

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
(Direktor: Prof. Dr. med. R. P. Spielmann)

**Wert der MRT-gestützten Vakuumbiopsien und Markierungen  
der Brust unter Berücksichtigung der unterschiedlichen  
Indikationen und Beurteilungskriterien des Göttinger Scores  
(Auswertung der Biopsien der Jahre 2002 und 2003)**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med.

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Susanne Steer, geb. Gräber  
geboren am 25. Oktober 1973 in Halle (Saale)

Gutachter: Prof. Dr. R. P. Spielmann  
Prof. Dr. C. Thomssen  
Prof. Dr. Dr. S. D. Costa

06.04.2010

08.06.2010

## **Referat und bibliographische Beschreibung**

Durch den zunehmenden Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust bei der Diagnostik von Brusterkrankungen ist die Abklärung von Befunden erforderlich geworden, die ausschließlich magnetresonanztomographisch detektiert werden können. Für die Diagnose maligner und benigner Veränderungen der Brust stehen MRT-gestützte Biopsieverfahren zur Verfügung.

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der MRT-gestützten Vakuumbiopsien und offenen Biopsien der Brust nach MRT-gestützter Markierung, die von Januar 2002 bis Dezember 2003 in der Klinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) erfolgten, ausgewertet. Hierbei wurden unterschiedliche Indikationen und die Beurteilungskriterien des Göttinger Scores berücksichtigt. Insgesamt wurden 274 Befunde bei 177 Patientinnen mittels MRT-gestützter Lokalisation biopsiert und histologisch untersucht.

Die Indikationen zum MRT umfassten die präoperative Ausbreitungsdiagnostik bei histologisch gesichertem Karzinom, ein erhöhtes familiäres Risiko, die Primärtumorsuche bei positiven axillären Lymphknoten, den Rezidivausschluss oder Rezidivnachweis bei Patientinnen mit Mammakarzinomanamnese sowie unklare Befunde in der konventionellen Diagnostik.

Es zeigte sich eine Malignomrate von 19 %. Bei 11 Patientinnen wurde durch die zusätzliche MRT-Untersuchung der Brust die primär geplante Operationsmethode geändert. Die MRT-gestützten Biopsieverfahren sind eine sichere und akkurate Methode bei der Diagnose von Brusterkrankungen. Erfolgreiche Biopsien erfolgten in 97 % der Fälle, Komplikationen traten in 3 % der Biopsien auf.

Die Kriterien des Göttinger Scores Läsionsform, Läsionsbegrenzung und Kontrastmittelverteilung zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen malignen und benignen Läsionen.

Steer, Susanne: Wert der MRT-gestützten Vakuumbiopsien und Markierungen der Brust unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Indikationen und Beurteilungskriterien des Göttinger Scores (Auswertung der Biopsien der Jahre 2002 und 2003)  
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2010

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1 Einleitung</b>	1
<b>1.1 Bedeutung der Magnetresonanztomographie bei der Diagnose von Brusterkrankungen</b>	1
<b>1.2 Zielstellung</b>	2
<b>2 Theoretische Grundlagen</b>	4
<b>2.1 Physikalisches Prinzip der Magnetresonanztomographie</b>	4
<b>2.2 Magnetresonanztomographie der Brust (MR-Mammographie)</b>	6
<b>2.3 Mammaspule</b>	6
<b>2.4 Kontrastmittel</b>	6
<b>2.5 Histologie der Brusterkrankungen</b>	7
2.5.1 Normales Brustdrüsengewebe und benigne Erkrankungen	7
2.5.2 Läsionen mit unsicherem biologischen Potential (B3-Läsionen)	8
2.5.3 In-situ-Karzinome	9
2.5.4 Invasive Karzinome	10
<b>2.6 Erscheinungsbilder der unterschiedlichen Mammagewebe in der Kontrastmittel-MRT</b>	11
2.6.1 Normales Brustdrüsengewebe und benigne Erkrankungen	11
2.6.2 Läsionen mit unsicherem biologischen Potential (B3-Läsionen)	12
2.6.3 In-situ-Karzinome	13
2.6.4 Invasive Karzinome	13
<b>2.7 MRT-gestützte Vakuumbiopsie und Markierung</b>	14
<b>2.8 BI-RADS-Klassifikation</b>	15
<b>2.9 Göttinger Score</b>	16
<b>3 Patienten, Material und Methodik</b>	18
<b>3.1 Patientenkollektiv</b>	18
<b>3.2 Untersuchungsablauf (MRT)</b>	19
<b>3.3 Beurteilungskriterien der MRT</b>	20

<b>3.4</b>	<b>Berechnung der Kontrastmittelanreicherung</b>	20
3.4.1	Relative initiale Signalintensitätssteigerung	20
3.4.2	Postinitialer Verlauf der Signalintensität der Kontrastmittelanreicherung	21
<b>3.5</b>	<b>Beispiele für die Klassifikation nach dem Göttinger Score</b>	22
3.5.1	Fallbeispiel für Göttinger Score 3	22
3.5.2	Fallbeispiel für Göttinger Score 4	23
3.5.3	Fallbeispiel für Göttinger Score 5	24
3.5.4	Fallbeispiel für Göttinger Score 6	25
3.5.5	Fallbeispiel für Göttinger Score 7	26
<b>3.6</b>	<b>Ablauf der MRT-gestützten Vakuumstanzbiopsie</b>	27
<b>3.7</b>	<b>Ablauf der MRT-gestützten Markierung</b>	28
<b>3.8</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	29
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	31
<b>4.1</b>	<b>Patientinnen</b>	31
4.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	31
4.1.2	Altersverteilung	32
<b>4.2</b>	<b>Indikationen zum MRT und histologische Befunde</b>	33
4.2.1	Präoperative Ausbreitungsdiagnostik	34
4.2.2	Primärtumorsuche	37
4.2.3	Nach brusterhaltender Therapie	37
4.2.4	Nach Ablatio mammae mit oder ohne Brustwiederaufbau	39
4.2.5	Mammographischer Befund in nur 1 Ebene	40
4.2.6	Probleme in der konventionellen Diagnostik (Mammographie, Sonographie und Klinik)	41
4.2.7	Erhöhtes familiäres Risiko	43
4.2.8	Histologie der untersuchten Läsionen, Gesamtübersicht	44
<b>4.3</b>	<b>Größe der bioptierten Befunde</b>	45
<b>4.4</b>	<b>MR-tomographische Beurteilung</b>	47
4.4.1	Konfiguration der kontrastmittelanreichernden Läsionen	47
4.4.2	Auswertung der Göttinger Score – Einzelkriterien	47
4.4.3	Auswertung des Gesamt-Göttinger Scores	51

4.4.4	Auswertung der BI-RADS-Kategorien	52
<b>4.5</b>	<b>Ergebnisse der MRT-gestützten Vakuumbiopsien und Markierungen</b>	<b>53</b>
4.5.1	Positiver Vorhersagewert (ppv) der MRT-gestützten Vakuumbiopsien und Markierungen	53
4.5.2	Praktikabilität der MRT-gestützten Vakuumbiopsien und Markierungen	53
4.5.3	Verlauf und Nachbeobachtung der malignen Fälle	55
4.5.4	Verlauf und Nachbeobachtung der benignen Fälle	55
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>57</b>
<b>5.1</b>	<b>Indikationen zur Durchführung der Mamma-MRT</b>	<b>57</b>
<b>5.2</b>	<b>Beurteilungskriterien der Mamma-MRT (Göttinger Score)</b>	<b>60</b>
<b>5.3</b>	<b>Praktikabilität der MRT-gestützten Interventionen</b>	<b>62</b>
<b>5.4</b>	<b>Bedeutung der Magnetresonanztomographie als zusätzliches diagnostisches Mittel in der Mammadiagnostik</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>Thesen</b>	<b>78</b>

## Abkürzungen

%	Prozent
Abb.	Abbildung
ADH	atypische duktale Hyperplasie
ALH	atypische lobuläre Hyperplasie
BRCA	breast cancer gene
BET	brusterhaltende Therapie
BI-RADS <sup>TM</sup>	breast imaging-reporting and data system
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CLIS	Carcinoma lobulare in situ = lobuläres Carcinoma in situ
cm	Zentimeter
DCIS	duktales Carcinoma in situ
d.h.	das heißt
et al.	et alii: und andere
FEA	flache epitheliale Atypie
FLASH	fast low angle shot
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethyltriaminopentaazetat
ggf.	gegebenenfalls
i.d.R.	in der Regel
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ = Carcinoma lobulare in situ
LIN	lobuläre intraepitheliale Neoplasie
mm	Millimeter
mmol/l	Millimol pro Liter
MRT	Magnetresonanztomographie, -tomogramm
MRM	Magnetresonanztomographie der Mamma
N	Anzahl
npv	negativer Vorhersagewert

Pat.	Patient
ppv	positiver Vorhersagewert
sec.	Sekunden
SI	Signalintensität
T1	Spin-Gitter-Relaxationszeit
T2	Spin-Spin-Relaxationszeit
Tab.	Tabelle
US	Ultraschall
VB	Vakuumbiopsie
z.T.	zum Teil

# **1 Einleitung**

## **1.1 Bedeutung der Magnetresonanztomographie bei der Diagnose von Brustkrankungen**

Das Mammakarzinom ist in den entwickelten Ländern das häufigste Karzinom der Frau. In der Bundesrepublik Deutschland erkranken pro Jahr etwa 57.000 Frauen an Brustkrebs. Die Brustkrebsinzidenz in Deutschland stieg seit 1980 stetig an, während die Mortalität seit Mitte der 1990er Jahre leicht sinkt. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten für Brustkrebspatientinnen betragen derzeit über alle Stadien betrachtet ca. 81 %. Aufgrund der Zunahme der Lebenserwartung ist abzuschätzen, dass jede 9. Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom erkrankt [1, 2].

Die Überlebenswahrscheinlichkeit hängt entscheidend vom Stadium der Erkrankung bei der Diagnosestellung ab. Daher ist die Früherkennung des Mammakarzinoms, die zu einer Senkung der Brustkrebsmortalität führt, für die Prognose von großer Bedeutung [3]. Neben der klinischen Untersuchung der Brust, bei der Karzinome ab einer Größe von 0,5 cm entdeckt werden können [4, 5], ist die Mammographie die allgemein als wirksam anerkannte Untersuchungsmethode für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien [3, 6]. Als ergänzende Diagnostik, insbesondere bei mammographisch dichtem Drüsengewebe und bei Tastbefunden bei jungen Frauen, wird die Mammasonographie mit Hochfrequenzsonden eingesetzt [7, 8, 9].

Die Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust ist ein weiteres anerkanntes Untersuchungsverfahren mit einer hohen Sensitivität von 88 - 98 % beim Nachweis von invasiven Karzinomen bei einer Spezifität von 30 - 70 % [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Sie wird eingesetzt zum lokalen Staging bei histologisch nachgewiesenem Karzinom in der mammographisch dichten Brust vor brusterhaltender Therapie [13, 16, 17]. Der Nachweis einer Multizentrität, eines kontralateralen Karzinoms oder eines größeren Tumolvolumens sind bei 4 - 34 % der Patientinnen zu erwarten [18, 19, 20, 21, 22, 23]. Wichtige Zusatzinformationen kann die Kontrastmittel-MRT zum Nachweis oder Ausschluss von Karzinomherden bei Vernarbungen nach brusterhaltender Therapie oder Wiederaufbauplastik liefern [24, 25]. Weitere Indikationen sind die Primärtumorsuche z.B. bei tumorbehafteten axillären Lymphknoten [26, 27, 28] und das Monitoring nach neoadjuvanter Chemotherapie [29].



Außerdem ist die Mamma-MRT neben der Mammographie, Sonographie und der klinischen Untersuchung eine anerkannte zusätzliche diagnostische Methode bei Frauen mit einem hohen Mammakarzinomrisiko [14, 30, 31, 32, 33].

Während bei den konventionellen Methoden wie Mammographie und Sonographie die Morphologie der Läsionen beurteilt wird, können bei der Kontrastmittel-MRT die Morphologie und die Vaskularisation des Parenchyms untersucht werden [34]. Bei malignen Veränderungen kommt es aufgrund der Neoangiogenese der Karzinome zu einer Hypervaskularisation [35], die sich in einer deutlichen Kontrastmittelanreicherung zeigen kann. Auch bei benignen Befunden, wie Fibroadenomen, Papillomen, Lymphknoten, proliferativen Mastopathien und Entzündungen kann eine starke Kontrastmittelanreicherung auftreten [36]. Zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen wurden zahlreiche Untersuchungsprotokolle und Bewertungsalgorithmen entwickelt. Der Göttinger Score umfasst die morphologischen Kriterien Form und Begrenzung der Läsion, die Kontrastmittelverteilung sowie die initiale Signalintensitätssteigerung und den Verlauf der Kontrastmittelanreicherung [11, 13, 37].

Kontrastmittelanreichernde Läsionen, die nur MR-tomographisch detektiert werden und kein sonographisches oder mammographisches Korrelat haben, können mittels MRT-gestützter Vakuumstanzbiopsie (VB) oder operativ nach MRT-gestützter Markierung histologisch abgeklärt werden [38, 39, 40]. Die Vakuumstanzbiopsie ist eine sichere und akkurate Alternative zur offenen Biopsie und in 96 - 99 % erfolgreich [41, 42, 43, 44, 45, 46]. Zur präoperativen Lokalisierung histologisch bereits gesicherter Karzinome ist die MRT-gestützte Markierung ein geeignetes Verfahren [47, 48].

## **1.2 Zielstellung**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der MRT-gestützten Vakuumbiopsien und Markierungen der Brust ausgewertet, die von Januar 2002 bis Dezember 2003 in der Klinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) erfolgten. Hierbei wurden unterschiedliche Indikationen und die Beurteilungskriterien des Göttinger Scores berücksichtigt.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

1. Welche Indikationen führten zur Durchführung einer MRT-gestützten Vakuumbiopsie bzw. Markierung der Brust, welche histologischen Ergebnisse wurden erzielt?
2. Lassen sich die untersuchten Beurteilungskriterien des Göttinger Scores zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Befunden anwenden?
3. Wie sicher sind die MRT-gestützten Interventionstechniken in der Mammadiagnostik?
4. Welche Bedeutung hat die Magnetresonanztomographie als zusätzliches diagnostisches Mittel in der Mammadiagnostik?

## **2 Theoretische Grundlagen**

### **2.1 Physikalisches Prinzip der Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie liefert anatomiegerechte Schnittbilder des menschlichen Körpers mit einem hohen Gewebekontrast.

Das Signal zur Bildgebung wird von Wasserstoffprotonen im menschlichen Körper generiert. Das Wasserstoffproton hat die Ladung  $1+$  und dreht sich in einer Frequenz abhängig vom anliegenden magnetischen Feld und seiner besonderen physikalischen Charakteristik, bekannt als gyromagnetisches Moment. Diese sich bewegende Ladung induziert wiederum ein magnetisches Feld senkrecht zur Drehachse, sodass das Proton wie ein kleiner Stabmagnet anzusehen ist.

Außerhalb des Einflusses einer Magnetisierung sind die magnetischen Eigenschaften (das magnetische Moment) einer Person gleich null aufgrund der sich diffus im Raum orientierenden Ladungen der Wasserstoffprotonen. Werden diese dem Feld eines starken Magneten ausgesetzt, so richten sich die „Spins“ im menschlichen Körper entlang des angelegten Magnetfeldes aus, das heißt es entsteht in der Summe ein Magnetvektor in Richtung des externen Magnetfeldes (Longitudinalmagnetisierung).

Die Rotationsfrequenz der Wasserstoffprotonen ist proportional zu ihrem spezifischen gyromagnetischen Moment und der Höhe des angelegten Magnetfeldes (so genannte Larmour-Gleichung) und beträgt für Wasserstoff bei 1,5 Tesla 64 Megahertz.

Zur Generation eines Magnetresonanzsignals wird eine Radiowelle in Form eines Hochfrequenzimpulses, äquivalent zur Larmourfrequenz, in das Proton innerhalb des Magneten eingestrahlt. Dabei ist die Larmour (Resonanz-) Frequenz abhängig von der Stärke des Magnetfeldes und vom gyromagnetischen Moment des interessierenden Moleküls, in der Magnetresonanztomographie also des Wasserstoffkerns.

Die eingestrahlte Energie bedingt eine Auslenkung der Wasserstoffkerne aus ihrem Gleichgewicht. Wird der Hochfrequenzimpuls abgeschaltet, emittieren die Protonen Energie gleicher Frequenz, die als Magnetresonanzsignal durch so genannte Empfangsspulen innerhalb des Magneten empfangen und zur Bildgebung genutzt wird.

Der Gewebekontrast ist abhängig

1. von der Dichte der Protonen (Wasserstoffkerne) innerhalb des Gewebes,
2. vom Grad der Ausrichtung der Protonen verschiedener Gewebe innerhalb des magnetischen Feldes (auch T1-Relaxation, longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxation genannt) und
3. von der Rate des Signalabfalles oder der Dephasierung (auch T2-Relaxation, transversale oder Spin-Spin-Relaxation genannt).

Die biophysikalischen Eigenschaften verschiedener Gewebsarten bedingen den höheren Weichteilkontrast der MRT im Vergleich zur Computertomographie.

Die wichtigsten Komponenten eines Magnetresonanztomographen sind:

1. ein Hochfeldmagnet mit einer Stärke zwischen 0,3 bis 1,5 Tesla,
2. Resonanzfrequenzspulen innerhalb der Magneten, die einen gleichmäßigen Resonanzfrequenzpuls senden und empfangen können und gleichzeitig raumabhängige Magnetfelder (so genannte Gradienten) erzeugen, um die Orientierung innerhalb der anatomischen Strukturen zu ermöglichen,
3. ein Rechner zur Steuerung des Systems und zur Verarbeitung des Resonanzfrequenzsignals in anatomische Schnittbilder.

Um ein Magnetresonanzbild zu erzeugen, wird der Patient mit dem zu untersuchenden Körperteil auf eine Liege in das Zentrum des Magneten platziert.

Es werden Programme von Resonanzfrequenzpulsen, so genannte Sequenzen gewählt, die gemäß der gewünschten Kontraste Protonen-, T1- oder T2-gewichtete Aufnahmen ermöglichen, die mittels Rechner unter Nutzung spezieller Algorithmen auf dem Monitor sichtbar gemacht werden können.

Die Dokumentation erfolgt auf Röntgenfilmen oder anderen Medien, zum Beispiel digitalen Wechselspeichern zum schnellen Zugriff auf Patientendaten.

Nicht alle Patienten können mittels Magnetresonanztomographie untersucht werden: Herzschrittmacher und metallene Fremdkörper stellen absolute Kontraindikationen dar [49].

## **2.2 Magnetresonanztomographie der Brust (MR-Mammographie)**

Die Grundlage der dynamischen MR-Mammographie bei der Diagnostik des Mammakarzinoms ist ein pathologisches Enhancement nach i.v.-Kontrastmittelgabe, das durch Tumorangiogenese und erhöhte Gefäßpermeabilität maligner Läsionen hervorgerufen wird. Neben einer T2-gewichteten Sequenz ohne oder mit Fettsaturierung sind schnelle T1-gewichtete Gradientenechosequenzen in 2D- oder 3D-Technik erforderlich, die nativ und repetitiv nach i.v.-Kontrastmittelapplikation angefertigt werden. Dabei müssen eine große Ortsauflösung erreicht werden, um auch kleine Läsionen erkennen zu können, und eine große zeitliche Auflösung, um die Kontrastmitteldynamik einer Läsion im zeitlichen Verlauf analysieren zu können [50].

## **2.3 Mammaspule**

Für die Kernspinuntersuchung der Mamma wird eine eigene Oberflächenspule verwendet. Mit Hilfe der Mamma-Doppelspule ist die routinemäßige Messung beider Mammae in einem einzigen Untersuchungsgang mit einem guten Signal-Rausch-Verhältnis möglich. Die Brustspule ist eine Empfangsspule, das heißt, der Anregungsimpuls wird von der Körperspule ausgesandt, das Resonanzsignal wird von der Mammaspule empfangen. Der Empfang ist innerhalb sowie am Rand der Spule ortsabhängig, deshalb ändert sich die Signalintensität eines Gewebes ortsabhängig. Dies ist bei der Auswertung der Signalintensitäten zu berücksichtigen [51].

## **2.4 Kontrastmittel**

Die Einführung des Kontrastmittels Gadolinium-Diethyltriaminopentaacetat (Gd-DTPA) Mitte der 1980er Jahre führte zu einem Fortschritt in der Diagnostik von Brusterkrankungen [52]. Das Kontrastmittel beeinflusst die Relaxationszeiten der Protonen ( $T_1/T_2$ ), es enthält ungepaarte Elektronen, die sich zu einem Nettoelektronenspin addieren und als Paramagnetismus bezeichnet werden. Das magnetische Moment dieser ungepaarten Elektronen führt zu einem starken magnetischen Wechselfeld in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Protonen und stimuliert ihre Relaxation. Es kommt zu einem Anstieg der Signalintensität in T1-gewichteten Bildern [53].

Dynamische Untersuchungen werden durch wiederholte Messungen der gleichen Schichten in kurzen Zeitabständen vor und nach Kontrastmittelinjektion möglich [54]. Die Konzentration des Kontrastmittels in der Läsion hängt von seiner Dosierung (bezogen auf das Körpergewicht), von der Vaskularisation des Gewebes, der Gefäßpermeabilität und der Größe des interstitiellen Raumes im Gewebe ab. Durch die Tumorangioneogenese sind maligne Tumoren stärker durchblutet als normales Parenchym, dies bewirkt eine stärkere Kontrastmittelanreicherung in malignen Tumoren [34, 37, 55, 56]. Die Dosierung von Gd-DTPA sollte zwischen 0,1 und 0,2 mmol/kg Körpergewicht liegen [57, 58].

## **2.5 Histologie der Brusterkrankungen**

### 2.5.1 Normales Brustdrüsengewebe und benigne Erkrankungen

Die normale Brustdrüse ist aus Drüsengewebe, kollagenem Bindegewebe oder Stützgewebe und lockerem Mesenchym aufgebaut. Der Drüsenkörper ist in Fettgewebe eingelagert, wird von Blut- und Lymphgefäßen durchzogen und findet durch die Cooper-Ligamente bindegewebigen Halt im subcutanen Fettgewebe. Diese Ligamente inserieren an der präpektoralen Faszie und in der Haut. Individuelle Schwankungen treten abhängig vom Alter und hormonellen Status auf.

Als Mastopathien bezeichnet man Strukturveränderungen im Vergleich zum normalen Aufbau. Pathogenetisch liegen der Mastopathie hormonale Inbalancen und Interaktionen mehrerer Wirkstoffe (Östrogene, Progesteron, Prolaktin, Thyroxin, Insulin) zugrunde. Dadurch werden verschiedene Mechanismen ausgelöst: 1. eine hormonell induzierte Sekretion mit Sekretretention und die Entwicklung von Gangektasien und Zysten, 2. eine Proliferation des duktales und des lobulären Epithels mit Ausbildung verschiedener Muster und Grade epithelialer Hyperplasien im Sinne einer Adenose, Epitheliose oder atypischer Hyperplasien.

Fibroadenome sind durch Proliferation des lobulären Bindegewebes gekennzeichnet. Sie können eine Sklerosierung in unterschiedlicher Ausprägung aufweisen. Meist sind die Fibroadenome knollig oder gelappt, besitzen eine Pseudokapsel mit glatter Oberfläche und werden von bindegewebigen Septen durchzogen [59].

Intramammäre Lymphknoten liegen im Drüsenkörper der Brust, zwischen dem Drüsen- oder Stützgewebe der Mamma. Histologisch unterscheiden sich intramammäre Lymphknoten nicht von anderen Lymphknoten. Sie können jedoch bei maligner Grunderkrankung metastatisch befallen sein.

Narben und Fettgewebsnekrosen sind charakteristische Spätfolgen einer Operation oder eines Traumas. Nach Resorption eines Hämatoms oder Seroms kommt es zum Auftreten von Schaumzellen sowie von leukozytären, rundzelligen und histiozytären Infiltraten. Es entwickelt sich vom Rand nach zentral wachsend ein fibroblastenreiches Granulationsgewebe, das zunächst stark durchblutet ist und sich später in eine schlecht durchblutete, dicht gepackte Narbenfibrose umwandelt. Die Fettgewebsnekrose ist eine Gewebsnekrose, die infolge einer traumatischen Zellmembranverletzung entsteht. Der fettige Inhalt kann zu größeren Tropfen konfluieren, die charakteristischerweise zu Verkalkungen neigen.

Die Mastitis puerperalis kommt in Schwangerschaft und Stillzeit vor und entsteht durch eine Infektion über das Milchgangsystem und die Lymphspalten bei der Laktation, vor allem bei Milchretention. Die akute nonpuerperale Mastitis kann durch eine Infektion von aufgestauten subareolären Gängen oder durch Infektion bei bestehender Sekretion und Duktectasie entstehen. Bei der chronischen abakteriellen Mastitis handelt es sich um eine chronische granulomatöse Mastitis. Sie ist Folge einer durch eine Duktectasie entstehenden Sekretretention, die zur Druckatrophie des Epithels und zum Sekretaustritt ins periduktale Bindegewebe führt. Es kommt zur Galaktophoritis bis hin zur vollständigen Gangobliteration. Fibrose und Retraktion von Drüsengewebe können auftreten [59].

#### 2.5.2 Läsionen mit unsicherem biologischen Potential (B3-Läsionen)

Die atypische duktale Hyperplasie (ADH) stellt eine umschriebene duktale Neoplasie vom „Non-high-grade-Typ“ (Kerndurchmesser kleiner als 3 Erythrozytendurchmesser) mit Begrenzung auf die terminale duktulolobuläre Einheit (TDLE) dar [60, 61]. Sie wird auch als atypische Epithelproliferation vom dukталen Typ bezeichnet [62].

Beim Nachweis einer dukталen Atypie in einem Gang steigt das Risiko, dass ein Teil des Epithels nahe dieses Befundes in ein In-situ- oder sogar invasives Karzinom

transformiert ist. Deshalb muß ein Herd mit bioptisch gesicherter ADH nachreseziert werden [63].

Atypische lobuläre Hyperplasien (ALH) entsprechen einem inkompletten lobulären Carcinoma in situ, die Läppchenfläche ist hier jedoch nicht wesentlich vergrößert. Die atypische lobuläre Hyperplasie wird als lobuläre intraepitheliale Neoplasie I (LIN I) bezeichnet. Sie ist eine Indikatorläsion und kann mit einem In-situ-Karzinom oder invasiven Karzinom einhergehen [62].

Papillome sind seltene, gutartige, fibroepitheliale Tumoren der Brust. Sie werden meist als relativ kleine Tumoren durch eine wässrige oder blutige Sekretion symptomatisch. Je nach Vorkommen und Lokalisation gehen sie mit einem unterschiedlich erhöhten Karzinomrisiko einher. Deshalb und wegen der mit der Bildgebung schwierigen Differenzierung zwischen Papillom, papillärem Karzinom oder anderen rundlich wachsenden Tumoren ist die Exzision von Papillomen aus diagnostischen und therapeutischen Gründen anzustreben [64, 65, 66].

### 2.5.3 In-situ-Karzinome

Das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) ist eine solide, die duktulo-lobulären Einheiten ausfüllende Neoplasie von kleinen isomorphen Zellen, die häufig extralobuläre Gangsegmente sowie Gruppen von Lobuli im Sinne eines multifokalen oder multizentrischen Wachstums einbeziehen. Das LCIS wird als lobuläre intraepitheliale Neoplasie II (LIN II) bezeichnet, die Maximalvariante des lobulären Carcinoma in situ als LIN III [62]. Es entwickelt sich langsam, ausgedehnt und kann über viele Jahre unverändert persistieren. Das kumulative Risiko für die Ausbildung eines invasiven Karzinoms beträgt innerhalb von 15 Jahren nach Diagnose ipsilateral 5 - 23 %, kontralateral 9 - 20 % [59].

Das duktales Carcinoma in situ (DCIS) umfasst eine heterogene Gruppe von Karzinomen. Bei diesen Tumoren kommen maligne Zellen ausschließlich innerhalb des Milchgangsystems, also intraduktal vor, ohne Zerstörung der Basalmembran. Sie breiten sich kontinuierlich oder diskontinuierlich im Gangsystem wie auch in den Drüsenläppchen aus, wodurch sich die häufigen multifokalen und multizentrischen Manifestationen erklären. Histomorphologisch werden 5 Typen unterschieden: Komedo-DCIS, solides DCIS, kribriiformes DCIS, mikropapilläres DCIS und papilläres DCIS. Das Komedo-DCIS ist gekennzeichnet durch eine dominierende solide intraduktale Tumorkomponente mit Ausbildung zentraler Nekrosen, die typisch



verkalken und über 50 % des Querschnitts eines Gangs einnehmen. Aufgrund einer gesteigerten Proliferationsrate der Tumorzellen mit einem hohen Kerngrading unter Ausbildung pleomorpher hyperchromatischer Zellkerne hat das Komedo-DCIS ein erhöhtes malignes Potential. Je größer die DCIS-Herde sind, desto häufiger finden sich Mikroinvasionsherde und axilläre Lymphknotenmetastasen (in 1 – 3 % der Fälle).

Die soliden, kribriformen, mikropapillären und papillären DCIS werden als non-Komedo-DCIS zusammengefasst [59, 61].

#### 2.5.4 Invasive Karzinome

Das invasiv duktales Karzinom ist die häufigste Karzinomart des Brustdrüsengewebes. Es ist durch morphologisch unterschiedliche Tumorzellen gekennzeichnet, die in drüsigen Formationen, in Nestern oder Strängen oder entlang der bestehenden Gangstrukturen wachsen können, wo sie an einzelnen oder mehreren Stellen die Basalmembran durchbrechen. Die Wachstumsformen variieren erheblich. Am häufigsten fällt das invasiv duktales Karzinom durch ein sternförmiges und knotiges Wachstum auf, histologisch zeigen diese Tumoren eine starke Fibrosierung. Etwa 30 - 40 % der invasiv duktales Karzinome enthalten Mikroverkalkungen. Diese finden sich entlang der Gangsysteme oder als grobschollige Nekroseverkalkungen in zentralen Nekrosen von größeren zerfallenden Tumoren. Der histologische Malignitätsgrad hat einen wichtigen Einfluss auf die Prognose [67].

Das invasiv lobuläre Karzinom zeigt eine diffuse Wachstumsform und tritt besonders häufig multifokal oder bilateral auf. Die Zellen des invasiv lobulären Mammakarzinoms sind klein, rund und uniform und wachsen oft diffus, einzeln oder klettenförmig in das Stroma ein (Gänsemarschform). Das invasiv lobuläre Karzinom bildet keinen Mikrokalk.

Zu den Sonderformen zählen das medulläre, das muzinöse, das papilläre und das tubuläre Karzinom. Das tubuläre Karzinom ist charakterisiert durch seine hoch differenzierten, drüsenartig angeordneten Tubuli. Es entsteht häufig im Bereich radiärer Narben und hat eine günstige Prognose.

Der Morbus Paget und das inflammatorische Mammakarzinom zählen zu Erscheinungsbildern des Mammakarzinoms, die durch ihre Besonderheiten klinisch auffallen. Beim Morbus Paget treten Tumorzellen in der Epidermis von Mamille und Areola auf, dies führt zu einer Entzündungsreaktion mit Rötung, Nässen und Ulzeration.

Das inflammatorische Mammakarzinom kann von jedem wenig differenzierten Mammakarzinom ausgehen. Häufig finden sich Tumoremboli in den Lymphgefäßen der Haut, die für des klinische Bild (Ödem, Rötung, Erwärmung) verantwortlich sind [59].

## **2.6 Erscheinungsbilder der unterschiedlichen Mammagewebe in der Kontrastmittel-MRT**

### 2.6.1 Normales Brustdrüsengewebe und benigne Erkrankungen

Mit den für Kontrastmittel-MRT vorwiegend verwendeten T1-gewichteten Gradientenechosequenzen stellen sich die drüsigen und duktalem Elemente sowie das fibröse Bindegewebe (mit Cooper-Ligamenten) der Brust signalarm dar, während sich das Fettgewebe mäßig signalintensiv abbildet. Nach i.v.-Injektion von Gd-DTPA reichert das Drüsen-, Fett- und Bindegewebe normalerweise nicht oder wenig an, d.h. die beschriebenen Strukturen stellen sich im Postkontrastmittelbild identisch zu den entsprechenden Präkontrastmittelbildern dar.

Bei jungen Patientinnen mit aktivem Drüsengewebe oder bei postmenopausalen Patientinnen unter Hormonmedikation zeigt sich gelegentlich eine milchige oder fleckförmige Kontrastmittelanreicherung. Da sie die Beurteilung beeinträchtigt oder zu falsch positiven Befunden führen kann, sollte die Kontrastmittel-MRT, wenn möglich, zwischen dem 7. und 17. Zyklustag bzw. 4 - 6 Wochen nach Absetzen der Hormontherapie durchgeführt werden [59, 68, 69].

Mastopathisches Gewebe ist im Gegensatz zu Fettgewebe MR-tomographisch signalarm. Viele (70 - 75 %) nicht-proliferierende Mastopathien reichern nach KM-Gabe nicht oder unwesentlich an. Zu den anreichernden Mastopathien gehören die proliferativen Mastopathien, Adenosen und ausgeprägt hyperplastischen Veränderungen. Mastopathisch bedingte Anreicherungen sind oft zyklusabhängig und wechselnd.

Das Fehlen einer KM-Anreicherung bzw. diffuse Anreicherungen bei Vorhandensein eines palpablen oder mammographischen Befundes sprechen sehr wahrscheinlich für einen benignen Befund [70].

Typische morphologische Kriterien benigner Befunde sind eine runde, ovale oder lobuläre Form, eine glatte Begrenzung der Läsion, eine homogene, langsame und anhaltende Kontrastmittelanreicherung sowie das Fehlen eines Ringenhancements [71].

Signalarme Septierungen in glatt begrenzten oder makrolobulierten und homogen anreichernden Herden sind ein sehr sicheres Merkmal für Gutartigkeit [59].

Bei Fibroadenomen zeigen sich häufig glatt begrenzte ovale oder lobulierte Herde mit Septierungen niedrigerer Signalintensität. Fibrosierte Fibroadenome reichern Gd-DTPA nicht oder nur unwesentlich an. Das wasser- oder zellreiche junge Fibroadenom hingegen reichert Gd-DTPA deutlich an [72].

Axilläre Lymphknoten können bei der Mamma-MRT meist mitabgebildet werden. Ein Hinweis auf metastatischen Befall ergibt sich bei einer Größe > 10 mm, unregelmäßiger Kontur sowie höherer Signalintensität im Vergleich zu Weichteilstrukturen [73, 74, 75].

Narbengranulome zeigen stadienabhängig ein unterschiedliches Bild. Im frühen und entzündlich-granulierenden Stadium (innerhalb der ersten 12 Monate nach Therapie) findet man eine starke und frühzeitige Kontrastmittelaufnahme meist ohne, selten mit frühem Wash-out-Phänomen. Mit zunehmender Fibrosierung (nach 12 bis 18 Monaten nach Radiatio) zeigt sich eine mäßige bis verzögerte Kontrastmittelanreicherung, bei kompletter Fibrosierung keine Kontrastmittelanreicherung.

Entzündliche Veränderungen reichern je nach Aktivität Kontrastmittel an. Im akuten Stadium reichern sie mäßig bis stark an, z.T. rasch mit oder ohne frühzeitigen Wash-out-Phänomen, z.T. auch verzögert. Im subakuten bis chronischen Stadium reichern sie meist verzögert bis mäßig an. Im chronischen Stadium mit geringer Aktivität reichern sie gering bis unwesentlich an [59].

#### 2.6.2 Läsionen mit unsicherem biologischen Potential (B3-Läsionen)

Läsionen mit unsicherem biologischen Potential stellen sich MR-tomographisch als umschriebene Läsionen dar, oder es tritt eine diffuse Anreicherung auf ohne umschriebenen Herdbefund [76]. Da sie mit einem duktalem Carcinoma in situ einhergehen können, sind auch duktale Anreicherungen möglich [77].

Sklerosierte Papillome reichern kein oder nur wenig Kontrastmittel an, nicht sklerosierte Papillome fallen durch ihre Anreicherung sehr sensitiv auf. Bei Papillomen, die mit einer Mamillensekretion einhergehen, finden sich MR-tomographisch erweiterte, flüssigkeitsgefüllte Milchgänge, die eine hohe Signalintensität aufweisen [78].

### 2.6.3 In-situ-Karzinome

In-situ-Karzinome zeigen häufig ein duktales oder segmentales Enhancement [79, 80]. Ein rascher initialer Signalintensitätsanstieg sowie ein Plateau- oder Washout-Phänomen sind in 80 - 90 % der In-situ-Karzinom-Fälle beschrieben [80, 81]. In 10 - 20 % der niedriggradig differenzierten DCIS-Fälle zeigt sich keine Anreicherung, diese sind für die MRT okkult. Andererseits können mit der MRT DCIS-Fälle erkannt werden, die mit den übrigen diagnostischen Methoden okkult sind [82]. In einer Beobachtungsstudie mit 7319 Frauen fanden Kuhl und Mitarbeiter 167 Läsionen mit DCIS, von denen 92 % mittels MR-Mammographie entdeckt wurden. Nur 56 % der DCIS-Befunde wurden mittels Röntgen-Mammographie detektiert. Von den schlecht differenzierten DCIS-Fällen konnten 100 % mittels MRT identifiziert werden. Dies beruht auf einer Kontrastmittelanreicherung in den Milchgängen aufgrund erhöhter Permeabilität der Basalmembran [82, 83, 84].

In den wenigen bisher untersuchten Fällen mit lobulären Carcinoma in situ (LCIS) zeigte sich eine meist mäßige, diffuse, aber gelegentlich auch eine fokale Anreicherung, ähnlich den Anreicherungen bei Mastopathie [59].

### 2.6.4 Invasive Karzinome

Aufgrund der vermehrten Vaskularisierung maligner Tumoren kommt es zur verstärkten Kontrastmittelanreicherung im Vergleich zum umgebenden Gewebe [85]. Die Kontrastmittelanreicherung ist meist im Randbereich der Läsionen am höchsten. Hier ist die Gefäßdichte am höchsten, während im Zentrum eine geringere Anreicherung nachweisbar ist, die einem zentralen Nekroseareal entspricht [86]. Eine unregelmäßige Begrenzung, eine irreguläre Form, das Vorhandensein von Spikulae und eines Ringenhancements, ein schneller initialer Signalintensitätsanstieg sowie das Wash-out-Phänomen sind typische Malignitätskriterien [70, 87]. Auch ein duktales Enhancement und ein inhomogenes Enhancement treten häufig bei Karzinomen auf [70, 71]. Je größer die Läsion MR-tomographisch erscheint, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Läsion maligne ist [88]. Uni- und perifokale Ödeme sind häufig bei malignen Läsionen nachweisbar [89]. Weitere Malignitätszeichen sind das „blooming sign“ und das „hook sign“ [89]. Das „blooming sign“ beschreibt eine schnelle KM-Anreicherung des Herdes mit scharf begrenzten Rändern, die nach einiger Zeit unscharf wird. Das „hook sign“ ist eine hakenförmige KM-Anreicherung, die als dendritischer Ausläufer von der Läsion bis zur Thoraxwand zieht. Eine verdickte Haut zeigt sich häufiger in

malignen Fällen [89]. Bei invasiv lobulären Karzinomen ist der MR-tomographische Nachweis von Zweitherden beschrieben, der sich in einer Änderung des klinischen Managements auswirkt [90].

## **2.7 MRT-gestützte Vakuumbiopsie und Markierung**

Nachdem in zahlreichen Untersuchungen die MR-tomographische Darstellung der unterschiedlichen Brustgewebe gelungen war, wurde nun die Lokalisation dieser Befunde für eine gezielte Stanzbiopsie bzw. präoperative Markierung notwendig [91].

Mammographisch gestützte, stereotaktische Vakuumbiopsien (VB) sind bereits gut etabliert [92, 93].

Die MR-gestützte Biopsie erfolgt bei Befunden, die ausschließlich in der MR-Mammographie identifizierbar sind und kein mammographisches oder sonographisches Korrelat aufweisen. Die Besonderheit bei MR-gestützten Biopsien ist die Verwendung kompatibler Materialien und die Anwendung an geschlossenen MR-Geräten.

Für die Biopsie ist eine spezielle Biopsievorrichtung notwendig, um eine genaue Positionierung der Biopsienadel in Relation zum Befund zu gewährleisten. Die Zielvorrichtung besteht aus Lochplatten, Gittern oder Netzen, in die MRT-sichtbare Materialien eingearbeitet sind. Zur Vermeidung einer Gewebeverschiebung während des Punktionsvorganges wird eine mäßige Kompression der Brust angewendet.

1997 wurde die MR-gestützte Vakuumstanzbiopsie eingeführt, die große Vorteile hinsichtlich des gewonnenen Gewebavolumens und der Diagnosesicherheit bietet [42, 94]. In einer großen europäischen Multizenterstudie mit über 500 suspekten Befunden konnte mit der MR-gestützten Vakuumbiopsie eine hohe Trefferquote von 96 % bei kleinen Herdbefunden unter 1 cm erreicht werden [12, 38]. Ähnlich gute Ergebnisse (97 % erfolgreiche Stanzbiopsien) wurden auch in der Studie von Liberman beschrieben [39].

Durch eine unmittelbar postinterventionelle Bildgebung lässt sich die repräsentative Gewebeentnahme aufgrund des Nachweises einer Größenreduktion des biopierten Herdbefundes direkt demonstrieren [95].

Bei malignen Befunden, Läsionen mit unsicherem biologischen Potential (B3-Läsionen) und bei fehlendem Nachweis einer Korrelation zwischen Bildgebung und Histologie ist eine offene Nachresektion erforderlich.

Zur Lokalisierung der Biopsiehöhle ist im Falle eines Hämatoms die sonographische Markierung möglich, bei kleinen Befunden kann ein kleiner Clip über die liegende VB-Nadel eingebracht werden. Eine Nachresektion kann in diesem Fall nach mammographisch gestützter Markierung erfolgen [95].

Die präoperative MR-gestützte Drahtmarkierung von klinisch und mammographisch okkulten Läsionen ist eine sichere und akkurate Methode [48]. Es können primär detektierte Läsionen oder Herd- bzw. Restbefunde nach MR-gestützter Vakuumbiopsie markiert werden [47].

## 2.8 BI-RADS- Klassifikation

Die amerikanische Gesellschaft der Radiologen empfiehlt, die mammographische Befundbeschreibung unter Benutzung standardisierter Begriffe durchzuführen (Breast Imaging Reporting and Database System BI-RADS®). Die Diagnosekategorien wurden primär für Röntgen-Mammographien entwickelt und sind jetzt analog auch für Sonographie und Kernspintomographie (MRT) anzuwenden [96].

Die Bewertungskategorien (BI-RADS 0 bis 6) sollen eine Entscheidungshilfe zum weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehen sein (*Tab. 1*).

*Tab. 1: Übersicht BI-RADS-Kategorien und Karzinomrisiko*

Kategorie	BI-RADS - Beurteilung	Vorgehen	Karzinomrisiko (%)
0	inkomplette nichtinvasive Diagnostik	geeignete weitere bildgebende Diagnostik	keine Angabe
1	normal	Routine-Beobachtung	0
2	gutartig	Routine-Beobachtung	0
3	wahrscheinlich gutartig	kurzfristige Kontrolle, i.d.R. nach 6 Monaten	< 2
4	suspekt	Biopsie	2-95
5	hochgradig karzinomverdächtig	Biospie	> 95
6	histologisch gesichertes Karzinom	definitive Therapie	100

## 2.9 Göttinger Score

Die Beurteilungskriterien in der Magnetresonanztomographie der Brust umfassen die Konfiguration und die Kontrastmittelkinetik einer Läsion.

Das von der Göttinger Arbeitsgruppe unter Leitung von Fischer entwickelte Bewertungssystem beruht auf der Abschätzung der Dignität einer Läsion mit Hilfe eines Scores aus den morphologischen Kriterien Läsionsform, Begrenzung, Anreicherungsmuster und den dynamischen Kriterien initialer prozentualer Signalintensitätsanstieg in den ersten 3 Minuten nach Kontrastmittelgabe (initiales Maximum) und postinitialer Kurvenverlauf bis zur letzten dynamischen Serie nach Kontrastmittelgabe. Je nach Stärke des Hinweises auf Malignität wird jedem Kriterium ein Punktwert zwischen 0 und 2 zugeordnet und die Summe der Punkte als Scorewert dahingehend interpretiert, dass Werte  $< 3$  auf einen benignen und Werte  $> 3$  auf einen malignen Befund hindeuten (Tab. 2). Läsionen mit Score 3 gelten als unklar bzw. indifferent hinsichtlich Malignität [11, 13, 50, 97].

Tab. 2: Kriterien des Göttinger Scores

Kriterium	Merkmalsausprägung	Punktwert
Form	rund, oval, polygonal, linear	0
	dendritisch, sternförmig, spikuliert	1
Begrenzung	scharf	0
	unscharf	1
KM-Anreicherung bzw. Homogenität	homogen, septiert	0
	inhomogen	1
	randständig	2
initialer Signalanstieg	$< 50 \%$	0
	$50 - 100 \%$	1
	$> 100 \%$	2
postinitialer Signalverlauf	kontinuierlich steigend	0
	plateauförmig	1
	Auswascheffekt (Wash-out-Phänomen)	2

Der so ermittelte Punktwert erlaubt eine eindeutige Zuordnung des Befundes zu den bekannten BI-RADS-Kategorien 0-6 (MRM-BI-RADS) (Tab. 3).

Tab. 3: Gesamtbeurteilung Göttinger Score

BI-RADS-Kategorie	Göttinger Score	Bewertung	Vorgehen
1	0 – 1 Punkt	sicher benigne	keine Konsequenz
2	2 Punkte	wahrscheinlich benigne	ggf. Kontrolle
3	3 Punkte	unklar	Zusatzinformationen notwendig
4	4 – 5 Punkte	wahrscheinlich maligne	histologische Abklärung
5	6 – 8 Punkte	sicher maligne	histologische Abklärung



## **3 Patienten, Material und Methodik**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv erhoben.

Anhand der Analyse des Radiologie-Information-Systems der Klinik für Radiologie wurden die Patientinnen herausgesucht, die im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.12.2003 in der Klinik für Diagnostische Radiologie eine MRT-gestützte Vakuumbiopsie der Brust oder eine MRT-gestützte Markierung vor geplanter Operation erhalten hatten.

Aus den ausgefüllten Fragebögen sowie den stationären Krankenakten der Klinik für Gynäkologie wurden Angaben zur Anamnese, insbesondere Familienanamnese und Anamnese hinsichtlich vorangegangener Brusterkrankungen entnommen sowie Informationen über die Indikation zur Durchführung der Magnetresonanztomographie der Brust, Befunde der klinischen Untersuchung, der Mammographie, der Sonographie, der Histologie und ggf. sich anschließende Operationen.

Alle untersuchten Patienten waren weiblich.

Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der MRT-gestützten Intervention zwischen 28 und 80 Jahre alt (Median 53 Jahre).

Die Indikationen zur Magnetresonanztomographie der Brust waren

1. die präoperative Ausdehnungsdiagnostik bei histologisch gesichertem Karzinom,
2. die Primärtumorsuche bei tumorbehafteten axillären Lymphknoten,
3. der Rezidivnachweis bzw. Rezidivausschluss bei Patientinnen mit Mammakarzinom nach brusterhaltender Therapie,
4. der Rezidivnachweis bzw. Rezidivausschluss bei Patientinnen mit Mammakarzinom nach Ablatio mammae mit oder ohne Wiederaufbau der Brust,
5. der mammographische Befund in nur 1 Ebene,
6. Probleme in der konventionellen Diagnostik, die Mammographie, Sonographie und Klinik umfassten und
7. ein erhöhtes familiäres Risiko (Verwandte 1. Grades waren an einem Mammakarzinom erkrankt).

### 3.2 Untersuchungsablauf (MRT)

Die MRT-Untersuchungen erfolgten mit einem 1,0 Tesla Magnetom der Firma Siemens. Alle Patientinnen wurden in Bauchlage mit einer Mammaspule (Doppelspule) der Firma Siemens untersucht (*Abb. 1*).



*Abb. 1: Magnetom Impact 1,0 Tesla (Siemens)*

Nach Aufklärung der Patientin wurde eine intravenöse Verweilkanüle in eine periphere Armvene gelegt und mit 10 ml einer 0,9 %-igen Kochsalzlösung gespült.

Für die Brustuntersuchung wurden eine T2-gewichtete Transversalsequenz sowie eine T1-gewichtete 3D-Gradientenechosequenz (FLASH = fast low angle shot) (koronar) verwendet.

Nach Anfertigung einer Nativserie ohne Kontrastmittel wurden 0,2 mmol/kg KG Gd-DTPA (Magnevist, Schering) i.v. standardisiert innerhalb von 10 Sekunden injiziert und mit 20 ml Kochsalzlösung nachgespült. Kontrastmittelserien wurden nach 88 sec. (KM-1-Serie), nach 176 sec. (KM-2-Serie), nach 264 sec. (KM-3-Serie) und nach 352 sec. (KM-4-Serie) angefertigt.

Folgende Messparameter wurden gewählt: Repetitionszeit: 14 Millisekunden, Echozeit: 7 Millisekunden, Flipwinkel: 25°, field of view: 160 mal 320, Rechteckmatrix: 96 mal

256, die eine Auflösung von 1,6 mal 1,4 Millimeter erlaubt. Die Schichtdicke betrug bei 64 Schichten pro Messung 2,5 Millimeter.

Anschließend wurden Subtraktionsaufnahmen angefertigt (alle Schichtbilder der ersten und vierten KM-Serie minus die entsprechenden Nativschichtbilder).

### **3.3 Beurteilungskriterien der MRT**

Die MRT-Aufnahmen wurden von 2 Untersuchern beurteilt. Die folgenden morphologischen und dynamischen Beurteilungskriterien der MRT wurden verwendet: die Form der Kontrastmittelanreicherung (rund, oval, linear, dendritisch), die Begrenzung (glatt begrenzt, unscharf begrenzt), eine homogene oder inhomogene Kontrastmittelanreicherung sowie das Vorliegen oder Nichtvorliegen eines Ringenhancements.

Für alle Areale mit suspekter Anreicherung wurden quantitative Messungen der Signalintensität vor und in der 1., 2., 3. und 4. Messung nach Kontrastmittelgabe erstellt. Dazu wurde eine „Region of interest“ (ROI) in den Anteil der Läsion gesetzt, der am schnellsten und stärksten Kontrastmittel aufnahm. Diese dynamische Messung wurde dokumentiert und in einer Signalintensitätskurve aufgetragen. Das Kurvenprofil zeigt die Signalintensität in Abhängigkeit von der Zeit.

Beurteilt wurden die relative initiale Signalintensitätssteigerung in den ersten 3 Minuten nach Kontrastmittelgabe und der postinitiale Signalintensitätsverlauf nach Erreichen des Maximums der Kontrastmittelanreicherung.

### **3.4 Berechnung der Kontrastmittelanreicherung**

Da die gemessene Signalintensität eines Gewebes von dessen Lokalisation in der Spule und der Spulenabstimmung abhängt, wird die relative Signalintensitätszunahme bezogen auf die Nativmessung berechnet.

#### **3.4.1 Relative initiale Signalintensitätssteigerung**

Die relative initiale Signalintensitätssteigerung beschreibt die Signalzunahme in den ersten 3 Minuten, d.h. in den ersten 2 Messungen nach Kontrastmittelgabe, bezogen auf die Nativmessung.

$$\text{Relative SI}_{\text{Initial}} = (\text{SI}_{\text{KM Max KM1.KM2}} - \text{SI}_{\text{KM 0}}) : \text{SI}_{\text{KM 0}} \times 100 (\%)$$

Relative SI<sub>Initial</sub> : Relative initiale Signalintensitätssteigerung

SI<sub>KM Max KM1.KM2</sub> : Maximum der Signalintensität der Kontrastmittelanreicherung der  
1. und 2. Messung nach Kontrastmittelgabe

SI<sub>KM 0</sub> : Signalintensität der Kontrastmittelanreicherung vor der  
Kontrastmittelgabe

Bei der initialen Signalintensitätssteigerung wurde unterschieden zwischen

- a) initialer Anstieg < 50 %
- b) initialer Anstieg 50 – 100 %
- c) initialer Anstieg > 100 %.

#### 3.4.2 Postinitialer Verlauf der Signalintensität der Kontrastmittelanreicherung

Die postinitiale Kontrastmittelanreicherung beschreibt den Verlauf der Signalintensitätskurve nach Erreichen des Maximalwertes der ersten drei Minuten nach Kontrastmittelgabe.

$$\text{SI}_{\text{Postinitial}} = (\text{SI}_{\text{KM 4}} - \text{SI}_{\text{Max KM1.KM2}}) : \text{SI}_{\text{Max KM1.KM2}} \times 100 (\%)$$

SI<sub>Postinitial</sub> : Postinitiale Signalintensität

SI<sub>KM 4</sub> : Signalintensität der Kontrastmittelanreicherung in der 4. Messung  
nach Kontrastmittelgabe

SI<sub>Max KM1.KM2</sub> : Maximum der Signalintensität der Kontrastmittelanreicherung der  
1. und 2. Messung nach Kontrastmittelgabe

Bei der postinitialen Anreicherung wurde unterschieden zwischen

- a) weiterer Anstieg = mehr als + 10 %
- b) Plateau = zwischen + 10 % und – 10 %
- c) Wash-out = weniger als – 10 %.

### 3.5 Beispiele für die Klassifikation nach dem Göttinger Score

#### 3.5.1 Fallbeispiel für Göttinger Score 3

Bei der 47-jährigen Patientin fiel in der Mammographie eine zunehmend retraktive Komponente im Narbenbereich der rechten Mamma bei Zustand nach BET wegen Mammakarzinoms vor 5 Jahren auf. Die MRT-Untersuchung zeigte einen runden (0 Punkte), glatt begrenzten Herd (0 Punkte) mit homogener Kontrastmittelanreicherung (0 Punkte), starker initialer Kontrastmittelaufnahme (2 Punkte) und plateauförmigem postinitialen Verlauf der SI-Zeit-Kurve (1 Punkt) (Abb. 2).

Die MRT-gestützte Vakuumstanzbiopsie ergab ein mäßig differenziertes invasiv duktales Mammakarzinom (entsprechend einem intramammären Rezidiv).

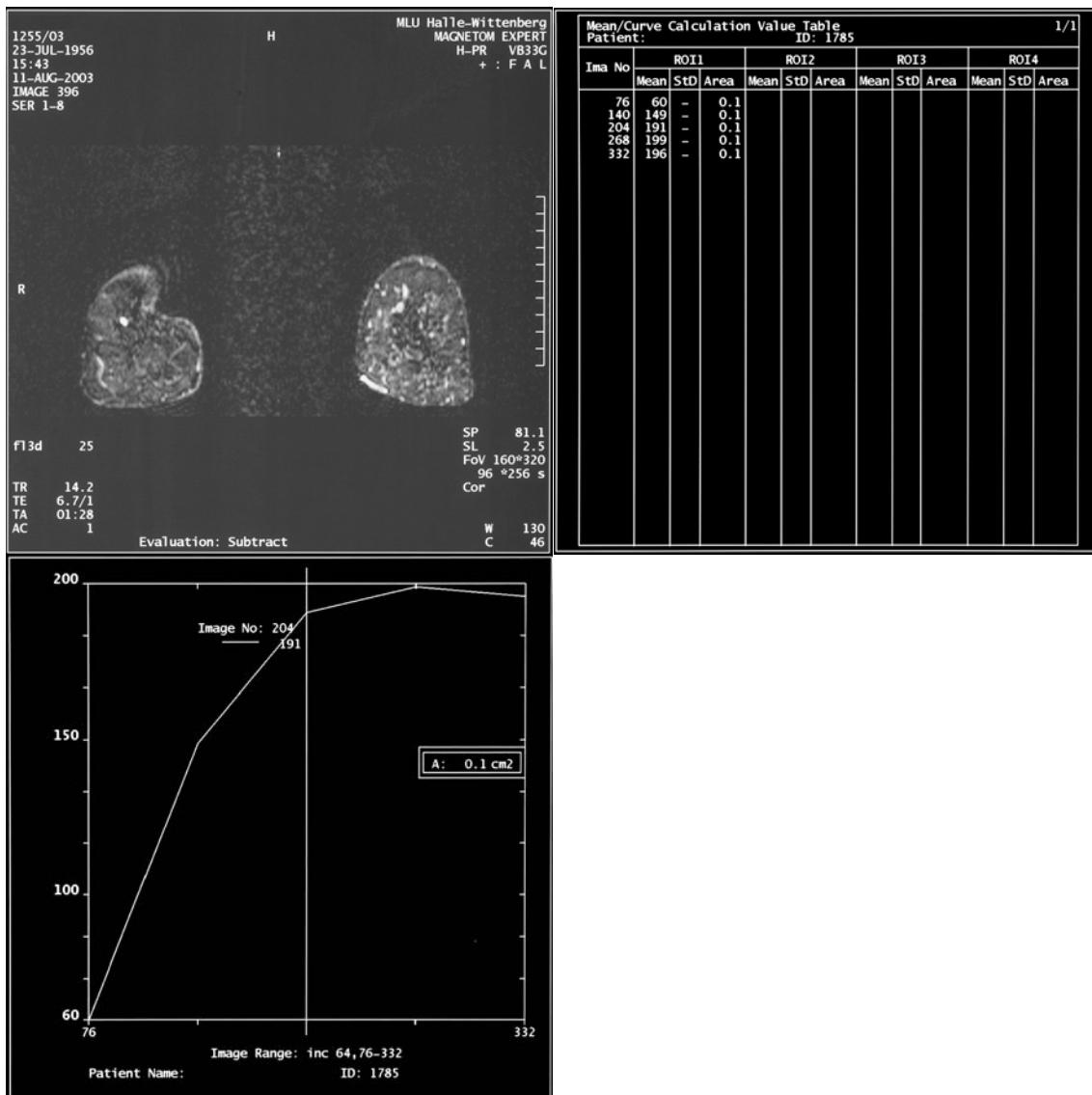


Abb. 2: Fallbeispiel für Göttinger Score 3 (Subtraktionsbild, SI-Werte, SI-Zeit-Kurve)

### 3.5.2 Fallbeispiel für Göttinger Score 4

Die 56-jährige Patientin wurde aufgrund unklarer Mammographiebefunde zur MRM überwiesen. Rechtsseitig fiel ein runder (0 Punkte), glatt begrenzter Herd (0 Punkte) mit Ringenhancement auf (2 Punkte), der einen initialen SI-Anstieg von 50 % (1 Punkt) und einen plateauförmigem postinitialen Verlauf der SI-Zeit-Kurve (1 Punkt) aufwies (Abb. 3).

Die MRT-gestützte Vakuumstanzbiopsie ergab eine Mastitis.

Zusätzlich wurden zwei Herdbefunde der Gegenseite stanzbiopsisch abgeklärt (hier nicht abgebildet), die histologisch eine Mastopathie ergaben.

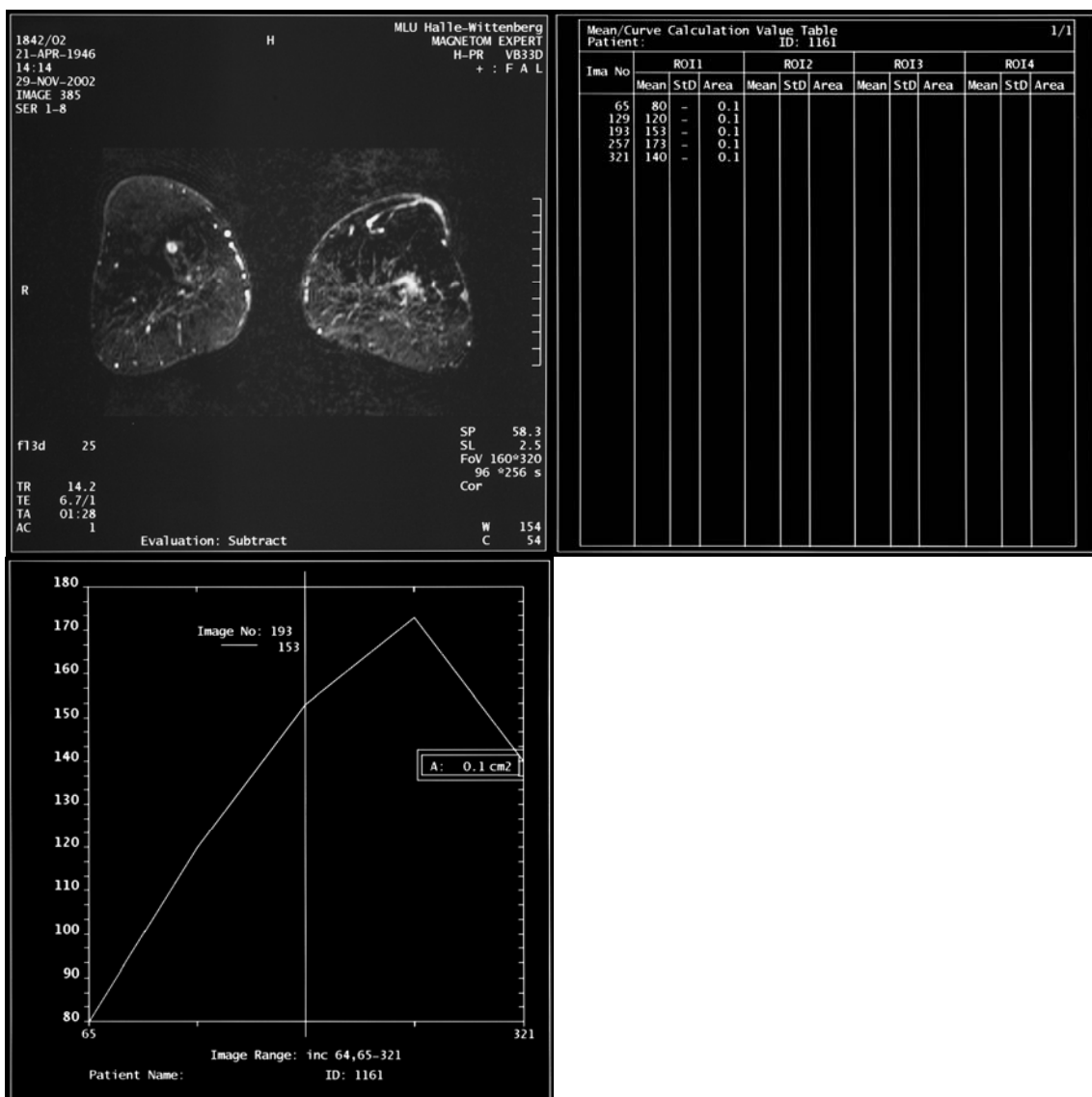


Abb. 3: Fallbeispiel für Göttinger Score 4 (Subtraktionsbild, SI-Werte, SI-Zeit-Kurve)

### 3.5.3 Fallbeispiel für Göttinger Score 5

Die Indikation zur MRM wurde bei der 80-jährigen Patientin aufgrund einer Mamilleneinziehung rechts ohne Korrelat in der Mammographie und Sonographie gestellt.

Die MRT-Untersuchung zeigte einen irregulären (1 Punkt), unregelmäßig begrenzten Herd (1 Punkt) mit inhomogener Kontrastmittelverteilung (1 Punkt), mäßigem initialen SI-Anstieg (87 %, 1 Punkt) und plateauförmigem postinitialen Verlauf der SI-Zeit-Kurve (1 Punkt) (Abb. 4).

Die Histologie des Operationspräparates nach MRT-gestützter Markierung ergab ein gut differenziertes invasiv duktales Mammakarzinom mit assoziiertem duktalem In-Situ-Karzinom mit einem guten bis intermediären Differenzierungsgrad.

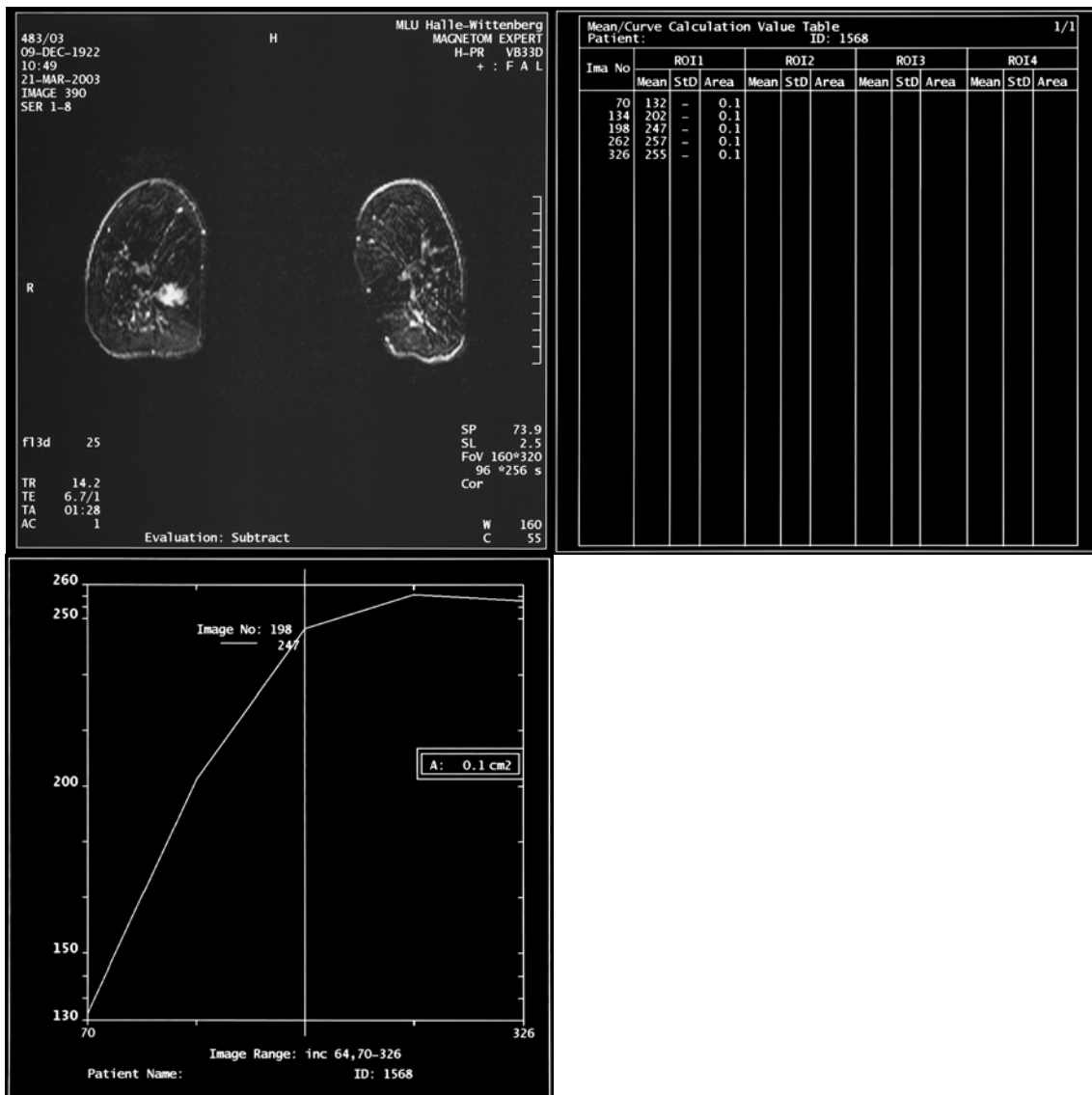


Abb. 4: Fallbeispiel für Göttinger Score 5 (Subtraktionsbild, SI-Werte, SI-Zeit-Kurve)

### 3.5.4 Fallbeispiel für Göttinger Score 6

Bei der 69-jährigen Patientin fiel ein kugeliges Tastbefund der rechten Mamma auf, der sonographisch einer Zyste entsprach und mammographisch eine zunehmende Retraktion kaudal der Raumforderung zeigte. Anamnestisch erwähnenswert ist eine Stanzbiopsie mit benignem Befund, die 6 Jahre zurücklag. Die MRM zeigte neben der Zyste einen runden (0 Punkte), unregelmäßig begrenzten Herd (1 Punkt) mit einem Ringenhancement (2 Punkte), starkem initialen SI-Anstieg (2 Punkte) und plateau-förmigem postinitialen Verlauf der SI-Zeit-Kurve (1 Punkt) (Abb. 5).

Die MRT-gestützte Vakuumstanzbiopsie ergab ein invasives Adenokarzinom mit fokal lobulärer Differenzierung.

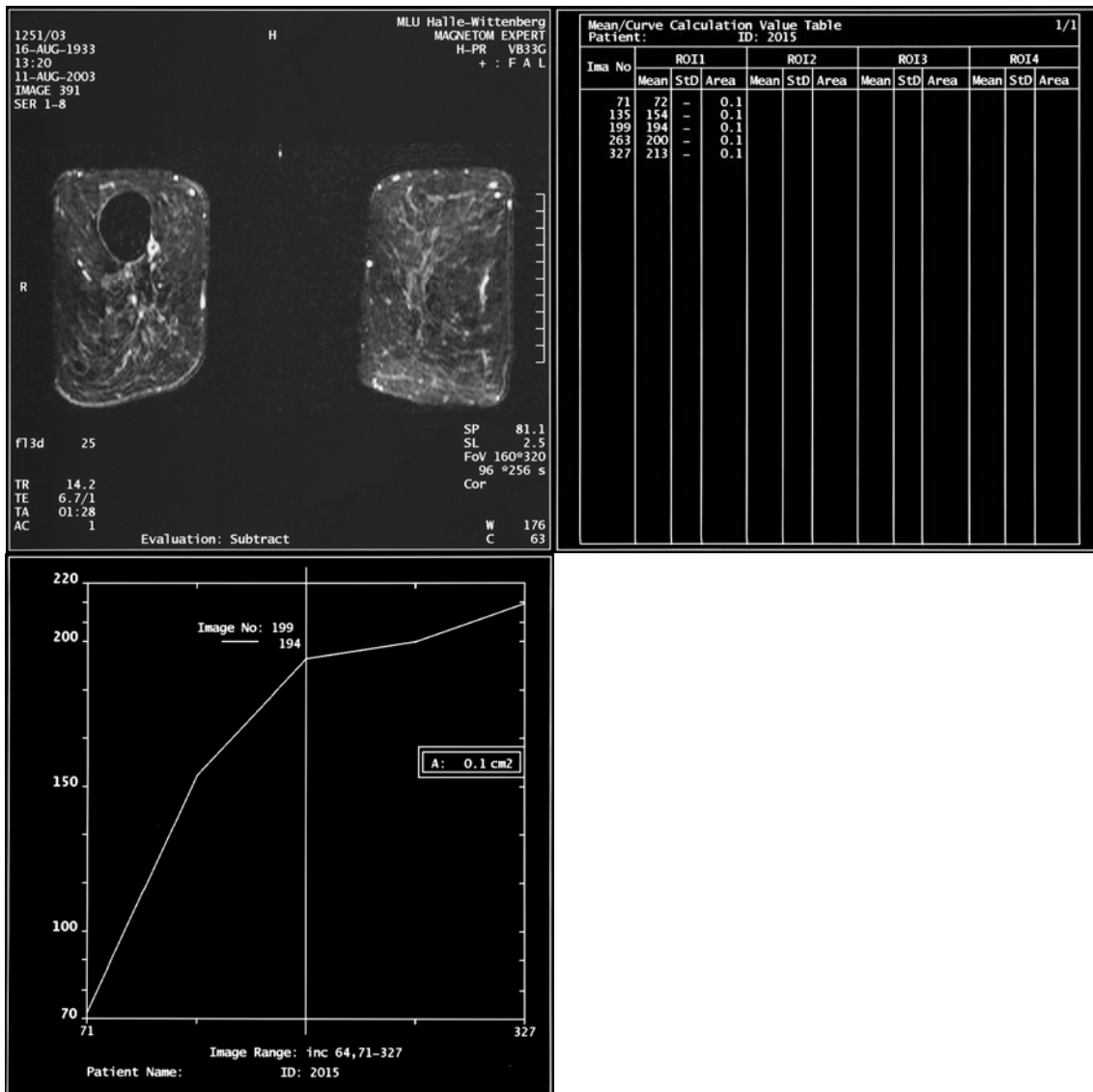


Abb. 5: Fallbeispiel für Göttinger Score 6 (Subtraktionsbild, SI-Werte, SI-Zeit-Kurve)



### 3.5.5 Fallbeispiel für Göttinger Score 7

Bei der 55-jährigen Patientin wurde im unteren äußeren Quadranten der linken Brust ein Mammakarzinom nach sonographisch gestützter Biopsie diagnostiziert. Im Rahmen der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik zeigte die Magnetresonanztomographie der Brust links retromamillär einen weiteren irregulären (1 Punkt), unregelmäßig begrenzten Herd (1 Punkt) mit inhomogener Kontrastmittelverteilung (1 Punkt), starkem initialen SI-Anstieg (2 Punkte) und Wash-Out-Phänomen (2 Punkte) (Abb. 6).

Die MRT-gestützte Vakuumstanzbiopsie ergab ein gut differenziertes tubuläres Adenokarzinom. Da es sich hierbei um ein Zweitkarzinom handelte, wurde die Ablatio mammae empfohlen und durchgeführt.

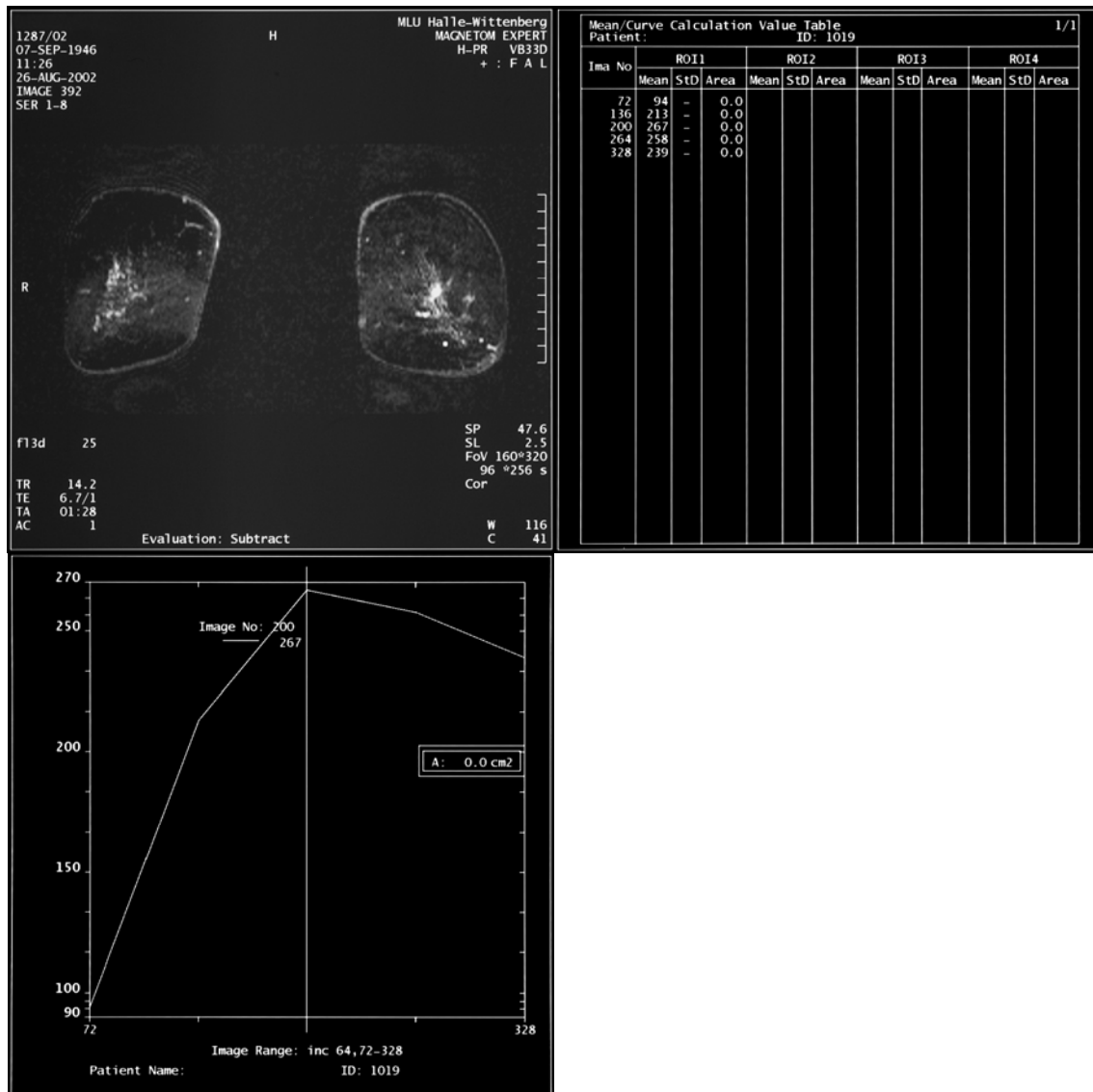


Abb. 6: Fallbeispiel für Göttinger Score 7 (Subtraktionsbild, SI-Werte, SI-Zeit-Kurve)

### 3.6 Ablauf der MRT-gestützten Vakuumstanzbiopsie

Vorraussetzung für die MRT-gestützte Stanzbiopsie ist die Kompression der Brust mit Kunststoffplatten, eine Oberflächenspule und eine Lokalisationsvorrichtung. Wir verwenden das von Heywang in unserer Einrichtung entwickelte Kompressionssystem, das mit mediolateraler Fixierung durch Kunststofflamellenplatten arbeitet (Siemens & Epoxonic, München) [42, 94]. Durch die Flexibilität der Lamellen kann mithilfe einer Spreizvorrichtung jeder beliebige Punkt erreicht werden. Die Punktion wird durch einen Nadelträger geführt, der auf eine am Untersuchungstisch befestigten in alle 3 Raumrichtungen ausrichtbaren MRT-kompatiblen Lokalisationseinheit aufgeschoben ist.

Zur Lokalisation des Befundes werden zunächst eine Nativserie und nach Injektion von 0,15 mmol/kg KG Gd-DTPA eine Postkontrastmittelseerie sowie Subtraktionsaufnahmen angefertigt und anschließend die Koordinaten berechnet, die auf die Biopsieeinheit übertragen werden.

Wir verwenden ein 11-Gauge-Mammotome® Vakuumsystem (Biopsy, Irvine, Ca) (*Abb. 7*).

Nach Desinfektion der Brust und Lokalanaesthesie mit 2 ml 2 %-iger Xylocitinlösung und Stichinzision der Haut mit einem Skalpell wird die Führungsnadel in den Befund eingebracht. Nach Kontrolle auf korrekte Lage wird die Vakuumbiopsienadel außerhalb des Magneten eingebracht. Es werden anschließend unter kontinuierlicher Saugung im Uhrzeigersinn 20 – 24 Gewebezylinder entnommen. Die Nadel verbleibt dabei in situ, wobei die Gewebezylinder automatisch geborgen werden. Am Ende der MRT-Vakuumbiopsie kann über die Biopsiekanüle ein Titanclip zur Markierung der Biopsiehöhle abgesetzt werden.

Nach Entfernung der Biopsienadel folgt abschließend eine bildgebende Kontrolle, um die Biopsiehöhle in Korrelation zur Herdposition darzustellen. Üblicherweise erfolgte nach 24 Stunden nochmals ein Kontroll-MRT.



*Abb. 7: Lokalisationsvorrichtung mit 11-Gauge-Mammotome®*

### **3.7 Ablauf der MRT-gestützten Markierung**

Die Technik der präoperativen Drahtmarkierung basiert auf den gleichen Ausstattungskomponenten wie die MRT-gestützte Biopsie. Unmittelbar präoperativ wird der MR-kompatible Draht (Dualok-MR, Bard Inc., Salt Lake City, UT) mit einer Markierungsnadel anhand der Herdlokalisierung mittels einer Führungsschiene an der Lokalisationseinheit eingebracht. Nach bildgebender Kontrolle der Nadellage wird der Draht bei korrekter Position nach vorn aus der Nadel entlassen und zweigt sich in 2 Branchen auf, die sich im umgebenden Gewebe verankern. Der Herdbefund sollte vom Draht durchstoßen und aufgefädelt werden, da er dann bei der Operation am sichersten entfernt wird. Anderenfalls sollten die Branchen dem Herd unmittelbar oder in einer geringen Entfernung  $< 1$  cm anliegen. Obwohl mit der MRT im Gegensatz zu mammographisch nachweisbaren Herden kein direkter Läsionsnachweis am Operationspräparat möglich ist, erfolgt postoperativ eine mammographische Präparateradiographie, um die Lage des Markierungsmaterials im Präparat beurteilen zu können.

### 3.8 Statistische Auswertung

Die Durchführung der statistischen Berechnungen erfolgte mit SPSS 17.0 für Windows. Zur Prüfung auf Unterschiede des Alters der Patientinnen mit malignen und benignen Befunden wurde der T-Test bei unabhängigen Stichproben angewandt, nachdem durch den Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest die Normalverteilung des Alters bestätigt wurde. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde die Größe der benignen und malignen Befunde untersucht, da bei der Größe der Befunde keine Normalverteilung vorlag.

Die Zusammenhänge der malignen bzw. benignen Befunde mit den Kriterien des Göttinger Scores, mit den Scoreeinzelkriterien und den BI-RADS-Kategorien wurden anhand der Kreuztabellenanalyse untersucht. Für die statistische Untersuchung der Signifikanz der Unterschiede zwischen malignen und benignen Befunden wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der exakte Test nach Fisher verwandt.

Da sich für den Göttinger Score und für die BI-RADS-Kategorien keine Normalverteilung zeigte, wurde für die Prüfung der Unterschiede zwischen malignen und benignen Befunden der Mann-Whitney-U-Test verwandt.

Der positive Vorhersagewert (positive predictive value = ppv) bzw. der negative Vorhersagewert (negative predictive value = npv) wurden nach folgenden Formeln berechnet:

- $ppv = \text{richtig positive Aussagen} / (\text{richtig} + \text{falsch positive Aussagen})$
- $npv = \text{richtig negative Aussagen} / (\text{richtig} + \text{falsch negative Aussagen})$

Sensitivität und Spezifität ergeben sich aus folgenden Formeln:

- $\text{Sensitivität} = \text{richtig positiv} / (\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ})$
- $\text{Spezifität} = \text{richtig negativ} / (\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv})$

Richtig positiv bedeutet, es war ein maligner Befund in der MRM diagnostiziert worden, der sich auch in der histologischen Untersuchung bestätigte. Richtig negativ sind Fälle, die in der MRM als benigne eingestuft worden waren und histologisch ebenfalls benigne waren. Wenn eine Läsion in der MRM als maligne bewertet worden war und histologisch eine benigne Diagnose gefunden wurde, handelte es sich um einen falsch positiven Befund. Als falsch negativ wurde ein Befund gewertet, wenn ein benigner

Befund in der MRM diagnostiziert worden war, und die Histologie eine maligne Diagnose ergeben hatte.

In der Studienpopulation waren 99 % der Fälle mit den Scorestufen 3 bis 7 vorhanden, die als malignitätsverdächtig eingestuft und deshalb histologisch mittels VB oder Markierung abgeklärt wurden. Fälle, die als benigne bewertet worden waren, kamen in dieser Studie nicht vor, da bei solchen Läsionen keine histologische Sicherung erfolgt war. Die Berechnung der Sensitivität und Spezifität des Gesamtscores ist dadurch aber nicht möglich, denn es gibt keine Antwort zu den richtig negativen Fällen.

Der ppv für Malignität wurde für das Verfahren der MRT-gestützten Vakuumbiopsien und Markierungen bestimmt als Zahl der markierten malignen Fälle dividiert durch die Gesamtzahl der biopsierten Läsionen.

Für die Stufen des Göttinger Scores, die Scoreeinkriterien und für die BI-RADS-Kategorien wurde der ppv jeweils als Zahl der malignen Fälle dividiert durch die Gesamtzahl der Fälle pro Scorestufe, pro Merkmalsausprägung der Einkriterien bzw. pro BI-RADS-Kategorie berechnet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientinnen

#### 4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.12.2003 wurde in der Klinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) bei 203 Patientinnen die Indikation zu einer MRT-gestützten Biopsie der Brust gestellt. Bei 26 Patientinnen war zum Zeitpunkt der geplanten Biopsie keine suspekte Anreicherung mehr nachweisbar. Diese Patientinnen wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen. Von einer Patientin, die nach einer MRT-gestützten Markierung in einem auswärtigen Krankenhaus operiert wurde, lag keine Histologie des Operationsbefundes vor. Diese Patientin wurde ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen.

177 Patientinnen wurden in die Auswertung eingeschlossen. Insgesamt 274 Befunde wurden bioptiert. 95 Patientinnen hatten 1 Läsion, 69 Patientinnen 2 Läsionen, 11 Patientinnen 3 Läsionen und 2 Patientinnen 4 Läsionen, die bioptisch abgeklärt wurden (Abb. 8).

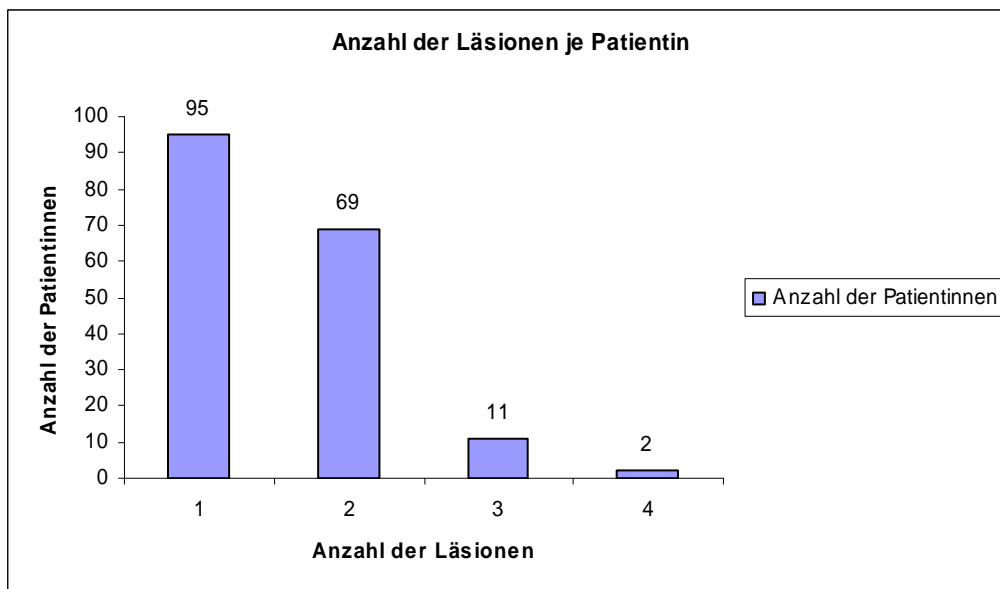


Abb. 8: Anzahl der Läsionen je Patientin

223 Befunde wurden mittels MR-gestützter Vakuumbiopsie, 51 Befunde mittels MR-gestützter Markierung abgeklärt.

#### 4.1.2 Altersverteilung

177 Patientinnen mit einem Alter zum Zeitpunkt der MR-gestützten Intervention von 28 bis 80 Jahren (Median 53 Jahre) wurden in die Auswertung einbezogen.

Der T-Test bei unabhängigen Stichproben zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen malignen und benignen Befunden bezüglich des Alters ( $p = 0,011$ ), das heißt, die Patientinnen mit malignen Befunden waren signifikant älter als die Patientinnen mit benignen Befunden (Tab.4).

Tab.4: Mittelwerte des Alters der Patientinnen mit benignen und malignen Befunden

Histologie	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
maligne	52	57,38	9,926	1,376
benigne	222	53,25	10,648	0,715

In der Altersklasse der 41-50- und 51-60-jährigen Frauen erfolgten die meisten MR-gestützten Interventionen. Die Häufigkeit maligner Läsionen stieg mit dem Patientinnenalter bis zur Altersklasse der 61-70-jährigen Frauen an (Abb. 9).

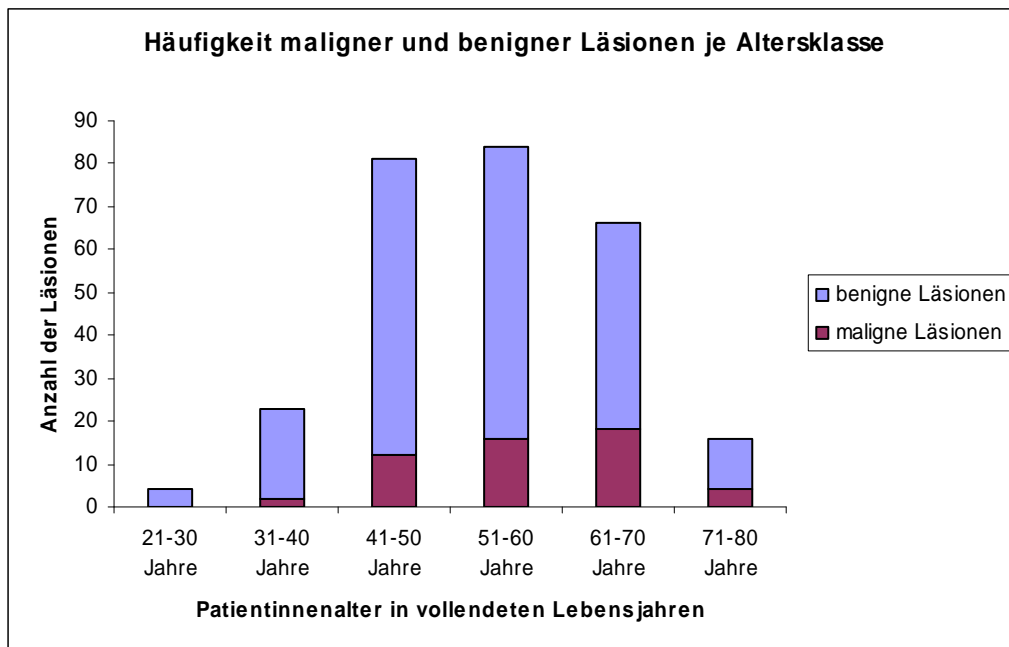


Abb. 9: Häufigkeit maligner und benigner Läsionen je Altersklasse

## 4.2 Indikationen zum MRT und histologische Befunde

Die Indikationen zum MRT umfassten

1. die präoperative Ausbreitungsdiagnostik bei histologisch gesichertem Karzinom (N = 24 Patientinnen) bzw. bei klinisch hochgradigem Verdacht auf ein Mammakarzinom (N = 2 Pat.),
2. die Primärtumorsuche bei positiven axillären Lymphknoten (N = 6 Pat.),
3. den Rezidivausschluss oder Rezidivnachweis bei Patientinnen nach brusterhaltender Therapie (BET) (N = 37 Pat.) bzw.
4. den Rezidivausschluss oder Rezidivnachweis bei Patientinnen nach Ablatio mammae mit oder ohne Wiederaufbau der Brust (N = 15 Pat.).
5. Außerdem erfolgten MR-tomographische Untersuchungen bei Patientinnen mit mammographischem Befund in nur 1 Ebene (N = 18 Pat.),
6. bei Problemen in der konventionellen Diagnostik, die Mammographie, Sonographie und Klinik umfassten (N = 69 Pat.) sowie
7. bei Patientinnen mit einem erhöhten familiären Risiko (N = 6 Pat.).

Bei den Läsionen in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik zeigte sich eine Malignomrate von insgesamt 32 % (Malignomrate bei ipsilateralem Tumorsitz 27 %, Malignomrate bei kontralateralem Tumorsitz 5 %). Die Malignomrate bei ausschließlich MR-tomographisch nachweisbaren Läsionen in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik betrug 25 % (s. Kap. 4.2.1).

Bei der Primärtumorsuche bei tumorbefallenen axillären Lymphknoten konnten 2 Karzinome (18 %) histologisch gesichert werden. Eine Malignomrate von 16 % zeigte sich bei den Patientinnen mit Mammakarzinomanamnese nach brusterhaltender Therapie, eine Malignomrate von 9 % bei den Patientinnen mit Mammakarzinomanamnese nach Ablatio mammae.

Bei mammographischem Befund in nur 1 Ebene konnte durch die MR-gestützte Intervention bei 18 % der Läsionen ein Malignom histologisch gesichert werden. Bei Problemen in der konventionellen Diagnostik zeigte sich bei 20 % der Läsionen ein Malignom. Bei den Patientinnen mit erhöhtem familiären Risiko konnte 1 Karzinom von 14 untersuchten Läsionen gesichert werden (Malignomrate 7 %) (Abb. 10).



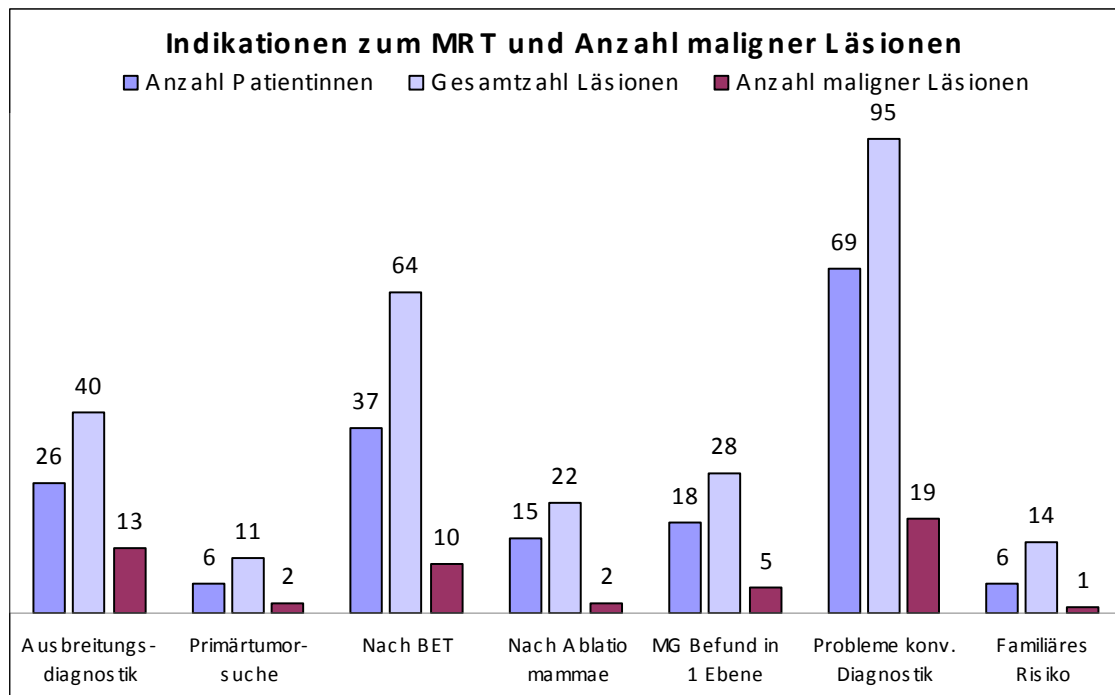


Abb. 10: Indikationen zum MRT und Anzahl maligner Läsionen

#### 4.2.1 Präoperative Ausbreitungsdiagnostik

Bei 24 Patientinnen mit stanziobiotisch gesichertem Mammakarzinom, bei denen die Biopsie sonographisch bzw. mammographisch gestützt erfolgte, sowie bei 2 Patientinnen mit klinisch hochgradigem Verdacht auf ein Mammakarzinom wurde eine Mamma-MRT zur Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt.

Hierbei wurden 40 Läsionen detektiert (zusätzlich zu den bereits histologisch gesicherten Karzinomen), die MR-tomographisch gestützt biopsiert wurden (Tab. 5).

Von den 13 diagnostizierten malignen Befunden waren 9 Befunde ipsilateral lokalisiert, wobei hier bei einer Patientin 2 maligne Herdbefunde (ein invasiv duktales Mammakarzinom und ein DCIS) ipsilateral (neben dem bereits gesicherten Karzinom) diagnostiziert werden konnten. Bei dieser Patientin sowie 6 weiteren Patientinnen mit jeweils einem zusätzlichen ipsilateralen malignen Befund erfolgte eine Ablatio mammae (bei multizentrischem Karzinomsitz).

Bei einer Patientin war nach neoadjuvanter Chemotherapie mammographisch kein Herdbefund mehr nachweisbar. Hier erfolgte die brusterhaltende Therapie nach MR-gestützter Markierung des Restbefundes, histologisch zeigte sich ein invasiv duktales Karzinom. Bei 2 Patientinnen konnte kontralateral ein maligner Befund nachgewiesen werden. Bei 2 Patientinnen bestätigte sich mittels MR-gestützter Biopsie der klinische

Karzinomverdacht. Bei einer dieser Patientinnen wurde zusätzlich ipsilateral eine atypisch duktales Hyperplasie nachgewiesen, hier erfolgte zunächst die brusterhaltende Therapie, anschließend wegen Non-in-sano-Resektion die Ablatio mammae. Bei der 2. Patientin war der 2. Herd benigne. Von den 13 diagnostizierten malignen Läsionen waren 10 allein durch die Magnetresonanztomographie aufgefallen. Dies entspricht einer Malignomrate von 25 % bei ausschließlich MR-tomographisch nachweisbaren Läsionen in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik.

Tab. 5: Histologische Befunde bei präoperativer Ausbreitungsdiagnostik

	Histologie	Anzahl der Herde	%
	Gesamt	40	100
Maligne	Invasiv duktales Karzinom	9	22
	Duktales Carcinoma in situ (DCIS)	3	7
	Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)	1	3
B3-Läsionen	Atypisch duktales Hyperplasie (ADH)	3	7
	Atypisch lobuläre Hyperplasie (ALH)	3	7
	Flache epitheliale Atypie (FEA)	1	3
	Papillom	1	3
Benigne	Proliferative Veränderungen/ Mastopathie	14	35
	Fibroadenome	4	10
	Lymphknoten	1	3

Von den 8 diagnostizierten atypischen Veränderungen waren bei einer Patientin 2 Herde ipsilateral lokalisiert (je ein Herd einer ADH und ein Herd einer ALH). Bei vorab durch sonographisch gestützte Stanzbiopsie diagnostiziertem invasiv duktales Mammakarzinom in der gleichen Brust erfolgte hier die Ablatio mammae.

Die weiteren bioptierten Herde stellten sich histologisch als Papillom (1 Herd), Fibroadenome (4 Herde), Lymphknoten (1 Herd) und Mastopathie (14 Herde) dar (Abb. 11).

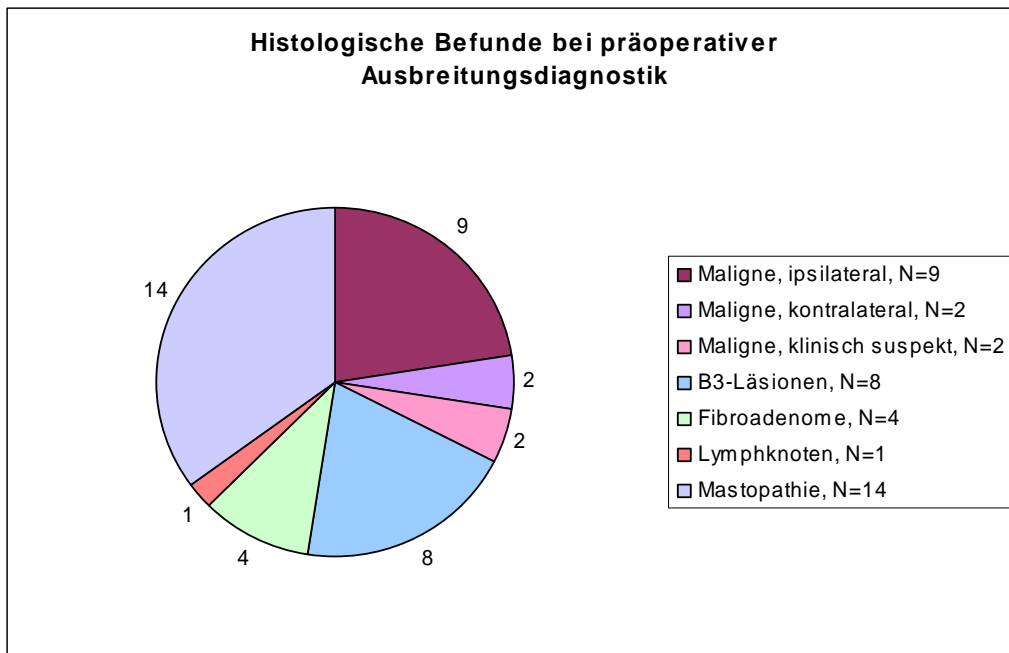


Abb. 11: Histologische Befunde bei präoperativer Ausbreitungsdiagnostik

Insgesamt wurde durch die präoperative Ausbreitungsdiagnostik bei 9 Patientinnen (35 %) mit insgesamt 12 Läsionen die Indikation zur Ablatio mammae gestellt (Abb. 12).

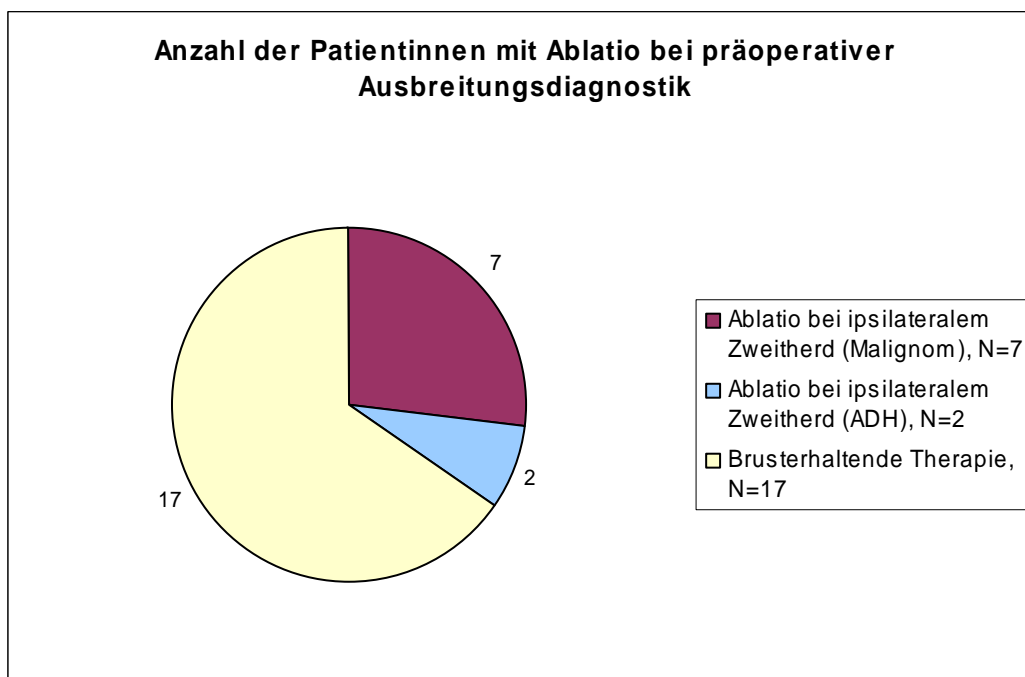


Abb. 12: Anzahl der Patienten mit Ablatio nach präoperativer Ausbreitungsdiagnostik

#### 4.2.2 Primärtumorsuche

Bei 6 Patientinnen mit histologisch gesicherten axillären Lymphknotenmetastasen erfolgte eine Mamma-MRT zur Primärtumorsuche.

Es konnten 11 auffällige Befunde nachgewiesen werden, von denen sich 2 als maligne herausstellten (ein undifferenziertes Mammakarzinom, ein invasiv lobuläres Mammakarzinom). Bei einer Patientin zeigte sich ein benigner Befund (Fibroadenom), nach 4 Jahren konnte durch eine Segmentresektion nach mammographischer Markierung ein 6 mm großes invasiv duktales Mammakarzinom histologisch gesichert werden.

Die weiteren biopsierten Herde stellten sich histologisch als Lymphknoten (1 Herd) und Mastopathie (7 Herde) dar (Abb. 13).

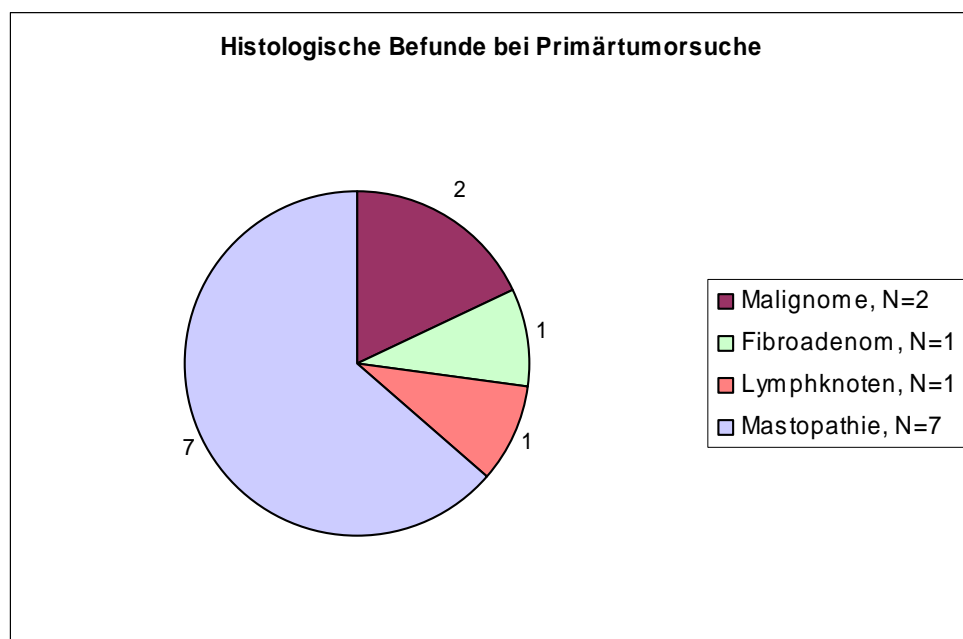


Abb. 13: Histologische Befunde bei Primärtumorsuche

#### 4.2.3 Nach brusterhaltender Therapie (BET)

Bei 37 Patientinnen mit Mammakarzinom bzw. In-situ-Karzinom in der Anamnese, die brusterhaltend operiert und nachbestrahlt worden waren, erfolgte eine Mamma-MRT.

Hier zeigten sich insgesamt 64 suspekte Befunde, von denen 50 ipsilateral (im Bereich der operierten Brust) lokalisiert waren und 14 Befunde in der nicht operierten Brust.

Von den 64 suspekten Befunden wurden 8 Befunde bei 6 Patientinnen histologisch als invasiv duktales Mammakarzinom in der operierten Brust beschrieben und sind somit als intramammäre Rezidive zu werten. 2 dieser 6 Patientinnen hatten jeweils 2 Herde

ipsilateral. Die Rezidive traten bei einer Patientin nach 18 Monaten, bei einer Patientin nach 2 Jahren, bei 2 Patientinnen nach 4 Jahren und bei 2 Patientinnen nach 5 Jahren auf. Eine Patientin hatte ipsilateral einen Herd eines CLIS. Diese Patientin wurde 7 Jahre zuvor an einem DCIS operiert. Bei einer Patientin wurde kontralateral ein DCIS nachgewiesen. Der Zeitpunkt der Primärdiagnose eines invasiv duktales Karzinoms lag bei dieser Patientin 2 Jahre zurück.

Nach brusterhaltender Therapie wurden ausserdem 2 Herde mit ALH diagnostiziert: bei einer Patientin ipsilateral nach operiertem Carcinoma lobulare in situ (nach 2 Jahren), bei einer Patientin im Bereich der kontralateralen Brust 2 Jahre nach operiertem DCIS. Die weiteren biopsierten Herde bei ipsilateraler Lokalisation stellten sich histologisch als Papillome (2 Herde), Fibroadenome (3 Herde), Mastitis (2 Herde), Narbengewebe (9 Herde), Lymphknoten (4 Herde), Fettgewebsnekrose (1 Herd) und Mastopathie (19 Herde) dar (Abb. 14).

Die weiteren biopsierten Herde bei kontralateraler Lokalisation umfassten 2 Fibroadenome, 2 tubuläre Adenome, 2 Lymphknoten sowie 6 Herde mit Mastopathie (Abb. 15).

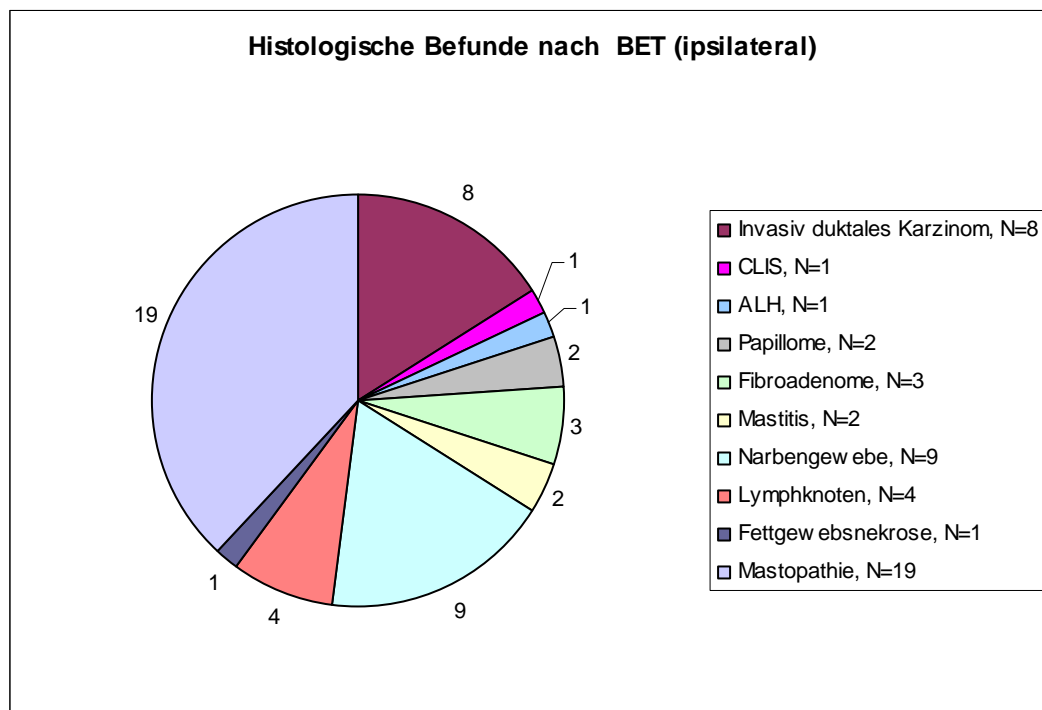


Abb. 14: Histologische Befunde nach brusterhaltender Therapie (ipsilateral)

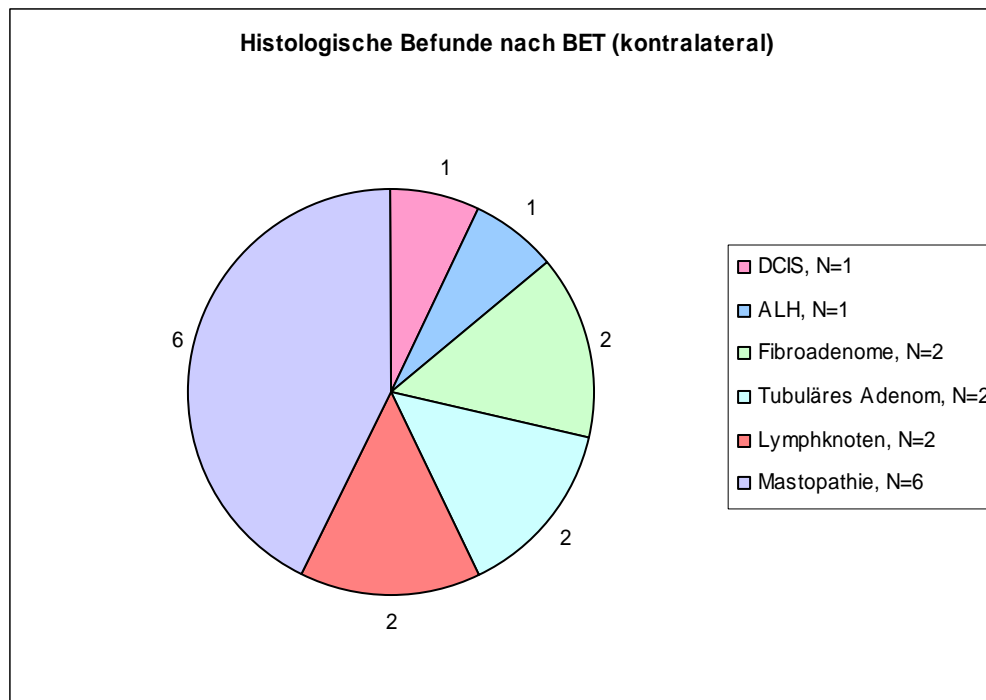


Abb. 15: Histologische Befunde nach brusterhaltender Therapie (kontralateral)

#### 4.2.4 Nach Ablatio mammae mit oder ohne Brustwiederaufbau

Bei 15 Patientinnen mit Mammakarzinom bzw. In-situ-Karzinom in der Anamnese, die eine Ablatio mammae mit oder ohne Brustwiederaufbau erhalten hatten, erfolgte eine Mamma-MRT. Hier zeigten sich insgesamt 22 suspekthe Befunde, von denen 2 Herde histologisch als invasiv duktales Mammakarzinom beschrieben wurden. Diese beiden Herde wurden bei einer Patientin in der kontralateralen Brust gefunden und sind als kontralaterales Rezidiv zu werten. Histologisch zeigte sich ein invasiv duktales hormonrezeptornegatives Mammakarzinom in beiden Herden. Die Primärdiagnose eines invasiv duktales hormonrezeptornegatives Mammakarzinoms wurde 3 Jahre zuvor in der kontralateralen Brust gestellt, die Patientin erhielt eine Mastektomie und Axilla-dissektion. 2 Jahre nach der Primäroperation wurde ein Lokalrezidiv im Bereich der Ablationarbe diagnostiziert, operiert und bestrahlt.

Die weiteren biopsierten Herde stellten sich histologisch als Fibroadenome kontralateral (2 Fibroadenome bei 1 Patientin), Papillom kontralateral (1 Herd), unspezifische Lymphknoten kontralateral (2 Lymphknoten bei 1 Patientin) sowie Narbengewebe ipsilateral (2 Herde bei 1 Patientin, die 2 Jahre zuvor eine Ablatio mit Wiederaufbau mit Latissimus-dorsi-Lappenplastik ohne Implantat erhielt), Mastopathie kontralateral (11

Herde bei 9 Patientinnen) und chronisch unspezifische periduktale Mastitis kontralateral (2 Herde bei 2 Patientinnen) dar (Abb. 16).

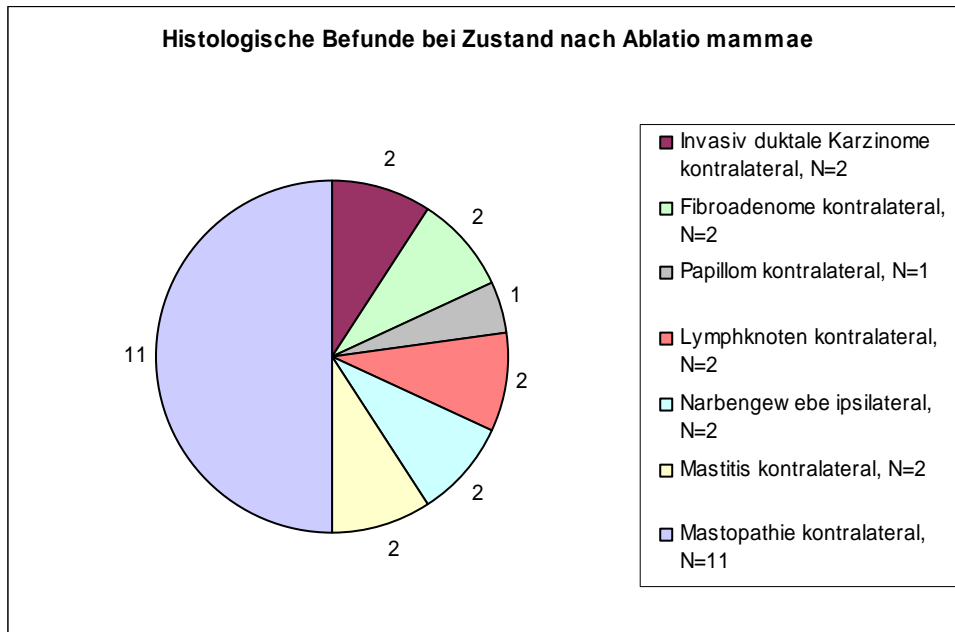


Abb. 16: Histologische Befunde bei Zustand nach Ablatio mammae

#### 4.2.5 Mammographischer Befund in nur 1 Ebene

Bei 18 Patientinnen mit mammographisch auffälligem Befund in nur 1 Ebene erfolgte eine Mamma-MRT. Hier zeigten sich MR-tomographisch insgesamt 28 suspekta Befunde, von denen 5 Herde maligne waren: bei einer Patientin wurden 3 Herde eines invasiv duktales Mammakarzinoms in 1 Brust diagnostiziert, bei einer Patientin 1 Herd eines invasiv duktales Mammakarzinoms und bei einer weiteren Patientin 1 Herd eines DCIS.

Die weiteren biopsierten Herde stellten sich histologisch als ALH (2 Herde), myoides Hamartom der Mamma (sogenannter Adenostumor mit glattmuskulärer Stromatransformation, 1 Herd), Papillom (1 Herd), chronisch unspezifische Mastitis (1 Herd) und Mastopathie (18 Herde) dar (Abb. 17).

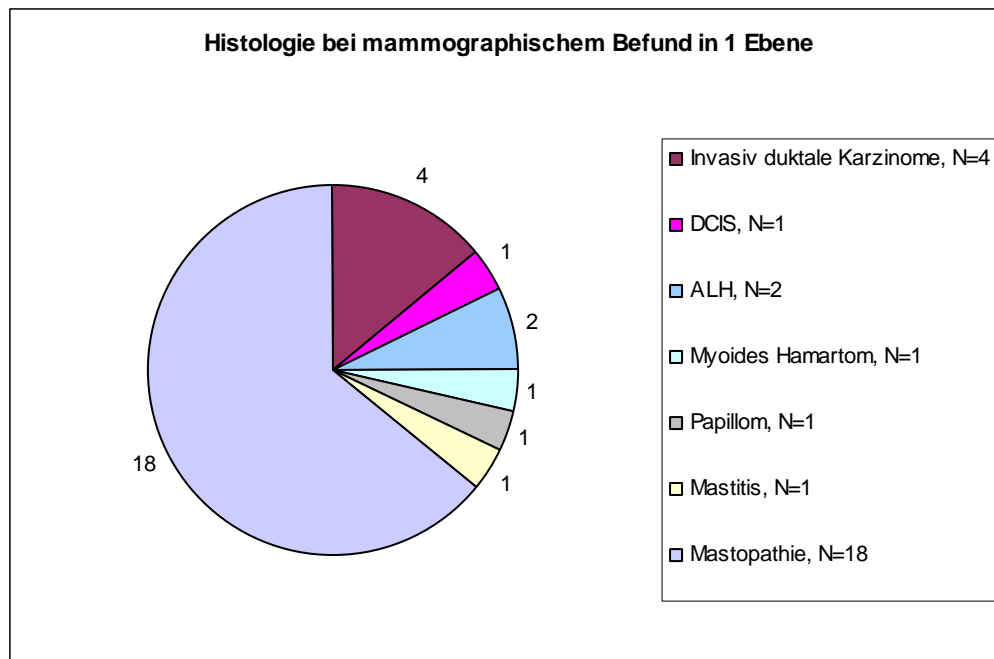


Abb. 17: Histologie bei mammographischem Befund in 1 Ebene

#### 4.2.6 Probleme in der konventionellen Diagnostik (Mammographie, Sonographie und Klinik)

Bei 69 Patientinnen mit Problemen in der konventionellen Diagnostik, die Mammographie, Sonographie und Klinik umfassten, erfolgte eine Mamma-MRT.

Hier zeigten sich MR-tomographisch 95 suspekte Befunde, die biopsiert wurden.

Insgesamt konnten 19 maligne Befunde diagnostiziert werden. 7 Patientinnen hatten ein invasiv duktales Mammakarzinom (9 Herde), davon 2 Patientinnen jeweils 2 Herde (bei 1 Patientin konnten 2 Herde eines invasiv duktales Mammakarzinoms ipsilateral nachgewiesen werden, 1 Patientin hatte beidseits je 1 Herd eines invasiv duktales Mammakarzinoms). 1 Patientin mit einem durch MR-gestützte Stanzbiopsie nachgewiesenem Mammakarzinom hatte ipsilateral noch einen Herd mit DCIS. 4 weitere Patientinnen hatten jeweils 1 Herd mit DCIS. Bei einer dieser Patientinnen wurde zuvor mittels MRT-gestützter Vakuumbiopsie eine ADH gesichert, im Operationspräparat nach weiter Exzision nach MR-gestützter Markierung zeigte sich nun ein duktales Carcinoma in situ. Bei 2 Patientinnen konnte durch MR-gestützte Biopsie jeweils ein invasiv lobuläres Mammakarzinom nachgewiesen werden.

Von den 3 diagnostizierten CLIS hatte 1 Patientin 2 Herde ipsilateral.

Die weiteren biopsierten Herde stellten sich histologisch als ADH (1 Herd), flache epitheliale Atypie (FEA, 1 Herd), ALH (1 Herd), Papillome (6 Herde), Fibroadenome



(9 Herde), chronisch unspezifische Mastitis/ Retentionsmastitis (7 Herde), unspezifische Lymphknoten (4 Herde), Fettgewebsnekrose (1 Herd) und Mastopathie (46 Herde) dar (Abb. 18).

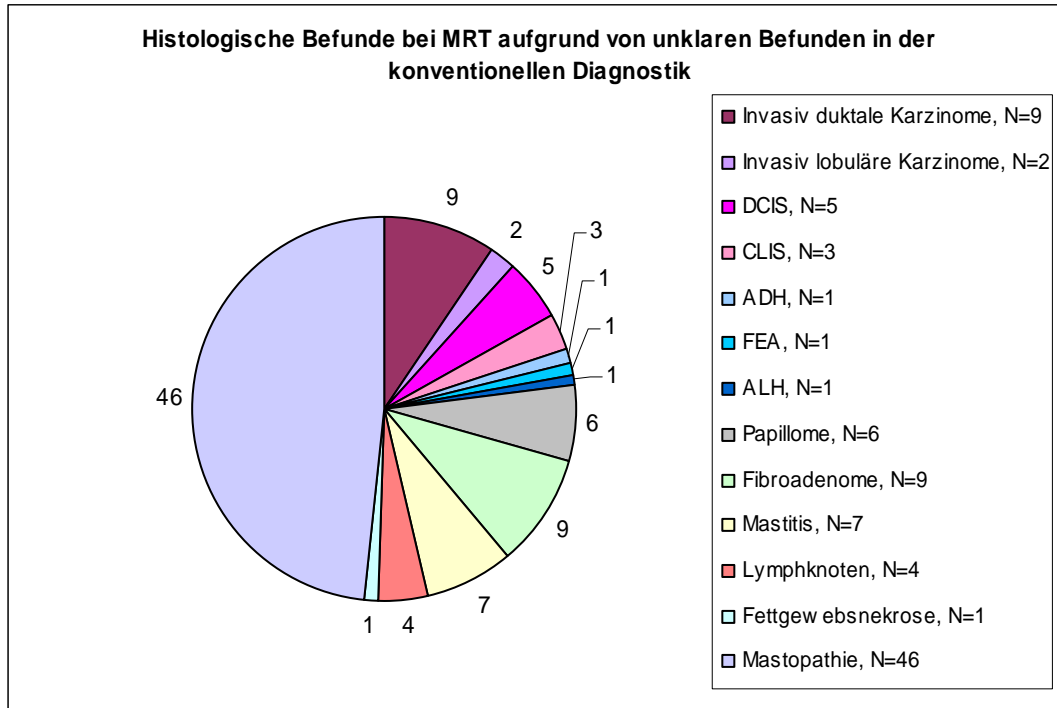


Abb. 18: Histologische Befunde bei MRT aufgrund von unklaren Befunden in der konventionellen Diagnostik

Bei den 69 Patientinnen mit Problemen in der konventionellen Diagnostik zeigte sich bei 5 Patientinnen eine blutige Mamillensekretion. Hier konnten histologisch bei 1 Patientin 2 Herde eines invasiv duktales Mammakarzinoms nachgewiesen werden. Bei den weiteren Patientinnen zeigte sich histologisch je 1 Herd einer Retentionsmastitis, 1 Herd einer Mastopathie, 1 Papillom und 1 Fibroadenom.

Eine Mamma- MRT wurde aus weiteren folgenden Gründen durchgeführt:

- asymmetrische Verdichtung bzw. Architekturstörung in der Mammographie (N = 11),
- MRT- Kontrolle nach vorausgegangener MRT-Untersuchung bzw. vorausgegangener MRT- Vakuumbiopsie (N = 20),
- mammographisch eingeschränkte Beurteilbarkeit wegen dichten Drüsengewebes (N = 4),
- Mamillenretraktion (N = 4),
- präpectoraler Herd in der Mammographie, aufgrund dessen Lage keine

- mammographisch gestützte Stanzbiopsie möglich war (N = 2),
- mammographisch unklarer Herd (N = 14),
- sonographisch suspekter Herd, der zum Zeitpunkt der geplanten sonographisch gestützten Stanzbiopsie nicht mehr nachweisbar war (N = 3), bzw. die sonographisch gestützte Stanzbiopsie war nicht repräsentativ (N = 1),
- durch mammographisch gestützte Vakuumbiopsie gesichertes DCIS, die Läsion war zum Zeitpunkt der geplanten mammographisch gestützten Stanzbiopsie nicht mehr nachweisbar (N = 1),
- Schmerzen im Bereich der Mammae (N = 2),
- rezidivierende Mastitis nonpuerperalis (N = 1),
- Tastbefund ohne sonographisches oder mammographisches Korrelat (N = 1).

#### 4.2.7 Erhöhtes familiäres Risiko

Bei 6 Patientinnen mit erhöhtem familiären Risiko wurde eine Mamma-MRT durchgeführt. Hier zeigten sich 14 suspekthe Befunde, von denen 1 Befund maligne war (invasiv tubuläres Karzinom). Bei der Patientin mit dem invasiv tubulären Karzinom konnte weiterhin in der gleichen Brust ein tumorfreier Lymphknoten histologisch nachgewiesen werden (nach Exzision nach MRT- Markierung).

Die weiteren bioptierten Herde stellten sich histologisch als ADH (1 Herd), Fibroadenome (2 Herde bei 1 Patientin) und Mastopathie (9 Herde) dar (Abb. 19).

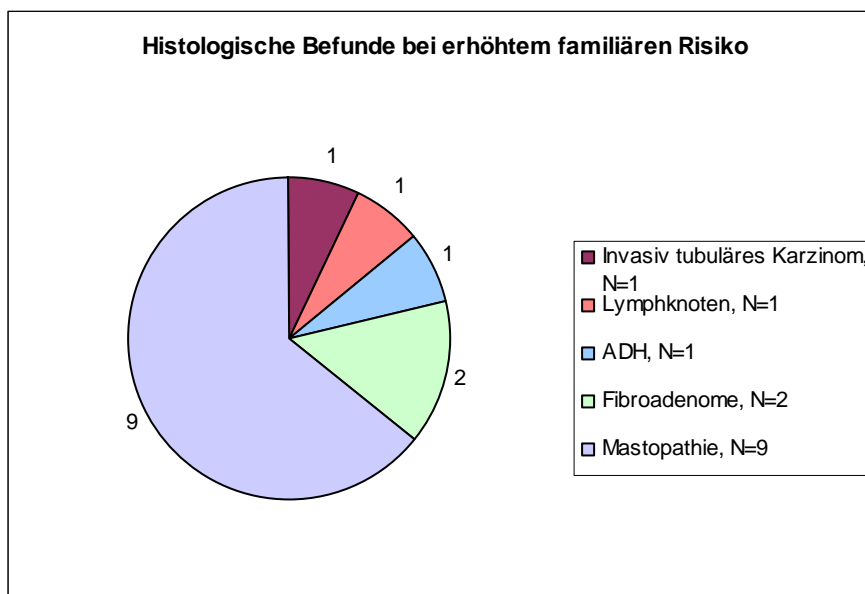


Abb. 19: Histologische Befunde bei erhöhtem familiären Risiko

#### 4.2.8 Histologie der untersuchten Läsionen, Gesamtübersicht

Histologisch zeigten sich 52 (19 %) maligne Läsionen und 222 (81 %) benigne Läsionen (Tab. 6). Die Anzahl ausschließlich MR-tomographisch nachweisbarer maligner Läsionen betrug 48 (18 %).

Tab. 6: Histologie der 274 Läsionen

	Histologie	Anzahl
Maligne	Invasiv duktales Karzinom	29
	Invasiv lobuläres Karzinom	3
	Invasiv tubuläres Karzinom	4
	Undifferenziertes Karzinom	1
	Duktales Carcinoma in situ	10
	Lobuläres Carcinoma in situ	5
B3-Läsionen	Atypisch duktales Hyperplasie	5
	Atypisch lobuläre Hyperplasie	8
	Flache epitheliale Atypie	2
	Papillom	11
Benigne	Proliferative Veränderungen/ Mastopathie	130
	Fibroadenom	23
	Entzündung	12
	Lymphknoten	16
	Narbe	10
	Tubuläres Adenom	2
	Fettgewebsnekrose	2
	Myoides Hamartom	1
	Summe	274

##### a) Maligne Befunde

Die 29 invasiv duktales Karzinome wurden bei 25 Patientinnen nachgewiesen. 3 Patientinnen hatten jeweils 2 invasive Herde ipsilateral, eine Patientin hatte beidseits ein invasiv duktales Mammakarzinom, bei einer Patientin wurden 3 Herde eines invasiv duktales Mammakarzinoms ipsilateral gefunden. Die 5 lobulären In-situ-Karzinome wurden bei 4 Patientinnen diagnostiziert. 1 Patientin hatte 2 CLIS-Herde ipsilateral.

Die 4 invasiv tubulären Karzinome wurden bei 3 Patientinnen gefunden. 1 Patientin hatte 2 Herde des invasiv tubulären Mammakarzinoms ipsilateral.

Von den 10 Läsionen mit DCIS war bei einer Patientin in der MRT-gestützten VB zunächst eine ADH diagnostiziert worden. Im Operationspräparat zeigten sich weitere Anteile intraduktaler atypischer Epithelproliferationen, so dass schließlich die Diagnose eines DCIS gestellt wurde. Insgesamt zeigten sich 4 Fälle eines gering differenzierten DCIS, 4 Fälle eines mäßig differenzierten DCIS und 2 Fälle eines schlecht differenzierten DCIS. In 7 von 10 Fällen war im Operationspräparat ein multifokaler (N = 3) bzw. ausgedehnter (N = 1) Befund nachweisbar mit Erreichen der Resektionsränder (N = 3), sodass bei 3 Patientinnen eine Nachresektion und bei 3 Patientinnen eine Ablatio mammae erfolgen mussten.

#### b) B3-Läsionen

Von den N = 36 B3-Läsionen wurden bei 1 Patientin ipsilateral je 1 Herd einer ADH und 1 Herd einer ALH gefunden. Bei vorab durch sonographisch gestützte Stanzbiopsie diagnostiziertem invasiv duktalem Mammakarzinom in der gleichen Brust erfolgte hier die Ablatio mammae.

#### c) Benigne Befunde

Die 23 Fibroadenome wurden bei 22 Patientinnen gefunden. Bei 1 Patientin wurden ipsilateral 2 Fibroadenome nachgewiesen. Die 16 Lymphknoten konnten bei 14 Patientinnen gefunden werden. Bei 1 Patientin zeigten sich ipsilateral 2 Lymphknoten, bei 1 Patientin beidseits je 1 Lymphknoten. Alle Lymphknoten befanden sich intramammär und waren tumorfrei. Bei 1 Patientin der 10 Patientinnen mit Narbengewebe konnten stanzbiopsisch 3 Läsionen mit Narbengewebe nachgewiesen werden.

### **4.3 Größe der biopsierten Befunde**

Die in den MRT-Bildern gemessene Größe der biopsierten Befunde betrug zwischen 3 und 70 mm (Mittelwert 10,5 mm, Median 10 mm).

Die malignen Befunde hatten eine Größe von 4 bis 70 mm (Mittelwert 13,8 mm, Median 10 mm).

Der Mittelwert der Größe der benignen Befunde betrug 9,9 mm, mit einer minimalen Größe von 3 mm bis zu einer maximalen Größe von 60 mm (Median 9 mm).

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zeigte sich keine Normalverteilung bei der Größe der bioptierten malignen Befunde und der Größe der bioptierten benignen Befunde.

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Größe der malignen und der Größe der benignen Befunde ( $p = 0,036$ ) (Tab. 7).

Tab. 7: Mann-Whitney-U-Test zur Beurteilung des Unterschiedes zwischen der Größe der malignen und der Größe der benignen Befunde

Größe des Herdes (mm)			
Histologie	Mittelwert	Standardabweichung	Median
maligne	13,76	13,407	10,00
benigne	9,88	6,750	9,00
Insgesamt	10,54	8,342	10,00

Statistik für Test <sup>a</sup> (a. Gruppenvariable: Histologie gruppiert)	
	Größe des Herdes (mm)
Mann-Whitney-U	3484,000
Wilcoxon-W	25220,000
Z	-2,098
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,036

Die segmentalen Anreicherungen hatten eine Größe von 10 bis 60 mm (Mittelwert 25,5 mm, Median 20 mm).

Die duktalem Anreicherungen hatten eine Größe von 8 bis 70 mm (Mittelwert 21 mm, Median 18 mm).

Der Mittelwert der Größe der Herdbefunde betrug 8,4 mm, mit einer minimalen Größe von 3 mm bis zu einer maximalen Größe von 20 mm (Median 8 mm).

## 4.4 MR-tomographische Beurteilung

### 4.4.1 Konfiguration der kontrastmittelanreichernden Läsionen

Von den 274 histologisch untersuchten Läsionen, die in den Jahren 2002 bis 2003 MRT-gestützt bioptiert wurden, konnten zur Auswertung von 161 Herden Signalintensitätskurven aus dynamischen Messungen erstellt werden. 106 Herdbefunde wurden bioptiert, bei denen zum Zeitpunkt der Intervention Fremd-MRT-Bilder aus anderen Einrichtungen vorlagen. Zum Zeitpunkt unserer Auswertung konnten keine Signalintensitätskurven erstellt werden.

Bei 7 Herdbefunden, bei denen die MRT-Untersuchungen in unserer Klinik erfolgten, war aufgrund von Bewegungsartefakten keine dynamische Auswertung möglich.

Insgesamt wurden in der Auswertung 161 Fälle mit dynamischen Messungen berücksichtigt.

Von den 161 Läsionen stellten sich 12 Läsionen mit duktaler Anreicherung dar: 3 maligne Befunde entsprachen histologisch einem DCIS, 1 maligner Befund entsprach einem invasiv duktalem Karzinom; 8 benigne Befunde entsprachen Mastopathien (N = 5), einer ADH (N = 1), einer Mastitis (N = 1) sowie Narbengewebe (N = 1).

16 Läsionen mit segmentaler Anreicherung stellten sich histologisch als N = 2 DCIS und N = 1 CLIS, sowie N = 13 benigne Befunde (N = 10 Mastopathien, N = 1 Entzündung, N = 1 ALH, N = 1 Narbengewebe) dar.

Von den N = 133 Herdbefunden waren N = 113 benigne und N = 20 maligne.

Bemerkenswert ist, dass alle invasiven Karzinome als Herdbefund oder duktales Anreicherung imponierten und keine segmentale Anreicherung zeigten.

### 4.4.2 Auswertung der Göttinger Score – Einzelkriterien

161 Läsionen wurden nach dem Göttinger Score klassifiziert.

Den folgenden modifizierten Kontingenztabelle(n) (*Tab. 8 bis Tab. 13*) sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Merkmalsausprägungen für die Einzelkriterien des Göttinger Scores zu entnehmen. Der Prozentsatz in Position (a) der Tabellenzellen bezieht sich auf die Spaltensumme als Grundwert und gibt an, mit welcher relativen Häufigkeit die benignen bzw. die malignen Läsionen die jeweilige Merkmalsausprägung aufwiesen. Der Prozentsatz in Position (b) der Tabellenzellen bezieht sich auf die Zeilensumme als Grundwert und ist damit der Vorhersagewert für

Malignität der jeweiligen Merkmalsausprägung. In der Spalte der benignen Befunde ist dies der negative und in der Spalte der malignen Befunde der positive Vorhersagewert.

Tab. 8: Modifizierte Kontingenztafel für das Scorekriterium Läsionsform

Anzahl (a)%            (b)%	Benigne Läsionen	Maligne Läsionen	Zeilensumme
Scorepunktwert 0	105 78                    92	9 35                    8	114
Scorepunktwert 1	30 22                    64	17 65                    36	47
Spaltensumme	135	26	161

(a)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Spaltensumme

(b)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Zeilensumme = npv für Malignität bei benignen Läsionen und ppv für Malignität bei malignen Läsionen

Scorepunktwert 0 steht für rund, oval, polygonal, linear

Scorepunktwert 1 steht für sternförmig, spikuliert, dendritisch

Tab. 9: Modifizierte Kontingenztafel für das Scorekriterium Läsionsbegrenzung

Anzahl (a)%            (b)%	Benigne Läsionen	Maligne Läsionen	Zeilensumme
Scorepunktwert 0	47 35                    94	3 12                    6	50
Scorepunktwert 1	88 65                    79	23 88                    21	111
Spaltensumme	135	26	161

(a)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Spaltensumme

(b)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Zeilensumme = npv für Malignität bei benignen Läsionen und ppv für Malignität bei malignen Läsionen

Scorepunktwert 0 steht für scharf begrenzt

Scorepunktwert 1 steht für unscharf begrenzt

Tab. 10: Modifizierte Kontingenztabelle für das Scorekriterium Kontrastmittelverteilung

Anzahl (a)%            (b)%	Benigne Läsionen	Maligne Läsionen	Zeilensumme
Scorepunktwert 0	93 69                    93	7 27                    7	100
Scorepunktwert 1	39 29                    72	15 58                    28	54
Scorepunktwert 2	3 2                      43	4 15                    57	7
Spaltensumme	135	26	161

(a)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Spaltensumme

(b)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Zeilensumme = npv für Malignität bei benignen Läsionen und ppv für Malignität bei malignen Läsionen

Scorepunktwert 0 steht für homogene oder septierte KM-Anreicherung

Scorepunktwert 1 steht für inhomogene KM-Anreicherung

Scorepunktwert 2 steht für randständige/ ringförmige KM-Anreicherung

Tab. 11: Modifizierte Kontingenztabelle für das Scorekriterium initialer SI-Anstieg

Anzahl (a)%            (b)%	Benigne Läsionen	Maligne Läsionen	Zeilensumme
Scorepunktwert 0	2 1                      67	1 4                      33	3
Scorepunktwert 1	21 16                    88	3 11                    12	24
Scorepunktwert 2	112 83                    84	22 85                    16	134
Spaltensumme	135	26	161

(a)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Spaltensumme

(b)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Zeilensumme = npv für Malignität bei benignen Läsionen und ppv für Malignität bei malignen Läsionen

Scorepunktwert 0 steht für < 50 % initialer SI-Anstieg

Scorepunktwert 1 steht für 50 – 100 % initialer SI-Anstieg

Scorepunktwert 2 steht für > 100 % initialer SI-Anstieg



Tab.12: Modifizierte Kontingenztabelle für das Scorekriterium postinitialer SI-Zeit-Verlauf

Anzahl (a)% (b)%	Benigne Läsionen	Maligne Läsionen	Zeilensumme
Scorepunktwert 0	44 33 90	5 19 10	49
Scorepunktwert 1	87 64 83	18 69 17	105
Scorepunktwert 2	4 3 57	3 12 43	7
Spaltensumme	135	26	161

(a)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Spaltensumme

(b)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Zeilensumme = npv für Malignität bei benignen Läsionen und ppv für Malignität bei malignen Läsionen

Scorepunktwert 0 steht für kontinuierlich steigende Signalintensität (> 10 %)

Scorepunktwert 1 steht für plateauförmige SI-Zeit-Kurve (-10 % < x < 10 %)

Scorepunktwert 2 steht für Auswascheffekt (< -10 %)

Tab.13: Absolute Häufigkeit der Merkmalsausprägungen für jedes Scorekriterium, gegliedert nach benignen und malignen Diagnosen und jeweiliger ppv für Malignität

Scorekriterium	Score-Punktwert	Benigne Läsionen	Maligne Läsionen	Fallzahl gesamt	ppv
Läsionsform	0	105	9	114	8
	1	30	17	47	36
Läsionsbegrenzung	0	47	3	50	6
	1	88	23	111	21
KM-Anreicherung	0	93	7	100	7
	1	39	15	54	28
	2	3	4	7	57
Initialer SI-Anstieg	0	2	1	3	33
	1	21	3	24	12
	2	112	22	134	16
Postinitialer SI-Verlauf	0	44	5	49	10
	1	87	18	105	17
	2	4	3	7	43

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Scoreeinzelkriterien und der Histologie (benigne, maligne) wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt. Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Malignität und irregulärer Läsionsform ( $p < 0,001$ ), zwischen Malignität und unscharfer Läsionsbegrenzung ( $p = 0,013$ ) und zwischen Malignität und inhomogener bzw. randständiger Kontrastmittelverteilung ( $p < 0,001$ ). Zwischen Malignität und initialem Signalintensitätsanstieg zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,638$ ). Sowohl bei den benignen Befunden als auch bei den malignen Befunden hatte eine hohe Anzahl an Läsionen eine initiale SI-Steigerung von über 100 %. Auch zwischen Malignität und postinitialem Signalintensitätsverlauf zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,08$ ). Hier ließ sich eine Tendenz dahingehend nachweisen, dass der Anteil maligner Läsionen mit plateauförmigem Kurvenverlauf und Wash-out-Phänomen (81 %) größer war als der Anteil benigner Läsionen mit plateauförmigem Kurvenverlauf und Wash-out-Phänomen (67 %).

#### 4.4.3 Auswertung des Gesamt-Göttinger-Scores

Tab.14: Modifizierte Kontingenztafel der Göttinger Scorestufen

Anzahl (a)% (b)%	Benigne Läsionen	Maligne Läsionen	Zeilensumme
Scorepunktwert 2	2 2 100	0 0 0	2
Scorepunktwert 3	65 48 92	6 23 8	71
Scorepunktwert 4	42 31 95	2 8 5	44
Scorepunktwert 5	20 15 77	6 23 23	26
Scorepunktwert 6	6 4 50	6 23 50	12
Scorepunktwert 7	0 0 0	6 23 100	6
Scorepunktwert 8	0 0 0	0 0 0	0
Spaltensumme	135	26	161

(a)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Spaltensumme

(b)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Zeilensumme = npv für Malignität bei benignen Läsionen und ppv für Malignität bei malignen Läsionen

In der Scorestufe 2 kamen keine malignen Befunde vor. 92 % der Befunde in der Scorestufe 3 und 95 % der Befunde in der Scorestufe 4 waren benigne. In der Scorestufe 5 waren 77 % der Befunde benigne und 23 % der Befunde maligne. In der Scorestufe 6 lagen 50 % benigne und 50 % maligne Befunde vor. In der Scorestufe 7 waren 100 % der Fälle (N = 6) maligne. In der Scorestufe 8 lagen weder benigne noch maligne Befunde vor (Tab. 14).

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests konnte ein hochsignifikanter Unterschied zwischen malignen und benignen Befunden bezüglich des Gesamt-Göttinger-Score-Wertes gefunden werden ( $p < 0,001$ ) (Tab. 16).

#### 4.4.4 Auswertung der BI-RADS-Kategorien

Tab.15: Modifizierte Kontingenztabelle der BI-RADS-Kategorien

Anzahl	Benigne Läsionen		Maligne Läsionen		Zeilensumme
(a)%	(b)%				
BI-RADS-Kategorie 2	2		0		2
	2	100	0	0	
BI-RADS-Kategorie 3	65		6		71
	48	92	23	8	
BI-RADS-Kategorie 4	61		8		69
	45	88	31	12	
BI-RADS-Kategorie 5	7		12		19
	5	37	46	63	
Spaltensumme	135		26		161

(a)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Spaltensumme

(b)% bedeutet Prozentsatz in Bezug auf Zeilensumme = npv für Malignität bei benignen Läsionen und ppv für Malignität bei malignen Läsionen

In der BI-RADS-Kategorie 2 kamen keine malignen Befunde vor. 8 % der Befunde in der BI-RADS-Kategorie 3 und 12 % der Befunde in der BI-RADS-Kategorie 4 waren maligne. In der BI-RADS-Kategorie 5 waren 63 % der Befunde maligne (Tab. 15).

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests konnte ein hochsignifikanter Unterschied zwischen malignen und benignen Befunden bezüglich der BI-RADS-Kategorien gefunden werden ( $p < 0,001$ ) (Tab. 16).

Tab. 16: Mann-Whitney-U-Test zur Beurteilung des Unterschiedes der Score-Kriterien des Göttinger Scores bzw. der BI-RADS-Kategorien zwischen malignen und benignen Befunden

Histologie	Göttinger Score	BI-RADS-Kategorien
maligne	5,15	4,23
benigne	3,73	3,54
Insgesamt	3,96	3,65

Statistik für Test <sup>a</sup> (a. Gruppenvariable: Histologie gruppiert)		
	Göttinger Score	BI-RADS-Kategorien
Mann-Whitney-U	811,000	945,000
Wilcoxon-W	9991,000	10125,000
Z	-4,599	-4,075
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,000	0,000

#### 4.5 Ergebnisse der MRT-gestützten Vakuumbiopsien und Markierungen

##### 4.5.1 Positiver Vorhersagewert (ppv) der MRT-gestützten Vakuumbiopsien und Markierungen

Die Indikationsstellung zur MRT-gestützten Vakuumbiopsie und Markierung hatte einen ppv für Malignität von 19 %, da von 274 insgesamt biopsierten Läsionen 52 maligne waren. Bei der Betrachtung ausschließlich MR-tomographisch detektierbarer Läsionen betrug der ppv für Malignität 18 % (48 maligne Läsionen von 270 Läsionen).

##### 4.5.2 Praktikabilität der MRT-gestützten Vakuumbiopsien und Markierungen

Im untersuchten Zeitraum wurden 223 Läsionen mittels MR-gestützter Vakuumstanzbiopsie und 51 Läsionen mittels MR-gestützter Markierung und anschließender Operation abgeklärt. Die Markierungen wurden aus folgenden Gründen durchgeführt: thoraxwandnaher Befund (N = 6), retromamillärer (N = 11) bzw. sub-

cutaner (N = 1) Befund, es war gleichzeitig die Karzinomoperation ipsilateral (N = 13) bzw. kontralateral (N = 12) geplant, es sollten 2 oder mehr Herde abgeklärt werden (N = 4), Zustand nach MR-gestützter Biopsie (N = 1) (vor dem Untersuchungszeitraum), Zustand nach mammographisch oder sonographisch gestützter Punktion (N = 3).

Bei allen Stanzbiopsien (N = 223) erfolgten Kontrolluntersuchungen nach 4 bzw. 24 Stunden nach dem Eingriff, zusätzlich erfolgten bei N = 50 Läsionen Kontroll-MRT's nach 6 Monaten und bei N = 30 Läsionen nach 12 Monaten. Die Kontrolluntersuchungen nach dem Eingriff zeigten in 218 Fällen (98 %) eine repräsentative Gewebeentnahme. In 3 Fällen wurde eine Re-Vakuumbiopsie durchgeführt mit benignen Befunden und repräsentativer Gewebeentnahme sowie in 2 Fällen die Exzision nach MRT-Markierung, ebenfalls mit benignem Befund. Nach 6-monatiger Kontrolle wurde in 3 Fällen die Indikation zur erneuten MRT-gestützten Stanzbiopsie gestellt. Hier zeigten sich N = 2 benigne Befunde sowie N = 1 Befund mit ALH. Bei einer Patientin zeigte sich nach 12 Monaten ein kleiner Befund gering größenprogredient zur Voruntersuchung, der aufgrund einer Patientenbewegung primär nicht biopsiert werden konnte. Hier erfolgte nun die MR-gestützte Stanzbiopsie mit Nachweis eines 4 mm großen invasiv duktales Karzinoms. In der sich anschließenden Operation zeigten sich keine weiteren Karzinomanteile.

Nach erfolgter Vakuumbiopsie (N = 223) wurden bei den malignen Befunden (N = 36) und B3-Läsionen (N = 12) die weiteren operativen bzw. medikamentösen Therapien durchgeführt (siehe Kap. 4.5.3). Bei den 175 benignen Befunden (nach Vakuumbiopsie) erfolgte in 2 Fällen eine Nachresektion aufgrund nichtrepräsentativer Gewebeentnahme bei der VB. Somit konnte bei 173 Befunden ein operativer Eingriff vermieden werden (63 %, bezogen auf die Gesamtzahl der Befunde; 84 %, bezogen auf die benignen Befunde ohne B3-Läsionen).

Von den 51 MR-gestützten Markierungen wurde nach intraoperativer Präparateradiographie in 47 Fällen (92 %) von einer vollständigen Befundentfernung ausgegangen. Bei 2 Befunden erfolgte eine erneute Operation nach MRT-Markierung, bei 2 Befunden erfolgte eine MRT-gestützte Stanzbiopsie. Die Histologien waren in den 4 Fällen benigne.

Insgesamt erfolgten 265 (97 %) repräsentative MRT-gestützte Biopsien. Bei den nichtrepräsentativen Fällen wurden in kurzen zeitlichen Abständen Re-Biopsien jeweils mit benignen Befunden durchgeführt. Bei einer Patientin wurde nach 12 Monaten ein

invasiv duktales Karzinom mittels MR-gestützter Vakuumstanzbiopsie detektiert. Die Biopsie des Befundes war in der primären Untersuchung technisch nicht möglich gewesen.

Komplikationen traten in 8 Fällen (3 %) auf: Blutungen (N = 4), Blutung mit nachfolgender operativer Revision (N = 1), Kontrastmittelzwischenfall (N = 1) und Kreislaufdysregulation (N = 1) führten in 7 Fällen zum Abbruch der Stanzbiopsie, bei N = 1 Patientin war aufgrund eines ausgeprägten Hämatoms die Anlage eines Thoraxkompressionsverbandes über 48 Stunden notwendig. Trotz Abbruch der Stanzbiopsie war in allen Fällen eine repräsentative Gewebeentnahme gelungen.

#### 4.5.3 Verlauf und Nachbeobachtung der malignen Fälle

Von den insgesamt N = 52 malignen Läsionen wurden N = 36 mittels MR-gestützter Stanzbiopsie und N = 16 mittels MR-gestützter Markierung histologisch gesichert.

N = 13 Patientinnen mit insgesamt N = 20 Läsionen erhielten eine Ablatio mammae. Bei N = 4 weiteren Patientinnen mit insgesamt 5 Herden wurde die Indikation zur Ablatio mammae gestellt; hier lagen keine Angaben zum weiteren Verlauf vor. N = 20 Patientinnen mit insgesamt 21 Karzinomherden erhielten eine Segmentresektion nach MRT-Markierung, von diesen Patientinnen hatte eine Patientin beidseits jeweils einen Karzinomherd. Bei N = 3 weiteren Patientinnen mit jeweils einem gesicherten Karzinomherd wurde die Empfehlung zur Nachresektion ausgesprochen; hier lagen keine Angaben zum weiteren Verlauf vor. In N = 4 Fällen bei N = 3 Patientinnen wurde die Indikation zu einer neoadjuvanten Chemotherapie gestellt.

Bei allen invasiven Karzinomen erfolgte die Sentinellymphknotenentfernung und bei tumorbefallenem Sentinellymphknoten die Axilladissektion.

Im Verlauf der Nachsorge erfolgten bei N = 3 Patientinnen MRT-Untersuchungen innerhalb von 2 Jahren nach dem Primäreingriff. Bei N = 2 Patientinnen erfolgte eine MR-gestützte Stanzbiopsie: bei N = 1 Patientin konnte ein Befund einer chronisch unspezifischen Entzündung gesichert werden, bei der 2. Patientin wurde eine ADH diagnostiziert, die nach MR-Markierung reseziert wurde.

#### 4.5.4 Verlauf und Nachbeobachtung der benignen Fälle

Von den insgesamt N = 222 benignen Läsionen wurden N = 187 mittels MR-gestützter Stanzbiopsie und N = 35 mittels MR-gestützter Markierung histologisch gesichert. Nach

den Stanzbiopsien erfolgte jeweils nach 4 Stunden bzw. 24 Stunden ein Kontroll-MRT bzw. bei den Markierungen eine intraoperative Präparateradiographie. Hier zeigten sich 182 (97 %) repräsentative Gewebeentnahmen. In N = 3 Fällen erfolgte eine erneute Stanzbiopsie, in N = 2 Fällen die MR-gestützte Markierung und nachfolgende Operation, in allen Fällen konnte eine benigne Histologie gesichert werden. In N = 49 Fällen erfolgte ein Kontroll-MRT nach 6 Monaten. Hier wurde in 3 Fällen die Indikation zur erneuten MRT-gestützten Stanzbiopsie gestellt. Es zeigten sich N = 2 benigne Befunde sowie N = 1 Befund mit ALH. In N = 21 Fällen erfolgte ein Kontroll-MRT nach 1 Jahr. Hier zeigte sich bei einer Patientin ein kleiner Befund gering größtenprogreredient zur Voruntersuchung, der aufgrund einer Patientenbewegung primär nicht bioptiert werden konnte. Hier erfolgte nun die MR-gestützte Stanzbiopsie mit Nachweis eines 4 mm großen invasiv duktales Karzinoms. In der sich anschließenden Operation zeigten sich keine weiteren Karzinomanteile (siehe auch Kap. 4.5.2).

Von den N = 26 B3-Läsionen (ADH, ALH, FEA, intraduktale Papillome) waren N = 3 im Operationspräparat nach MR-gestützter Markierung aufgefallen, davon ein Fall mit multifokalen Anteilen einer ALH. Bei einer Patientin erfolgte aufgrund eines ipsilateralen Karzinoms die Ablatio mammae. N = 23 B3-Läsionen wurden mittels MR-gestützter Vakuumbiopsie diagnostiziert. Hier erfolgte in N = 5 Fällen die Nachresektion nach MRT-Markierung, in N = 2 Fällen die Nachresektion ohne Markierung im Rahmen der Karzinomoperation und in N = 2 Fällen (2 Läsionen bei 1 Patientin) die Ablatio mammae bei zusätzlichem ipsilateralen Mammakarzinom. Bei einer Patientin wurde aufgrund des Alters und Operationsrisikos keine Operation durchgeführt. Von 2 Läsionen lagen keine Angaben über den weiteren Verlauf vor.

Die Operationspräparate zeigten in 2 Fällen Reste der zuvor diagnostizierten ADH, in den übrigen Fällen zeigten sich benigne Befunde.

In einem Fall (dieser zählt zu den malignen Befunden) wurde nach stanzbiopsisch gesicherter ADH im Operationspräparat nach MRT-Markierung ein gut differenziertes DCIS nachgewiesen.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Indikationen zur Durchführung der Mamma-MRT**

Die Magnetresonanztomographie der Brust gilt als sensitivstes Ergänzungsverfahren zur konventionellen Diagnostik im Rahmen der Brustuntersuchung [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Bei der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik bei histologisch nachgewiesenem Karzinom ist der Nachweis einer Multizentrität, eines kontralateralen Karzinoms oder eines größeren Tumolvolumens bei 4 – 34 % der Patientinnen beschrieben [13, 16, 17, 19, 98].

Orel und Mitarbeiter konnten bei 22 von 64 Patientinnen (34 %) mit histologisch gesichertem Karzinom zusätzliche Karzinome ipsilateral entdecken, die mammographisch nicht sichtbar waren [18]. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik eine Malignomrate von 32 % (ipsilateraler und kontralateraler Tumorsitz). Die Malignomrate bei ausschließlich MR-tomographisch nachweisbaren Läsionen in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik betrug 25 %.

Bei 11 Patientinnen (28 %) führte der Nachweis eines zusätzlichen Karzinoms bzw. zusätzlicher ADH zur Änderung des primär geplanten therapeutischen Vorgehens. Ähnliche Ergebnisse sind auch in der Arbeit von Deurloo beschrieben. Hier erfolgte in 21 % (33 von 166 Patientinnen) eine Änderung des operativen Vorgehens aufgrund zusätzlicher ipsilateraler und kontralateraler Malignome [20]. Die histologische Sicherung MR-tomographisch suspekter Zweitbefunde ist unbedingt erforderlich, um eine „Übertherapie“ zu vermeiden. In der Untersuchung von Pettit et al. zeigte sich eine Mastektomierate von 44 % bei Patientinnen mit präoperativem Mamma-MRT im Vergleich zu den Patientinnen ohne MRT mit einer Mastektomierate von 32 % [99]. Von den Patientinnen mit präoperativem MRT, bei denen aufgrund von Zweitherden in der MRT eine Mastektomie erfolgte, hatten 64 % der Patientinnen präoperativ keine histologische Sicherung des Zweitherdes. Hier zeigte sich im Mastektomiepräparat ein unizentrischer maligner Befund in 87 % der Fälle. Auch Braun et al. konnten in ihrer Untersuchung eine Änderung des therapeutischen Vorgehens bei 28 % der Patientinnen (44 von 160 Patientinnen) belegen, wobei nur in 2/3 der Fälle im Operationspräparat ein zusätzliches Malignom bzw. ein größeres Tumolvolumen und in 1/3 der Fälle ein benigner Befund nachgewiesen wurden [23]. Hier war die zusätzliche Diagnose der



Malignome unabhängig von patienten- und tumorspezifischen Eigenschaften. Vor allem bei invasiv lobulären Karzinomen ist das Auftreten von ipsilateralen Zweitherden beschrieben. Schelfout et al. konnten bei 50 % der Patientinnen mit invasiv lobulärem Mammakarzinom Zweitherde nachweisen, von denen 70 % allein durch die MRM detektiert wurden [100]. Durch die präoperative Magnetresonanztomographie konnte in der Auswertung von Mann et al. eine Reexzisionsrate beim invasiv lobulären Mammakarzinom von 9 % bei den Patientinnen mit MRT gezeigt werden, im Vergleich zu den Patientinnen ohne MRT mit einer Reexzisionsrate von 27 %. Die Mastektomierate betrug 48 % bei den Patientinnen mit MRT im Vergleich zu 59 % bei den Patientinnen ohne MRT [101]. In der vorliegenden Arbeit erfolgten MRT-Untersuchungen bei Patientinnen mit histologisch gesichertem invasiv lobulären Mammakarzinom, invasiv duktulolobulären Mammakarzinom sowie auch invasiv duktales Mammakarzinom und DCIS.

Durch die präoperative Ausbreitungsdiagnostik mittels MRT beider Mammæ ist die Detektion kontralateraler Karzinome möglich. Brennan et al. beschrieben in einer Metaanalyse mit 3253 Patientinnen den zusätzlichen Nachweis kontralateraler suspekter Läsionen in 9,3 %, von denen 44 % maligne waren, entsprechend einer Malignomrate von 4,1 % bezogen auf alle Patientinnen [21]. Dies entspricht auch den Ergebnissen unserer Auswertung der Läsionen in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik mit einer Malignomrate von 5 % bei kontralateralem Tumorsitz.

Die Bedeutung der Magnetresonanztomographie bei der Detektion maligner Zweitherde ist auch in der Verringerung der Rezidivrate bei den Patientinnen mit präoperativem MRT zu sehen. Fischer et al. fanden eine Rezidivrate von 1,2 % bei Patientinnen mit präoperativem MRT im Vergleich zu 6,8 % bei Patientinnen ohne MRT. Auch die Rate kontralateraler Karzinome bei den Patientinnen mit MRT war mit 1,7 % signifikant niedriger als die Rate kontralateraler Karzinome (4 %) bei Patientinnen ohne MRT [102].

Bei der Primärtumorsuche bei tumorbehafteten axillären Lymphknoten beschrieben Orel und Mitarbeiter eine Detektionsrate von 86 % [26]. Schorn et al. fanden bei 9 von 14 Patientinnen mit Metastasen eines unbekanntes Primärtumors suspektes Befunde in der MRM. Bei 6 Patientinnen konnte ein invasives Mammakarzinom gesichert werden [27]. Obdeijn et al. untersuchten 20 Patientinnen mit primär diagnostizierten axillären Lymphknotenmetastasen und fanden hier eine Malignomrate von 40 %. Bei den 11 Patientinnen mit Mammakarzinomanamnese und kontralateralen axillären Lymph-

knotenmetastasen zeigte sich eine Malignomrate von 27 % [28]. In unserem Kollektiv konnte bei 2 von 6 Patientinnen ein invasives Karzinom histologisch gesichert werden. Da insgesamt 11 Befunde biopsiert wurden, betrug die Malignomrate 18 %.

Über den Einsatz der kontrastmittelgestützten MRT der Brust in der Nachsorge der Patientinnen mit Mammakarzinom gibt es wenige Daten. Gorechlad et al. beschrieben eine niedrige Inzidenz für ipsilaterale Rezidive von 1,7 % und kontralaterale Rezidive von 2,3 % in einer Studienpopulation von 476 Patientinnen mit einer Nachbeobachtung von 5,4 Jahren [103]. In den Untersuchungen von Drew et al. [24] und Viehweg et al. [104] zeigten sich Rezidivraten von jeweils 9 % bei 105 bzw. 119 Patientinnen, die in einem Zeitraum von 1 bis 2 Jahren nach brusterhaltender Therapie mittels MRM untersucht wurden. In unserem Patientenkollektiv wurden 52 Patientinnen mit Mammakarzinomanamnese untersucht. Bei den 37 Patientinnen mit brusterhaltender Therapie zeigte sich eine Malignomrate von 16 %, bei den 15 Patientinnen nach Ablatio mammae zeigte sich eine Malignomrate von 9 %.

Einen zunehmenden Einsatz findet die Magnetresonanztomographie der Brust bei Frauen mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko. In der Studie von Morris et al. wurden 367 Frauen mit familiärem Brustkrebsrisiko und unauffälliger Mammographie mittels Mamma-MRT untersucht. Eine Biopsie wurde 17 % der Frauen empfohlen. Bei 14 von 57 Frauen (24 %), bei denen eine Biopsie erfolgte, wurde histologisch ein Malignom gesichert, in 43 % der Fälle ein invasives Karzinom [30]. Warner et al. untersuchten 196 Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-1-oder BRCA-2-Mutation. Bei 6 Patientinnen (3 %) konnte ein Karzinom diagnostiziert werden [31]. In der Studie von Riedl et al. wurden 327 Patientinnen mit nachgewiesener BRCA-1/2-Mutation oder erhöhtem familiären Risiko in einem Screeningprogramm mittels Mammographie, Sonographie und MRT untersucht. Hier zeigte sich eine Malignomrate von 7 %, wobei eine Rate von falsch-positiven Befunden von 30 % angegeben wurde [32]. Weinstein et al. konnten bei 609 asymptomatischen Frauen mit nachgewiesener BRCA-1/2-Mutation oder hohem familiären Risiko 20 Karzinome detektieren (3 %), von denen 8 ausschließlich mittels MRT erkannt wurden [105]. In der MARIBS-Studie (United Kingdom Magnetic Resonance Imaging In Breast Screening) wurden bei 838 Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko 39 Karzinome entdeckt, von denen 19 (2 %) nur MR-tomographisch sichtbar waren. Die Frauen wurden über einen Zeitraum von 1 bis 7 Jahren untersucht, mit einem Follow-up von mindestens 2 Jahren [33]. Schradning et al. untersuchten 629 Frauen mit nachgewiesener BRCA-1/2-Mutation oder hohem

familiären Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren. 76 Mammakarzinome wurden bei 68 Frauen detektiert, dies entspricht einer Malignomrate von 12 %. 97 % der Malignome wurden mittels MRT diagnostiziert [14].

In unserer Auswertung wurden 6 Patientinnen mit hohem familiären Risiko untersucht. Dabei wurden 14 Läsionen detektiert, von denen eine Läsion maligne war (entspricht einer Malignomrate von 17 %, bezogen auf die Anzahl der Patientinnen; bzw. einer Malignomrate von 7 %, bezogen auf die Anzahl der Befunde). Bei 13 von 14 Läsionen zeigte sich eine benigne Histologie.

## **5.2 Beurteilungskriterien der Mamma-MRT (Göttinger Score)**

Die wichtigsten Beurteilungskriterien der Mamma-MRT umfassen die Morphologie und die Kontrastmittelanreicherung von Brustläsionen [11, 12, 13, 34].

Zur Klassifizierung der Beurteilungskriterien der Mamma-MRT entwickelten Baum und Mitarbeiter ein Punktesystem, das die morphologischen Kriterien Form, Begrenzung der Läsion, Verteilung der Kontrastmittelanreicherung und die dynamischen Kriterien initialer Signalintensitätsanstieg und Verlauf der Kontrastmittelanreicherung umfasst. Dieses Punktesystem ist an die BI-RADS-Kategorien der amerikanischen Gesellschaft der Radiologen angepasst. Mit Hilfe dieses Göttinger Scores wurden in der Untersuchung von Baum et al. 522 Patientinnen ausgewertet. Es zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen hoher BI-RADS-Gruppe und Malignität. In der BI-RADS-Gruppe III waren 12 % der Befunde maligne, in der BI-RADS-Gruppe IV waren 80 % maligne, in der BI-RADS-Gruppe V waren 99 % der Befunde maligne [11].

In der vorliegenden Auswertung waren in der BI-RADS-Gruppe III 8 % der Befunde maligne, in der BI-RADS-Gruppe IV waren 12 % der Befunde maligne, in der BI-RADS-Gruppe V waren 63 % der Befunde maligne. Dies sind deutlich weniger maligne Befunde in der BI-RADS-Gruppe V, als der Anteil maligner Befunde, der in der Definition der BI-RADS-Kategorien und in dem abgeleiteten Karzinomrisiko angegeben wird (das Karzinomrisiko bei BI-RADS V ist mit 95 % angegeben) [96].

Die hohe Rate benigner Befunde in der BI-RADS-Kategorie V kann in unserer Auswertung auf den insgesamt hohen Anteil benigner Befunde (81 %) zurückzuführen sein. Andererseits wurden in unsere Auswertung nur Patientinnen eingeschlossen, bei denen aufgrund morphologischer und dynamischer Kriterien als suspekt bzw.

abklärungsbedürftig gewertete Befunde vorkamen, die mit einem höheren Göttinger-Score-Wert und somit höherer BI-RADS-Kategorie bewertet wurden.

Bei der Betrachtung der Göttinger-Score-Einzelkriterien konnte in unserer Auswertung ein signifikanter Zusammenhang zwischen irregulärer Form und Malignität, unscharfer Begrenzung und Malignität und inhomogener/ randständiger Kontrastmittelanreicherung und Malignität gezeigt werden. Ähnliche Ergebnisse sind auch in der Multizenterstudie von Schnall et al. beschrieben, in der 995 Brustläsionen ausgewertet wurden. Hier zeigten sich eine unscharfe Läsionsbegrenzung und eine hohe Signalintensität als positiver prädiktiver Wert für Malignität, wohingegen das Fehlen einer Kontrastmittelanreicherung für einen benignen Befund sprach (npv für Malignität von 88 %) [34]. In der Untersuchung von Wedegartner et al. wiesen eine unregelmässige Läsionsbegrenzung, eine inhomogene Kontrastmittelverteilung und ein Ringenhancement auf ein Malignom hin [71]. Auch Nunes et al. konnten zeigen, dass das Fehlen einer Kontrastmittelanreicherung und eine scharfe Begrenzung der Läsion einen negativen Vorhersagewert für Malignität von 97 - 100 % haben [70]. Neben den morphologischen Kriterien wurden in einigen Studien ausschließlich dynamische Kriterien ausgewertet. Kuhl et al. unterschieden drei Verläufe der Signalintensitätskurven: kontinuierlicher Anstieg, Plateau und Wash-out-Phänomen. Die 101 untersuchten Malignome hatten zu 9 % einen kontinuierlichen Anstieg, zu 34 % einen plateauförmigen Verlauf und zu 57 % ein Auswaschphänomen. Demgegenüber zeigten 83 % der 165 benignen Befunde einen kontinuierlichen Anstieg, 12 % der benignen Befunde einen plateauförmigen Verlauf und nur 5 % der benignen Befunde ein Wash-out-Phänomen [37]. Siegmann et al. untersuchten 51 Läsionen, die ausschließlich MR-tomographisch nachweisbar waren. Die Karzinome zeigten eine Tendenz zu einer schnelleren und stärkeren Kontrastmittelanreicherung und zu einem stärkeren Wash-out, aber die Anreicherungskurven der benignen und malignen Befunde unterschieden sich nicht signifikant [36]. In unserer Auswertung zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen malignen und benignen Befunden für das Kriterium initialer Signalintensitätsanstieg. 85 % der malignen Befunde und 83 % der benignen Befunde wiesen eine relative initiale Signalintensitätssteigerung über 100 % auf. Bei der Beurteilung des postinitialen Kurvenverlaufes zeigte sich eine Tendenz dahingehend, dass der Anteil maligner Läsionen mit plateauförmigem Kurvenverlauf und maligner Läsionen mit Wash-out-Phänomen (81 %) größer war als der Anteil benigner Läsionen

mit plateauförmigem Kurvenverlauf und benigner Läsionen mit Wash-out-Phänomen (67 %).

Für die Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen sollten deshalb dynamische Kriterien zusammen mit den morphologischen Kriterien berücksichtigt werden. So konnten Fischer et al. bei 463 Patientinnen mit 405 malignen und 143 benignen Befunden mit Hilfe morphologischer und kinetischer Kriterien 93 % der Malignome richtig erkennen [13].

### **5.3 Praktikabilität der MRT-gestützten Interventionen**

Seit der Einführung MRT-gestützter Biopsieverfahren 1994 konnten die technischen Voraussetzungen verbessert und eine Vielzahl an MRT-gestützten Interventionen durchgeführt werden [42, 90, 93, 106, 107]. In einer großen Multizenterstudie wurde die Praktikabilität MRT-gestützter Interventionen untersucht und eine Erfolgsrate von 96 % erzielt [38]. In weiteren Untersuchungen konnte diese Erfolgsrate bestätigt werden [39, 40, 43, 45, 46].

Komplikationen betrafen anfänglich technische Probleme und Materialfehler [48]. Blutungen, Hämatome sowie Nichterreichen der Herdbefunde aufgrund von Patientenbewegungen lassen sich nicht gänzlich vermeiden [38]. In unserer Auswertung traten in 8 Fällen (3 %) Komplikationen auf: Blutungen (N = 4), Blutung mit nachfolgender operativer Revision (N = 1), Kontrastmittelzwischenfall (N = 1) und Kreislaufdysregulation (N = 1) führten in 7 Fällen zum Abbruch der Stanzbiopsie. Bei einer Patientin war aufgrund eines ausgeprägten Hämatoms die Anlage eines Thoraxkompressionsverbandes über 48 Stunden notwendig. Trotz Abbruch der Stanzbiopsie war in allen Fällen eine repräsentative Gewebeentnahme gelungen.

Insgesamt erfolgten 265 (97 %) repräsentative MRT-gestützte Biopsien. Bei den nicht-repräsentativen Fällen wurden in kurzen zeitlichen Abständen Re-Biopsien jeweils mit benignen Befunden durchgeführt. Bei einer Patientin wurde nach 12 Monaten ein invasiv duktales Karzinom mittels MR-gestützter Vakuumstanzbiopsie detektiert. Die Biopsie des Befundes war in der primären Untersuchung technisch aufgrund einer Patientenbewegung nicht möglich gewesen.

Bei 173 benignen Befunden, die mittels MRT-gestützter VB abgeklärt wurden, konnte ein operativer Eingriff vermieden werden (84 %, bezogen auf die benignen Befunde ohne B3-Läsionen).

#### **5.4 Bedeutung der Magnetresonanztomographie als zusätzliches diagnostisches Mittel in der Mammadiagnostik**

In der vorliegenden Auswertung konnte bei 48 von 270 untersuchten Befunden ein Malignom ausschließlich mittels MRT diagnostiziert werden (18 %). Die Detektionsrate variiert in Abhängigkeit von der Indikationsstellung zwischen 25 % und 7 %.

Der Nachweis eines zusätzlichen Karzinoms bzw. zusätzlicher ADH im Rahmen der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik führte bei 11 Patientinnen (28 %) zur Änderung des primär geplanten therapeutischen Vorgehens.

Bei 84 % der benignen Befunde konnte durch die MRT-gestützte Vakuumbiopsie ein operativer Eingriff vermieden werden.

Aufgrund der hohen Rate falsch-positiver Befunde sollte die Mamma-MRT nur unter strenger Indikationsstellung nach Ausschöpfung der konventionellen Diagnostik eingesetzt werden.

## **6 Zusammenfassung**

Die Magnetresonanztomographie der Brust ermöglicht die Detektion maligner Läsionen, die mammographisch und sonographisch nicht darstellbar sind. Mit Hilfe geeigneter Biopsievorrichtungen ist die Gewebeentnahme und histologische Sicherung MRT-tomographisch auffälliger Befunde möglich. Im Zeitraum von Januar 2002 bis Dezember 2003 wurden in der Klinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) 223 MRT-gestützte Vakuumbiopsien und 51 MRT-gestützte Markierungen der Brust bei 177 Patientinnen durchgeführt. Insgesamt konnten 52 maligne Befunde, 26 B3-Läsionen und 196 benigne Befunde histologisch gesichert werden.

In der vorliegenden Auswertung konnte bei 48 von 270 untersuchten Befunden ein Malignom ausschließlich mittels MRT diagnostiziert werden (18 %). Die Detektionsrate variiert in Abhängigkeit von der Indikationsstellung. Im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik betrug die Malignomrate 25 % bei ausschließlich MR-tomographisch nachweisbaren Läsionen. Bei unklaren Befunden in der konventionellen Diagnostik zeigte sich eine Malignomrate von 18 % bei mammographischem Befund in 1 Ebene und 20 % bei unklaren mammographischen, sonographischen oder klinischen Befunden. Invasive Karzinome konnten in 18 % der Läsionen bei Patientinnen mit tumorbefallenen axillären Lymphknoten im Rahmen der Primärtumorsuche nachgewiesen werden. Auch bei Patientinnen mit Zustand nach Mammakarzinom konnten durch die Mamma-MRT in der Nachsorge Rezidive bzw. Zweitkarzinome gefunden werden (16 % der Läsionen bei Zustand nach brusterhaltender Therapie und 9 % der Läsionen bei Zustand nach Ablatio mammae). Bei Patientinnen mit erhöhtem familiären Risiko konnte in 7 % ein Malignom nachgewiesen werden. Durch die zusätzliche MRT-Untersuchung der Brust im Rahmen der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik wurde bei 11 Patientinnen (28 %) die primär geplante Operationsmethode geändert.

Die MRT-gestützten Biopsieverfahren sind sichere und akkurate Methoden bei der Diagnose von Brusterkrankungen. Erfolgreiche Biopsien wurden in 97 % der Fälle durchgeführt, Komplikationen traten in 3 % der Biopsien auf. Bei 84 % der benignen Befunde konnte durch die MRT-gestützte Vakuumbiopsie ein operativer Eingriff vermieden werden.

Die Kriterien des Göttinger Scores lassen sich zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Befunden anwenden, da sie sowohl morphologische Beurteilungskriterien der Läsionen, als auch dynamische Kriterien der Kontrastmittelanreicherung umfassen. Die alleinige Beurteilung der dynamischen Kriterien ist nicht ausreichend, da sich keine signifikanten Unterschiede zwischen benignen und malignen Befunden hinsichtlich der initialen Signalintensitätssteigerung zeigten. Bei der Beurteilung des postinitialen Kurvenverlaufes zeigte sich eine Tendenz dahingehend, dass der Anteil maligner Läsionen mit plateauförmigem Kurvenverlauf und maligner Läsionen mit Wash-out-Phänomen (81 %) größer war als der Anteil benigner Läsionen mit plateauförmigem Kurvenverlauf und benigner Läsionen mit Wash-out-Phänomen (67 %). Signifikante Unterschiede zwischen benignen und malignen Läsionen zeigten sich bei den Kriterien des Göttinger Scores Läsionsform, Läsionsbegrenzung und Kontrastmittelverteilung. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die MRT-gestützten Vakuumstanzbiopsien und MRT-gestützten Markierungen der Brust sichere und akkurate Methoden zur Abklärung ausschließlich MRT-sichtbarer Brustveränderungen sind. Aufgrund der hohen Rate falsch-positiver Befunde sollte die Mamma-MRT nur unter strenger Indikationsstellung nach Ausschöpfung der konventionellen Diagnostik eingesetzt werden.



## **7 Literaturverzeichnis**

- 1 Batzler WU: Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2008, S. 54
- 2 Heywang-Köbrunner SH, Möhrling D, Hacker A: Bildgebende und interventionelle Mammadiagnostik. *Onkologe* 14 (2008) 478-489
- 3 Schreer I, Altland H, Engel J, Hölzel D, Müller-Schimpfle M: Aktualisierte Datenlage zur Screening-Mammographie 2007. In: Albert US (Hrsg): Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. 1. Aktualisierung 2008, Zuckschwerdt Verlag, München, 2008, S. 103-119
- 4 Oestreicher N, White E, Lehman C et al: Predictors of sensitivity of clinical breast examination (CBE). *Breast Cancer Res Treat* 76 (2002) 73-81
- 5 Kolb T, Lichy J, Newhouse J: Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 225 (2002) 165-175
- 6 Kreienberg R et al: Früherkennung, Screening. In: Kreienberg R et al: Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. Eine nationale S3-Leitlinie. Frankfurt, 2004, S. 7-9
- 7 Berg WA, Blume JD, Cormack JB et al: Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 299 (2008) 2151-2163
- 8 Tohno E, Ueno E, Watanabe H: Ultrasound screening of breast cancer. *Breast Cancer* 16 (2009) 18-22

- 9 Schaefer FKW, Waldmann A, Katalinic A, Wefelnberg C, Heller M, Jonat W, Schreer I: Influence of additional breast ultrasound on cancer detection in a cohort study for quality assurance in breast diagnosis – analysis of 102,577 diagnostic procedures. *Eur Radiol* (epub ahead of print 05 Nov 2009) DOI 10.1007/s00330-009-1641-x
- 10 Buchberger W, DeKoekkoek-Doll P, Obrist P, Dünser M: Der Stellenwert der MR-Tomographie beim unklaren Mammographiebefund. *Radiologe* 37 (1997) 702-709
- 11 Baum F, Fischer U, Vosshenrich R, Grabbe E: Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. *Eur Radiol* 12 (2002) 1087-1092
- 12 Heywang-Köbrunner SH, Bick U, Bradley WG et al: International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol* 11 (2001) 531-546
- 13 Fischer U, Kopka L, Grabbe E: Breast Carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 213 (1999) 881-888
- 14 Schrading S, Kuhl CK: Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 246 (2008) 58-70
- 15 Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, Heywang-Köbrunner SH, Hylton N, Kuhl CK, Lehmann C, Pisano ED, Causer P, Schnitt SJ, Smazal SF, Stelling CB, Weatherall PT, Schnall MD: Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 292 (2004) 2735-2742
- 16 Berg WA, Gutierrez L, Aiver MSN, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB: Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 233 (2004) 830-849

- 17 Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, Colpaert C, Schelfhout AM, Leyman P, Verslegers I, Biltjes I, Van Den Haute J, Gillardin JP, Tjalma W, Van der Auwera JC, Buytaert P, De Schepper A: Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *EJSO* 30 (2004) 501-507
- 18 Orel SG, Schnall MD, Powell CM et al: Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 196 (1995) 115-122
- 19 Liberman L, Morris EA, Kim CM, Kaplan JB, Abramson AF, Menell JH, Van Zee KJ, Dershaw DD: MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. *AJR* 180 (2003) 333-341
- 20 Deurloo EE, Klein Zeggelink WFA, Teertstra HJ, Peterse JL, Rutgers EJT, Muller SH, Bartelink H, Gilhuijs KGA: Contrast-enhanced MRI in breast cancer patients eligible for breast-conserving therapy: complementary value for subgroups of patients. *Eur Radiol* 16 (2006) 692-701
- 21 Brennan ME, Houssami N, Lord S, Macaskill P, Irwig L, Dixon JM, Warren RML, Ciatto S: Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. *JCO* 27 (2009) 5640-5649
- 22 Boetes C, Mus RD, Holland R et al: Breast tumors: Comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and ultrasound for demonstrating extent. *Radiology* 197 (1995) 743-747
- 23 Braun M, Pölcher M, Schrading S, Zivanovic O, Kowalski T, Flucke U, Leutner C, Park-Simon TW, Rudlowski C, Kuhn W, Kuhl CK: Influence of preoperative MRI on the surgical management of patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 111 (2008) 179-187
- 24 Drew PJ, Kerin MJ, Turnbull LW, Imrie M, Carleton PJ, Fox JN, Monson JR: Routine screening for local recurrence following breast-conserving therapy for cancer with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Ann Surg Oncol* 5 (1998) 265-270

- 25 Heinig A, Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Lampe D, Buchmann J, Spielmann RP: Wertigkeit der Kontrastmittelmagnetresonanztomographie der Mamma bei Wiederaufbau mittels Implantat. *Radiologe* 37 (1997) 710-717
- 26 Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL, Solin LJ: Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology* 212 (1999) 543-549
- 27 Schorn C, Fischer U, Luftner-Nagel S, Westerhof JP, Grabbe E: MRI of the breast in patients with metastatic disease of unknown primary. *Eur Radiol* 9 (1999) 470-473
- 28 Obdeijn IMA, Brouwer-Kuyper EMJ, Tilanus-Linthorst MMA, Wiggers T, Oudkerk M: MR imaging-guided sonography followed by fine-needle aspiration cytology in occult carcinoma of the breast. *AJR* 174 (2000) 1079-1084
- 29 Thibault F, Nos C, Meunier M, El Khoury C, Ollivier L, Sigal-Zafrani B, Clough K: MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *AJR* 183 (2004) 1159-1168
- 30 Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, Robson M, Abramson AF, Heerd A, Dershaw DD: MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *AJR* 181 (2003) 619-626
- 31 Warner E, Plewes DB, Shumak RS, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, Goel V, Ramsay E, Chart PL, Cole DEC, Taylor GA, Cutrara M, Samuels TH, Murphy JP, Murphy JM, Narod SA: Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *JCO* 19 (2001) 3524-3531
- 32 Riedl CC, Ponhold L, Flöry D, Weber M, Kroiss R, Wagner T, Fuchsjäger M, Helbich TH: Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin Cancer Res* 13 (2007) 6144-6152

- 33 Gilbert FJ, Warren RML, Kwan-Lim G, Thompson DJ, Eeles RA, Evans DG, Leach MO: Cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers and in women at high risk for breast cancer: MR imaging and mammographic features. *Radiology* 252 (2009) 358-368
- 34 Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, Heywang-Köbrunner SH, Hylton N, Kuhl CK, Pisano ED, Causer P, Schnitt SJ, Thickman D, Stelling CB, Weatherall PT, Lehman C, Gatsonis CA: Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology* 238 (2006) 42-53
- 35 Schneider BP, Miller KD: Angiogenesis of breast cancer. *JCO* 23 (2005) 1782-1790
- 36 Siegmann KC, Muller-Schimpfle M, Schick F, Remy CT, Fersis N, Ruck P, Gorriz C, Clausen CD: MR imaging-detected breast lesions: histopathologic correlation of lesion characteristics and signal intensity data. *AJR* 178 (2002) 1403-1409
- 37 Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH: Dynamic breast MR imaging: Are time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 211 (1999) 101-110
- 38 Perlet C, Heywang-Köbrunner SH, Heinig A, Sittek H, Casselmann J, Anderson I, Taourel P: Magnetic resonance-guided, vacuum-assisted breast biopsy: results from a European multicenter study of 538 lesions. *Cancer* 106 (2006) 982-990
- 39 Liberman L, Bracero N, Morris E, Thornton C, Dershaw DD: MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy: initial clinical experience. *AJR* 185 (2005) 183-193
- 40 Fischer U, Schwethelm L, Baum FT, Luftner-Nagel S, Teubner J: Aufwand, Zuverlässigkeit und histologische Ergebnisse der MR-gesteuerten Vakuumbiopsie suspekter Mammabefunde – retrospektive Auswertung von 389 Interventionen. *Fortschr Röntgenstr* 181 (2009) 774-781

- 41 Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Thornton CM, Van Zee KJ, Tan LK: Fast MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy: initial experience. *AJR* 181 (2003) 1283-1293
- 42 Heywang-Köbrunner SH, Heinig A, Schaumlöffel U, Viehweg P, Buchmann J, Lampe D, Spielmann RP: MR-guided percutaneous excisional and incisional biopsy of breast lesions. *Eur Radiol* 9 (1999) 1656-1665
- 43 Kuhl CK, Morakkabati N, Leutner CC, Schmiedel A, Wardelmann E, Schild HH: MR imaging-guided large-core (14-gauge) needle biopsy of small lesions visible at breast MR imaging alone. *Radiology* 220 (2001) 31-39
- 44 Schneider JP, Schulz T, Rüger S, Horn LC, Leinung S, Briest S, Schmidt F, Kahn T: MRT-gestützte Markierung und Stanzbiopsie suspekter Mammaläsionen. Möglichkeiten und Erfahrungen an einem vertikal offenen 0,5-T-System. *Radiologe* 42 (2002) 33-41
- 45 Eliahou R, Sella T, Allweis T, Samet Y, Libson E, Sklair-Levy M: Magnetic resonance-guided interventional procedures of the breast: initial experience. *IMAJ* 11 (2009) 275-279
- 46 Orel SG, Rosen M, Mies C, Schnall MD: MR-imaging-guided 9-gauge vacuum-assisted core-needle breast biopsy: initial experience. *Radiology* 238 (2006) 54-61
- 47 Lampe D, Hefler L, Alberich T, Sittek H, Perlet C, Prat X, Taourel P, Amaya B, Koelbl H, Heywang-Köbrunner SH: The clinical value of preoperative wire localization of breast lesions by magnetic resonance imaging – a multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 75 (2002) 175-179
- 48 Morris EA, Liberman L, Dershaw DD, Kaplan JB, LaTrenta LR, Abramson AF, Ballon DJ: Preoperative MR imaging-guided needle localization of breast lesions. *AJR* 178 (2002) 1211-1220
- 49 Weishaupt D, Köchli V, Marincek B: Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 4. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, 2003, S. 1-10

- 50 Funke M, Villena C: Bildgebende Diagnostik des Mammakarzinoms. Radiologe 48 (2008) 601-614
- 51 Stelling CB, Wang PC, Lieber A, Mattingly SS, Griffen WO, Powell DE: Prototype coil for magnetic resonance imaging of the female breast. Radiology 154 (1985) 457-462
- 52 Heywang SH, Wolf A, Pruss E, Hilbertz T, Eiermann W, Permanetter W: MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. Radiology 171 (1989) 95-103
- 53 Reimer P, Vosschenrich R: Kontrastmittel in der MRT. Radiologe 44 (2004) 273-283
- 54 Kaiser WA, Zeitler E: MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. Radiology 170 (1989) 681-686
- 55 Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, Mzurchuk RV, Blumenson LE: Suspect breast lesions: findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. Radiology 197 (1995) 387-395
- 56 Knoop MV, Himmelhan N, Radeleff N, Junkermann H, Heß T, Sinn HP, Brix G: Methodenvergleich zur Quantifizierung der Kontrastmittelanreicherung am Beispiel der dynamischen MR-Mammographie. Radiologe 42 (2002) 280-290
- 57 Heywang-Köbrunner SH, Haustein J, Pohl C, Beck R, Lommatzsch B, Untch M, Nathrath WBJ: Contrast-enhanced MR imaging of the breast: comparison of two different doses of gadopentetate dimeglumine. Radiology 191 (1994) 639-646
- 58 Knopp MV, Bourne MW, Sardanelli F, Wasser MN, Bonomo L, Boetes C, Müller-Schimpfle M et al: Gadobenate dimeglumine-enhanced MRI of the breast: analysis of dose response and comparison with gadopentetate dimeglumine. AJR 181 (2003) 663-676
- 59 Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2003, S. 202-427

- 60 Böcker W, Hungermann D, Weigel S, Roterberg K, Decker T: Atypische duktale Hyperplasie und atypische epitheliale Proliferation vom duktalem Typ. *Pathologe* 30 (2009) 42-48
- 61 Pinder SE, Ellis IO: Atypical ductal hyperplasia, ductal carcinoma in situ and in situ atypical apocrine proliferations of the breast. *Current Diagnostic Pathology* 3 (1996) 235-242
- 62 Bettendorf U, Fisseler-Eckhoff A: Die Rolle des Pathologen im Mammographie-Screening. *Pathologe* 30 (2009) 20-30
- 63 Eby PR, Ochsner JE, DeMartini WB, Allison KH, Peacock S, Lehman CD: Frequency and upgrade rates of atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: 9-versus 11-gauge. *AJR* 192 (2009) 229-234
- 64 Libermann L, Bracero N, Vuolo MA, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF, Rosen PP: Percutaneous large-core biopsy of papillary breast lesions. *AJR* 172 (1999) 331-337
- 65 Liberman L, Tornos C, Huzjan R, Bartella L, Morris EA, Dershaw DD: Is surgical excision warranted after benign, concordant diagnosis of papilloma at percutaneous breast biopsy? *AJR* 186 (2006) 1328-1334
- 66 Lam WWM, Chu WCW, Tang APY, Tse G, Ma TKF: Role of radiologic features in the management of papillary lesions of the breast. *AJR* 186 (2006) 1322-1327
- 67 Decker T, Hungermann D, Böcker W: Prognostische und prädiktive Faktoren invasiver Mammakarzinome. *Pathologe* 30 (2009) 49-55
- 68 Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft B, Sommer T, Lutterbey G, Schild HH: Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 203 (1997) 137-144
- 69 Müller-Schimpfle M, Ohmenhäuser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD: Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology* 203 (1997) 145-149



- 70 Nunes LW, Schnall MD, Orel SG: Update of breast MR imaging architectural interpretation model. *Radiology* 219 (2001) 484-494
- 71 Wedegartner U, Bick U, Wortler K, Rummeny E, Bongartz G: Differentiation between benign and malignant findings on MR-mammography: usefulness of morphological criteria. *Eur Radiol* 11 (2001) 1645-1650
- 72 Brinck U, Fischer U, Korabiowska M, Jutrowski M, Schauer A, Grabbe E: The variability of fibroadenoma in contrast-enhanced dynamic MR mammography. *AJR* 168 (1997) 1331-1334
- 73 Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW, Taylor I: Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *AJR* 169 (1997) 417-424
- 74 Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A: Prediction of axillary lymph node status in invasive breast cancer with dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 203 (1997) 317-321
- 75 Luciani A, Dao TH, Lapeyre M, Schwarzingler M, Debaecque C, Lantieri L, Revelon G, Bouanane M, Kobeiter H, Rahmouni A: Simultaneous bilateral breast and high-resolution axillary MRI of patients with breast cancer: preliminary results. *AJR* 182 (2004) 1059-1067
- 76 Liberman L, Holland AE, Marjan D, Murray MP, Bartella L, Morris EA, Dershaw DD, Wynn RT: Underestimation of atypical ductal hyperplasia at MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy. *AJR* 188 (2007) 684-690
- 77 Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK: Ductal enhancement on MR imaging of the breast. *AJR* 181 (2003) 519-525
- 78 Rovno HDS, Siegelman ES, Reynolds C, Orel SG, Schnall MD: Solitary intraductal papilloma: findings at MR imaging and MR galactography. *AJR* 172 (1999) 151-155
- 79 Marcotte-Bloch C, Balu-Maestro C, Chamorey E, Ettore F, Raoust I, Flipo B, Chapellier C: MRI for the size assessment of pure ductal carcinoma in situ (DCIS): a prospective study of 33 patients. *Eur Radiol* (epub ahead of print 05 Nov 2009) DOI:10.1016/j.ejrad.2009.09.003

- 80 Neubauer H, Li M, Kuehne-Heid R, Schneider A, Kaiser WA: High grade and non-high grade ductal carcinoma in situ on dynamic MR mammography: characteristic findings for signal increase and morphological pattern of enhancement. *BJR* 76 (2003) 3-12
- 81 Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Sullivan DC: MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology* 202 (1997) 413-420
- 82 Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, Wardelmann E, Leutner CC, Koenig R, Kuhn W, Schild HH: MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *The Lancet* 370 (2007) 485-492
- 83 Kuhl K: Why do purely intraductal cancers enhance on breast MR images? *Radiology* 253 (2009) 281-283
- 84 Jansen SA, Paunesku T, Fan X, Woloschak GE, Vogt S, Conzen SD, Krausz T, Newstead GM, Karczmar GS: Ductal carcinoma in situ: X-ray fluorescence microscopy and dynamic contrast-enhanced MR imaging reveals gadolinium uptake within neoplastic mammary ducts in a murine model. *Radiology* 253 (2009) 399-406
- 85 Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C: Breast MRI: guidelines from the European society of breast imaging. *Eur Radiol* 18 (2008) 1307-1318
- 86 Teifke A, Behr O, Schmidt M, Victor A, Vomweg TW, Thelen M, Lehr HA: Dynamic MR imaging of breast lesions: correlation with microvessel distribution pattern and histologic characteristics of prognosis. *Radiology* 239 (2006) 351-360
- 87 Jinguji M, Kajiya Y, Kamimura K, Nakajo M, Sagara Y, Takahama T, Ando M, Rai Y, Sagara Y, Ohi Y, Yoshida H: Rim enhancement of breast cancers on contrast-enhanced MR imaging: relationship with prognostic factors. *Breast Cancer* 13 (2006) 64-73
- 88 Liberman L, Mason G, Morris EA, Dershaw DD: Does size matter? Positive predictive value of MRI-detected breast lesions as a function of lesion size. *AJR* 186 (2006) 426-430

- 89 Malich A, Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, Marx C, Facius M, Kaiser WA: Potential MRI interpretation model: differentiation of benign from malignant breast masses. *AJR* 185 (2005) 964-970
- 90 Weinstein SP, Orel SG, Heller R, Reynolds C, Czerniecki B, Solin LJ, Schnell M: MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma. *AJR* 176 (2001) 399-406
- 91 Heinig A, Heywang-Köbrunner SH, Viehweg P, Schaumlöffel U, Heske N: A new needle system for the MR-guided localization and transcutaneous biopsy of suspicious breast lesions. In vitro studies with 1.0 tesla. *Rofo* 166 (1997) 342-345
- 92 Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Murauer M, Schulz-Wendtland R, Peter D, Heywang-Köbrunner SH: Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study. *Cancer* 100 (2004) 245-251
- 93 Riedl CC, Pfarl G, Memarsadeghi M, Wagner T, Fitzal F, Rudas M, Helbich TH: Lesion miss rates and false-negative rates for 1115 consecutive cases of stereotactically guided needle-localized open breast biopsy with long-term follow-up. *Radiology* 237 (2005) 847-853
- 94 Heywang-Köbrunner SH, Heinig A, Pickuth D, Alberich T, Spielmann RP: Interventional MRI of the breast: lesion localisation and biopsy. *Eur Radiol* 10 (2000) 36-45
- 95 Perlet C, Sittek H, Reiser M, Heywang-Köbrunner SH: Clipmarkierung nach MRT-gesteuerter Vakuumbiopsie der Mamma. *Radiologe* 45 (2005) 230-236
- 96 D'Orsi CJ, Bassett LW, Berg WA et al: Breast Imaging Reporting and Data System: ACR BI-RADS-Mammography. 4. Aufl. Reston, VA, American College of Radiology, 2003
- 97 Fischer U, Brinck U: Lehratlas der MR-Mammographie. Thieme, Stuttgart, New York, 2000, S. 30-31
- 98 Schouten van der Velden AP, Boetes C, Bult P, Wobbes T: The value of magnetic resonance imaging in diagnosis and size assessment of in situ and small invasive breast carcinoma. *Am J Surg* 192 (2006) 172-178

- 99 Pettit K, Swatske ME, Gao F, Salavaggione L, Gillanders WE, Aft RL, Monsees BS, Eberlein TJ, Margenthaler JA: The impact of breast MRI on surgical decision-making: are patients at risk for mastectomy? *J Surg Oncol* 100 (2009) 553-558
- 100 Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, Verslegers I, Biltjes I, Leyman P, Colpaert C, Thienpont L, Van den Haute J, Gillardin JP, Tjalma W, Buytaert P, De Schepper A: Preoperative breast MRI in patients with invasive lobular breast cancer. *Eur Radiol* 14 (2004) 1209-1216
- 101 Mann RM, Loo CE, Wobbes T, Bult P, Barentsz JO, Gilhuijs KGA, Boetes C: The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 119 (2010) 415-422
- 102 Fischer U, Zachariae O, Baum F, von Heyden D, Funke M, Liersch T: The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 14 (2004) 1725-1731
- 103 Gorechlad JW, McCabe EB, Higgins JH, Likosky DS, Lewis PJ, Rosenkranz KM, Barth RJ: Screening for recurrences in patients treated with breast-conserving surgery: is there a role for MRI? *Ann Surg Oncol* 15 (2008) 1703-1709
- 104 Viehweg P, Rotter K, Laniado M, Lampe D, Buchmann J, Kölbl H, Heywang-Köbrunner S: MR imaging of the contralateral breast in patients after breast conserving therapy. *Eur Radiol* 14 (2004) 402-408
- 105 Weinstein SP, Localio AR, Conant EF, Rosen M, Thomas KM, Schnall MD: Multimodality screening of high-risk women: a prospective cohort study. *JCO* 27 (2009) 6124-6128
- 106 Heywang-Köbrunner SH, Huynh AT, Viehweg P, Hanke W, Requardt H, Papprosch I: Prototype breast coil for MR-guided needle localization. *JComputAssistTomogr* 18 (1994) 876-881
- 107 Fischer U, Rodenwaldt J, Hundertmark C, Döler W, Grabbe E: MRT-gestützte Biopsie und Lokalisation der Mamma. *Radiologe* 37 (1997) 692-701

## **8 Thesen**

1. Die Magnetresonanztomographie der Brust gilt als sensitivstes Ergänzungsverfahren zur konventionellen Diagnostik im Rahmen der Brustuntersuchung mit einer hohen Sensitivität beim Nachweis invasiver Karzinome und einer mäßigen Spezifität.
2. Mit Hilfe geeigneter Biopsievorrichtungen sind die Gewebeentnahme und histologische Sicherung MR-tomographisch auffälliger Befunde möglich.
3. Im Zeitraum von Januar 2002 bis Dezember 2003 erfolgten in der Klinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) 223 MRT-gestützte Vakuumbiopsien und 51 MRT-gestützte Markierungen der Brust bei 177 Patientinnen.
4. Die Indikationen zum MRT umfassten die präoperative Ausbreitungsdiagnostik bei histologisch gesichertem Karzinom, die Primärtumorsuche bei positiven axillären Lymphknoten, den Rezidivausschluss oder Rezidivnachweis bei Patientinnen mit Mammakarzinomanamnese, unklare Befunde in der konventionellen Diagnostik sowie ein erhöhtes familiäres Risiko.
5. Insgesamt konnten 52 maligne Befunde, 26 B3-Läsionen und 196 benigne Befunde histologisch gesichert werden.
6. Die Malignomrate betrug 19 %. Sie war mit 32 % am höchsten bei den Befunden in der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik und mit 7 % am niedrigsten bei den Patientinnen mit erhöhtem familiären Risiko. Die Malignomrate bei ausschließlich MR-tomographisch nachweisbaren Läsionen betrug 18 %.
7. Durch die zusätzliche MRT-Untersuchung der Brust bei der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik wurde bei 11 Patientinnen (28 %) die primär geplante Operationsmethode geändert.
8. Bei 84 % der benignen Befunde konnte durch die MRT-gestützte Vakuumbiopsie ein operativer Eingriff vermieden werden.

9. Erfolgreiche Biopsien wurden in 97 % der Fälle durchgeführt, Komplikationen traten in 3 % der Biopsien auf.
10. Die Kriterien des Göttinger Scores lassen sich zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Befunden anwenden, da sie sowohl morphologische Beurteilungskriterien der Läsionen, als auch dynamische Kriterien der Kontrastmittelanreicherung umfassen.
11. Signifikante Unterschiede zwischen benignen und malignen Läsionen zeigten sich bei den Kriterien des Göttinger Scores Läsionsform, Läsionsbegrenzung und Kontrastmittelverteilung.
12. Die alleinige Beurteilung der dynamischen Kriterien ist nicht ausreichend, da sich keine signifikanten Unterschiede zwischen benignen und malignen Befunden hinsichtlich der initialen Signalintensitätssteigerung zeigten. Bei der Beurteilung des postinitialen Kurvenverlaufes zeigte sich eine Tendenz dahingehend, dass der Anteil maligner Läsionen mit plateauförmigem Kurvenverlauf und Wash-out-Phänomen größer war als der Anteil benigner Läsionen mit plateauförmigem Kurvenverlauf und Wash-out-Phänomen.
13. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die MRT-gestützten Vakuumstanzbiopsien und MRT-gestützten Markierungen der Brust sichere und akkurate Methoden zur Abklärung ausschließlich MRT-sichtbarer Brustveränderungen sind.
14. Aufgrund der hohen Rate falsch-positiver Befunde sollte die Mamma-MRT nur unter strenger Indikationsstellung nach Ausschöpfung der konventionellen Diagnostik eingesetzt werden.

## Lebenslauf

### *Persönliche Angaben*

Name: Susanne Steer, geb. Gräber  
Geburtstag und -ort: 25.10.1973 in Halle (Saale)  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet, 1 Kind

### *Schulbildung*

1980-1990 10-klassige Polytechnische Oberschule in Halle (Saale)  
1990-1992 Adolf-Reichwein-Gymnasium Halle (Saale); Abschluss: Abitur

### *Studium*

1992-1999 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg; Abschluss: 3. Staatsexamen

### *Berufsweg*

1999-2000 Ärztin im Praktikum in der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
seit 2000 Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
05.03.2008 Facharztprüfung Gynäkologie und Geburtshilfe

Halle, den 05.03.2010

Susanne Steer

## **Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsarbeit in der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) unter der wissenschaftlichen Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. R. P. Spielmann selbst angefertigt und keine anderen als die darin angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Halle, den 05.03.2010

Susanne Steer



## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, dass nur dieser Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens von mir eingereicht wurde und auch keine anderen Promotionsversuche zu einem früheren Zeitpunkt an dieser oder einer anderen Universität erfolgt sind.

Halle, den 05.03.2010

Susanne Steer

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. R. P. Spielmann danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die zahlreichen Korrekturhinweise.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. K. Ruschke für die ständige freundliche Betreuung und hilfreiche Unterstützung.

Den Mitarbeitern der Klinik für Gynäkologie danke ich für zahlreiche Diskussionen und nützliche Hinweise.

Für die statistische Beratung und Hilfestellung möchte ich mich bei Frau I. Haufe (Universitätsrechenzentrum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) bedanken.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitern des Bereiches Mammadiagnostik der Klinik für Diagnostische Radiologie für die freundliche Zusammenarbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für jegliche Unterstützung und Motivation bei der Fertigstellung dieser Arbeit.