

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie

Der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. math. R.P. Spielmann)



**MRT axillärer Lymphknoten mit USPIO-Kontrastmittel:
Histopathologische Korrelation und Wertigkeit**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von

Constanze Elke Joppich (geb. Stets)
Geb. am 21.12. 1971 in Wippra

Gutachter:

1. Frau Prof. Dr. Mende, Klinik für Nuklearmedizin
2. Herr Prof. Dr. Dunst, Klinik für Strahlentherapie
3. Herr Prof. Dr. Dr. Spielmann, Klinik für Diagnostische Radiologie
4. Frau Prof. Dr. Heywang-Köbrunner, Klinik für Diagnostische Radiologie

Verteidigung der Arbeit am: 14.10. 2003

urn:nbn:de:gbv:3-000005687

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005687>]

Referat und bibliographische Beschreibung

Die vorliegende Arbeit dient der Einschätzung der histopathologischen Korrelierbarkeit sowie der Wertigkeit von SINEREM als ein Kontrastmittel für die MR-Lymphographie mit Bewertung der Wirksamkeit dieses Kontrastmittels für die Unterscheidung zwischen metastatisch befallenen und nicht metastatisch befallenen axillären Lymphknoten bei Patientinnen mit bekanntem Mammakarzinom. SINEREM enthält sogenannte USPIO-Partikel, welche nach intravenöser Verabreichung die Gefäßendothelien penetrieren können. Vom Interstitium aus erreichen sie das lymphatische System und werden dort phagozytiert. Die Aufnahme in die Lymphknoten ist wiederum an das Vorhandensein gesunden Lymphknotengewebes gebunden. Gesundes Gewebe zeigt nach Kontrastmittelapplikation und Phagozytose einen hohen Signalverlust, wohingegen metastatische Lymphknoten oder Lymphknotenanteile in T2-T2*-gewichteten Sequenzen signalreich und inhomogen bleiben.

In die vorliegende Studie gingen insgesamt 20 Patientinnen mit bekanntem Mammakarzinom ein. Sie wurden vor und 24-36 Stunden nach Kontrastmittelgabe im MRT untersucht. Die Lymphadenektomie erfolgte jeweils innerhalb von 10 Tagen nach Kontrastmittelgabe. Allerdings konnten lediglich bei 9 Patientinnen insgesamt 52 Lymphknoten (25 benigne und 27 maligne) sicher histologisch korreliert und in den drei gewählten Untersuchungssequenzen (T1-SE; T2-SE und T2 psif-3D) sowohl vor als auch nach Kontrastmittelgabe sicher abgegrenzt werden. Als Parameter zur Einschätzung der Dignität des jeweiligen Lymphknotens wurden bestimmt: die Lymphknotengröße; die Homogenität des Lymphknotens und das Signalverhalten bzw. die Signaländerung des jeweiligen Lymphknotens nach Kontrastmittelinjektion.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung werden getrennt aufgeführt für: die kombinierte Untersuchungsmethode (Einbeziehung der Daten vor und nach Kontrastmittelgabe), die alleinige MRT-Untersuchung der axillären LK ohne Kontrastmittelgabe und für die alleinige Untersuchung nach Kontrastmittelgabe. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung des Verfahrens der logistischen Regression. Die besten Ergebnisse mit einer Treffsicherheit in der Differenzierung zwischen malignem und benignem LK wurden in der kombinierten Untersuchungsmethode erzielt. Die Treffsicherheit lag hier bei 85% (Sensitivität: 82%; Spezifität: 88%). Als statistisch signifikante Faktoren erwiesen sich hier die LK-Größe und sowohl die messtechnisch ermittelte als auch die subjektiv eingeschätzte Signaländerung in der T2-SE-Sequenz. Somit könnte das vorliegende Verfahren nach weiterer Entwicklung evtl. einen nützlichen Zusatz zu bereits vorhandenen Untersuchungstechniken darstellen.

Constanze Elke Joppich: MRT axillärer Lymphknoten mit USPIO-Kontrastmittel: Histopathologische Korrelation und Wertigkeit.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 60 Seiten, 2002

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Bedeutung axillärer Lymphknoten beim Mammakarzinom	1
1.2.	Untersuchungsmethoden	2
1.2.	Abklärung des Sentinel-Lymphknotens als Alternative zur Axilladisektion	4
1.3.	Die Bildgebung bei axillären Lymphknoten	5
1.4.	USPIO-haltige Kontrastmittel	6
1.5.	Bisherige Untersuchungen mit USPIO-haltigem Kontrastmittel	10
1.6.	Zielstellung	12
2.	Material und Methoden	13
2.1.	Studienkonzept	13
2.2.	Das Kontrastmittel	14
2.3.	Patientenuntersuchungen	18
2.4.	Patientengut und Material	19
2.5.	Untersuchungstechnik	21
2.6.	MRT – Auswertung	22
2.7.	Die Korrelation der Lymphknoten und die histologische Untersuchung	23
2.8.	Ergebnisauswertung pro korrelierbarem Lymphknoten	24
2.9.	Statistik	24
3.	Ergebnisse	26
3.1.	Die Auswertung unter Einbeziehung sowohl der Daten vor als auch nach Kontrastmittelgabe	26
3.2.	Die Auswertung unter Einbeziehung der Daten nur vor Kontrastmittelgabe	29
3.3.	Die Auswertung unter Einbeziehung der Daten nur nach Kontrastmittelgabe	30

3.4.	Treffsicherheit der Methoden	32
3.5.	Verträglichkeit des Kontrastmittels	34
4.	Diskussion	37
5.	Schlussfolgerungen	42
6.	Literaturverzeichnis	44
7.	Anhang mit Abbildungen	52
8.	Thesen	59

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
GRE	Gradientenecho
HWZ	Halbwertszeit
KM	Kontrastmittel
LK	Lymphknoten
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
PSIF	FISP-Sequenz, bei der die zeitliche Reihenfolge umgedreht wurde, spezielle Gradientenechosequenz
RES	Retikulo-endotheliales-System
ROI	Region of interest
RR	Blutdruck
SE	Spinecho
Sens.	Sensitivität
SI	Signalintensität
SIR	Signalintensitäts-Ratio
SLN	sentinel lymph node
Spez.	Spezifität
US	Ultraschall
USPIO	Ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles

1. Einleitung

1.1. Bedeutung axillärer Lymphknoten beim Mammakarzinom

Der axilläre Lymphknotenbefall, die Tumorgröße und die systemische Metastasierung zählen zu den wichtigsten Prognosekriterien bei bekanntem Mammakarzinom.[12;16;17;33;36;45;54;67] Anhand des Tumorstatus der axillären LK während der axillären LK–Dissektion lassen sich die sichersten Voraussagen zum Überleben der Patienten mit einem invasiven Mamma–Karzinom treffen; mit ansteigender Zahl der LK–Metastasen sinkt die Überlebensrate. Zurückgelassene Tumoranteile erhöhen nicht nur die Anzahl regionärer Rezidive. Nach Untersuchungen von Cabanes [10] führen sie auch zu einem Anstieg der Fernmetastasenrate. In verschiedenen Studien wurde zusätzlich nachgewiesen, dass das Vorhandensein, die Größe und die Anzahl von Mikrometastasen in den axillären Lymphknoten ebenfalls einen entscheidenden Einfluss auf die Überlebenszeit haben. [28;38]Als Mikrometastasen bezeichnet werden von Rosen et al. Metastasen mit einer Größe von unter 2mm und von Black et al. Metastasen, die weniger als 20% des Sektionsgebietes besetzen.[6;47]

Das Vorhandensein von LK – Metastasen entscheidet häufig über die Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie, speziell bei Patienten mit einem kleinen Primärtumor. Weiterhin beeinflusst die Anzahl der Metastasen die Art der adjuvanten Therapie. Allerdings wird die Rolle der axillären LK–Dissektion als ein Teil des therapeutischen Vorgehens noch kontrovers diskutiert. Silverstein und Cady. [6;11;47;51] zweifeln an der Indikation zur Axilladissektion bei kleinen, invasiven Karzinomen. Moore wiederum sieht, dass eine routinemäßig durchgeführte axilläre LK–Dissektion die Überlebensrate durch die Gewährleistung einer regionalen Kontrolle steigern kann. [41;42]

Durch den Anstieg der Screening–Mammographie–Untersuchungen kommt es mittlerweile zu einer früheren Detektion und damit in zunehmenden Fällen zu kleinen Tumorgrößen des invasiven Mamma–Karzinoms. Dieser Anstieg wirft die Frage auf, ob eine axilläre LK–Dissektion wirklich in allen Fällen notwendig ist. Die Inzidenz der axillären Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit einem T1-Tumor variiert in

verschiedenen Studien von 3% bis zu 37%. [44] Sie ist damit relativ niedrig, aber noch vertretbar hoch genug, um eine axilläre LK–Dissektion in Erwägung zu ziehen. [19;49] Ein sicheres Mittel zur Identifizierung der Patienten mit einem niedrigen Risiko für axilläre Metastasen würde eine Routine–Dissektion in dieser Gruppe ausschließen, da die LK–Dissektion eine erhebliche Morbidität aufweist. Zu den Komplikationen nach Axilladissektion zählen z.B. Lymphozelen, Hämatome, Lymphödem des Armes, verzögerte Wundheilung, funktionelle Einschränkungen, Parästhesien und eine ästhetische Beeinträchtigung. [8]

1.2. Untersuchungsmethoden

Ein rein klinisches Staging der Axilla ist mit einer hohen Fehlerquote verbunden.

Eine weitere Möglichkeit der Detektion von LK–Metastasen in der Axilla bietet der Ultraschall. Hier wurde in verschiedenen Studien eine Sensitivität von 53–90% mit einer Spezifität von 68–100% erreicht. Als morphologische Kriterien zur Lymphknotenbeurteilung gelten Größe und Durchmesser des Lymphknotens; Volumen; Lymphknotenkonfiguration; Konturen sowie die Gesamtechogenität (echoreicher oder homogener Aspekt bei benignen LK und echoarmer oder inhomogener Aspekt bei malignen LK) und infiltratives Verhalten.[40]

In einer Untersuchung der axillären LK mittels Farbdoppler ergab sich eine Sensitivität für die Diagnostizierung der LK – Metastasen von 70% und eine Spezifität von 98%.[62]

Noch bessere Ergebnisse in der Differenzierung zwischen reaktiv vergrößerten und metastatisch befallenen LK wurden durch Ultraschall–Untersuchungen vor und nach Verabreichung eines US – Signal – aufnehmenden Mittels, bestehend aus D–galactose–microbubbles erzielt. Hierdurch erhielt man zusätzliche Informationen über die Vaskularisation der reaktiven bzw. der metastatisch befallenen LK.[37]

Der Signal– aufnehmende Doppler der Metastasen zeigt ein relativ charakteristisches Muster der Vaskularisation, was die Differentialdiagnose ermöglicht und eine bessere Abgrenzung vom umgebenden Gewebe erlaubt.

Tab. 1 Genauigkeit der Vorhersage der Lymphknotenmetastasierung mittels klinischer Untersuchung, Sonographie und Feinnadelbiopsie, CT, MRT und PET

Autoren [Anzahl der untersuchten Patienten]	Klinik	Sonographie	CT	MRT	PET
1.Hergan[26] [74]	Sens: 40,9% Spez: 96,2%	Sens: 68,2% Spez: 100%			
2.Haid [22] [122]	Sens: 43% Spez: 93%	Sens: 53% Spez: 95%			
3.Strauß [53] [78]	Sens: 33,3% Spez: 95,8%	Sens: 90% Spez: 91,7%			
4. Walsh [62] [75]		Sens: 70%* Spez: 98%*			
5. De Freitas [15] [115]	Sens: 56% Spez: 89%	Sens: 68% Spez: 68%			
6. Bonnema [7] [81]		Sens: 80% ^a Spez:100% ^a			
7. Kemp [29] [64]			Sens: 65% Spez: 79%	Sens: 86% ^b Spez: 82% ^b	Sens: 70% Spez: 86%
8. Adams [1] [60]		Sens: 72% Spez: 70%	Sens: 82% Spez: 85%	Sens: 80% Spez: 79%	Sens: 90% Spez: 94%
9. Van den Brekel [58]		Sens: 58% Spez: 75% Sens: 73% ^a Spez: 100% ^a		Sens: 83% Spez: 55%	
11.Lorenzen [35] [99]			Sens: 69% Spez: 66%	Sens: 70% Spez: 77%	

1.-6. Patienten mit bekanntem Mammakarzinom

7. Mediastinale Lymphknoten bei bekanntem Bronchialkarzinom

8.-9. Cervicale Lymphknoten bei Malignom im Kopf – Halsbereich

10. Bekannte gynäkologische Malignome

* Farbdoppler – Sonographie

a Ultraschall mit Feinnadelbiopsie

b MRT mit Combidex (superparamagnetisches eisenhaltiges Kontrastmittel)

Die Treffsicherheit der CT und der MRT beim LK–Staging gynäkologischer Malignome belief sich in einer Studie von Lorenzen et al. [35] auf 73% und 74%, in Untersuchungen des LK–Befalls bei Malignomen im Kopf-Hals-Bereich ergab sich für die CT eine Sensitivität von 82% bei einer Spezifität von 85% und für die MRI eine Sensitivität von 80 bis 83% bei einer Spezifität von 55-79%. Die geringe Sensitivität der MRT und CT ist vorrangig durch das häufige Vorliegen von Mikrometastasen bedingt .[30]

Die Positronen Emissions Tomographie (PET) erreichte in verschiedenen Studien in der Bewertung des metastatischen Lymphknotenbefalls eine Sensitivität von 70-90% bei einer Spezifität von 86-94%. [1;29]

1.3. Abklärung des Sentinel-Lymphknotens als Alternative zur Axilladisektion

Seit kurzem wird diskutiert, ob durch Analyse des sogenannten Sentinel-Lymphknotens (SLN) auf eine Axilladisektion verzichtet werden kann. Laut Definition ist der Sentinel Lymphknoten der erste Lymphknoten, welcher okkulte Tumormetastasen beherbergen könnte. In den letzten 5 Jahren wurden vier verschiedene Methoden bzw. Kombinationen für die Darstellung des ersten tumordrainierenden Lymphknotens verwendet. Hierzu zählen:

1. Die peritumorale Farbstoffinjektion (meist Isosulfanblau) .Die Lymphbahnen werden intraoperativ zum ersten angefärbten Lymphknoten verfolgt.[1;20]
2. Mit ^{99m} Technetium markierte Trägersubstanzen (Albumin, Nanocoll, Dextran) mit intraoperativer Detektion fokaler Aktivitätsanreicherungen unter Verwendung steril einsetzbarer Szintillationssonden.[31]
3. Die Kombination beider Methoden, bei der Farbstoff und Radiopharmakon injiziert werden.[14]
4. Die Lymphabstromszintigraphie in Kombination mit intraoperativer Detektion der durch die Szintillationskamera zuvor in Projektion auf die Thoraxwand bzw. Axilla lokalisierten Lymphknoten. [60]

Es lassen sich mit den oben genannten Methoden der genaue Lymphabfluss und die Lokalisation des SLN darstellen, dabei sagt die radioaktive Anreicherung bzw. die Anfärbung eines Lymphknotens aber noch nichts über einen Tumorbefall aus. Die SLN werden gezielt entfernt. Ein SLN kann bei ca. 80-95% der Patienten detektiert

werden, wobei eine Abhängigkeit von der Tumorgröße besteht. Bei Tumoren jenseits einer Größe von 3cm ist die Wahrscheinlichkeit einer axillären Lymphknotenmetastasierung relativ groß und die Trefferquote der SLN-gesteuerten Lymphadenektomie geringer als bei Tumoren unter 2cm. [9;14;27]. Die diagnostische Übereinstimmung zwischen dem histologischen Befund des SLN und der durch Axilladisektion gewonnenen Lymphknoten beträgt ca. 95%. [14;27]. Insbesondere die Tumorfreiheit des SLN ist repräsentativ für alle anderen axillären LK.

Einschränkend sollte hier erwähnt werden, dass die Methode der SLN-Detektion relativ aufwendig ist. Nach Berichten aus der Literatur sollte davon ausgegangen werden, dass frühestens nach 100 von einem Operateur durchgeführten SLN-orientierten Axilladisektionen das Plateau der Lernkurve erreicht ist. [20] Zusätzlich unterliegt der Nuklearmediziner hinsichtlich der korrekten Interpretation und Applikation der Radiopharmaka und der Operationsplanung einer Lernkurve.

Es besteht weiterhin ein Restrisiko von 5% einer Nichtdetektion von LK-Metastasen, wodurch dem Patienten ein entscheidender Baustein der Tumorthherapie vorenthalten werden würde.

1.4. Die Bildgebung bei axillären Lymphknoten

Die Bildgebung hatte bislang für das weitere Vorgehen bei bekanntem Mammakarzinom keine Bedeutung, da bei positivem Befund eine Axilladisektion auch aus therapeutischen Gründen nötig war. Bei negativem Befund konnte mit Hilfe der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der Bildgebung der prognostisch wichtige sogenannte „mikroskopische“ Befall nicht mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden.

Unter den derzeitigen Voraussetzungen ist ein sinnvoller Einsatz von Bildgebung denkbar, wenn:

- a) Eine Methode gefunden würde, mit deren Hilfe mit annähernd 100%iger Sicherheit alle, auch kleine, Metastasen gefunden werden und

- b) Wenn mit einer Methode mit sehr hoher Sicherheit ein Lymphknotenbefall vorhergesagt werden kann. In diesem Fall könnte dann bei mit Bildgebung nachgewiesenem Befall auf die aufwendige „sentinel node“-Operation verzichtet werden und stattdessen die therapeutische Axilladisektion durchgeführt werden.

Für die gesamten diagnostischen Ansätze zeigten sich die bisherigen Methoden (im Falle des Ansatz a) nicht geeignet oder (im Falle des Ansatz b) noch unzureichend erforscht.

Metastatisch befallene Lymphknoten variieren in ihrer Größe und können durchaus kleiner sein als 5mm.

1.5. USPIO-haltige Kontrastmittel

In der Erforschung ist jetzt eine neue Klasse von MR-Kontrastmitteln, die sogenannten Ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (USPIO). Diese enthalten superparamagnetische Eisenoxid-Partikel und wurden speziell für die intravenöse MR-Lymphographie entwickelt. [2;3;5;21;34;55;65] Sie sind spezifisch für das Retikulo-endotheliale-System (RES) und verschaffen uns Informationen über die Lymphknotenmorphologie-und funktion. Sie werden genutzt, um die Detektion von Lymphknotenmetastasen zu verbessern und befinden sich noch in einer experimentellen Phase.

Lymphknoten an sich sind solitäre Strukturen, umgeben von einer bindegewebigen Kapsel. Verschiedene afferente lymphatische Gefäße durchdringen die Kapsel und drainieren in den Randsinus. Die Hauptbestandteile des Lymphknotens sind das retikuläre Bindegewebe mit eingelagerten freien Zellen (Lymphozyten , Plasmazellen) und die charakteristischen Hohlräume (Sinus). Das retikuläre Bindegewebe wird unterteilt in die peripher gelegene Rinde (Cortex) und das zentral gelegene Mark (Medulla). Die dem Mark zugewandte Zone der Rinde wird als paracortical Zone bezeichnet. In der Rinde sind die Lymphozyten in Form von Follikeln und im Mark sind die freien Zellen in Form von Marksträngen eingelagert. Es finden sich verschiedene Arten von Retikulumzellen.

Die zuführenden Lymphgefäße ergießen ihren Inhalt in den Randsinus. Von hier strömt die Lymphe radiär zum Zentrum in die Marksinus. Letztendlich sammelt sich die Lymphe in einem Terminalsinus, bevor sie das Vas efferens erreicht.

Metastasen besiedeln vorrangig den Rand- und den Marksinus. Die Lymphknotenmacrophagen befinden sich an den Wänden der Sinus und bilden einen endothelartigen Belag.[61]

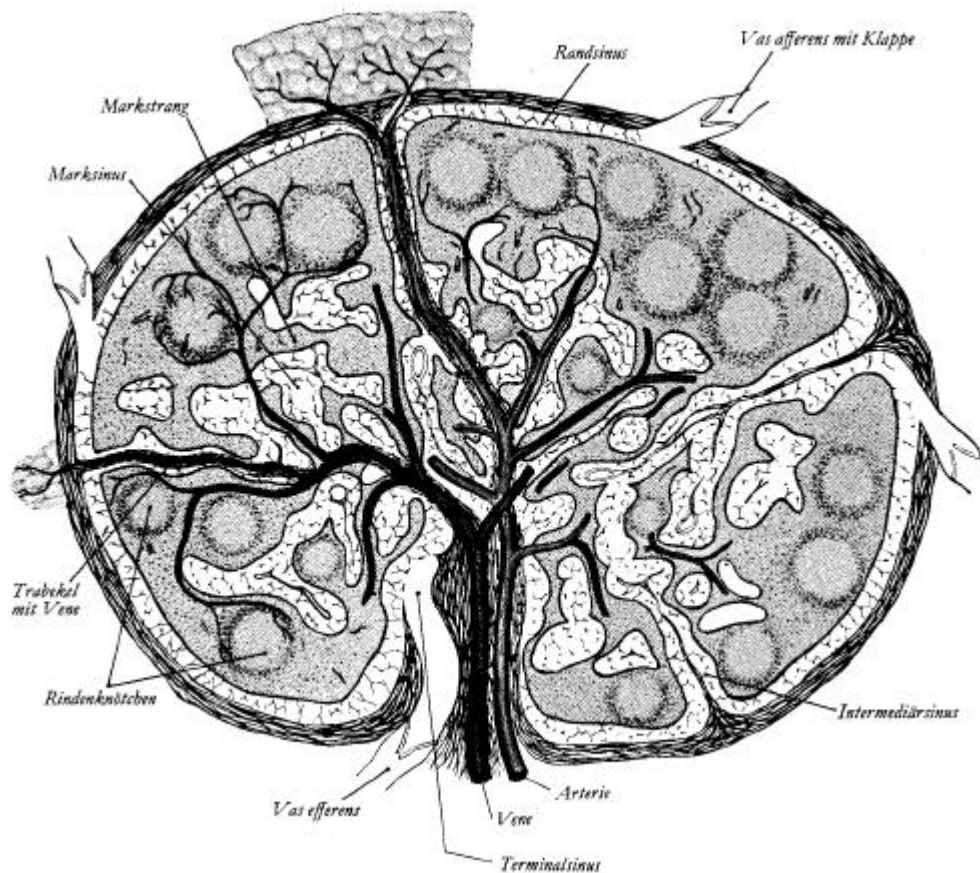


Bild 1: Schematische Darstellung eines normalen Lymphknotens [61]

Intravenös injizierte Eisenoxid-Partikel verteilen sich zunächst im Intravasalraum und im Interstitium. In der Leber, der Milz und den Lymphknoten, also den Organen, welche über ein Retikulo-endotheliales-System verfügen, werden sie von den Zellen des RES phagozytiert.

Die Eisenoxid-Partikel zählen unterhalb einer kritischen Größe von $>350 \text{ \AA}$ zu den sogenannten Eindomänenpartikeln mit superparamagnetischen Eigenschaften. Im externen magnetischen Feld lassen sich diese Partikel schon bei schwachen Feldstärken vollständig magnetisieren und behalten nach Entfernung des Feldes keine Restmagnetisierung. Die magnetischen Dipolmomente einzelner superparamagnetischer Partikel sind im Raum frei beweglich und ordnen sich zufällig an. Die Einzelmagnetisierungen heben sich dadurch gegenseitig auf. Da keine Restmagnetisierung vorliegt, kommt es auch nicht zu einem Verklumpen oder zu einer Aggregation der Partikel, die durch gegenseitige Anziehung entstehen können. Insgesamt entspricht die magnetische Suszeptibilität von superparamagnetischen Verbindungen der von paramagnetischen Verbindungen, allerdings ist die durch ein äußeres Feld induzierte Magnetisierung wesentlich stärker. Die Magnetisierung von superparamagnetischen Verbindungen steigt mit wachsender Feldstärke im Bereich von 0,3-1,5 Tesla nicht linear an.

Superparamagnetische KM verkürzen selektiv die T₂-Zeit, ohne die T₁-Zeit nennenswert zu beeinflussen. Dosisabhängig führen sie zu einer Signalreduktion bzw. Auslöschung. Sie werden auch als „negativ wirksame“ KM bezeichnet.

Die superparamagnetischen Kontrastmittel führen über eine Beeinflussung der Homogenität des außen angelegten Magnetfeldes zu einer zunehmenden Phasenverschiebung der Protonen in der xy-Ebene und zu einer Verkürzung der transversalen Relaxationszeit T₂. Die T₁-Relaxation wird nur minimal beeinflusst. Die T₂ - Relaxationsrate ist proportional zur Partikelzahl und umgekehrt proportional zum Partikelradius. Daraus geht hervor, daß kleinere Partikel effektivere superparamagnetische KM sind.

Die Partikelgröße hat einen entscheidenden Einfluß auf die Plasma - HWZ und darüber hinaus auf den bevorzugten Aufnahmeort. SPIO (Partikeldurchmesser 60-180 nm) werden überwiegend von RES-Zellen in der Leber und in deutlich geringerem Umfang von der Milz aufgenommen, während USPIO (Partikeldurchmesser $<20 \text{ nm}$) vergleichsweise stärker in LK anreichern.

In T₁-gewichteten Bildern können USPIO einen Anstieg der Signalintensität (positiv wirksames Kontrastmittel) bewirken. Dies geschieht unter der Bedingung einer niedrigen lokalen Konzentration und einer fehlenden Anhäufung von USPIO.

Diese Voraussetzungen wurden beobachtet in Tumorgewebe, wahrscheinlich resultierend aus einer ansteigenden Kapillarpermeabilität und einer erhöhten Diffusion. [13;21] In normalen Lymphknoten wurde dieses Phänomen nicht beobachtet.

Es wird davon ausgegangen, dass normale Lymphknoten sogenannte Lymphknoten – spezifische Eisenoxid-Partikel homogen aufnehmen und dass dies in T2-gewichteten Sequenzen einen homogenen Signalabfall im Lymphknotengewebe bedingt. Innerhalb von Metastasen ist kein RES vorhanden und Lymphknoten-Metastasen verdrängen das normale RES im Lymphknoten. Aus diesem Grunde sollte hier keine Anreicherung des Kontrastmittels stattfinden.

Prinzipiell existieren für die MR-Lymphographie drei Applikationswege:

1. Die direkteste Methode besteht in der Punktion eines Lymphgefäßes mit anschließender endolymphatischer Injektion des Kontrastmittels.[23]
2. Das Kontrastmittel kann durch interstitielle oder subcutane Injektion in das Interstitium gelangen. [63]
3. Die kleinen Partikel des Kontrastmittels können nach intravenöser Injektion durch Transzytose im Kapillarbett in das Interstitium extravasieren und somit als Anreicherung im Lymphknoten gesehen werden.[64]

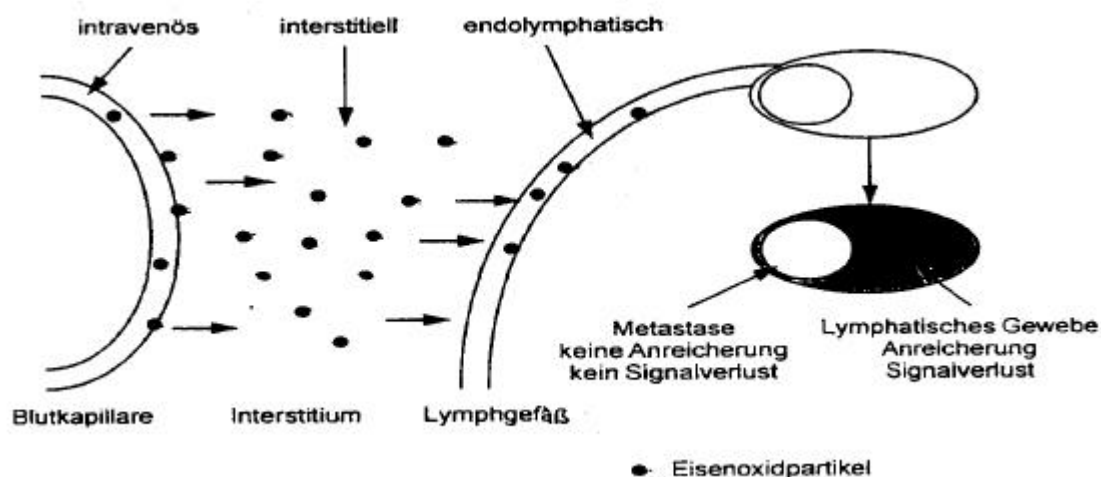


Bild 2: Schematische Darstellung der drei möglichen Applikationsformen (endolymphatisch, interstitiell, intravenös) für die MR-Lymphographie

1.6. Bisherige Untersuchungen mit USPIO-haltigem Kontrastmittel

Alle bisher veröffentlichten Studien, welche mit Menschen stattgefunden haben, zeigen tendenziell einen Anstieg der diagnostischen Effizienz für die Differenzierung benigner von metastatisch befallenen Lymphknoten mit der MRT unter Verwendung von USPIO-Kontrastmitteln.

Tab. 2 Übersicht der bisherigen Studien mit USPIO-Kontrastmitteln am Menschen

Autor	Patienten (n)	Region	Dosis (mgFe/kg)	Tesla	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Anzai [2]	12	Kopf-Hals (extracerebral)	1,7	1,5 T	95	84
Bellin [5]	30	Becken und Retroperitoneum	1,7	0,5-1,5	100	80
Harisinghani [24]	6	Becken	1,7	1,5 T	89	
Harisinghani [25]	19	Abdomen, Becken	1,7 oder 2,6	1,5 T	93	
Nguyen [46]	18	Lungen-Ca Mediastinale LK	2,6	1,5 T	92	80

Die erste Multicenter-Studie in Phase II wurde 1994 von Anzai et al. [2] veröffentlicht. Hier wurden zwölf Patienten mit einem Karzinom in der Kopf-Hals-Region sowohl vor als auch nach der Verabreichung von USPIO in einer Dosis von 1,7mg Fe/kg KG MR-tomographisch untersucht. 40 von 42 histologisch gesichert metastatisch befallenen Lymphknoten und 41 von 49 benignen Lymphknoten wurden auch als solche diagnostiziert. Dies ergibt eine Sensitivität von 95% bei einer Spezifität von 84%. Bezüglich der Beckenlymphknoten berichteten Harisinghani et al. über ihre ersten Erfahrungen bei 6 Patienten 1997[24], gefolgt von den Resultaten einer Phase II und III Studie von 1999, welche 19 Patienten einbezog.[25] Beide Studien zeigten, dass die Signalintensität in den T2-gewichteten Images für benigne Lymphknoten nach Kontrastmittelgabe signifikant abfiel, während die Signalintensität nach Kontrastmittelgabe für maligne Lymphknoten relativ unverändert blieb.

Die Resultate einer europäischen Phase II Studie bei 30 Patienten mit urologischen Karzinomen oder Karzinomen im Becken wurden 1998 veröffentlicht. [5] Diese Patienten erhielten ebenfalls USPIO in einer Dosis von 1,7mg Fe/kg KG. Hier zeigte keiner der 27 metastatisch befallenen Lymphknoten einen Abfall der Signalintensität in der MRT-Untersuchung nach Kontrastmittlapplikation. Bei 16 von 21 benignen Lymphknoten wurde ein Signalabfall in T2-gewichteten Sequenzen beobachtet. Die Sensitivität der MR-Lymphographie betrug in dieser Studie 100% bei einer Spezifität von 80%.

1999 wurde noch eine weitere Multicenter-Studie über die klinische Effizienz von USPIO-Kontrastmittel für die Lymphknotendifferenzierung bei insgesamt 18 Patienten mit bekanntem Malignom der Lunge und suspekten regionalen Lymphknotenmetastasen publiziert.[46] Es standen hier letztendlich 27 Lymphknoten für die histopathologische Korrelation zur Verfügung. Die Sensitivität für die Differenzierung benigner und maligner mediastinaler Lymphknoten betrug in dieser Studie 92% bei einer Spezifität von 80%.

Die Ergebnisse von europäischen und amerikanischen Phase-III-Studien wurden erst kürzlich auf dem RSNA-Kongress in Chicago vorgestellt. Sie bestätigen das Potential der USPIO für die Differenzierung metastatisch befallener von benignen Lymphknoten bei Patienten mit einem Karzinom in der Kopf-Hals-Region, Mamma-Karzinom und Karzinomen der Beckenregion. Die vorgestellten Patienten erhielten die USPIO in einer Dosis von 2,6mg Fe/kg KG und wurden einer Operation inklusive Lymphadenektomie innerhalb von 10 Tagen nach der letzten MR-tomographischen Untersuchung unterzogen.

Für die Lymphknoten im Beckenbereich lagen die Sensitivität und die Spezifität der MRT mit Kontrastmittel gegenüber der Nativ-MRT bei 82 und 94% gegenüber 76 und 85%. [56]

Bei Patienten mit einem Mamma-Karzinom zeigte sich im MRT mit Kontrastmittelgabe gegenüber dem Nativ-MRT eine Sensitivität von 64 und 50% bei einer Spezifität von 94 und 75%. [57]

An Patienten mit einem bekannten Karzinom der Kopf-Hals-Region zeigten Anzai et al., dass maligne Lymphknoten mit einem Befall von unter 25% mit Hilfe der MRT mit USPIO-Kontrastmittel nachgewiesen werden können. [4] Sigal et al. zeigten bei N0 Patienten mit einem Karzinom der Kopf-Hals-Region unter Ausnutzung einer Region

of interest (ROI) –Kurve den Vorteil der MRT mit USPIO gegenüber der ohne Kontrastmittel.[50]

1.7. Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Wert von USPIO –Partikel- haltigem Kontrastmittel bei der Diagnose des axillären Lymphknotenbefalls beim Mammakarzinom zu eruieren und die klinische und biologische Ungefährlichkeit von USPIO-haltigem Kontrastmittel in einer Dosis von 1,7 mg Fe/kg KG einzuschätzen.

Hierfür wurden im Rahmen einer multizentrischen Phase III – Zulassungsstudie 11 Patientinnen mit bekanntem Mammakarzinom präoperativ vor geplanter Axilladisektion mit Nativ – MRT sowie nach der Gabe von Kontrastmittel untersucht, um eine Verbesserung der Vorhersagegüte zu erreichen.

Durch möglichst genaue Orientierung des Excidates durch ein Präparate – CT sowie durch erneute Präparatuntersuchung für den Pathologen, wurde versucht, eine möglichst genaue Korrelation von Bildgebungsbefund und Histologie zu erhalten und damit nicht nur die Treffsicherheit bezogen auf die Patienten – oder Lymphknotengruppen, sondern auch bezogen auf die einzelnen Lymphknoten zu ermitteln.

2. Material und Methoden

2.1. Studienkonzept

Um den Wert des USPIO – haltigen Kontrastmittels SINEREM bei der Detektion von axillären LK – Metastasen bei Patientinnen mit bekanntem Mamma – Karzinom zu untersuchen, wurden in unserer Klinik insgesamt 11 Patientinnen mit einem suspekten Karzinom der Brust im Stadium T1–T4 ungeachtet des N– und M–Stadiums untersucht. Des weiteren standen zur Auswertung 9 Patientinnen der Universität in Aberdeen, Klinik für Radiologie, zur Verfügung. Beide Patientengruppen waren entsprechend Protokoll nach gleichen Gesichtspunkten selektiert und wurden nach einem identischen Protokoll untersucht. Die quantitativen Untersuchungen aller Patientinnen wurden am Universitätsklinikum Halle vorgenommen.

In die Studie wurden Patientinnen aufgenommen,

1. die an einem Mammakarzinom erkrankt waren (unabhängig vom vermuteten Stadium)
2. vor geplanter Axilladisektion
3. die nach informierender Aufklärung bereit waren, an der Studie teilzunehmen.

(Ausschlusskriterien siehe 2.3.)

Alle Patientinnen erhielten zunächst eine komplette MRT–Untersuchung der Axilla (3 Sequenzen). Danach wurde unter ärztlicher Kontrolle das eisenhaltige Kontrastmittel intravenös injiziert. Eine zweite komplette MRT–Untersuchung wurde dann 24 – 36 Stunden nach Applikation von 2,6 mg Fe/kg Körpergewicht mit drei verschiedenen Pulssequenzen durchgeführt.

Die Morphologie und das Signalverhalten jedes einzelnen LK wurde in jeder der drei Abbildungs – Sequenzen durch zwei unabhängige Untersucher visuell und quantitativ bewertet . Die Operation erfolgte innerhalb von 10 Tagen nach der Kontrastmittel-Applikation. Jeder operativ entfernte und zugeordnete Lymphknoten wurde unabhängig von den Ergebnissen der MRT untersucht. Hierbei wurden die Histologie (metastatisch befallen ; entzündlich infiltriert oder normal) und die Größe des Lymphknotens bestimmt. Eine Eisen – spezifische Färbung wurde an diesen

Lymphknoten angewendet, um eine Aussage über das Vorhandensein von phagozytierenden Partikeln treffen zu können, dies wurde aber im Rahmen dieser Promotionsarbeit nicht weiter ausgewertet.

Die möglichst genaue Zuordnung der in der Untersuchung dargestellten LK zu den resezierten LK erfolgte über eine intraoperative Fadenmarkierung der en-bloc – Resektate. Anschließend wurden die Resektate computertomographisch untersucht, die LK den MRT- Bildern zugeordnet und für die histologische Untersuchung markiert. Nachfolgend wurde jeder einzelne LK vom Pathologen untersucht.

Im Anschluss daran erfolgte eine nochmalige retrospektive Korrelation von Bildgebung und histologischem Ergebnis anhand der Lokalisation, der Form, ggf. dem Befallsmuster und der Größe des Lymphknotens.

Das Ziel bestand darin, anhand der vorliegenden morphologischen, qualitativen und quantitativen Daten retrospektiv optimale Differenzierungskriterien für die korrekte Einordnung benigner und metastatisch befallener Lymphknoten zu entwickeln.

Anhand der Differenzierungskriterien Lymphknotengröße, Veränderung der Signalintensität des Lymphknotens nach Kontrastmittelgabe und Hmogenität sollte dann die mit USPIO–haltigem Kontrastmittel erreichbare Treffsicherheit mit einer Nativ-MRT-Untersuchung und einer MRT-Untersuchung nach Kontrastmittelinjektion erfaßt werden. Zum Vergleich wurde die erreichbare Treffsicherheit mittels MRT-Untersuchung der Axilla nur nativ und nur nach Kontrastmittelgabe ermittelt.

2.2. Das Kontrastmittel

G 534 – 70 oder SINEREM ist ein Magnet–Resonanz–Kontrastmittel. Es besteht aus Eisenoxid – Nanopartikeln, welche mit niedermolekularem Dextran stabilisiert wurden. Der Durchmesser der Partikel beträgt 30 nm. In Europa befindet sich dieses Produkt momentan in der Entwicklungsphase III als ein Kontrastmittel für die Detektion von Lymphknoten–Metastasen. Weiterhin wurde das Enhancement dieses Kontrastmittel durch das Leberparenchym erforscht.

Einleitende Studien hatten bereits einen Nutzen von SINEREM (1,7 –2,6mgFe/kg KG) für die Detektion von Lymphknotenmetastasen bei urologischen und

gynäkologischen Karzinomen, bei Karzinomen der Lunge und bei Karzinomen im Kopf–Hals–Bereich gezeigt.

Ziel dieser Studie war es, die Treffsicherheit bei axillären Lymphknoten mit bzw. ohne Kontrastmittel zu ermitteln, die Befundungskriterien hierfür durch retrospektive Auswertung zu optimieren und hierdurch eventuell erste Aussagen über den klinischen Wert vom Kontrastmittel–MRT mit SINEREM zu treffen.

Entsprechend dem Studienprotokoll wurden 2,6mg Eisen pro kg Körpergewicht intravenös injiziert. SINEREM setzt sich zusammen aus :

Superparamagnetischen Eisenoxiden	19 mg /g
Niedermolekuloarem Dextran	57 mg /g
Citrat	1,8 mg /g

Die Viskosität beträgt bei 25°C 1,6 mPa.s , die Osmolalität 365 mosm/kg , die magnetische Suszeptibilität über 18.000 10 cgs/gFe .

Das Kontrastmittel lag in gefriergetrocknetem Zustand vor und wurde in 8ml 0,9%iger NaCl-Lösung aufgelöst und anschließend die benötigte Dosis (abhängig vom Körpergewicht) mittels einer Kanüle in 100ml physiologische Kochsalzlösung gegeben.

Diese Lösung wurde mittels einer Infusion über einen Infusionsfilter mit einer Porengröße von 0,22µm mit 4ml/ Minute infundiert.

USPIO (Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide) - Partikel sind makromolekulare Tracer in der Größenordnung von Plasmaproteinen und besitzen die Fähigkeit, die Gefäße zu verlassen. Dies geschieht hauptsächlich durch endotheliale Transzytose durch interendotheliale cell-junctions und vesicularen transendothelilalen Transport. Da die USPIO-Partikel nicht sofort durch das Phagozytosesystem von Leber und Milz aufgenommen werden, haben sie eine längere HWZ im Blut als konventionelle Eisenoxid-Pharmazeutika.

Nach der intravenösen Injektion erreichen die USPIO-Partikel die Lymphknoten auf zwei verschiedenen Wegen. [65]Hauptsächlich erfolgt eine direkte transkapilläre Passage durch endotheliale Venulen in den Medullarsinus der Lymphknoten. Im Lymphknotenparenchym werden die Partikel von Phagozytosezellen aufgenommen. Der zweite Weg läuft über nicht-selektive Transzytose über permeable Kapillaren in das Interstitium. USPIO-Partikel werden hier von den lymphatischen Gefäßen

aufgenommen und über afferente Gefäße in die regionalen Lymphknoten transportiert.

In bereits abgeschlossenen Studien wurde gezeigt, dass in gesunden, normal funktionierenden Lymphknoten nach der KM-Applikation die USPIO durch Makrophagen aufgenommen werden und einen Abfall der Signalintensität bewirken (in T2-GRE und T2-SE- Sequenzen). So konnten Weissleder et.al. in normalen Tieren (Ratten) einen Abfall der LK – Relaxationszeiten nach Verabreichung eines USPIO – Präparates verzeichnen (Maximum nach 24 – 48 Stunden nach der Injektion), wogegen sich die Relaxation von metastatisch befallenen Lymphknoten nicht änderte.[64] Die Verkürzung der T2 – Relaxationszeit wird am besten mit T2 – gewichteten Sequenzen erfasst. Die Verkürzung der T1–Relaxationszeit im Wesentlichen mit T1–gewichteten Sequenzen, sichtbar als Signalintensitäts – Zunahme, wobei aber ein entgegengesetzter Effekt (Signalintensitätsabnahme) durch die Verkürzung der gleichzeitigen T2–Zeit die Signalintensität im T1–gewichteten Bild mitbeeinflusst.

Zusätzliche Effekte im Sinne einer Signalabnahme werden bei Gradientenechosequenzen durch Suszeptibilitätsveränderung aufgrund des Eisengehaltes des Kontrastmittels bewirkt.

Ray Guimaraes et al. erkannten in einem Experiment, welches ebenfalls an Ratten erfolgte, nach der Injektion von superparamagnetischen Nanopartikeln, dass ein Verlust an Signalintensität durch die aktive Aufnahme der Nanopartikel in Makrophagen bedingt ist, während ein Anstieg oder Gleichbleiben der Signalintensität in T1-gewichteten Sequenzen durch die alterierte Kapillarpermeabilität im Tumorgewebe indiziert wird.[21]

Lee et al. wiesen eine heterogene Partikel – Aufnahme in den LK mit einer bevorzugten Akkumulation in den peripheren sinusoidalen Sinus nach. [34]

In einer weiteren Untersuchung an in vitro – Präparaten und in vivo – Studien an Ratten von Sanjay Saini, David D.Stark et al. wurde nach der i.v. – Injektion von Ferriten in der MR – Spektroskopie (in vitro) ein erhebliches Absinken der T2 – Relaxations – Zeit der Leber und der Milz nachgewiesen mit einer minimalen Veränderung der T1 – Relaxationszeit und keinen Veränderungen in Lunge, Niere und Muskulatur. Das MR – Imaging (in vivo) mit Pulssequenzen zeigte, daß Ferrite einen starken Signalverlust von Leber, Milz und Knochenmark verursachen.[48]

Wie bereits erwähnt wurden bislang Studien an Patienten mit bekanntem Karzinom der Kopf-Hals-Region, der Beckenregion und der Lunge in der Literatur veröffentlicht, bei denen der Einsatz von USPIO zur Detektion von Lymphknoten-Metastasen erprobt wurde.

Das Medikament besteht aus biologisch verwertbaren Eisenoxidpartikeln, welche auf dem selben Wege wie nicht magnetische Eisen-Dextran-Mischungen in den normalen Eisen-Pool des Körpers eingehen, unter Involvierung von Transferrin, Ferritin, Hämosiderin und Hämoglobin. [66]

Die langsame Partikel- Aufnahme von SINEREM durch das Monozyten-, Makrophagen- Phagozytosesystem erlaubt ein Organ-Targeting in Lymphknoten und verspricht damit eine Verbesserung der Detektion von metastatisch befallenen Lymphknoten.

Die Eigenschaften der USPIO , wie z.B. in SINEREM, und deren potentieller Effekt auf das MRT-Signal wurde in präklinischen Studien erforscht, um dessen Anwendungs- Möglichkeiten -und Grenzen herauszufinden.[13;18;21;23;32;34;39;43;48;52;55;59;63-65]

Die magnetischen Eigenschaften der USPIO kombiniert mit ihren physikalisch-chemischen Charakteristiken erzeugen ihre pharmakokinetische Biodistribution und diagnostische Effizienz.

SINEREM hat eine lange Blut- HWZ, deshalb ändert sich die Konzentration im Blut während der Bildanfertigung nur minimal. Die lange HWZ ist teils durch die geringe Größe des Eisenkerns und außerdem durch die minimale Ausdehnung des Dextranmantels bedingt.

Das hohe magnetische Moment von SINEREM erzeugt lokale Feldinhomogenitäten und fördert die „Dephasierung“ von Protonenspins, was die transverse Relaxationsrate beschleunigt.

Die große Suszeptibilitäts- Differenz zwischen den Partikeln und dem umgebenden Gewebe erzeugt Magnetfeld- Gradienten auf mikroskopischem Level.

Deshalb hat SINEREM eine erhebliche T2- Relaxivität, die mit allen T2 -gewichteten Sequenzen nachweisbar ist, und kann als negatives Kontrastmittel verwendet werden. Zusätzlich wird durch die Suszeptibilitätsdifferenz T2* noch stärker beeinflusst, was durch eine Gradientenechosequenz (z.B. psif) nachweisbar ist.

2.3. Patientenuntersuchungen

Die Studie war von der zuständigen Ethikkommission genehmigt worden.

Es wurden in Halle 11 Frauen im Alter zwischen 34 und 64 Jahren (Durchschnitt ca. 51 Jahre) untersucht. Zur Auswertung wurden von der Universität in Aberdeen noch die Daten weiterer 9 Patientinnen zur Verfügung gestellt.

Dem Studienprotokoll folgend wurden Patientinnen untersucht, bei denen ein Mamma-Karzinom im Stadium T1-T4 diagnostiziert wurde, ungeachtet des N- und M-Stagings.

Die Patientinnen sollten innerhalb von 10 Tagen nach der Injektion von SINEREM für eine Operation mit Lymphadenektomie vorgesehen sein. Eine Schwangerschaft musste ausgeschlossen sein, die Patientinnen mussten sich für einen Zeitraum von mind. 24 Stunden nach der Kontrastmittel-Applikation in stationärer Betreuung befinden. Alle Patientinnen mussten nach ausführlicher Aufklärung, die auch den Charakter der Studie beinhaltete, der Untersuchung durch eine schriftliche Einverständniserklärung zustimmen.

Patientinnen mit bekannter Kontraindikation für eine MRT, stillende Patientinnen und Frauen mit bekannter Allergie auf Dextran oder Eisensalz-haltiger Medikamente wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden bereits im interessierenden Bereich operierte Patientinnen und Patientinnen, bei denen eine Radio- oder Chemotherapie noch präoperativ erfolgen sollte. Außerdem war Voraussetzung, dass die evtl. Applikation anderer Kontrastmittel (z.B. Gadolinium – Komplex) mind. zwei Tage zurückliegen musste, die von Eisenoxid-Nanopartikeln musste mindestens sieben Tage zurückliegen. Weiterhin wurden Patientinnen nicht in die Studie aufgenommen, wenn sie bereits in diese oder in eine andere Studie involviert waren, wenn sie unter einer Vormundschaft standen oder eine nicht ausreichende Kooperationsbereitschaft zeigten.

Die Überwachung der Patientinnen erfolgte durch Kreislaufkontrollen und körperliche Untersuchungen vor der Kontrastmittel-Gabe und 5, 15, 30 Minuten nach Beginn der Untersuchung sowie 1 Stunde, 24 Stunden und 36 Stunden nach Start der Untersuchung.

Da anaphylactoide Reaktionen in vorangegangenen klinischen Studien beschrieben worden, musste die Patientin während der KM – Injektion sorgsam beobachtet werden. Ein Beatmungsgerät, Adrenalin, Antihistaminika und Corticosteroide

mussten für die notfallmäßige Behandlung einer KM – Reaktion zur Verfügung stehen.

2.4. Patientengut und Material

In unsere Studie gingen insgesamt 20 Patientinnen mit bekanntem Mammakarzinom ein.

Bei acht der in die Studie eingehenden Patientinnen lag nach der klinischen TNM – Klassifikation vor der Operation ein Tumorstadium T1c vor (der Tumor ist im maximalen Durchmesser größer als 1 cm, jedoch nicht größer als 2 cm.) Bei wiederum sechs dieser Fälle lagen nach klinischem Aspekt keine regionalen Lymphknotenmetastasen vor (N0). Bei zwei Patientinnen wurden klinisch verschiebliche ipsilaterale axilläre Lymphknoten gefunden (N1). Die Präsenz von peripheren Metastasen (M – Stadium) konnte in allen Fällen nicht festgelegt werden. (MX)

Bei weiteren 10 Patientinnen lag ein Tumorstadium T2 vor (der Tumor ist im maximalen Durchmesser größer als 2 cm, jedoch nicht größer als 5 cm). Bei drei dieser Patientinnen lagen nach klinischen Kriterien keine regionalen Lymphknotenmetastasen vor (N0), bei fünf dieser Fälle handelte es sich um ein Lymphknotenstadium N1 (verschiebliche ipsilaterale Lymphknotenmetastasen) und bei zwei der Patientinnen um ein Lymphknotenstadium N2 (verbackene ipsilaterale Lymphknotenmetastasen). Das Vorhandensein von peripheren Metastasen konnte wiederum nicht festgelegt werden (MX).

Bei den verbliebenen zwei Patientinnen lag ein Tumorstadium T3 (der Tumor ist im maximalen Durchmesser größer als 5 cm, durchbricht jedoch nicht die Brustwand oder die Haut) vor. Bei einer dieser Patientinnen lagen nach klinischen Kriterien keine Lymphknotenmetastasen vor (N0). Bei der anderen Patientin handelte es sich um ein Lymphknotenstadium N1.

Die Präsenz von peripheren Metastasen wurde nicht bestimmt.

Tabelle 3: Übersicht über die Einteilung des Patientengutes nach den T – und N – Stadien des Tumors

n = 20	Tumorstadium T1c	Tumorstadium T2	Tumorstadium T3
LK – Stadium N0	6 Patientinnen	3 Patientin	1 Patientin
LK – Stadium N1	2 Patientin	5 Patientinnen	1 Patientin
LK – Stadium N2	0 Patientinnen	2 Patientinnen	0 Patientinnen

Insgesamt konnten bei 9 von 20 Patientinnen 52 von 135 histopathologisch nachgewiesenen Lymphknoten, 25 benigne und 27 maligne, sicher histologisch korreliert und in allen drei Untersuchungssequenzen sicher abgegrenzt werden. Korrelierbar bedeutet, ein ganz bestimmter histologisch untersuchter Lymphknoten lässt sich anhand seiner Größe und Lokalisation sicher einem ganz bestimmten Lymphknoten in der Bildgebung zuordnen.

Bei zwei der oben genannten Patientinnen wurde die Untersuchung aufgrund des Auftretens von Nebenwirkungen nach Kontrastmittelgabe abgebrochen und noch eine weitere Patientin konnte wegen eines Infektes nicht im vorgeschriebenen Zeitraum nach der Untersuchung mit Kontrastmittel operiert werden. Somit fehlte hier die histologische Korrelation.

Zusammenfassend wurden also folgende Daten in die Auswertung einbezogen:

- die Patientendaten,
- die Korrelierbarkeit der Lymphknoten in Bildgebung und pathologischem Befund (einbezogen wurden nur die sicher korrelierbaren Lymphknoten),
- die Auswertung erfolgte auf der Basis einzelner Lymphknoten,
- alle Untersuchungssequenzen waren auswertbar bei 9 Patientinnen.

Eine fehlende Auswertbarkeit wurde am häufigsten in der psif-Sequenz beobachtet und war hier durch Artefakte bedingt, wodurch die entsprechenden Lymphknoten nicht mehr sicher identifiziert und korreliert werden konnten. Betroffen waren hiervon sowohl größere als auch kleine Lymphknoten.

2.5. Untersuchungstechnik

Alle Patienten wurden mit einem 1,0 Tesla Magnetom Impact Expert (Siemens AG Erlangen) untersucht.

Die T1-gewichtete SE-Sequenz (675/12) und die T2-gewichtete SE-Sequenz (2375/70) wurden in axialer Orientierung mit einer Schichtdicke von 5mm gemessen. Die T2-gewichtete psif-3D-Sequenz (17/7/30°) erfolgte zum Teil in coronarer und zum Teil in transversaler Schnittführung, ebenfalls mit einer Schichtdicke von 5 mm.

Die Patienten wurden vor sowie 24-36 Stunden nach Kontrastmittel-Applikation untersucht.

Es wurden in der T1-gewichteten Sequenz und in der T2-gewichteten SE-Sequenz jeweils 26 und in der T2-gewichteten psif-3D-Sequenz jeweils 76 Schichten mit einer Matrix von:

-256x256 (T1-gewichtete SE-Sequenz) Dauer: 3 Minuten; 14 Sekunden;

Field of view in mm. 200x 200

-192x256 (T2-gewichtete SE-Sequenz) ; Dauer: 7 Minuten; 58 Sekunden

Field of view in mm: 200 x 200

-256x256 (T2-gewichtete Psif-3D-Sequ.); Dauer: 11 Minuten; 4 Sekunden

Field of view in mm: 250 x 250

aufgenommen.

Alle Untersuchungen wurden , um ein für hohe Auflösung und dünne Schichten ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen, mit einer Oberflächen-Empfangsspule (große Flexspule) durchgeführt.

Das Field of view sollte letztendlich alle LK des Level I und II, welche später operativ entfernt wurden, erfassen.

|

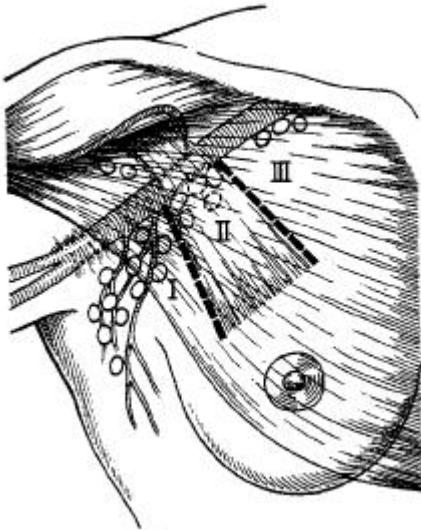


Bild 3: Levelorientierende Darstellung der axillären Lymphknotenabflußregion (nach R.W. Mc Divitt et al.: Tumor of the breast, in: Atlas of Tumor pathology, second series, Fasc. 2, Bethesda, Maryland, 1968)

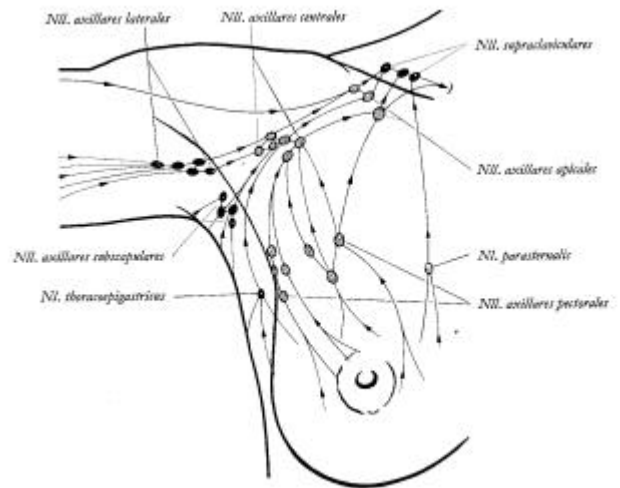


Bild 4: Lymphknotengruppen der Achselhöhle und der Brustdrüse. Die oberflächlichen sind schwarz, die tiefen punktiert. Pfeile zeigen die Stromrichtung an

2.6. MRT – Auswertung

Nach Durchführung der MRT - Untersuchung erfolgte für jeden Lymphknoten eine qualitative und quantitative Analyse. Diese erfolgte ohne Kenntnis des histologischen Befundes. Die exakte Korrelation zwischen Bildgebung und Histologie und damit die exakte Zuordnung jedes Lymphknoten erfolgte retrospektiv.

Gemessen wurden jeweils der minimale und der maximale Durchmesser des Lymphknoten. Bei diesen Messungen wurde jeweils nur das Lymphknoten – Parenchym, nicht aber die verfetteten Anteile berücksichtigt.

Um die Aufnahme des Kontrastmittels in den Lymphknoten objektiv zu bestimmen, wurde die Signalintensität aller mit Histologie und Bildgebung korrelierbarer Lymphknoten vor und nach Kontrastmittelgabe für alle 3 Pulssequenzen gemessen. Desweiteren wurde die Signalintensität vom dem Lymphknoten benachbarten Fett auf den Pulssequenzen vor und nach Kontrastmittel-Gabe erfasst. Sie wurde

verwendet, um lokale Signalinhomogenitäten, bedingt durch die Empfangsspule, auszugleichen.

Für jeden Lymphknoten wurden die Signalintensitätsmessungen erzielt durch eine Untersucher-definierte ROI, welche im Lymphknotenparenchym repräsentativ platziert wurde. Falls in einem Lymphknoten verschiedene Signalintensitäten vorhanden waren, so wurde diejenige Änderung erfasst, die am stärksten auf Malignität hinwies. Dies entspricht auch der histologischen Klassifikation, auch wenn nur ein kleiner Teil eines Lymphknotens befallen ist, gilt dieser als maligne.

Die Signalintensitäten der Lymphknoten wurden genormt anhand der Signalintensitäten des angrenzenden Fettgewebes in derselben Schnittebene. Die Signalintensitätsratio wurde für jeden Lymphknoten wie folgt berechnet:

$$\text{Signalintensitätsratio} = \frac{(\text{Signalintensität LK/Signalintensität Fett}) \text{ nach KM-Gabe}}{(\text{Signalintensität LK/Signalintensität Fett}) \text{ vor KM-Gabe}}$$

Die Signalintensitätsratios von benignen und metastatisch befallenen Lymphknoten wurden jeweils mit den histopathologischen Ergebnissen verglichen.

Weiterhin wurde für jeden Lymphknoten eine qualitative Analyse vorgenommen. Diese erfolgte in Unkenntnis des histopathologischen Befundes.

Es wurden jeweils die Architektur des Lymphknotens (homogen oder inhomogen) und die visuell wahrnehmbare Signaländerung nach Kontrastmittelgabe (Signalanstieg, Signalabfall oder keine Signaländerung) in den einzelnen Sequenzen erfasst.

2.7. Die Korrelation der Lymphknoten und die histologische Untersuchung

Alle Patientinnen wurden innerhalb von 10 Tagen nach Kontrastmittelgabe einer Lymphadenektomie unterzogen. Die histologische Korrelation erfolgte jeweils retrospektiv anhand der intraoperativ vorgenommenen Fadenmarkierung, der Lymphknoten – Größe und der Morphologie.

Bei einigen Patientinnen wurde dem Operateur perioperativ von einem Radiologen assistiert, um die Lokalisation der Lymphknoten, wie sie in der MRT gesehen wurde, mit der in dem entnommenen Lymphknotenpaket zu korrelieren.

Es erfolgte jeweils eine intraoperative Markierung der Lymphknoten. Außerdem wurde anschließend eine CT des Präparates angefertigt

Die Zuordnung der Lymphknoten im Präparat zu denen der MRT erfolgte ebenfalls anhand der Lymphknoten-Größe und der Lokalisation.

Die Markierung der Lymphknoten im Präparat wurde mit Fähnchen mit entsprechender Numerierung vorgenommen. Die Numerierung wurde anschließend vom Pathologen übernommen.

Anschließend wurde das gesamte En-block-Resektat aufgearbeitet. Bei der Schnittführung richtete man sich nach der entsprechenden Fähnchenmarkierung.

Alle erfassten Lymphknoten wurden mittels einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung sowie einer Spezialfärbung zum Nachweis von Eisenoxid (Perls stain) untersucht. Diese Perls-stain-Färbung wurde angewendet, um die Eisenoxid - Ablagerungen im Lymphknoten aufzuzeigen. (In der vorliegenden Arbeit nicht weiter ausgewertet)

Weiterhin wurde durch den Pathologen der minimale und der maximale Durchmesser des jeweiligen Lymphknotens und dessen Status (normal, entzündlich infiltriert oder metastatisch befallen) bestimmt.

2.8. Ergebnisauswertung pro korrelierbarem Lymphknoten und Pulssequenz

In der Ergebnisauswertung wurden jeweils der minimale und maximale im MR - Bild gemessene Durchmesser des LK , die Veränderung der SI nach KM - Gabe (visuell und quantitativ ermittelt) und die Homogenität erfaßt und mit den histologischen Ergebnissen korreliert. In der Auswertung wurden aus dem jeweils minimalen und dem maximalen Durchmesser des Lymphknotens der Durchschnittswert ermittelt.

2.9. Statistik

Die Datenerfassung und statistische Auswertung erfolgte mit SPSS für Windows (Version 9.0)

Die Auswertung der Studie wurde mit dem statistischen Verfahren der Logistischen Regression vorgenommen. Die logistische Regression schätzt die Wahrscheinlichkeit des Eintreffens z.B. eines metastatischen Befalls eines Lymphknotens in Abhängigkeit von den interessierenden Parametern.

Das Vorgehen in der statistischen Analyse umfasste insgesamt 3 Schritte:

- 1. die Kategorisierung pro Eigenschaft (unabhängiger Variable)
- 2. die Durchführung der Analyse mit den angenommenen Schwellenwerten der Variablen, volles Modell
- 3. die Analyse unter Weglassen des jeweils am wenigsten statistisch wirksamen Parameters (Methode der Rückwärtsselektion)

Die statistische Analyse wurde durchgeführt unter Einbeziehung der Daten:

- 1. nur vor Kontrastmittel – Gabe
- 2. nur nach Kontrastmittelgabe
- 3. vor und nach Kontrastmittelgabe.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse werden getrennt aufgeführt für:

- 1. Die kombinierte Untersuchungsmethode (Einbeziehung der Daten vor und nach Kontrastmittelgabe)
- 2. Die alleinige Untersuchung ohne Kontrastmittelgabe und
- 3. Die alleinige Untersuchung nach Kontrastmittelgabe.

3.1. Die Auswertung unter Einbeziehung sowohl der Daten vor als auch nach Kontrastmittelgabe

In die Auswertung wurden einbezogen:

die Lymphknotengröße als Durchschnitt von großem und kleinem Durchmesser ($\geq 10\text{mm}$ gegenüber $>10\text{mm}$)

- die subjektive Signaländerung in allen Sequenzen (T1 – SE; T2 – SE und psif3d)
- die quantitative Signalintensitätsratio als Ausdruck der Signaländerung in allen Sequenzen
- Die Lymphknotenstruktur (homogen oder inhomogen)

Tabelle Nummer 3.1.a. zeigt das volle Modell unter Einbeziehung aller Parameter

Merkmal		n Häufigkeit	OR Relatives Risiko	p Irrtums wahrschein lichkeit
Lymphknotengröße	kleiner-gleich 10mm	40	1	0,05
	größer 10mm	12	26,7	
Signalintensitätsratio in T1	kleiner 1	27	2,34	0,434
	größer-gleich 1	25	1	
Signalintensitätsratio in T2	kleiner 1	39	1	0,032
	größer-gleich 1	13	77,8	
Signalintensitätsratio in psif 3d	kleiner 1	47	1	0,71
	größer-gleich 1	5	0,6	
Subjektive Signaländerung in T1	Signalabfall	23	1	0,35
	Gleich oder S.-Anstieg	29	2,57	
Subjektive Signaländerung in T2	Signalabfall	36	1	0,012
	Gleich oder S.-Anstieg	16	25,7	
Subj. Signaländerung in psif 3d	Signalabfall	32	1	0,17
	Gleich oder S.-Anstieg	20	4,5	
Lymphknotenstruktur	homogen	27	1	0,35
	inhomogen	25	0,36	

Im Ergebnis wurden unter Einbeziehung dieser Parameter 85% der Lymphknoten richtig klassifiziert (Sensitivität: 82%; Spezifität: 88%). Als statistisch signifikante Größen erweisen sich die Lymphknotengröße, die Signalintensitätsratio in der T2-SE Sequenz und die subjektiv bewertete Signaländerung in der T2-SE Sequenz. Das Risiko eines metastatischen Befalls eines Lymphknotens steigt bei einer Durchschnittsgröße des Lymphknotens von über 10mm gegenüber einer Größe von kleiner oder gleich 10mm um ca. das 27fache. Eine gleichbleibende oder ansteigende Signalintensität in der T2-SE Sequenz zeigt gegenüber einer abfallenden Signalintensität in der messtechnischen Auswertung (Signalintensitätsratio) einen Anstieg des Risikos eines malignen Befalls um ca. das 78fache und in der subjektiven Bewertung einen Anstieg um ca. das 26fache.

Im weiteren Vorgehen wurde die statistische Methode der Rückwärtsselektion angewandt. Das Verfahren beginnt zunächst mit der Einbeziehung aller potentiell wichtigen Variablen und überprüft dann sukzessive, welche Variablen keine Relevanz haben. Im Endergebnis erhält man die Variablen, welche die höchste statistische Korrelation zur abhängigen Variablen in diesem Patientengut aufweisen.

Im vorliegenden Falle wurden nacheinander folgende Parameter aus der Berechnung herausgenommen: die Signalintensitätsratio in der psif 3d-Sequenz, die Signalintensitätsratio in der T1-SE Sequenz, die subjektive Signaländerung in der T1-SE Sequenz, die Bewertung der Lymphknotenstruktur und die subjektiv bewertete Signaländerung in der psif 3d-Sequenz.

Das Ergebnis ist letztendlich ein Modell unter Einschluss der Lymphknotengröße, der Signalintensitätsratio in der T2-SE-Sequenz und der subjektiv bewerteten Signaländerung in der T2-SE-Sequenz.

Diese Faktoren sind statistisch signifikante Unterscheidungsmerkmale zwischen benignen und malignen Lymphknoten . Das endgültige Ergebnis erreicht ebenfalls eine Treffsicherheit von 85% bei einer Sensitivität von 82% und einer Spezifität von 88%. Das Risiko für einen metastatischen Befall eines Lymphknotens steigt bei einer Lymphknotengröße von über 10mm gegenüber einer Größe von kleiner-gleich 10mm um das 11fache, bei einem Signalanstieg oder gleichbleibendem Signal in T2-SE gegenüber einem Signalabfall in der messtechnischen Auswertung um ca. das 11fache und in der subjektiven Bewertung um ca. das 33fache, unter Beachtung des Einflusses der anderen Faktoren.

Tabelle Nummer 3.1.b. zeigt das Modell nach der Rückwärtsselektion

Merkmal		n Häufigkeit	OR Relatives Risiko	p Irrtums wahrschein- lichkeit
Lymphknotengröße	kleiner-gleich 10mm	40	1	0,05
	größer 10mm	12	11	
Signalintensitätsratio in T2	kleiner 1	39	1	0,0025
	größer-gleich 1	13	11,3	
Subjektive Signaländerung in T2	Signalabfall	36	1	0,05
	gleich oder S.-Anstieg	16	33,6	

3.2. Die Auswertung unter Einbeziehung der Daten nur vor Kontrastmittelgabe

Zu den Daten, welche bereits vor der Kontrastmittelgabe erhoben werden können, gehören : die Lymphknotengröße (Durchschnitt aus größtem und kleinstem Durchmesser), die subjektiv bewertete Struktur des Lymphknotens, die Quotienten aus Signalintensität im Lymphknoten und der Signalintensität im Fett in T1-SE, in T2-SE und in psif3d als nicht kategoriale Größen und die visuelle Einschätzung der Signalintensität im Lymphknoten im Vergleich zur umgebenden Muskulatur auf den Images vor Kontrastmittelgabe.

In diesem Modell ist lediglich der kleinste Lymphknotendurchmesser ein statistisch signifikanter Vorhersagewert ($p=0.012$) zur Unterscheidung von benignen und malignen Lymphknoten.

Man erreicht im vollen Modell eine Treffsicherheit von 75% bei einer Sensitivität von 67% und einer Spezifität von 84%.

Tabelle 3.2.a. zeigt das volle Modell unter Einbeziehung aller Parameter

Merkmal		n Häufig- keit	OR Relatives Risiko	p Irrtums wahrschein- lichkeit
Lymphknotengröße	kleiner-gleich 10mm	40	1	0,012
	größer 10mm	12	42	
Subjektive Signaländerung in T2	SI im LK kleiner als im Muskel	2	1 (1)	0,8 (0,78)
	SI im LK gleich der im Muskel	9	0,002 (1)	
	SI im LK größer als im Muskel	41	(0,0008)	
Lymphknotenstruktur	homogen	27	1	0,5
	inhomogen	25	0,58	
<u>Signalintensität LK</u>			Nicht kategoriale Größen	0,88
Signalintensität Fett in T1-SE				
<u>Signalintensität LK</u>				
Signalintensität Fett in T2-SE				
<u>Signalintensität LK</u>			0,08	0,86
Signalintensität Fett in psif 3d				

Nach dem statistischen Verfahren der logistischen Regression ergibt sich ein Modell unter Einbeziehung der Lymphknotengröße und des Quotienten aus in T2-SE gemessener Signalintensität im Lymphknoten / Signalintensität im Fett. Beides sind im vorliegenden Modell statistisch signifikante Größen mit einem p von 0,01 für die Lymphknotengröße bzw. 0,03 für den genannten Quotienten. Das relative Risiko steigt bei einer Lymphknotengröße von über 10mm gegenüber von kleiner oder gleich 10mm in diesem Modell um ca. das 23fache.

Mit diesem Modell wird eine Treffsicherheit von 71% bei einer Sensitivität von 67% und einer Spezifität von 76% erreicht.

Tabelle 3.2.b. zeigt das Modell nach Rückwärtsselektion

Merkmal		n Häufigkeit	RR Relatives Risiko	P Irrtums wahrschein- lichkeit
Lymphknotengröße	kleiner-gleich 10mm	40	1	0,01
	größer 10mm	12	23,4	
<u>Signalintensität im LK</u> Signalintensität Fett in T2-SE		Nicht kategoriale Größe		0,048

3.3. Die Auswertung unter Einbeziehung der Daten nur nach Kontrastmittelgabe

Für die Auswertung dieser Studie standen zur Verfügung: die Lymphknotengröße, die subjektiv bewertete Lymphknotenstruktur, die Quotienten aus Signalintensität im Lymphknoten und der Signalintensität im umgebenden Fett in T1-SE, in T2-SE und in psif3d und die visuelle Bewertung der Signalintensität im Lymphknoten nach Kontrastmittelgabe.

Tabelle 3.3.a. zeigt das volle Modell unter Einbeziehung aller Parameter

Merkmal		n Häufigkeit	OR Relatives Risiko	P Irrtums wahrscheinlichkeit
Lymphknotengröße	kleiner-gleich 10mm	40	1	0,072
	größer 10mm	12	10	
Subjektive Signaländerung in T2	SI im LK kleiner als im Muskel	10	1 (1)	0,97 (0,2)
	SI im LK gleich der im Muskel	22	1,03 (1)	
	SI im LK größer als im Muskel	20	(3,9)	
Lymphknotenstruktur	homogen	27	1	0,85
	inhomogen	25	0,86	
<u>Signalintensität LK</u>		Nicht kategoriale Größen		0,888
Signalintensität Fett in T1-SE				
<u>Signalintensität LK</u>				0,8
Signalintensität Fett in T2-SE				
<u>Signalintensität LK</u>		0,16		
Signalintensität Fett in psif 3d				

In diesem Modell erweist sich die Lymphknotengröße allenfalls als ein marginal signifikanter Faktor für die Differenzierung der Lymphknoten in maligne und benigne der Lymphknotendurchmesser ($p=0.07$) mit einem relativen Risiko von 10.

Nach der statistischen Rückwärtsselektion erhält man ein Modell, welches als einzigen Parameter die Lymphknotengröße enthält. Dieser Parameter ist in diesem Modell ein statistisch signifikanter Faktor ($p=0,01$) mit einem relativen Risiko von ca. 16,5. In diesem Modell wird eine Treffsicherheit von 67% bei einer Sensitivität von 41% und einer Spezifität von 96% erreicht.

Tabelle 3.3.b. zeigt das Modell nach Rückwärtsselektion

Merkmal		n Häufigkeit	RR Relatives Risiko	P Irrtums wahrscheinlichkeit
Lymphknotengröße	kleiner-gleich 10mm	40	1	0,01
	größer 10mm	12	16,5	

3.4. Treffsicherheit der Methoden

Zusammenfassend sollen noch einmal die Treffsicherheit der drei Untersuchungsmethoden unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Untersuchung jeweils statistisch signifikanten Parameter gegenübergestellt werden. Es wurden für die Untersuchungsverfahren die Sensitivität, Spezifität, der positive und der negative Vorhersagewert wie folgt berechnet:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven Diagnosen}}{\text{Anzahl der rp + Anzahl der fn Diagnosen}}$$

Die Sensitivität gibt an, wieviel Prozent der metastatisch befallene Lymphknoten durch die jeweilige Methode richtig erkannt wurden.

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen Diagnosen}}{\text{Anzahl der rn + Anzahl der fp Diagnosen}}$$

Sie zeigt den prozentualen Anteil der richtig erfassten benignen Lymphknoten.

$$\text{Negativer Vorhersagewert} = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen Diagnosen}}{\text{Anzahl der rn + Anzahl der fp Diagnosen}}$$

Dieser Wert zeigt die Verlässlichkeit der negativen Befunde.

$$\text{Positiver Vorhersagewert} = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven Diagnosen}}{\text{Anzahl der rp + Anzahl der fp Diagnosen}}$$

Der positive Vorhersagewert zeigt die Verlässlichkeit der positiven Befunde.

Die Tabelle 3.4.a. gibt eine Übersicht der errechneten Werte für alle drei Untersuchungsmethoden unter Einbeziehung der jeweils statistisch signifikanten Parameter.

n = 52	Untersuchung vor und nach KM-Gabe	Untersuchung nur vor KM-Gabe	Untersuchung nur nach KM-Gabe
Sensitivität	82%	67%	41%
Spezifität	88%	76%	96%
Pos. VHW	88%	75%	92%
Neg. VHW	82%	68%	60%

3.5. Verträglichkeit des Kontrastmittels

Tabelle 3.5.1. Ergebnisse der Kreislaufüberwachung und Nebenwirkungen

Pat.- Nummer	Bekannte Vorerkran- kungen	RR (syst/diast) in mm/Hg & Puls vor KM- Injekt.	RR (syst/diast) in mm/Hg & Puls 5 Min. nach KM- Injekt.	RR (syst/diast) in mm/Hg & Puls 15 Min. nach KM- Injekt.	RR (syst./diast) in mm/Hg & Puls 30 Min. nach KM- Injekt.	RR (syst/diast) in mm/Hg & Puls 1h nach KM- Injekt.	RR (syst/diast) in mm/Hg & Puls 24- 36 h nach KM- Injekt.	Neben- wirkungen
1	keine	RR: 110/60 P: 88	RR: 110/70 P: 76	RR: 105/65 P: 88	RR: 100/55 P: 72	RR: 110/65 P: 76	RR: 105/60 P: 96	keine
2	keine	RR: 130/70 P: 72	RR: 135/65 P: 60	RR: 130/55 P: 60	RR: 115/50 P: 52	RR: 125/55 P: 64	RR: 130/70 P: 64	-Flush -Atemnot -Schmerzen entlang der Wirbelsäule -mäßig ausgepr. -Beginn 5Min. nach Unters.- Beginn, über 15 Min. anhaltend -Abbruch
3	-Z.n. Apoplexia cerebri -Hypertonie -Z.n. Thyreoid- ektomie -Dysurie	RR: 175/105 P: 92	RR:165/100 P: 72	RR: 155/95 P: 76	RR: 145/90 P: 76	RR:160/90 P: 76	RR: 150/90 P: 80	keine
4	keine	RR: 127/79 P: 101	RR: 114/68 P: 93	RR: 129/78 P: 97	RR: 127/82 P: 94	RR: 129/78 P: 96	RR: 120/80 P: 96	Siehe Pat. Nr. 2 ! -Beginn 4 Min. nach Unters.- Beginn, über 15 Min. anhaltend -Abbruch
5	Coxarthrose	RR: 109/72 P: 84	RR: 100/72 P: 85	RR: 112/67 P: 84	RR: 108/67 P: 84	RR: 104/69 P: 84	RR: 110/70 P: 80	keine
6	-Herz- rhythmus- störungen -Hypertonie	RR: 160/95 P: 56	RR: 160/85 P: 56	RR:180/100 P: 56	RR: 180/95 P: 56	RR: 160/85 P: 60	RR: 160/85 P: 52	keine

7	-Herzfehler -Hypertonie -Fettleber -Diab. mell. -Plaster- allergie	RR: 120/70 P: 76	RR: 130/70 P: 68	RR: 135/70 P: 72	RR: 140/75 P: 76	RR: 140/75 P: 72	RR: 135/80 P: 76	keine
8	Sonnen- allergie	RR: 110/80 P: 76	RR: 110/80 P: 80	RR: 110/80 P: 76	RR: 115/85 P: 80	RR: 110/80 P: 72	RR: 110/80 P: 68	Juckendes Exanthem allen Extremitäten -schwach ausgeprägt Beginn 11h34Min. nach Unters.- Beginn -kein Abbruch
9	keine	RR: 115/65 P: 56	RR: 110/70 P: 60	RR: 110/60 P: 60	RR: 110/60 P: 56	RR: 110/60 P: 60	RR: 110/65 P: 60	keine
10	-Skoliose -Diab. mell. -Allergie auf Analgin & Kamillan	RR: 125/80 P: 76	RR: 130/80 P: 80	RR: 120/85 P: 68	RR: 120/80 P: 72	RR: 120/75 P: 72	RR: 130/80 P: 76	keine
11	-Penicillin- Allergie	RR: 160/80 P: 96	RR: 160/90 P: 96	RR: 150/70 P: 104	RR: 130/90 P: 96	RR: 130/85 P: 100	RR: 155/80 P: 92	keine

Die Tabelle 3.5.1. zeigt die Ergebnisse der Kreislaufüberwachung der 11 in Halle untersuchten Patientinnen. Zusätzlich sind die bekannten Vorerkrankungen sowie die in Zusammenhang mit der Kontrastmittelgabe aufgetretenen Nebenwirkungen mit aufgeführt.

Es sind bei 11 untersuchten Patientinnen in insgesamt 3 Fällen (ca. 27%) Nebenwirkungen aufgetreten. In 2 Fällen (ca. 18%) kam es zu einer allergischen Reaktion auf das Kontrastmittel noch während der Kontrastmittel-Injektion (jeweils nach 4 bzw. 5 Minuten). Zu beobachten waren eine Flush-Symptomatik mit Rötung im Gesicht- und Halsbereich, Atemnot und Schmerzen entlang der Wirbelsäule. Die Symptome waren in beiden Fällen mäßiggradig ausgeprägt und waren nach 15 Minuten regredient. Die Untersuchung wurde in beiden Fällen abgebrochen. In den Messungen der Blutdruck- und Pulswerte sind jedoch auch bei Auftreten von Nebenwirkungen keine als pathologisch wertbaren Schwankungen aufgetreten.

In einem Fall (ca. 9%) wurde eine Spätreaktion nach Kontrastmittelgabe beobachtet. Es handelte sich um ein juckendes Exanthem an allen Extremitäten, welches 11 Stunden und 34 Minuten nach Beginn der Untersuchung auftrat und über 15 Minuten anhielt.

Aus der obigen Tabelle ist weiterhin abzuleiten, dass das Auftreten von Nebenwirkungen nach Kontrastmittelinjektion unabhängig von bereits bekannten Vorerkrankungen zu sein scheint, da in 2 von 3 Fällen keine solchen angegeben wurden.

Es traten bei keiner Patientin als pathologisch zu bewertenden Veränderungen des Blutdruckes oder des Pulses auf.

Insgesamt ist die klinische Verträglichkeit des USPIO-haltigen Kontrastmittels wie in bereits vorangegangenen Studien [2;5] hiermit als gut zu bewerten, auch wenn bei 3 Patientinnen flüchtige Nebenwirkungen auftraten, welche bei 2 Patientinnen zum Abbruch der Untersuchung führten.

4.Diskussion

Bisher kommt den bildgebenden Methoden bei der Beurteilung axillärer Lymphknoten nur eine untergeordnete Bedeutung zu. Dies dürfte folgende Gründe gehabt haben:

1. Begrenzte Treffsicherheit und sehr begrenzte Treffsicherheit bei kleinen Metastasen
2. Die als unverzichtbar angesehene histologische Sicherung kleinster Metastasen (zwecks Therapieentscheidung).

Inzwischen hat sich die Fragestellung etwas geändert. Der metastatische Lymphknotenbefall ist oft nicht mehr therapieentscheidend, da fast alle Karzinome ab 1 cm Größe einer adjuvanten Therapie zugeführt werden. Außerdem existieren heute neue Operationstechniken, wie die Sentinel-Node-Methode. Mit dem Wandel der Indikation kann die Bildgebung an Bedeutung gewinnen, da es zunehmend wichtiger wird, einen makroskopischen Lymphknotenbefall bildgebungstechnisch nachzuweisen, denn nur dort ist die Sentinel-Node-Treffsicherheit beeinträchtigt. Zudem kann bei bildgebungs- und punktionshistologisch gesichertem Befall auf das aufwändigere Sentinel-Node-Verfahren (zugunsten der herkömmlichen Axilladisektion) verzichtet werden. Wenngleich in der Bildgebung bisher dem MRT der Axilla keine Bedeutung zukommt, könnte hier unter der erwähnten neuen Fragestellung und der Möglichkeit der Anwendung von USPIO-haltigen Kontrastmitteln ein Wandel stattfinden. Durch ihre selektive Aufnahme im Retikulo-Endotheliales-System von nicht metastatisch befallenen Lymphknoten versprechen USPIO-haltige Kontrastmittel eine Verbesserung der Treffsicherheit in der Differenzierung von Lymphknoten.

In anderen uns bekannten bisher veröffentlichten Studien wurden USPIO – Kontrastmittel nur in anderen Körperregionen getestet.

Tabelle 4.1. zeigt eine Übersicht der bisherigen klinischen Studien

Autor	Patienten (n)	Region	Dosis (mgFe/kg)	Tesla	Sensitivität/ Spezifität (%)
Anzai [2]	12	Kopf-Hals (extracerebral)	1,7	1,5 T	95 / 84%
Bellin [5]	30	Becken und Retroperitoneum	1,7	0,5-1,5	100 / 80
Harisinghani [24]	6	Becken	1,7	1,5 T	88 / 50
Harisinghani [25]	19	Abdomen, Becken	1,7 oder 2,6	1,5 T	93 / 100
Nguyen [46]	18	Lungen-Ca Mediastinale LK	2,6	1,5 T	92 / 80

In diesen Studien wurde eine Sensitivität von 88-100% bei einer Spezifität von 50-100% erreicht. Mit der in der vorliegenden Studie erreichten Sensitivität von 82% bei einer Spezifität von 88% liegen wir etwa in diesem Bereich.

Eine vorangegangene Auswertung der ersten Multicenter – Studie über den Einsatz der USPIO – Kontrastmittel in der MRT–Untersuchung der Axilla zeigte Variabilitäten zwischen den einzelnen Untersuchern und unterschiedliche Ergebnisse zwischen einer Studie an einem Zentrum und der Multicenter–Studie. [57]

Unser Ziel war es nun, eine Bewertung auf der Basis von statistisch fundierten quantitativen und qualitativen Parametern zu finden, welche so objektiv wie möglich sein sollte. Außerdem nehmen wir an, dass die statistisch herausgefundenen quantitativen und qualitativen Parameter eine Standardisierung der Interpretation unterstützen können. Dies könnte eine verbesserte und ggf. reproduzierbare Regel für die künftige Interpretation der axillären Lymphknoten (gleiche Untersuchungstechnik vorausgesetzt) bedeuten.

In der vorliegenden Arbeit konnten die Daten von zwei Kliniken gemeinsam ausgewertet werden, da hier weitestgehend die gleiche Technik (einschließlich der technischen Ausstattung) genutzt wurde. Diese waren beide in die oben erwähnte Multicenter–Studie involviert.

Es war unser Ziel, die Informationen aus den drei vorliegenden Pulssequenzen zu bewerten, so dass sich die Auswertung auf die Fälle beschränkt, in welchen alle drei Pulssequenzen in guter Bildqualität vorhanden waren.

Zusätzlich wurden nur Lymphknoten in die Studie einbezogen, welche definitiv mit dem histopathologischen Befund korreliert werden konnten. Durch diese genannten Voraussetzungen wurde die Anzahl der ausgewerteten Lymphknoten deutlich reduziert.

Tabelle 4.2.a. Übersicht der Größenverteilung aller 135 histopathologisch nachgewiesener LK

		Histologie		
		Benigne	Maligne	Gesamt (%-Anteil)
LK-Größe als Durchschnitt aus Größtem und kleinstem Durchmesser	<5mm	36	19	55 (40%)
	>=5;<10mm	35	13	48 (36%)
	>=10;<15mm	10	9	19 (14%)
	>=15mm	3	10	13 (10%)
Gesamt		84	51	135 (100%)

Tabelle 4.2.b. Übersicht der Größenverteilung der 52 ausgewerteten Lymphknoten

		Histologie		
		Benigne	Maligne	Gesamt (%-Anteil)
LK-Größe als Durchschnitt aus Größtem und kleinstem Durchmesser	<5mm	6	5	11 (21%)
	>=5;<10mm	17	11	28 (54%)
	>=10;<15mm	2	6	8 (15%)
	>=15mm		5	5 (10%)
Gesamt		25	27	52 (100%)

In einem Vergleich der Größenverteilung der 52 ausgewerteten gegenüber allen bei den entsprechenden 9 Patientinnen histopathologisch nachgewiesenen Lymphknoten lässt sich kein wesentlicher Trend z.B. zu größeren Lymphknoten erkennen. Das bedeutet, die fehlende Erkennbarkeit von sehr kleinen Lymphknoten in der MRT war offensichtlich weniger bedeutend als das generelle Problem der Entscheidung, welcher Lymphknoten in der MRT tatsächlich und exakt mit einem bestimmten histopathologisch untersuchten Lymphknoten übereinstimmt.

Dies war ein Problem, welches für Lymphknoten unterschiedlicher Größe gleichermaßen auftrat, wenn mehrere gleich aussehende Lymphknoten eng

beieinander lagen oder aber die einzelnen Lymphknoten infolge von Artefakten nicht in allen drei Untersuchungssequenzen sicher abzugrenzen waren. So repräsentieren also die verwertbaren Lymphknoten nur eine Auswahl der histopathologisch ausgewerteten Lymphknoten. Diese ist dennoch repräsentativ für die Mehrheit der axillären Lymphknoten der geeigneten Patientinnen, da die Verteilung der Lymphknoten bzw. die Artefakthäufigkeit zufällige Größen sind.

Wir haben die Treffsicherheit bei den einzelnen Lymphknoten als einen Test gewählt, weil man damit die genaueste Information über die Treffsicherheit der vorliegenden Lymphknoten–Untersuchung erhält, auch wenn dieses Vorgehen mehr Aufwendung erfordert als die korrekte Klassifikation der Lymphknoten–Level oder die Klassifikation, welche auf der Basis des Patienten als Untersuchungseinheit steht. Ungeachtet dessen, wie repräsentativ diese Auswahl für die axillären Lymphknoten sein mag, die Kollektion der untersuchten Lymphknoten schließt eine beachtliche Anzahl aller Lymphknotengrößen, einschließlich einer hohen Zahl von kleinen Lymphknoten, ein. Sie sollte letztendlich als Testauswahl zur Einschätzung des Nutzens der verschiedenen potentiellen diagnostischen Parameter dienen und zusätzlich dazu genutzt werden, eine optimale und effektive Kombination der diagnostisch bedeutenden Parameter zu finden. Letztendlich sollte diese Studie eine erste Einschätzung des Nutzens des kombinierten Untersuchungsverfahrens (MRT vor und nach Kontrastmittelgabe) gegenüber dem Ergebnis im Falle einer nur mit oder einer nur nativ erfolgenden Untersuchung erbringen. Der Vergleich mit der Nativ–Studie ergab einen zusätzlichen Nutzen des Kontrastmittels. Der Vergleich mit der Untersuchung nur nach Kontrastmittelgabe mit der kombinierten Untersuchungsmethode ergab, dass die kombinierte Untersuchung (Nativ und nach Kontrastmittelgabe) unverzichtbar ist. Dieses Ergebnis ist von Bedeutung, da diese Untersuchungen aufgrund der langsamen Akkumulation des Kontrastmittels im Lymphknoten immer an zwei verschiedenen Tagen durchgeführt werden müssen. Die notwendige zweifache Untersuchung führt aber zu erheblich höherem Zeit– und Kostenaufwand sowie zu einer zusätzlichen Belastung der Patientin.

Die abschließende Analyse enthält eine Vielzahl interessanter Ergebnisse:

1. Nur wenige entscheidende Parameter wurden für eine in dieser Studie maximal erreichte Treffsicherheit von 85% (Sensitivität 82% bei einer Spezifität von 88%) benötigt.
2. Für die kombinierte Untersuchungsmethode (MRT vor und nach Kontrastmittelgabe) beinhalteten diese Hauptparameter die Größe des Lymphknotens – in die Bewertung eingegangen als der Durchschnitt aus größtem und kleinstem Durchmesser (kategorisiert in $\leq 10\text{mm}$ versus $> 10\text{mm}$) und die visuell und meßtechnisch (qualitativ und quantitativ) bewertete Signaländerung in der T2-SE –Sequenz, wobei ein gleichbleibendes oder ansteigendes Signal nach Kontrastmittelgabe gegenüber dem Signalabfall für einen metastatischen Befall des Lymphknotens in der qualitativen Bewertung ein ca. 34fach erhöhtes Risiko und in der qualitativen Auswertung ein ca. 11fach erhöhtes Risiko bedingt. Weiterhin hatten T1–SE und psif-Sequenz in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die korrekte Klassifikationsrate.
3. Die Einschätzung der Lymphknotenstruktur erwies sich in unserer Studie nicht als ein wichtiger Diskriminator.
4. Im Vergleich der Resultate der kombinierten Studie mit der Nativ–Studie ergab sich ein klarer Vorteil. Es wurden in der kombinierten Studie mit den jeweils statistisch signifikanten Faktoren 14% der Lymphknoten mehr richtig klassifiziert als in der alleinigen Nativ -Studie. Das bessere Ergebnis äußerte sich in einer Verbesserung von Sensitivität und Spezifität.
5. Im Vergleich der Ergebnisse der Nativ - Studie mit den Resultaten der Untersuchung nur nach Kontrastmittelgabe ergaben sich wiederum keine relevanten Unterschiede der Treffsicherheit.
6. Beide Untersuchungen einzeln (Nativ und nach Kontrastmittelgabe) ergaben deutlich schlechtere Ergebnisse als die kombinierte Untersuchung. Dies bedeutet, dass auf die aufwendige zweifache Untersuchung an zwei verschiedenen Tagen wohl nicht verzichtet werden kann.

5. Schlußfolgerungen

Nach diesen oben genannten Ergebnissen erscheint sowohl eine quantitative als auch eine qualitative Analyse der Signalintensitäten in der T2-SE Sequenz vorteilhaft und notwendig. Unsere Daten zeigen, dass die visuelle und die messtechnische Bewertung der Signalintensitätsänderung in T2-SE und die Lymphknotengröße die wichtigsten diagnostischen Parameter für die Auswertung in der kombinierten Studie sind. Es erscheint vielleicht sinnvoll, mehr Untersuchungszeit zu investieren, um eine bessere Bildauflösung zu erzielen, anstatt in zusätzlichen Pulssequenzen zu untersuchen.

Die kombinierte Studie bietet mehr Information im Vergleich zur Nativ-Studie, in welcher die Lymphknotengröße und die Signalintensität in T2 die Hauptdifferenzierungsfaktoren darstellen.

Wie man aus den vorliegenden Daten erkennen kann, ist es auch nicht möglich, die Nativ-Untersuchung wegzulassen, um Untersuchungszeit zu sparen.

Natürlich sind die in dieser Arbeit aufgeführten Schlussfolgerungen nur begrenzt möglich und die Ergebnisse müssen in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen validiert werden, da in der vorliegenden Untersuchung eine Unsicherheit der Ergebnisse durch die relativ niedrigen Fallzahlen gegeben ist.

Es ist nicht auszuschließen, dass bei einer größeren Fallzahl ein anderer Parameter (z.B. die Lymphknotenstruktur) ebenfalls statistisch wirksam sein kann.

Das Interesse an der Untersuchung der Axilla steigt heutzutage stark an. Dasselbe trifft auch auf den ansteigenden Einsatz und die fortschreitende Erforschung der minimal invasiven Chirurgie zu. Diese chirurgischen Techniken werden im Falle der Axilla erforscht, um die Nebenwirkungen der Axilladisektion, hauptsächlich auch bei Patientinnen mit einem negativen Befund in den Lymphknoten, zu reduzieren. Für diese Patientinnen ist die Axilladisektion nämlich letztendlich nur ein zum Staging dazugehöriges Vorgehen.

Die Sentinel – Lymphknoten – Chirurgie ist mit weit weniger Nebenwirkungen verbunden, allerdings wird die Treffsicherheit auch geringer sein als bei der chirurgischen Axilladisektion.

Falsch negative Ergebnisse in der Sentinel - Lymphknoten – Chirurgie treten vorrangig auf, falls die Lymphknoten bereits makroskopisch befallen sind

In diesen Fällen verändert sich die Lymphdrainage und der Sentinel – Lymphknoten kann unentdeckt bleiben, gerade weil er befallen ist. In diesen Fällen könnten komplementäre Untersuchungen wichtige Informationen liefern.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass ein Verfahren, mit welchem man den makroskopisch sichtbaren Befall eines Lymphknoten mit ausreichender Treffsicherheit nachweisen könnte, die ideale Ergänzung zur Sentinel – Lymphknoten – Chirurgie darstellen würde, um falsch negative Biopsieergebnisse zu vermeiden. Zusätzlich könnte in Fällen, in denen die Bildgebung einen makroskopischen Lymphknoten – Befall mit entsprechend hoher Sensitivität nachweist, die sofortige Axilladisektion als das zweckmäßigste, das kosteneffektivste und das am wenigsten zeitaufwendige Verfahren ausgewählt werden.

Die vorliegende kombinierte Studie erbrachte gute Ergebnisse für die Spezifität. Mit weiterer Entwicklung könnte das vorliegende Verfahren evtl. einen nützlichen Zusatz zu bereits vorhandenen Untersuchungstechniken darstellen. Die weiterführende Forschung, einschließlich der Untersuchung verschiedener Pulssequenzen und der hochauflösenden MRT könnte zu einer weiteren Verbesserung der MRT mit USPIO – Kontrastmitteln im Bereich der Axilla führen. Die ersten Resultate rechtfertigen weitere Untersuchungen.

6. Literaturverzeichnis

1. Adams, S., Baum, R. P., Stuckensen, T., Bitter, K., and Hör, G.: Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT,MR,US) in lymph node staging os head and neck cancer; Eur J Nucl Med 25(9) (1998); 1255-1260.
2. Anzai, Y., Blackwell, KE., Hirschowitz, SL., and et al.: Initial clinical experience with dextran-coated superparamagnetic iron oxide for detection of lymph node metastases in patients with head and neck cancer; Radiology 192(3) (1994); 709-715.
3. Anzai, Y., Lachlan, SJ., Morris, MR., Saxton, R., and Lufkin, RB.: Dextran coated superparamagnetic iron oxide, an MR contrast agent for assessing lymph nodes in the head and neck; AJNR 15(1) (1994); 87-94.
4. Anzai, Y., Som, PH., Maravilla, KR., Hudgins, PA., Mukherji, SK., and Sato, Y.: Ultrasmall superparamagnetic iron oxide contrst agent for head and neck cancer (abstr); Proccedings of the Radiological Society of North America,Chicago III; (1999) 277.
5. Bellin, M., Roy, C., Kinkel, K., Thoumas, D., and et al.: Lymph node metastases: safety and effectiveness of MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles-initial clinical experience; Radiology 207(3) (1998); 799-808.
6. Black, RB., Roberts, M., Stewart, HJ., Prescott, R., Cant, EL., Summerlicng, MD., and et al.: The search for occult metastases in breast cancer: does it add to established staging methods? ;Aust N Z J Surg 50(6) (1980); 574-579.
7. Bonnema, J., van Geel, AN., van Ooijen, B., Mali, SPM., Tjiam, SL., Henzen-Logmans, SC., Schmitz, PIM., and Wiggers, T.: Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: New diagnostic method; World J Surg 21 (1997); 270-274.

8. Büchels, H. K. and Fleischer, J.: Chirurgische Strategien zur Therapie des Mammakarzinoms unter Berücksichtigung des Stellenwertes axilloskopischer Techniken; Zentralbl Chir 123(5) (1998); 96-97.
9. Büchels, H. K., Vogt, H., Wagner, T., and Fleischer, J.: Sentinel Lymphknoten beim Mammakarzinom; Zentralbl Chir 123(5) (1998); 70-71.
10. Cabanes, PA., Salmon, RJ., Vilcoq, JR., Drand, JC., and et al. : Value of axillary dissection in addition to lymphektomie and radiotherapy in early breast cancer; Lancet 339 (1992); 1245.
11. Cady, B.: Case against axillary lymphadenektomy for most patients with infiltrating breast cancer;;J Surg Oncol 66 (1997);7-10.
12. Carter, C. L., Allen, C., and Henson, D. E.: Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases; Cancer 63(1) (1989); 181-187.
13. Chambon, C., Clement, O., De Blanche, A., Schouman-Claeys, E. and Frija, G.: Superparamagnetic iron oxides as positive MR contrast agents: in vitro and in vivo evidence; MRI 11 (1993); 509-519.
14. Cox, C. E., Pendas, S., Cox, JM, and Joseph, et al.: Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer; Ann Surg 227 (1998); 645.
15. De Freitas, R., Costa, V., Schneider, RV., Nicolau, MA. and Mrussi, E.: Accuracy of Ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer; Eur.J Surg Oncol 17 (1991); 240-244.
16. Fisher, B., Bauer, M., Wickerham, D. L., Redmond, C. K., Fisher, E. R., Cruz, A. B., Foster, R., Gardner, B., Lerner, H., Margolese, R. and et al.: Relation of number of positive axillary lymph nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer, An NSABP update; Cancer 52(9) (1983); 1551-1557.

17. Fisher, B., Redmond, C. K., and Fisher, E.: The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology-an overview of findings; *Cancer* 46 (1980); 1009-1025.
18. Frija, G., Clement, O., Le Guen, O., Cuenod, CA., Siauve, N., and Benderbous, S.: Experimental investigation of the delivery pathway of ultrasmall superparamagnetic iron oxide to lymph nodes; *Acad Radiol* 3(2) (1996); 299-300.
19. Giuliano, A. E., Barth, AM., Spivack, B., Beitsch, PD. and Evans, SW.: Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast; *J Am Coll Surg* 183 (1997); 185-189.
20. Giuliano, A. E., Jones, RC., Brennan, M., and Statman, R.: Sentinel lymphadenektomie in breast cancer; *J Clin Oncol* 15(6) (1997); 2345-2350.
21. Guiamares, R., Clement, O., Bittoun, J., Carnot, F., and Frija, G.: MR lymphography with superparamagnetic iron nanoparticles in rats: pathologic basis for contrast enhancement; *AJR* 162(1) (1994); 201-207.
22. Haid, A., Hergan, K., Oser, W., and Zimmermann, G.: Value of preoperative axilla ultrasound in breast carcinoma; *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*; 113 (1996), 98-100.
23. Hamm, B., Taupitz, M., Hussmann, P., Wagner, S., and Wolf, K-J.: Mr lymphography using iron oxide particles: dose response studies and pulse sequence optimization in rabbits; *AJR* 158 (1992); 183-190.
24. Harisinghani, MG., Saini, S., Slater, GJ., Schnall, MD., and Rifkin, MD.: MR imaging of pelvic lymph nodes in primary pelvic carcinoma with ultrasmall superparamagnetic iron oxide (Combidex): preliminary observations; *J MRI* 7(1) (1997); 161-163.
25. Harisinghani, MG., Saini, S., Weissleder, R., Hahn, PF., and et al.: MR lymphography using ultrasmall superparamagnetic iron oxide in patients with primary abdominal and pelvic malignancies: radiographic-pathologic correlation; *AJR* 172(5) (1999); 1347-1351.

26. Hergan, K., Haid, A., Zimmermann, G., and Oser, W.: Preoperative axillary ultrasound in breast carcinoma : value of the method in routine clinical practice; *Ultraschall-Med* 17(1) (1996); 14-17.
27. Hohenberger, P., Reuhl, Th., Markwardt, J., and Schlag, PM.: " Sentinel node detection " beim Mammakarzinom; *Chirurg* 69(708) (1998); 716.
28. Kambiz, D, Ming, F., Howard, CS., and Fahim, AH.: Lymph node micrometastases from breast carcinoma; *Cancer* 80(7) (1997); 1188-1197.
29. Kemp, H., Kernstine, MD., Stanford, W., Mullan, BF., Rossi, NP., Thompson, BH., Bushnell, DL., Mc Laughlin, KA., and Kern, JA.: PET, CT and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma; *Ann Thorac Surg* 68 (1999); 1022-1028.
30. Kim, SH., Han, BCJ., and Kim, SC.: Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging; *Radiology* 190(3) (1994); 807-811.
31. Krag, D., Weaver, D., Ashikaga, T., Moffat, F., Klimberg, S., Shriver, C., Felman, S., Kusminsky, R., Gadd, M., Kuhn, J., Harlow, S., and Beitsch, P.: The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study; *New Eng J Med* 339(14) (1998); 941-946.
32. Lachlan, SJ., Morris, MR., Lucas, MA., Fisco, RA., Eakins, MN., Fowler, DR., Scheetz, RB., and Olukotun, AY.: Phase I clinical evaluation of a new iron oxide MR contrast agent; *J MRI* 4(3) (1994); 301-307.
33. Laffer, U., Harder, F., Almendral, AC., Dieterich, H., Kohl, MK., Lampert, VD., Landmann, Ch., Tohorst, J., and Herrmann, R.: Brusterhaltende Therapie beim Mamma-Karzinom: Analyse bei über 1300 in der Region Basel behandelten Patienten; *Zentralbl Chir* 122 (1997); 79-85.
34. Lee, AS., Weissleder, R., Brady, TJ, and Wittenberg, J.: Lymph nodes: Microstructural Anatomy at MR Imaging; *Radiology* 178 (1991); 519-522.

35. Lorenzen, M., Braun, J., Gehrckens, A., and Nicolas, V.: Wertigkeit der MRT, der CT und des Untersuchungsbefundes beim Staging gynäkologischer Malignome; *Akt.Radiol* 8 (1998); 266-272.
36. Mättig, H., Stubert, B., and Schmerler, R.: Wandel der Radikaloperation des Mamma-Carcinoms in den letzten 20 Jahren; *Zentralbl Chir* 122 (1997); 92-96.
37. Mäurer, J., William, C., Schroeder, R., Hdajad, N., Hell, B., Bier, J., Weber, S., and Felix, R.: Evaluation of metastases and reactive lymph nodes in doppler sonography using an ultrasound contrast enhancer; *Invest Radiol* 32(8) (1997); 441-446.
38. Mc Guckin, MA., Cummings, MC., Walsh, MD., Hohn, BG., Bennett, IC., and Wright, RG.: Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance; *Br J Cancer* 73(1) (1996); 88-95.
39. Mc Lachlan, SJ., Morris, MR., Lucas, MA. and Baum, LM.: Preliminary clinical experience with AMI 227; *Acad Radiol* 3(2) (1996); 295-296.
40. Mende, U., Zierhut, D., Ewerbeck, V., Haas, R., Völcker, H. E. and Zöller, J.: Sonographische Kriterien für Staging und Verlaufskontrolle bei malignen Lymphomen; *Radiologe* 37 (1997); 19-26.
41. Moore, MP. and Kinne, DW.: Is axillary lymph node dissection necessary in the routine management of breast cancer? Yes. Important ;*Adv Oncol* (1996); 245-250.
42. Moore, MP. and Kinne, DW.: Axillary lymphadenektomie: a diagnostic and therapeutic procedure: *J Surg Oncol* 66 (1997); 2-6.
43. Muhler, A., Zhang, X., Wang, H., Lawaczeck, R. and Weinmann, HJ.: Investigation of mechanisms influencing the accumulation of ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles in lymph nodes; *Invest Radiol* 30(2) (1995);98-103.
44. Mustafa, IA. and Bland, KI.: Indications for axillary dissection in T1 breast cancer; *Ann Surg Oncol* 5(1) (1998); 4-8.

45. Mustafa, IA., Cole, B., Wanebo, HJ., Bland, KI., and Chang, HR.: Prognostic analysis of survival in small breast cancers; J Am Coll Surg 186(5) (1998); 562-569.
46. Nguyen, BC, Stanford, W., Thompson, BH., Rossi, NP., and Bao, C. et al.: Multicenter clinical trial of ultrasmall superparamagnetic iron oxide in the evaluation of mediastinal lymph nodes in patients with primary lung carcinoma.; J MRI 10(3) (1999); 468-473.
47. Rosen, PP., Saigo, P., Weathers, E., Fracchia, AA., and Kinne, DW.: Axillary micro-and macrometastases in breast cancer: prognostic significance of tumor size; Ann Surg 194(5) (1981); 585-591.
48. Saini, S., Stark, D., Hahn, PF., Wittenberg, J., Brady, TJ, and Ferrucci, J.: Ferrite particles: A superparamagnetic MR contrast agent for the reticuloendothelial system; Radiology 162 (1987); 211-216.
49. Shetty, MR.: Axillary lymph node metastasis in carcinoma of the breast; J Am CollSurg184(1999);671-673.
50. Sigal, RC., Vogl, TJ., Casselman, JW., Moulin, GC., and Hermans, R.: Comparison of Sinerem registred MR to plain MR in the diagnosis of lymph node metastases from head and neck cancer (abstr.); Proccedings of the Radiological Society of North America,Chicago IL (1999); 277.
51. Silverstein, MJJR., Waisman, ED., and Gierson , et al.: Can axillary lymph node dissection be eliminated for selected patients with invasive breast cancer by using a combination of tumor size and palpability to predict nodal positivity ?; Proceedings of ASCO 13 (1994); 56.
52. Small, WC., Nelson, RC., and Bernardino, ME.: Dual contrast enhancemnet of both T1- and T2 weighted sequences using ultrasmall superparamagnetic iron oxide; MRI 11(5) (1993); 645-654.

53. Strauss, HG., Lampe, D., Methfessel, D. and Buchmann, J.: Preoperative axilla sonography in breast tumor suspected of malignancy - a diagnostic advantage?; *Ultraschall-Med* 19(2) (1998); 70-77.
54. Tabar, L., Fagerberg, G., Duffy, SW., and et al.: Update of the Swedics two-country program of mammographic screening for breast cancer; *Radiol Clin North Am* 30 (1992); 187-210.
55. Tanoura, T., Bernas, M., Darkazanli, A., Elam, E., Unger, E., Witte, MH. and Green, A.: MR lymphography with iron oxide compound AMI-227 : studies in ferrets filariasis; *AJR* 159(4) (1992); 875-881.
56. Taupitz, M., Hamm, B., Barentsz, JO., Vock, P., Roy, C. and Bellin, M.: Sinerem-enhanced MRI imaging compared to plain MR imaging in evaluation lymph node metastases from urologic and gynecologic cancer (abstr); *Proceedings of the Radiological Society of North America, Chicago Ill* (1999); 387.
57. Taupitz, M., Wallis, F., Heywang-Köbrunner, SH., Thibault, F., Gilles, R., Tardivon, AA., and et al.: Axillary lymph node MR imaging with Sinerem in Patients with suspected breast cancer; *Radiology* 213(P) (1999); 369.
58. van den Brekel, MW.: Lymph node metastases: CT and MRI; *Eur J Radiol* 33(3) (2000); 230-238.
59. Vasallo, P., Matei, C., Heston, WD., Lachlan, SJ., Koutcher, JA., and Castellino, RA.: Characterization of reactive versus tumor-bearing lymph nodes with magnetic resonance in animal model; *Invest Radiol* 30(12) (1995); 706-711.
60. Veronesi, U., Paganelli, G., Galimberti, V., and Viale, et al.: Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes; *Lancet* 349 (1997); 1864.
61. Waldeyer A, Mayet A, Brehmer A, et al: Lymphatische Apparate. In: *Anatomie des Menschen 1*. Waldeyer A, Mayet A, eds. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 1993; S.137-139.

62. Walsh, J., Dixon, JM., Chetty, U., and Paterson, D.: Colour doppler studies of axillary node metastases in breast; *Clin Radiol* 49 (1994); 189-191.
63. Weissleder, R., Guillermo, E., Lee, J., Compton, C., Fretz, C., Stark, D., and Ferrucci, J.: Experimental lymph node metastases: Enhanced detection with MR – lymphography; *Radiology* 171 (1989); 835-839.
64. Weissleder, R., Guillermo, E., Wittenberg, J., and et al.: Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: an intravenous contrast agent for assessing lymph nodes with MR imaging; *Radiology* 175 (1990); 494-498.
65. Weissleder, R., Guillermo, E., Wittenberg, J., and et al.: Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: Characterization of a new class of contrast agent for MR imaging; *Radiology* 175 (1990); 489-493.
66. Weissleder, R., Stark, D., Engelstad, BL., Bacon, BR., Compton, C., White, DL., Jacobs, P., and Lewis, J.: Superparamagnetic iron oxide: Pharmacokinetics and toxicity; *AJR* 152 (1989); 167-173.
67. Wilking, N., Rutquist, L. E., Carstensen, J., Mattson, A. and Skoog, L.: Prognostic significance of axillary nodal status in primary breast cancer in relation to the number of resected nodes; *Acta Oncol* 31(1) (1992); 29-35

7. Anhang mit Abbildungen

Legende:

Die Bilder **1a bis 1f** demonstrieren die Signalintensitäten von drei vollständig metastatisch befallenen Lymphknoten in verschiedenen Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe.

- a.) T1-gewichtet-SE vor Kontrastmittel
- b.) T1-gewichtet-SE nach Kontrastmittel
- c.) T2-gewichtet-SE vor Kontrastmittel
- d.) T2-gewichtet-SE nach Kontrastmittel
- e.) PSIF vor Kontrastmittel (Die Pfeilspitzen markieren weitere Lymphknoten
- f.) PSIF nach Kontrastmittel ohne sichere histologische Korrelation)

Die Bilder **2a bis 2f** zeigen die Signalveränderungen von nicht metastatisch befallenen Lymphknoten in folgenden Sequenzen:

- a.) T1-gewichtet-SE vor Kontrastmittel
- b.) T1-gewichtet-SE nach Kontrastmittel
- c.) T2-gewichtet-SE vor Kontrastmittel
- d.) T2-gewichtet-SE nach Kontrastmittel
- e.) PSIF vor Kontrastmittel
- f.) PSIF nach Kontrastmittel

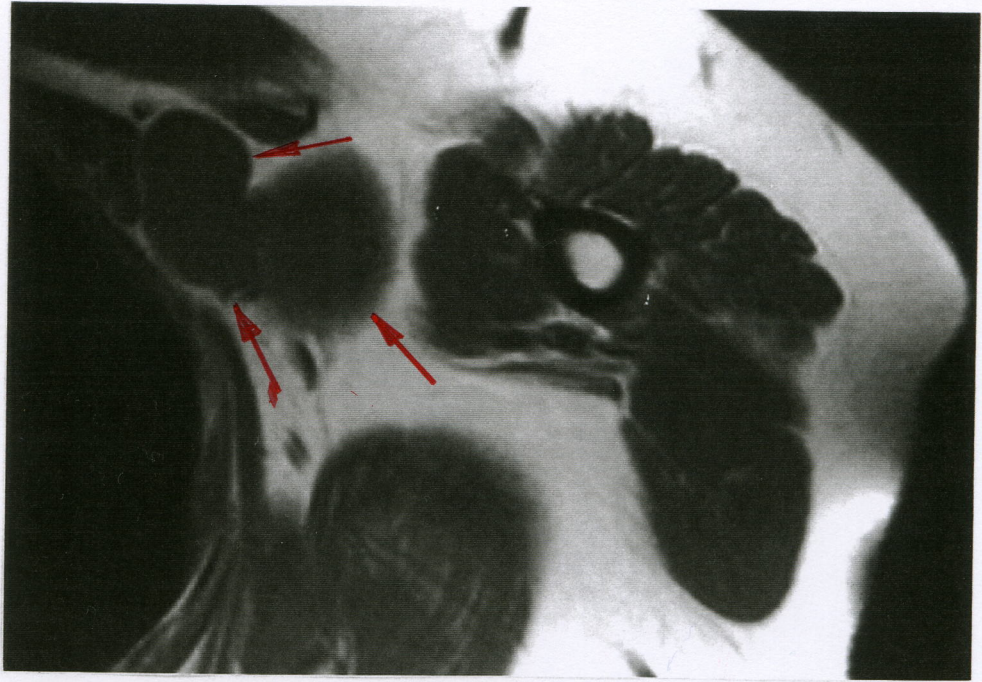


Bild 1a

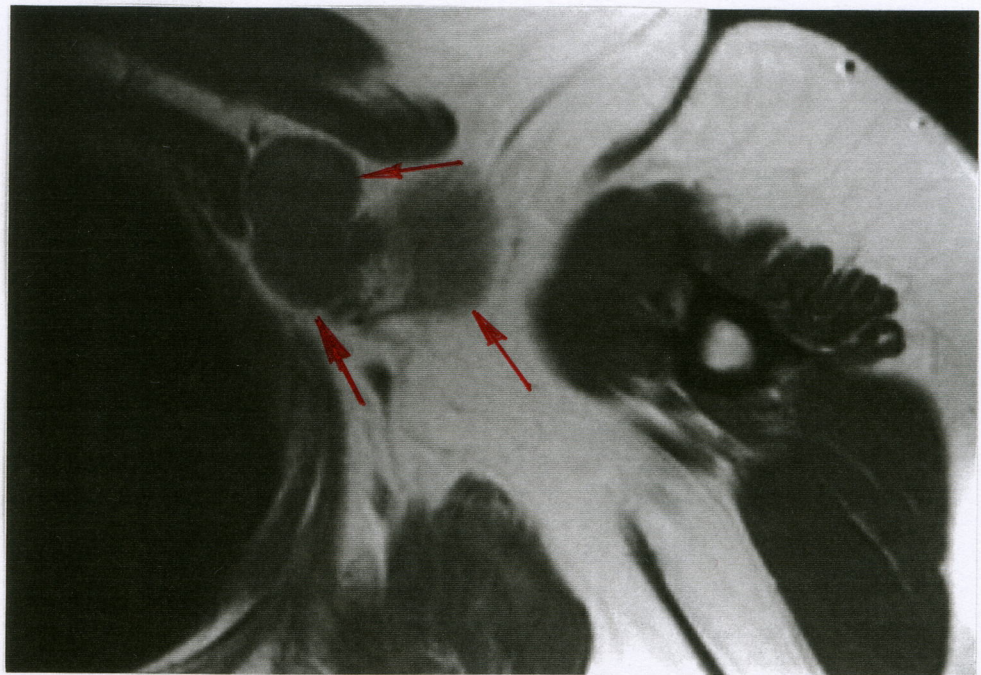


Bild 1b

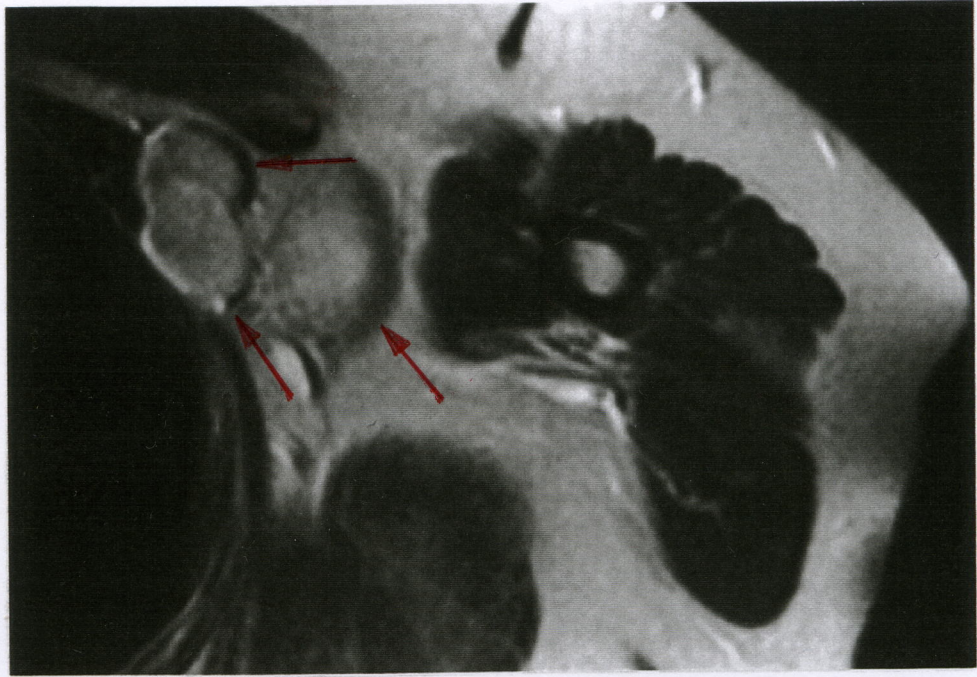


Bild 1c

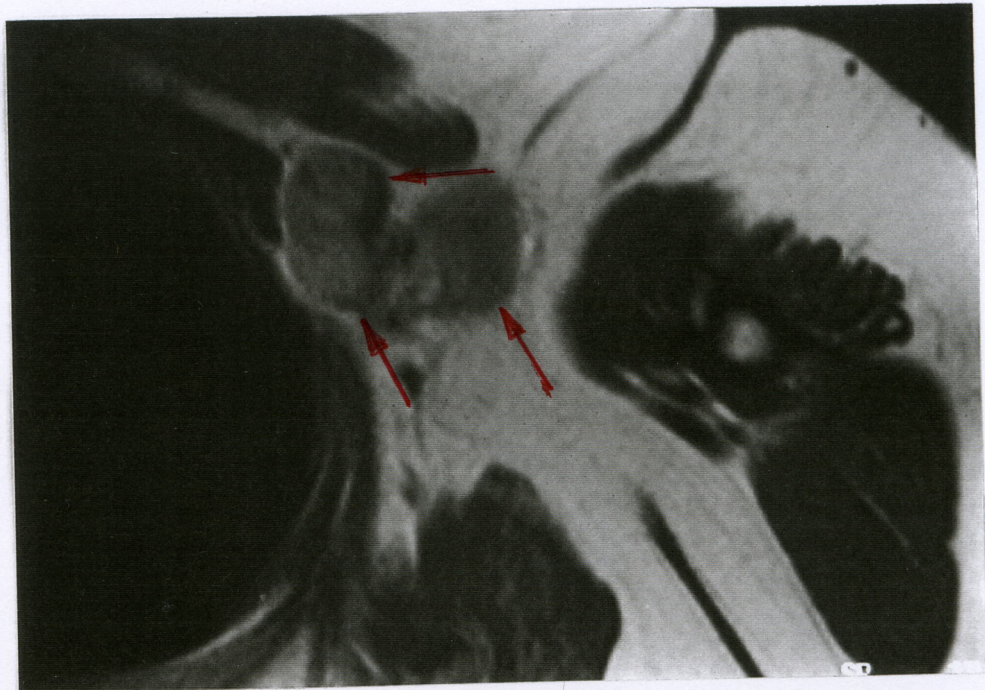


Bild 1d

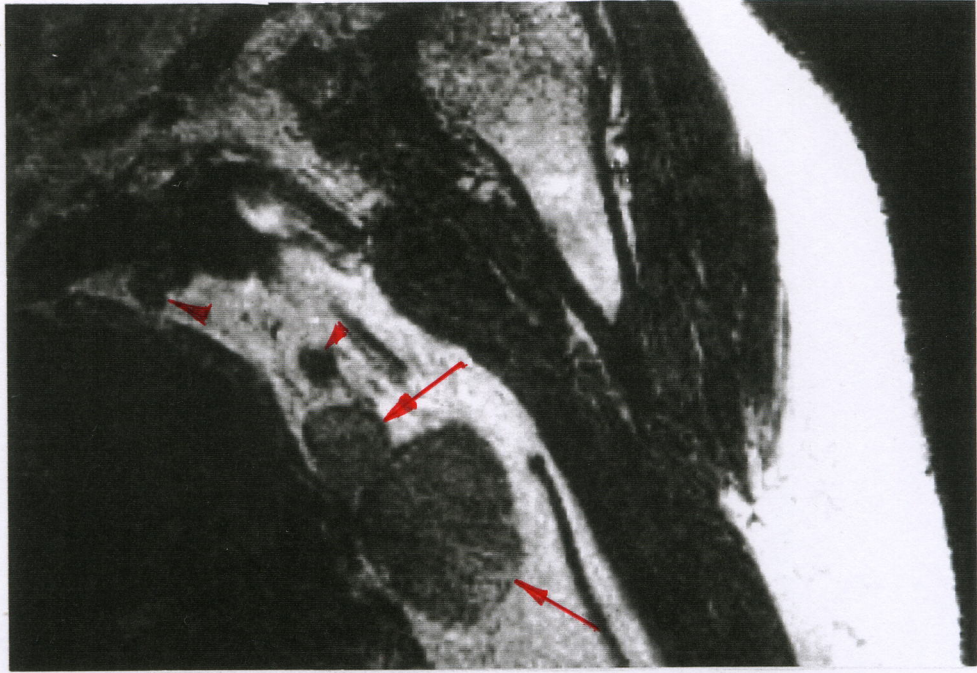


Bild 1e

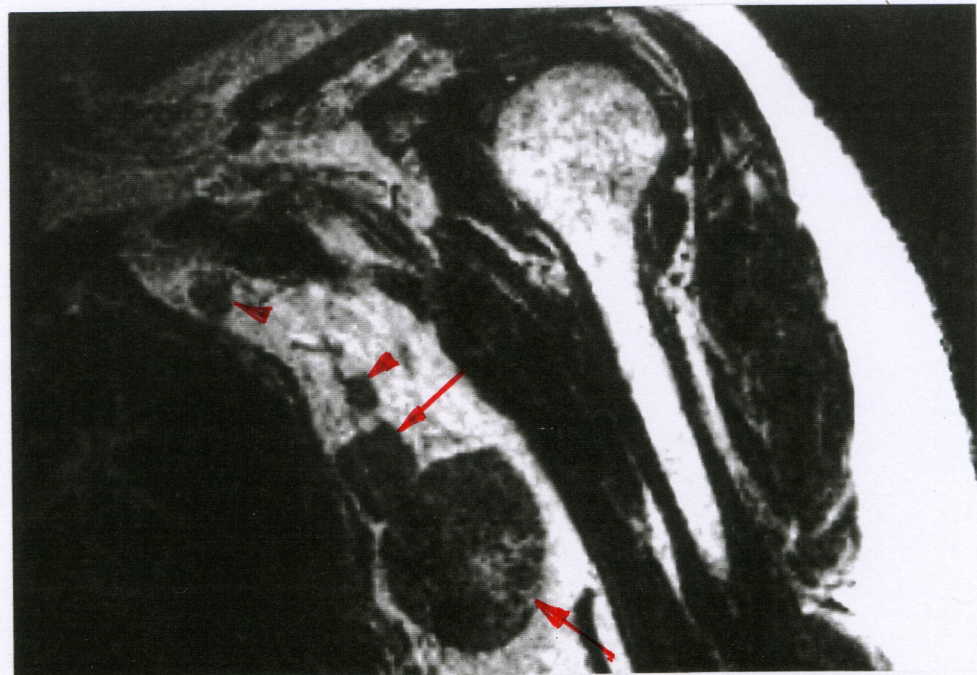


Bild 1f

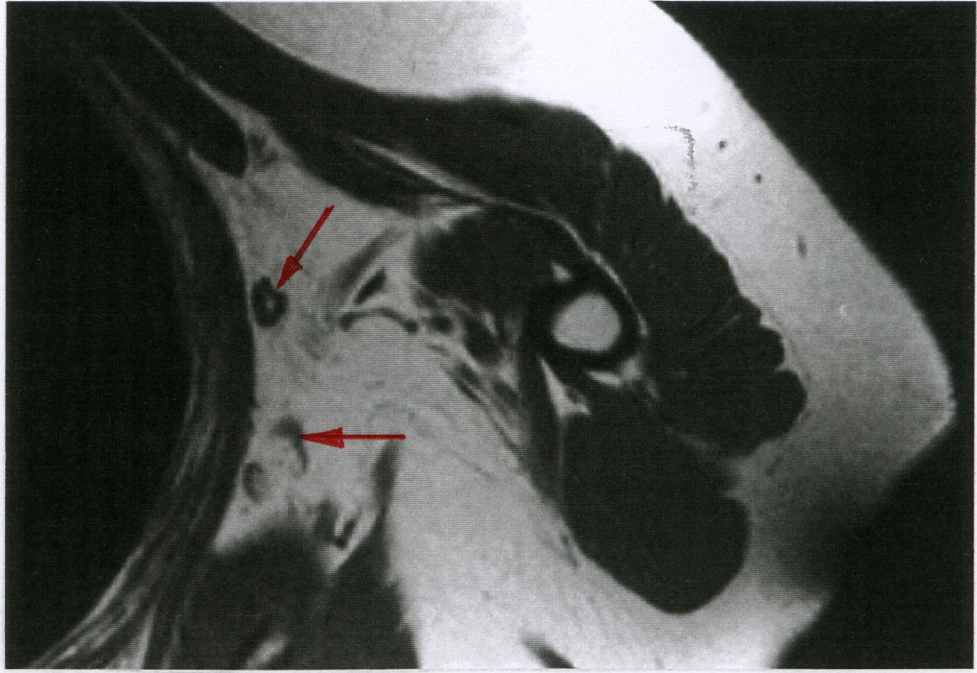


Bild 2a

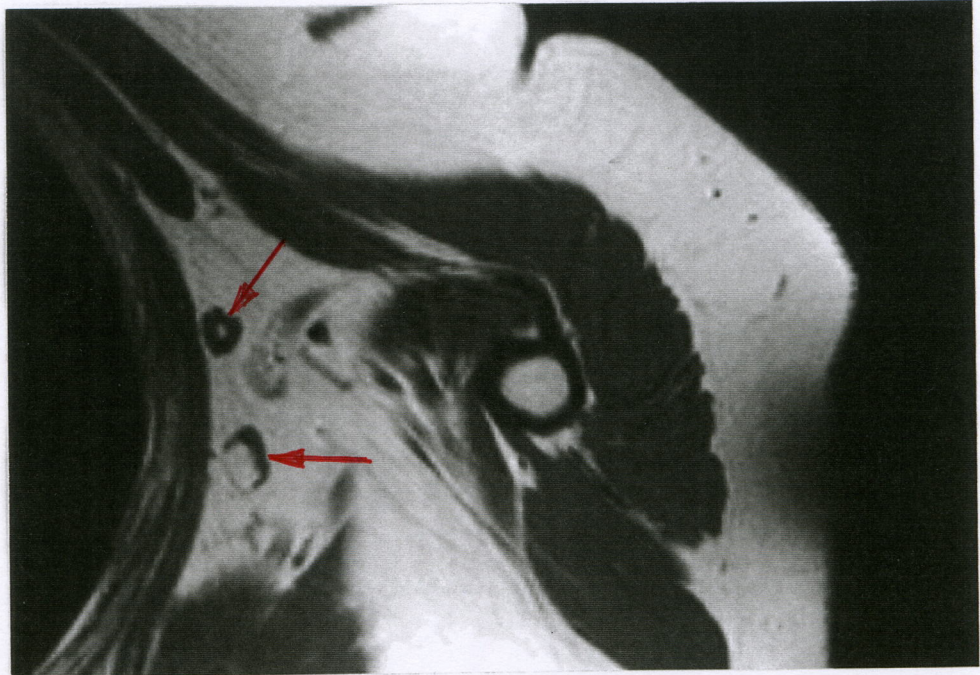


Bild 2b

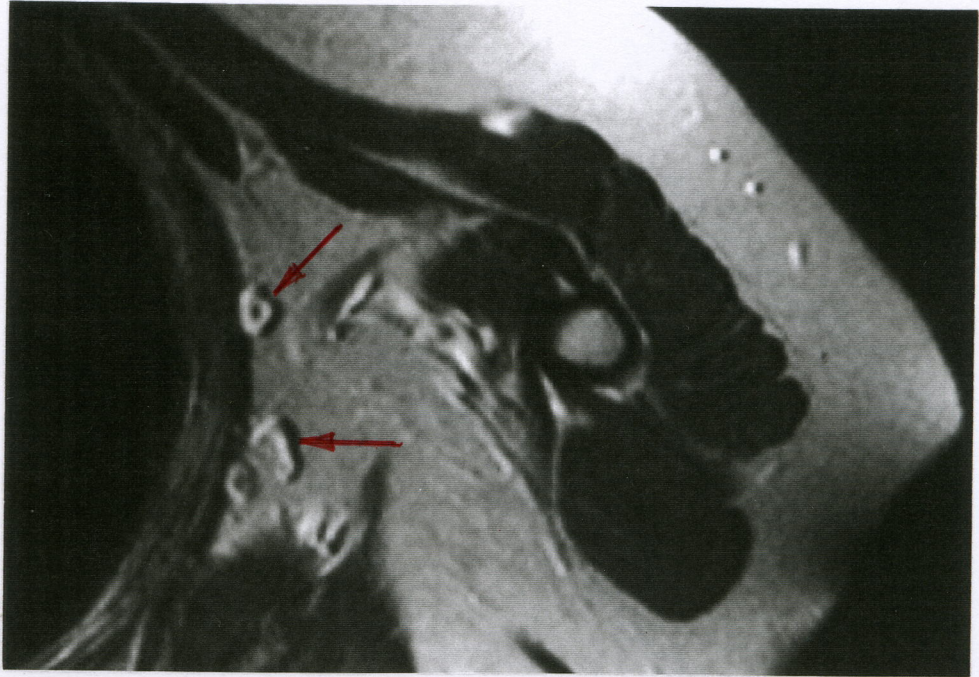


Bild 2c

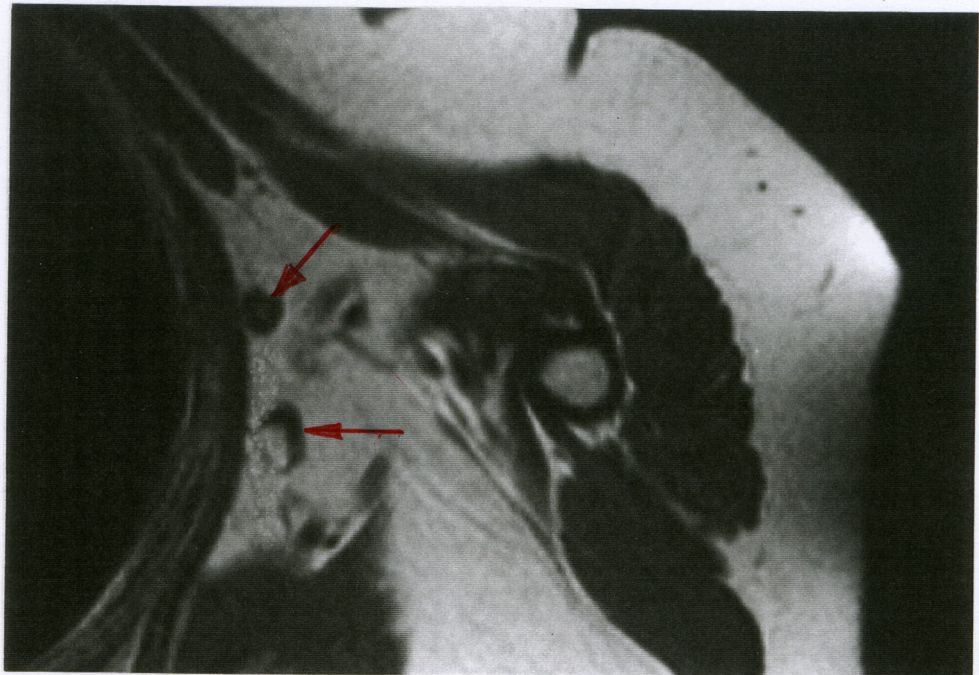


Bild 2d

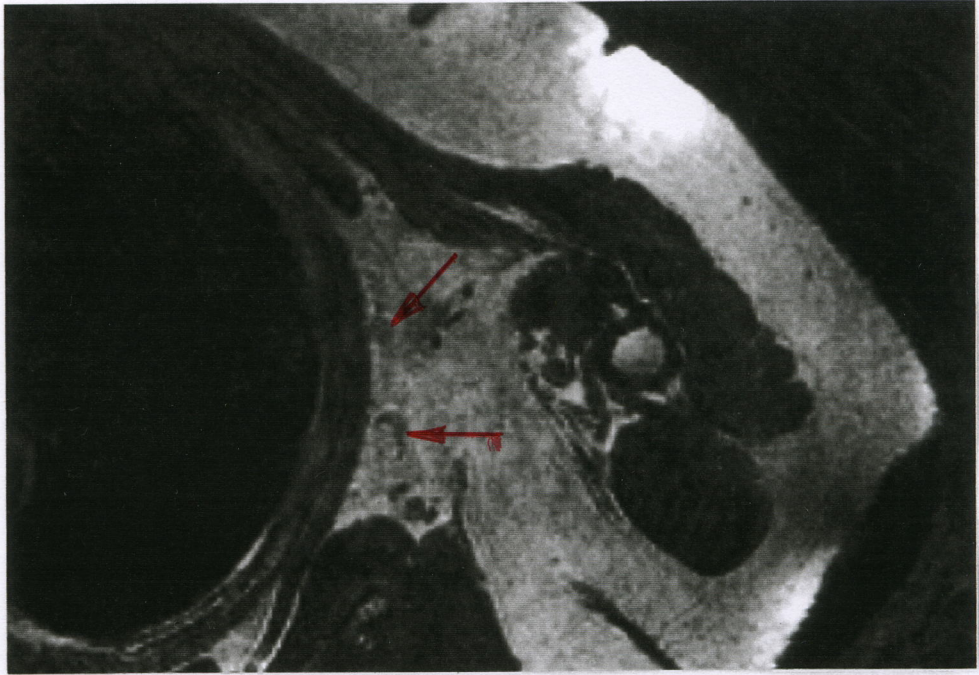


Bild 2e

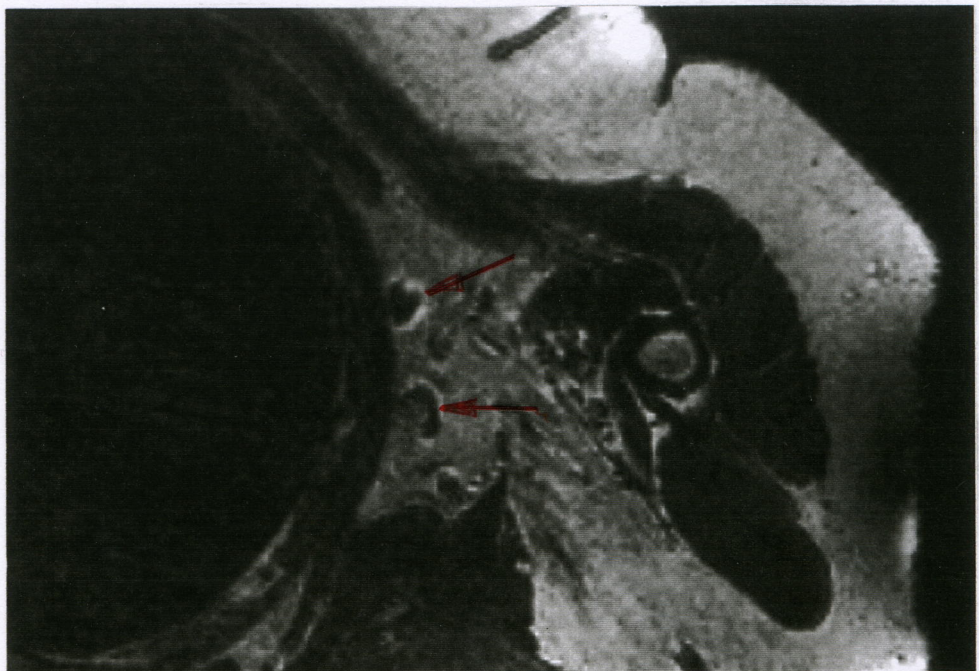


Bild 2f

8. Thesen

1. Der axilläre metastatische Lymphknotenbefall zählt zu den wichtigsten Prognosekriterien bei bekanntem Mammakarzinom.
2. Die axilläre Lymphknotendissektion weist eine erhebliche Morbidität auf.
3. Es wird eine Methode gesucht, mit deren Hilfe mit möglichst hoher Sicherheit alle Metastasen gefunden werden oder eine Methode, mit welcher ein Lymphknotenbefall mit sehr hoher Sicherheit vorhergesagt werden kann
4. Ziel der Arbeit ist es, den Wert des USPIO-haltigen Kontrastmittels SINEREM bei der Detektion von axillären Lymphknotenmetastasen bei Patientinnen mit bekanntem Mammakarzinom und die Möglichkeit der Vorhersage eines Lymphknotenbefalls anhand verschiedener Faktoren zu untersuchen.
5. USPIO-haltige Kontrastmittel sind spezifisch für das Retikulo-endotheliale System und bieten damit Informationen über die Lymphknotenfunktion
6. Das Kontrastmittel SINEREM führt selektiv zu einer Verkürzung der T2-Zeit, ohne die T1-Zeit nennenswert zu beeinflussen und damit zu einer Signalreduktion- bzw. auslöschung in T2-gewichteten Sequenzen.
7. Normale Lymphknoten nehmen das Kontrastmittel homogen auf und zeigen wegen der hiermit verbundenen T2-Verkürzung eine Signalabnahme. In metastatisch befallenen Lymphknoten findet keine oder nur eine geringe Anreicherung des Kontrastmittels statt. Dies führt dann im T2-gewichteten Bild zu fehlender Signalabnahme (Signalgleichheit) im Vergleich zur MRT vor Kontrastmittelgabe.
8. An der MLU Halle-Wittenberg wurden 11 Patientinnen mit suspektem Karzinom der Mamma untersucht, zusätzlich standen zur Auswertung die Daten von 9 Patientinnen der Universität in Aberdeen zur Verfügung.

9. Alle Patientinnen erhielten eine komplette MRT-Untersuchung der Axilla mit 3 Abbildungssequenzen (T1; T2; psif 3d) vor und nach Kontrastmittelgabe.
10. Voraussetzung für die Einbeziehung der Lymphknoten in die Auswertung war eine gute Bildqualität in allen 3 Sequenzen und eine genaue Korrelation mit dem histopathologischen Befund. Dies führte zur Auswertung von insgesamt 52 sicher histopathologisch korrelierten Lymphknoten.
11. In die Auswertung wurden jeweils die Lymphknotengröße, die Veränderung der Signalintensität nach Kontrastmittelgabe (visuell und quantitativ ermittelt) und die Einschätzung der Homogenität des Lymphknoten einbezogen.
12. Es wurde das statistische Verfahren der logistischen Regression angewandt, welches die Wahrscheinlichkeit des Eintreffens z.B. eines metastatischen Befalls eines Lymphknotens in Abhängigkeit von den interessierenden Parametern schätzt.
13. Die statistische Analyse erfolgte jeweils mit den Daten, welche nur vor , nur nach und vor und nach Kontrastmittelgabe ermittelt wurden.
14. In der Bewertung der axillären Lymphknoten bei bekanntem Mammakarzinom spielen die USPIO-Kontrastmittel vor allem in der visuellen und messtechnischen Einschätzung in der T2-SE Sequenz eine Rolle.
15. Die wichtigsten Parameter für die richtige Einordnung eines Lymphknotens sind die Lymphknotengröße und die visuell und messtechnisch bestimmte Signaländerung in der T2-Sequenz.
16. Im Vergleich erbrachten die Auswertungen mit den Daten nur nach Kontrastmittelgabe bzw. nur nativ deutlich schlechtere Ergebnisse als die kombinierte Untersuchung, so dass auf die aufwendige zweifache Untersuchung an zwei verschiedenen Tagen wohl nicht verzichtet werden kann.

Lebenslauf

Name: Constanze Joppich, geb. Stets

Anschrift: Goldammerweg 4
39128 Magdeburg

Geburtstag: 21. 12 1971

Geburtsort: Wippra

Familienstand: verheiratet

Kinder: 1 Tochter, geb. am 31.05.01

Ausbildung:

1978 – 1988	Polytechnische Oberschule “Otto Hillmer” in Hettstedt
1988 – 1990	Erweiterte Oberschule “Bernard Koenen” in Hettstedt
September 1991	Beginn des Medizinstudiums an der MLU Halle-Wittenberg
August 1994	Erstes Staatsexamen
September 1996	Zweites Staatsexamen
Oktober 1997	Drittes Staatsexamen

Praktika:

1990 – 1991	Praktisches Jahr im Kinderkrankenhaus in Wippra
Februar 1994	Famulatur ; Chirurgie im Krankenhaus Hettstedt
März 1994	Famulatur ; Innere Medizin im Krankenhaus Gerbstedt
Febr./März 1995	Praxisfamulatur ; Dr. Cudrig, Fachärztin f. Chirurgie in Hettstedt

	März 1995	Famulatur ; Urologie der MLU Halle – Wittenberg
	August 1995	Famulatur ; Pädiatrie des Krankenhauses in Haifa (Israel)
	Okt.`96-Jan.`97	Tätigkeit als Pflichtassistent ; Innere Medizin des Diakoniekrankenhauses Halle
	Febr.-Mai `97	Tätigkeit als Pflichtassistent ; Radiologie des Diakoniekrankenhauses Halle
	Juni-Sept. `97	Tätigkeit als Unterassistent ; Chirurgie des Spitals Grenchen (Schweiz)
Ärztliche Tätigkeit:	Jan.`98-März`98	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum ; Klinik für Diagnostische Radiologie des Krankenhauses Merseburg
	April`98-Juni`99	Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Klinik für Diagnostische Radiologie der MLU Halle – Wittenberg
	Juli`99-Dez.2000	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Klinik für Diagnostische Radiologie der MLU Halle - Wittenberg
	Jan.`01-April`01	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Klinik für Diagnostische Radiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
	Seit August`02	Tätigkeit als Assistenzärztin im Neurologischen Rehabilitationszentrum in Magdeburg

Weiterbildung: Grundkurs und Spezialkurs im Strahlenschutz

Sonographie – Grund – und Aufbaukurs ; Abdomen , Retroperitoneum , Thorax und Schilddrüse, DEGUM-Zertifikat pädiatrische Sonographie

Magdeburg , den 19. März 2003

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides Statt, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „MRT axillärer Lymphknoten mit USPIO-Kontrastmittel: Histopathologische Korrelation und Wertigkeit“ an der Klinik für Diagnostische Radiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, unter Leitung von Frau Professor Dr. med. S.H. Heywang-Köbrunner, ohne fremde Hilfe selbst durchgeführt und bei der Erstellung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die vorliegende Arbeit wurde unter dem Titel: „Axillary lymph node metastases: A statistical analysis of various parameters in MR imaging with USPIO“ von der Zeitschrift „Journal of Magnetic Resonance Imaging“ zur Veröffentlichung angenommen.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Magdeburg, den 11. 06.2002

C. Joppich

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. S.H. Heywang-Köbrunner für die gute fachliche Betreuung bei der Erstellung der Arbeit und für ihre ständige Bereitschaft, Schwierigkeiten gemeinsam zu diskutieren und einen Lösungsweg zu finden.

Herrn Prof. Dr. med. math. R.P. Spielmann, Direktor der Klinik für Diagnostische Radiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, danke ich für die Ermöglichung der Doktorarbeit.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Dr. C. Lautenschläger, Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für ihre gute fachliche Beratung zu Fragen der Statistik.

Außerdem Dank an alle Kollegen und MTRA`s, die mir bei dieser Arbeit geholfen haben.

Last but not least gebührt meinen Eltern Dank für ihre konsequente Unterstützung.