lage einer Läsion innerhalb der Brust hat einen deutlichen Einfluss auf die Detektierbarkeit mit der Mammaszintigraphie. Läsionen in der Tiefe der Brust können wegen Störung bzw. Überlagerung durch intrathorakale Traceraktivität maskiert und damit übersehen werden. Scopinario (61) hat diesen Zusammenhang näher untersucht und festgestellt, dass ein Großteil der falsch negativen Befunde bei T1c- und T2-Tumoren auf eine Lage im tiefsten Drittel der Brust zurückzuführen waren. In unserem Patientengut gab es einen großen Anteil von Läsionen, die wegen ihrer Nähe zur Thoraxwand nicht primär bioptisch, sondern mittels MRT und Szintigraphie abgeklärt wurden. Zusätzlich beeinflussten z.T. ausgeprägte Narbenbildungen nach vorangegangener Operation den

Zielbereich. Somit kann die ungünstige Lage der Läsionen als eine der Ursachen für die limitierte Sensitivität in unserer Studie angesehen werden.

Unter Zuhilfenahme der SPECT konnten wir nicht nur die in den planaren Aufnahmen festgehaltenen Mehrspeicherungen nachvollziehen, sondern auch die fokale Sestamibiaufnahme genau den einzelnen Brustabschnitten/Quadranten zuordnen. Dennoch ergab sich durch diese Technik nur eine geringe Zunahme der Sensitivität. Dieses Resultat deckt sich mit anderen Studienergebnissen (59,72,16), die allenfalls von einem geringen diagnostischen Zugewinn von SPECT gegenüber planarer Bildgebung berichten. Im Detail berichtet Schillaci (59) über eine verbesserte Sensitivität von 86% bei Untersuchung in Bauchlage (wie auch von uns angewandt) gegenüber 71% in Rückenlage und einen Anstieg der Sensitivität auf 93% mit SPECT als additivem Verfahren. Danielsson (16) fand sogar einen geringen Abfall der Sensitivität und Spezifität bei isolierter Auswertung der SPECT gegenüber der planaren Bildgebung. Tiling (72) verglich unterschiedliche Nachverarbeitungs-methoden für die SPECT und erlangte mit iterativen Algorithmen die beste Genauigkeit. Trotz der Optimierung blieb in seiner Studie die isolierte Auswertung der SPECT-Bildgebung mit einer Sensitivität von 71% hinter der planaren Akquisitionen mit 80% zurück. Erst die kombinierte Auswertung führte zu einem Anstieg der Sensitivität auf 85% und lieferte Zusatzinformationen bezüglich der genauen Lokalisation fokaler Mehrspeicherungen und erhöhte die diagnostische Sicherheit.

Zusätzlich sind biologische Aspekte zu diskutieren. Buscombe et al. (8) berichtete, dass der histologische Typ der Läsion einen Einfluss auf die Traceraufnahme haben kann. Duktale Karzinome wiesen im Vergleich mit anderen histologischen Entitäten ein signifikant höheres Target- zu non-Target-Verhältnis bezüglich der Traceraufnahme auf. In unserem Patientengut fanden wir keine Korrelation zwischen Histologietyp und pathologischer Traceraufnahme. In einem Fall eines großen duktalen Karzinoms war die Szintigraphie falsch negativ. Dies könnte auf eine niedrige Traceraufnahme im bereits nekrotischen Tumoranteil und einer vermehrten Anreicherung – und damit Umverteilung – in ebenfalls bereits bestehenden Fernmetastasen mit Pleura- und Knochenbefall begründet sein.

Unsere Studie schloss auch Patientinnen in der Nachsorge eines Mammakarzinoms

nach brusterhaltender Therapie mit Bestrahlung ein. Cwikla (14) berichtete in seiner Publikation über die Anwendung der Mammaszintigraphie bei Rezidivverdacht und fand eine Sensitivität von 8/9 (89%). In unserem Kollektiv befanden sich 3 Patientinnen mit dem Rezidiv eines invasiven Karzinoms. Bei 2 der 3 invasiven Rezidivkarzinome war die Mammaszintigraphie falsch negativ gegenüber 4 von 6 richtig positiven primären invasiven Karzinomen.

8.2 Diskussion der MRT-Ergebnisse

Mittels der dynamischen MRT-Bildgebung und konventioneller Auswertung der Signalintensitätskurven konnten wir invasive Karzinome mit einer Sensitivität von 78% detektieren. Vorangegangene Studien (7,31) bescheinigten dem Verfahren eine hohe Sensitivität in der Entdeckung von primärem Brustkrebs, aber auch bei Rezidivtumoren in selektierten Patientengruppen. Als mögliche Indikationen zur Mamma-MRT galten zum Zeitpunkt des Beginns unserer Studie ausgeprägte Narbenbildung und damit eingeschränkte Untersuchbarkeit in der Basisdiagnostik, Brustimplantate, und die mammographisch „dichte“ Brust. Einige unserer Patientinnen hatten nach vorangegangener brusterhaltender OP oder offener Probebiopsie zunehmende Verdichtungen im Bereich der Narbe. Andere Patientinnen wurde wegen neu aufgetretener Verdichtungen, umschriebener Läsionen oder Asymmetrien im Mammographiescreening eingeschlossen. Nur wenige hatten tastbare Läsionen in einer dichten Brust.

Einige Patientinnen mit gruppiertem Mikrokalk wurden in unsere Studie einbezogen und ausnahmslos operiert. Die meisten Verkalkungen dehnten sich hierbei über ein größeres Brustareal aus. In dieser Subgruppe wurden histologisch 5 DCIS bestätigt, von denen 4 ein richtig positives MRT-Ergebnis aufwiesen. Die Szintigraphie war hier in 3 Fällen übereinstimmend richtig positiv. Studien die sich bereits mit dem Stellenwert der MRT bei mammographisch auffälligem Mikrokalk beschäftigten, brachten Sensitivitäten für DCIS zwischen 67 und 97% und Spezifitäten von 51 bis 72 % hervor (22,64,51,75,69). Die große Spannweite der Ergebnisse weist auf Limitationen der MRT bei der Differenzierung benigner und maligner Mikroverkalkungen hin. Unsere wenigen Fälle mit Mikroverkalkungen zeigten eine hohe Prävalenz für ein duktales in situ Karzinom. Die meisten gruppierten

Mikroverkalkungen hatten eine große Ausdehnung (mittlerer Durchmesser 2,2 cm). Bei übereinstimmend positiven Befunden in MRT und Szintigraphie war die Wahrscheinlichkeit einer malignen Veränderung hoch. In diesen Fällen konnte das Ausmaß der chirurgischen Intervention präziser geplant werden. Andererseits war es bei negativer MR-Bildgebung und Szintigraphie nicht möglich, ein DCIS auszuschließen. Daher sind weiterhin bei gruppierten Mikroverkalkungen Biopsien zur sicheren Abklärung der Dignität erforderlich.

Des Weiteren unterliegen die Leitlinien zur Bildinterpretation der dynamischen Mamma-MRT einer noch andauernden Diskussion. Analog zu den BI-RADS-Kriterien der Mammographie sind derzeit auch Klassifikationskriterien zur MRT-Befundung in Entwicklung (BI-RADS-MRI). In unserer Studie klassifizierten wir die Läsionen zunächst anhand ihrer Kontrastmitteldynamik (in Anlehnung an Kuhl et al. (36)). Eine weitere Auswertung bezog zusätzlich zur Kontrastmitteldynamik auch morphologische Kriterien mit ein (in Anlehnung an Fischer (21)). Schließlich testeten wir ein in unserem Institut entwickeltes Verfahren zur Subklassifikation von Signalintensitätszeitreihen mittels Vektorquantisierung.

Kuhl et al. (36) berichteten über eine Prävalenz von Malignität in 64% und 87% bei Typ-II-Läsionen (rascher Signalanstieg mit anschließendem Plateau) bzw. Typ-III-Läsionen (rascher Signalanstieg mit anschließendem Wash-out-Phänomen). Wir fanden für alle Typ-II- und Typ-III-Läsionen (inkl. Zusatzherde) insgesamt eine Sensitivität von 67%. Unter alleiniger Berücksichtigung des primär zur Abklärung führenden mammographischen Befundes war der PPV 100%. Bezieht man wiederum auch alle Zusatzherde in die Auswertung mit ein, so sank der PPV auf 71%. Die von Kuhl et al. berichteten Typ-1-Läsionen mit kontinuierlichem oder asymptotischem Signalanstieg zeigten in ihrer Studie eine hohe Prävalenz von 94% für benigne Läsionen. Auch wir konnten unter Zusammenfassung der M0- und M1- Läsionen als wahrscheinlich benigne eine hohe Spezifität von 100% für primär zur Abklärung führende Läsionen erreichen. Unter Berücksichtigung der Zusatzbefunde sank die Spezifität auf 89%. Die Genauigkeit der MRT war in unserer Studie mit dieser Auswertung 90%, wenn nur der primär zur Abklärung führende Befund beurteilt wurde. Um dieses Ergebnis zu erzielen, war eine präzise Zuordnung der klinischen, sonographischen und mammographischen Vorbefunde zu den akquirierten MRT-

Bildern notwendig. Die Genauigkeit sank jedoch unter Einbeziehung von zusätzlich KM-aufnehmenden Herdbefunden in der MRT auf 81% ab.

Um diese Limitationen der MRT einzugrenzen, wurde eine weitere Klassifizierung der KM-aufnehmenden Herdbefunde durch zusätzliche Beurteilung morphologischer Kriterien durchgeführt. Mit Hilfe des multifaktoriellen Protokolls nach Fischer (21) wurden Form, Begrenzung, Anreicherungsmuster und Kontrastmitteldynamik beurteilt. Dabei fanden wir einen hohen Überlappungsbereich der Score-Werte für maligne und benigne KM-aufnehmende Läsionen. Berücksichtigt man alle Herde, ergab sich im Vergleich zur ausschließlichen Beurteilung der KM-Dynamik ein deutlicher Anstieg der Sensitivität auf 87%, während die Spezifität nur leicht auf 85% abfiel. Die Genauigkeit der MRT mit diesem Auswerteverfahren stieg leicht auf 85%.

Um weitere Zusatzinformationen über die Kontrastmitteldynamik innerhalb der Herdbefunde zu erhalten, wurde eine Auswertung der Signalintensitätszeitreihen aller Volumenelemente eines Herdes mittels Vektorquantisierung durchgeführt. Hierbei erfolgte bei mehreren Herden eine Höherstufung der KM-Dynamik von Typ 2 auf Typ 3 nach Kuhl. Da bezüglich der Dignität sowohl Typ-2-, als auch Typ-3-Läsionen als maligne bewertet wurden, stieg die Gesamtsensitivität bei Auswertung aller Herde (n=48) jedoch nur von 67% (mittels konventioneller Auswertung) auf 73% (mittels Vektorquantisierung). Die Genauigkeit blieb mit 81% konstant.

Mit dem multifaktoriellen Protokoll nach Fischer wurde die Aussagekraft der MRT mittels Vektorquantisierung ebenfalls berechnet. Hiermit wurde mit 93% die höchste Sensitivität aller von uns getesten Auswerteverfahren erreicht. Die Spezifität lag bei 76% und die Genauigkeit bei 81%.

8.3 Methodenkritik der Vektorquantisierung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine neuartige Auswertetechnik für die Beurteilung der dynamischen MRT der Brust vorgestellt. Diese Auswertetechnik basierend auf der Vektorquantisierung (VQ) wurde mit konventionellen Auswertemethoden verglichen. Die VQ fasst morphologisch ähnliche Pixel-Zeitreihen in prototypische Cluster, sog. Codebuchvektoren, zusammen.

Für eine derartige Auswertung müssen Bewegungsartefakte soweit wie möglich vermieden werden. In unserer Studie gelang es durch geeignete Lagerung der Patientinnen artefaktarme Datensätze zu akquirieren.

Des weiteren stellte sich die Frage, welche VQ-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 (77). 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 (77), sowie Untersuchungen des Konvergenzverhaltens (24). Schließlich bietet die Minimal Free Energy VQ den Vorteil einer hohen Reproduzierbarkeit, d.h. im Vergleich zu anderen Verfahren ist die Abhängigkeit der Ergebnisse von gewählten Anfangsbedingungen für den VQ-Prozeß geringer. Daher kam in der vorliegenden Arbeit der Minimal Free Energy VQ zur Anwendung.

Des weiteren stellte sich die Frage, ob die Datenanalyse ausschließlich mittels Vektorquantisierung durchgeführt werden sollte.
Dabei wird die theoretische Frage, wie die Anzahl der Codebuchvektoren grundsätzlich festgelegt werden sollte, kontrovers diskutiert. Wird die Anzahl zu klein gewählt, so können interessierende Phänomene, die nur eine kleine Untergruppe von Pixeln betreffen, nicht mit hinreichender Cluster-Auflösung dargestellt werden. Wenn die Anzahl zu groß gewählt wird, besteht die Gefahr, daß durch eine zu starke Subklassifizierung Zusammenhänge unerkannt bleiben (19,20,77). Letztendlich lässt diese Frage sich nicht allgemeingültig beantworten, da eine vernünftige Definition der Clusteranzahl 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“ (45). Im Hinblick auf eine detaillierte Analyse des Clustervaliditätsproblems verweisen wir auf Lange 2003 (38) und Möller 2002 (46).

In einem Pilotversuch wendeten wir die VQ auf die Gesamtzahl der Zeitreihen an. Hierbei verwendeten wir bis zu 100 Codebuchvektoren, auf die die Menge aller Pixel abgebildet wurde. Es zeigte sich aber, dass diejenigen Zeitreihen, die den Herdbefund repräsentierten, nur in 1 bis 2 Codebuchvektoren zusammengefasst wurden. Für unsere Fragestellung, die auf eine Subklassifizierung des KM-aufnehmenden Herdbefundes abzielte, erschien diese Methode nicht rationell. Eine Steigerung der Gesamtzahl der Codebuchvektoren hätte eine wesentliche Erhöhung der Rechenzeit zur Folge gehabt. Zudem wäre die Interpretation der Datenmenge für den klinischen Anwender kaum praktikabel gewesen. Deswegen entschieden wir uns für eine Vorselektion der auszuwertenden Pixel mittels einer Schwellwertbildung.
In einem halbautomatischen Segmentierungsverfahren wurden nur diejenigen Pixel extrahiert, deren initialer Signalanstieg über einem Schwellenwert von 50% lag. Dieses Verfahren bietet im Gegensatz zur interaktiven Einzeichnung einer Region of Interest um den Herdbefund ein weitgehend observerunabhängiges Verfahren.
Im Mittel ergaben sich bei dem von uns gewählten Schwellwert pro Datensatz ca. 264 überschwellige Pixel, die anschließend der Clusteranalyse zugeführt wurden. Hierbei erwiesen sich 4 Codebuchvektoren empirisch als geeignete Anzahl zur Subklassifizierung.

Ein wesentliches Problem bestand darin, zu entscheiden, ob die rohen Signalintensitätszeitreihen für die Clusteranalyse verwendet werden sollten oder ob geeignet zu wählende Vorverarbeitungsschritte durchgeführt werden sollten. Da jedoch die absoluten Signalintensitätsänderungen für die Beurteilung der KM-Dynamik von Bedeutung sind, wurde auf eine Mittelwertbefreiung und Normierung der Signalintensitätskurven verzichtet.

8.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Aufgrund der Ergebnisse der vorgelegten Studie ziehen wie den Schluss, dass die dynamische kontrastmittelverstärkte MRT der Brust eine höhere Sensitivität bei der Detektion kleiner Mammakarzinome im Vergleich zu Szintigraphie aufweist. Eine präzise Zuordnung der Auffälligkeiten in der MRT zu den klinischen, sonographischen und vor allem mammographischen Vorbefunden ist nötig, um falsch positive Befunde zu vermeiden. Die Analyse der KM-Anreicherung im zeitlichen

Verlauf hilft bei der Differenzierung von benignen und malignen KM-aufnehmenden Herden. Obwohl die hohe Spezifität der Mammaszintigraphie auch von uns belegt werden konnte, zeigte sich, dass die Sensitivität v.a. bei kleineren Karzinomen in unserem selektierten Patientengut zu niedrig war. Als Schlussfolgerung unserer Studienergebnisse und in Zusammenschau mit der derzeitigen Literatur zu diesem Thema bevorzugen wir MRT-Bildgebung zur Einschätzung der Dignität mammographisch unklarer Läsionen in ausgewählten Problemfällen.

Um die Aussagekraft der dynamischen MRT weiter zu verbessern, wurden verschiedene Auswerteverfahren getestet. Hierbei wurde unter Einbeziehung morphologischer und dynamischer Kriterien die höchste Aussagekraft erreicht. Ein computergestütztes Auswerteverfahren, basierend auf einer halbautomatischen Herdsegmentierung und einer Zeitreihenanalyse mittels Vektorquantisierung, stellte eine weitgehend auswerterunabhängige Methode mit vergleichbarer Aussagekraft zur Dignitätsbeurteilung dar. Dabei war die Tendenz erkennbar, dass maligne Läsionen mit höherer Sicherheit identifiziert werden konnten. Ein derartiges Auswerteverfahren wäre als Grundlage für eine computerunterstützte Diagnostik (CAD) vorstellbar. Für eine genauere Evaluation dieser Methode ist jedoch die Anwendung an einem größeren Patientenkollektiv erforderlich.

Ein weiterer Informationszugewinn wäre durch die Erhöhung der räumlichen Auflösung zur Beurteilung der Herdmorphologie und zeitlichen Auflösung zur Beurteilung der frühen Phase der Kontrastmitteldynamik zu erwarten. Hierfür könnten neuere Akquisitionstechniken, z.B. mittels paralleler Bildgebung, hilfreich sein.

9 Literaturverzeichnis

1. Aktolun C, Bayhan H, Kir M (1992) Clinical experience with Tc-99m MIBI imaging in patients with malignant tumors: preliminary results and comparison with Tl-201. Clin Nucl Med 17: 171-176

2. American College of Radiology (1998) Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 3rd edition Reston, Hrsg. American College of Radiology

3. Andreu FJ, Sentis M, Castaner E, et al. (1998) The impact of stereotactic large-core needle biopsy in the treatment of patients with nonpalpable breast lesions: a study of diagnostic Accuracy in 510 consecutive cases. Eur Radiol 8: 1468-1474

4. Anger HO (1967) The scintillation camera for radioisotope Localization. In: Radioisotope in der Lokalisationsdiagnostik. F. K. Schattauer, Stuttgart

5. Bloch F (1946) Nuclear induction. Phys Rev 70:460-476

6. Blombergen N (1957) Proton relaxation times in paramagnetic solutions. J Chem Phys 27:572-3

7. Bone B, Aspelin P, Bronge L et al. (1996) Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts. Acta Radiol 37(2): 208-213

8. Buscombe JR, Cwikla JB, Thakrar DS et al. (1997) Uptake of Tc-99m MIBI related to tumour size and type. Anticancer Res 17(3B): 1693-1694

9. Carril JM, Gomez-Barquin R, Quirce R et al. (1997) Contribution of 99mTc-MIBI scintimammography to the diagnosis of non-palpable breast lesions in relation to mammographic probability of malignancy. Anticancer Res 17(3B): 1677-1681

10. Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF et al. (1992) Subcellular distribution and analysis of Tc-99m-MIBI in isolated perfused rat hearts. J Nucl Med 33: 1516-1521

11. Chen SL, Yin YQ, Chen JX, et al. (1997) The usefulness of technetium-99m-MIBI scintimammography in diagnosis of breast cancer: using surgical histopathologic diagnosis as the gold standard. Anticancer Res 17(3B): 1695-1698

12. Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D et al. (1990) Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile technetium in cultured mouse fibroblasts. J Nucl Med 31: 1646-1653

13. Coveney EC, Geraghty JG, O´Laoide RO et al. (1994) Reasons underlying negative mammography in patients with palpable breast cancer. Clinical Radiology 49: 123-125.

14. Cwikla JB, Buscombe JR, Parbhoo SP, et al. (1998) Use of 99Tcm-MIBI in the assessment of patients with suspected recurrent breast cancer. Nucl Med Commun 19: 649-655

15. Daniel BL, Y-F Yen, GH Glover, et al. (1998) Breast Disease: Dynamic spiral MR imaging. Radiology 209: 499-509

16. Danielsson R, Bone B, Agren B et al. (1999) Comparison of planar and SPECT scintimammography with 99mTc-sestamibi in the diagnosis of breast carcinoma. Acta Radiologica 40: 176-180

17. Dersch DR. (1996) Eigenschaften neuronaler Vektorquantisierer und ihre Anwendung in der Sprachverarbeitung. Verlag Harri Deutsch, Reihe Physik 54

18. Dershaw DD, Shank B, Reisinger S. (1987) Mammographic findings after breast cancer treatment with local excision and definitive irradiation. Radiology 164: 455-461.

19. Fadili MJ, Ruan S, Bloyet D et al. (2001) On the number of clusters and the fuzziness index for unsupervised - FCA application to BOLD fMRI time series. Medical Image Analysis 5: 55-67.

20. Fischer H, Henning J. Neural-network bades analysis of MRI time-series. Magn Reson Med 1999; 41(1): 124-131.

21. Fischer U (2000) Lehratlas der MR-Mammographie, Thieme Verlag, Stuttgart

22. Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, et al. (1994) Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. Radiology 191: 625-631

23. Gilles R, Meuner M, Lucidarme O, et al. (1996) Clustered breast microcalcifications: evaluation by dynamic contrast-enhanced subtraction MRI. J Comput Assist Tomogr 20(1): 9-14

24. Graepel T, Burger M, Obermayer K. (1997) Phase transitions in stochastic self-organizing maps. Physical Review E 56 (4): 3876-3890

25. Harper HV, Lathrop KA, Jiminez F et al. (1965) Technetium-99m as a scanning agent. Radiology 85: 101

26. Hassan IM, Sehweil A, Constantinides C et al. (1989) Uptake and kinetics of Tc-99m hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs. Clin Nucl Med 14: 333-340

27. Helbich TH, Becherer A, Trattnig S, et al. (1997) Differentiation of benign and malignant breast lesions: MR imaging versus Tc-99m sestamibi scintimammography. Radiology 202(2): 421-429

28. Hermanek P (Hrsg) (1993) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 3. Aufl., Springer Verlag, Berlin

29. Hermann HJ. (1998) Nuklearmedizin. Urban und Schwarzenberg Verlag, Stuttgart

30. Hevesy GC (1947) Some Applications of Radioactive Indicators - Turnover Studies Advances in Enzymology and related Subjects of Biochemistry 7:111-214

31. Heywang-Koebrunner SH, Viehweg A, Heinig A, et al. (1997) Contrast-enhanced MRI of the breast: Accuracy, value, controversies, solutions. European J Radiol 24: 94-108

32. Büll U, Schischa H, Biersack HJ et al. (1999) Nuklearmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

33. Kessler M (1998) Radiologische Diagnostik Mammographie In: Tiling R (Hrsg.) Mammakarzinom - Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik Springer-Verlag Berlin, Heidelberg

34. Khalkhali I, Cutrone JA, Mena IG, et al. (1995) Scintimammography: the complementary role of Tc-99m sestamibi prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma. Radiology 196(2): 421-426

35. Kloppenburg M. (1996) Lokale Hauptkomponentenanalyse in hoch-dimensionalen Merkmalsräumen – Methoden zur Datenreduktion. Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität München

36. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. (1999) Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? Radiology 211(1): 101-110

37. Kuhl CK, Seibert C, Sommer T et al. (1995) Focal and diffuse lesions in dynamic MR-mammography of healthy probands. Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 163 (3): 219-224

38. Lange O. (2003) MRT-Bildverarbeitung durch intelligente Mustererkennungs-algorithmen - Zeitreihenanalyse durch selbstorganisierende Clustersegmentierung. Dissertation LMU München, eingereicht

39. Lauterbuhr PC (1973) Image formations by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. Nature 242: 190-191

40. Liberman L, Cohen MA, Dershaw DD et al. (1995) Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic cored biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy. Am J Roentgenol 164: 1111-1113

41. Linde Y, Buzo A, Gray RM. (1980) An algorithm for vector quantizer design. IEEE Transactions on Communications 28: 84-95

42. Maffioli L, Agresti R, Chiti A, et al. (1996) Prone scintimammography in patients with non-palpable breast lesions. Anticancer Research 16: 1269-1274

43. Mansfield P, Grannell PK. (1973) NMR “diffraction” in solids. J Phys 6: 422-426

44. Mekhmandarov S, Sandbank J, Cohen M et al. (1998) Technetium-99m-MIBI scintigraphy in palpable and nonpalpable breast lesions. J Nucl Med 39(1): 86-91

45. Milligan GW, Cooper MC. (1985) An examination of procedures for determining the number of clusters in a data set. Psychometrika 50: 159-179

46. Möller U, Ligges M, Georgiewa P et al. (2002) How to avoid spurious cluster validation? A methological investigation on simulated and fMRI data. Journ Neuro Image

47. Moskowitz M (1983) The predictive value of certain mammographic signs in screening for breast cancer. Cancer 51: 1007-1011

48. Müller S, Guth-Tougelides B, Creutzig H et al. (1987) Imaging of malignant tumors with Tc-99m-MIBI SPECT. J Nucl Med 28: 562

49. Nagel A, Elser H. (1999) Strahlenmessung. In Elser: Leitfaden Nuklearmedizin. Darmstadt, Steinkopff-Verlag: 21-45

50. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC (1999) BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. Radiology 211: 845-850

51. Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C et al. (1997) MR imaging of ductal carcinoma in situ. Radiology 202: 413-420

52. Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, et al. (1998) Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. Eur J Nucl Med 25(4): 375-385

53. Palmedo H, Grünwald F, Bender H, et al. (1996) Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: comparison with mammography and magnetic resonance imaging. Eur J Nucl Med 23(8): 940-945

54. Palmedo H, Schomburg A, Grünwald F et al. (1996) Technetium-99m-MIBI scintimammography for suspicious breast lesions. J Nucl Med 37(4): 626-630

55. Pani R, Scopinaro F, Pellegrini R, et al. (1997) The role of Compton background and breast compression on cancer detection in scintimammography. Anticancer Res 17(3B): 1645-1649

56. Prats E, Aisa F, Abos MD, et al. (1999) Mammography and 99mTc-MIBI scintigraphy in suspected breast cancer. J Nucl Med 40(2): 296-301

57. Rose K, Gurewitz E, Fox GA (1990) Deterministic annealing approach to clustering. Pattern Recognition Letters 11: 589-594

58. Rose K, Gurewitz E, Fox GC (1992) Vector Quantization by Deterministic Annealing. IEEE Transactions on Information Theory 4: 1249-1257

59. Schillaci O, Scopinaro F, Danieli R, et al. (1997) 99mTcm-sestamibi scintimammography in patients with suspicious breast lesions: comparison of SPET and planar images in the detection of primary tumours and axillary lymph node involvement. Nucl Med Commun 18(9): 839-845

60. Schmidt-Matthiesen H, Hepp H (1998) Gynäkologie und Geburtshilfe. Schattauer-Verlag, Stuttgart

61. Scopinaro F, Schillaci O, Ussof W, et al. (1997) A three center study on the diagnostic Accuracy of 99m Tc-MIBI scintimammography. Anticancer Res 17(3B): 1631-1634

62. Sickles EA (1986) Mammographic features of 300 consecutive nonpalpable breast cancers. AJR 146: 661-663

63. Sickles EA (1994) Nonpalpable, circumscribed, noncalcified solid breast masses: likelihood of malignancy based on lesion size and age of patient. Radiology 192: 439-442

64. Sittek H, Kessler M, Heuck AF, et al. (1997) Morphology and contrast enhancement of ductal carcinoma in situ in dynamic 1.0 T MR mammography. Röfo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 167(3): 247-251

65. Sommer H (1998) Klassische Diagnosewege, In: Tiling R (Hrsg) Mammakarzinom - Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik Springer-Verlag Berlin

66. Taillefer R (1999) The role of 99mTc-sestamibi and other conventional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. Semin Nucl Med 29(1): 16-40

67. Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, Turpin S, Lapierre J (1995) Technetium-99m-sestambibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. J Nucl Med 36(10): 1758-1765

68. Tiling R, Khalkhali I, Sommer H, et al. (1997) Role of technetium-99m sestamibi scintigraphy and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the evaluation of indeterminate mammograms. Eur J Nucl Med 24(10): 1221-1229

69. Tiling R, Khalkhali I, Sommer H, et al. (1998) Limited value of scintimammography and contrast-enhanced MRI in the evaluation of microcalcification detected by mammography. Nucl Med Commun 19(1): 55-62

70. Tiling R, Linke R, Keßler M et al. (2002) Scintimammography using 99mTc sestamibi – use and limitations. Nuklearmedizin 2002; 41: 148-56

71. Tiling R, Sommer H, Pechmann M, et al. (1997) Comparison of technetium-99m-sestamibi scintimammography with contrast-enhanced MRI for diagnosis of breast lesions. J Nucl Med 38(1): 58-62

72. Tiling R, Tatsch K, Sommer H, et al. (1998) Technetium-99m sestamibi scintimammography for detection of breast carcinoma: comparison between planar and SPECT imaging. J Nucl Med 39: 849-856

73. Tolmos J, Cutrone JA, Wang B, et al. (1998) Scintimammographic analysis of nonpalpable breast lesions previously identified by conventional mammography. J Natl Cancer Inst 90(11): 846-849

74. Villanueva-Meyer J, Leonard MH, Briscone E, et al. (1996) Mammoscintigraphy with technetium-99m-sestamibi in suspected breast cancer. J Nucl Med 37(6): 926-930

75. Westerhof JP, Fischer U, Moritz JD, Oestmann JW (1998) MR imaging of mammographically detected clustered microcalcifications: is there any value? Radiology 207(3): 675-681

76. Wismüller A, Dersch DR, Lipinski B et al. (1998) A neural network approach to functional MRI pattern analysis – clustering of time-series by hierarchical vector quantization. In L. Niklasson (Hrsg) ICANN ´98 – Proceedings of the 8th International Conference on Artificial Neural Networks, Skövde, Sweden. Perspectives in Neural Computing, Springer-Verlag Berlin 2: 123-128.

77. Wismüller A, Lange O, Dersch DR, Leinsinger GL et al. (2002) Cluster Analysis of Biomedical Image Time-Series. Int J Computer Vision 46(2): 103-128

78. Zum Winkel K (1990) Emissionstomographie. In Nuklearmedizin. Berlin, Springer Verlag, Berlin: 44-52

10 Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med Klaus Hahn herzlich bedanken.
Herrn Prof. Dr. med Dr. h.c. Maximilian Reiser danke ich sehr herzlich für die Möglichkeit, diese Arbeit am Institut für Klinische Radiologie auch unter seiner Leitung fortzuführen.

Frau Dr. med. Gerda Leinsinger als meiner Betreuerin gilt mit Abstand der größte Dank für ihre überaus engagierte, sachkundige und geduldige Dissertations-betreuung. Hervorheben möchte ich insbesondere die ausgesprochene Hilfsbereitschaft auch über die Jahre hinweg. An ihrer neuen Wirkungsstätte in Erding wünsche ich ihr ein ebenso glückliches Händchen wie im Umgang mit ihren Doktoranden.

Herrn Dr. med. Dipl.-Phys. Axel Wismüller danke ich für die Einführung in die Geheimnisse der Neuronalen Netze, für die Bereitstellung seiner Programme und seines Hintergrundwissens im Rahmen der Datenauswertung.
Auch der übrigen Arbeitsgruppe der Digitalen Bildverarbeitung mit Herrn Dipl.-Ing. Oliver Lange und Herrn Dipl.-Ing. Johannes Behrens sei für die teils recht zeitintensive Unterstützung und kurzfristige Realisation neuer Ideen gedankt.
Ohne die gezielten Zuweisungen von Patientinnen durch Kooperationspartner aus der 1. UFK mit u.a. Fr. Dr. med. Lilia Friedl und Fr. Dr.med Birka Camerer wäre die Studie nicht möglich gewesen.
Dank auch an Dr. med. Reinhold Tiling als Ansprechpartner in der Nuklearmedizin.

Großer Dank gilt meinen Eltern, die mich immer wieder ermutigten und unterstützten.

Meinem Großvater - Karl Scherr - sei diese Arbeit gewidmet.

11 Lebenslauf

Name:	Michael Scherr
Geburtsdatum:	27. Juni 1971 in Nürnberg
Nationalität:	deutsch

Schulbildung:

1977 – 79	Georg-Ledebour Grundschule Nürnberg
1979 – 81	Grundschule Erlangen-Tennenlohe
1981 – 83	Emmy-Noether Gymnasium Erlangen
1983 – 91	Gymnasium Fürstenried-West München (Abitur)

Zivildienst:

09/91 – 11/92	Krankenhaus Martha-Maria München, interne Station

Wartezeit auf Studienplatz der Humanmedizin:

01/93 – 09/93	Helfer im ambulanten Pflegedienst bei VIF, Vereinigung Integrationsförderung, München

Studium der Humanmedizin, LMU München:

11/93	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der LMU München
03/97	Ärztliche Vorprüfung
03/98	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/00	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/00 – 09/01	Praktisches Jahr
27.11.2001	3. Abschnitt Ärztliche Prüfung (Teilapprobation)
01.07.2003	Vollapprobation

Berufsausübung:

01/02 – 12/02	AiP am Institut für Klinische Radiologie der LMU München, Standort Innenstadt
01/03 – 06/03	AiP am Institut für Klinische Radiologie der LMU München, Standort Großhadern
07/03 – heute	Assistenzarzt am Institut für Klinische Radiologie der LMU München, Standort Innenstadt