Aus dem Institut für Radiologie, Charité Campus Mitte der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Analyse des Anreicherungsverhaltens von Mamma-Tumoren in der dynamischen Mamma-MRT

Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -Universitätsmedizin Berlin

von

Johanna Sabine Sachs aus Hamburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. U. Bick

2. Prof. Dr. med. W. Heindel

3. Prof. Dr. med. U. Fischer

Datum der Promotion: 19.11.2010

Abstract

Der Verlauf des kontrastmittelverstärkten MRT-Signals in einer tumorverdächtigen Mamma-Läsion besitzt erhebliche diagnostische Aussagekraft. In der klinischen Praxis werden die kontrastmittelanreichernden Gebiete meist manuell ermittelt. Die manuelle ROI-Auswahl ist jedoch subjektiv und damit fehlerbehaftet. Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv mittels ROC-Analyse, wie gut die Kontrastmitteldynamik in der Mamma-MRT durch halbautomatische, parametrisierte Auswertung beschrieben werden kann. Datengrundlage ist ein Kollektiv von 121 Patientinnen, die eine kontrastmittelverstärkte Mamma-MRT erhalten haben. Es werden verschiedene Parameter und ROI-Größen miteinander verglichen. Beim Parametervergleich stellen sich normierte Parameter als am besten geeignet heraus, um zwischen benignen und malignen Läsionen zu trennen. Es zeichnet sich ab, dass sowohl kleine (5 Pixel) als auch größere (25 und 32 Pixel) halbautomatische ROI dem Goldstandard der manuell ausgewählten ROI gleichwertig sind. Die Parametrisierung der Anreicherungskurven sowie der Einsatz halbautomatischer ROI können sowohl im Rahmen der computergestützten Diagnose als auch bei der alleinigen Interpretation der Analyse der Kontrastmitteldynamik helfen.

Schlagworte

Dynamische Mamma-MRT, charakteristische kinetische Kurve, ROI-Größe

INHALTSVERZEICHNIS

A	BKÜRZ	ZUNGSVERZEICHNIS	1
1	EIN	LEITUNG	2
	1.1	DAS MAMMAKARZINOM UND SEINE DIAGNOSTIK	2
	1.1.1	Indikationen und allgemeine Befundungskriterien in der Mamma-MRT	2
	1.1.2	Stellenwert der MRT in der Mamma-Diagnostik am Beispiel benigner und maligne	er
	intra	mammärer Läsionen	6
	1.2	AUFGABENSTELLUNG	8
2	PAT	IENTEN, MATERIAL UND METHODEN	. 10
	2.1	PATIENTENKOLLEKTIV	.10
	2.2	BILDAKQUISITION	12
	2.3	Auswahl des Meßbereiches zur Analyse des zeitlichen Verlaufes der	
	Kontr	ASTMITTELANREICHERUNG	12
	2.4	Auswertung der kinetischen Kurven mittels ROC-Analyse	20
3	ERG	EBNISSE	.23
	3.1	DARSTELLUNG DER UNTERSUCHTEN INDICES	.23
	3.1.1	Definition der Indices	23
	3.1.2	Normierung der Anreicherung	27
	3.1.3	Häufigkeiten und Wertebereiche der Parameter	30
	3.2	ROHDATENANALYSE DER KONTRASTMITTELANREICHERUNGEN	33
	3.2.1	Mittleres Anreicherungsverhalten benigner und maligner Läsionen	33
	3.2.2	Anreicherungsverhalten bei unterschiedlicher Läsionsgröße	37
	3.2.3	Anreicherungverhalten in Abhängigkeit von der ROI	39
	3.3	ROC-ANALYSE DES MITTELS INDICES DARGESTELLTEN ANREICHERUNGSVERHALTENS	43
	3.3.1	Vergleich der Parameter	43
	3.3.2	Abhängigkeit von der Läsionsgröße	46
	3.3.3	Abhängigkeit von der ROI-Größe	50
4	DISI	KUSSION	56
	4.1	EINFLÜSSE AUF DIE KM-ANREICHERUNG	56
	4.2	BEWERTUNG DER KM-ANREICHERUNG ANHAND DER ROHDATENANALYSE	58
	4.3	BEWERTUNG DES VERGLEICHES ZWISCHEN DEN ANREICHERUNGSPARAMETERN	.59

4.4	ABHÄNGIGKEIT DES ANREICHERUNGSVERHALTENS VON DER LÄSIONSGRÖßE	61	
4.5	ABHÄNGIGKEIT DES ANREICHERUNGSVERHALTENS VON DER ROI		
4.6	Sonstige Einflüsse auf die Ergebnisse	64	
4.0	6.1 Untersuchungstechnik bedingte Einflüsse auf die Ergebnisse	64	
4.0	6.2 Patientenabhängige Einflüsse auf die Ergebnisse	64	
4.0	6.3 Durch die Histologiegewinnung bedingte Einflüsse auf die Ergebnisse	65	
4.7	Stellenwert der Ergebnisse bei der Befundung der Mamma-MRT		
5 ZU	USAMMENFASSUNG		
LITERATURVERZEICHNIS			

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area Under the Curve			
BI-RADS	Breast Imaging And Reporting System			
BRCA-1 Gen	Breast cancer-1 Gen			
BRCA-2 Gen	Breast cancer-2 Gen			
CAD	Computerassistierte Diagnose			
DCIS	Duktales Carcinoma in situ			
EIC	Extensive Intraduktal Component			
FOV	Field of view			
FPF	Fraktion der Falsch-Positiven			
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure			
IDC	Invasiv duktales Carcinom			
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung			
KM	Kontrastmittel			
MIP	Maximum intensity projection			
MRT	Magnetresonanztomographie, -tomogramm			
post KM	nach Injektion des Kontrastmittels			
ROC	Receiver Operating Curve			
ROI	Region of Interest			
RPF	Fraktion der Richtig-Positven			

1 Einleitung

1.1 Das Mammakarzinom und seine Diagnostik

Laut Statistischem Jahrbuch 2006 war das Mammakarzinom in der Bundesrepublik Deutschland mit 6050 Todesfällen im Jahr 2004 die häufigste Todesursache für Frauen im Alter zwischen 25 und 65 Jahren (Statistisches Jahrbuch 2006). Statistisch gesehen entwickelt jede 9. Frau ein Mammakarzinom im Laufe ihres Lebens, bis zu 40% davon versterben daran. In den letzten Jahren ist jedoch eine sinkende Brustkrebsmortalität in den Industrienationen zu verzeichnen (Lacey 2002). Dagegen konnte die Sterblichkeit bei metastasierten Mammakarzinomen in den letzten 20 Jahren trotz neuer Therapiemöglichkeiten bisher nicht gesenkt werden (Schlesinger-Raab 2006). Das längere Überleben der Patientinnen ist demnach in erster Linie auf die verbesserte Therapie der zum Zeitpunkt ihrer Entdeckung noch nicht metastasierten Mammakarzinome zurückzuführen. Dabei wird im Allgemeinen zuerst die Mammographie zur Diagnose des Mammakarzinoms genutzt und mit Ultraschall kombiniert sowie gegebenenfalls mit der Magnetresonanztomographie (MRT) ergänzt.

1.1.1 Indikationen und allgemeine Befundungskriterien in der Mamma-MRT

Die Indikationen für die MRT der Mammae sind vielfältig. Zwei davon werden von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) unterstützt und sind unter Punkt 34431 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes aufgeführt (Kassenärztliche Bundesvereinigung 2009). Zum einen handelt es sich dabei um den Rezidivausschluss nach brusterhaltender Therapie eines histologisch gesicherten Mammakarzinoms für den Fall, dass vorangegangene mammographische und sonographische Untersuchungen den Rezidivverdacht nicht ausräumen bzw. eindeutig bestätigen konnten (Fischer 1999). Zum anderen ist die Primärtumorsuche bei nachgewiesenen axillären Lymphknotenmetastasen angegeben, wenn die histologische Morphologie der Lymphknoten ein Mammakarzinom nicht ausschließt und klinische Untersuchung, Mammographie und Sonographie unauffällig sind (Morris 1997, Orel und Weinstein 1999).

Außerhalb des Kataloges der KBV wird die Mamma-MRT zur Detektion multizentrischer und multifokaler Läsionen eingesetzt. Daneben findet sie Anwendung bei der Untersuchung von Patientinnen mit Brustimplantaten. Außerdem ist der Einsatz der Mamma-MRT gerechtfertigt auf der Suche nach einem okkulten Karzinom der kontralateralen Brust bei bereits bekanntem Mammakarzinom (Slanetz 2002). Darüber hinaus wird die Mamma-MRT bei Patienten mit erhöhtem Brustkrebsrisiko, wie z. B. BRCA-1 und -2 positiven Patienten (Kuhl 2000, Kriege

2004) durchgeführt. Der Vorteil der Methode liegt in der hohen Sensitivität (zwischen 90% und 98%) für invasive Karzinome bei einer etwas niedrigeren Spezifität zwischen 30% und 70% (Heywang-Köbrunner 2001, Fischer 1999, Kaiser 1993). Bei nicht-invasiven, intraduktalen Tumoren (DCIS) liegen die Sensitivitäten und Spezifitäten deutlich niedriger und sinken bis auf 50% ab (Gilles 1995, Orel 1997, Westerhoff 1998). Für die spezielle Untergruppe der high grade DCIS konnte Kuhl (Kuhl 2007) zeigen, dass die Sensitivität der Mamma-MRT bis zu 97% beträgt, knapp die Hälfte dieser Tumoren waren ausschließlich mit der Mamma-MRT detektierbar. Im Rahmen des präoperativen Stagings hilft die MRT dabei, eine intraduktale Komponente zu entdecken, die sich vom primär gesehenen Tumor weg ausbreitet ("extensive intraduktal component"). Hier berichten Autoren über Sensitivitäten von über 80% (Soderstrom 1996, Mumtaz 1997). Die relativ geringe Spezifität der MRT ist problematisch. Deshalb wurden in der Vergangenheit verschiedene Ansätze für Befundungsschemata veröffentlicht. Die Vorschläge von White Nunes (White Nunes 1997) und Fischer (Fischer 2000 S.30, Fischer 1999) basieren dabei überwiegend auf der Morphologie der Tumoren.

Unter morphologischen Kriterien versteht man die Form einer Kontrastmittel anreichernden Läsion, ihre Begrenzung sowie Anreicherungsmuster und – kinetik. Die von Fischer im Rahmen des Göttinger Protokolls (Tab. 1) verwendete multifaktorielle Bewertung der Mamma-MRT berücksichtigt morphologische, kinetische und dynamische Aspekte, die in Auswerteprotokollen zusammengefasst und mit Punktwerten versehen werden.

Punkte	0	1	2
Form	rund, oval	irregulär, dendritisch	-
Begrenzung	scharf	unscharf	-
Anreicherungsmuster	homogen, septiert	inhomogen	randständig
Initialer Signalanstieg	< 50%	50 - 100%	> 100%
Postinitialer Signalverlauf	kontinuierlich	Plateau	"wash-out"

Tab. 1: "Göttingen Score", multifaktorielles MRT-Auswerteprotokoll, bei dem jeder Merkmalsausprägung ein Punktwert zwischen 0 und 2 zugeordnet wird (nach Fischer 2000 S.30).

Im Einzelnen werden die Läsionsmerkmale Form, Begrenzung, Anreicherungsmuster nach Kontrastmittelgabe, initialer Signalanstieg in der ersten bis dritten Minute nach Kontrastmittelgabe und der postinitiale Signalverlauf in der dritten bis achten Minute nach Kontrastmittelinjektion betrachtet. Jeder möglichen Merkmalsausprägung wird ein Punktwert zwischen 0 und 2 zugewiesen – je höher der Punktwert desto spezifischer ist das Detail für einen bösartigen Tumor. Insgesamt können mit dem Göttinger Protokoll Werte zwischen 0 und 8 Punkten erreicht werden: 0 - 2 Punkte stehen für benigne Läsionen. Ab einem Punktwert von 3 beginnt eine Überlappung, in der nicht sicher zwischen benignen und malignen Tumoren unterschieden werden kann. Je näher die Gesamtpunktzahl an ihren Maximalwert heranrückt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für einen malignen Herd. Dieses Göttinger Protokoll wurde von Siegmann et al. mit Entscheidungsschwellen von 6 für maligne und 3 und darunter für benigne Tumoren mit nur mäßigen Resultaten für Sensitivitäten und Spezifitäten getestet (Siegmann 2003). Malich et al. (Malich 2005) fanden in einer retrospektiven Studie an über 3500 Patientinnen, die eine Mamma-MRT erhalten hatten, neben dem Einsatz des Göttingen Scores an den T1-gewichteten, kontrastmittelunterstützten Bildern eine zusätzliche Evaluation von Zeichen sinnvoll, die zum Teil nur in den T2-gewichteten Sequenzen zu sehen sind und als nützlich befunden wurden, wenn die etablierten Zeichen des Göttingen-Score die Diagnose unklar lassen. Als Malignität anzeigende Zeichen gelten das "Hook-Sign", das einem spikulierten Ausläufer des Tumors zum Musculus pectoralis hin entspricht, das einseitige perifokale Ödem und vergrößerte axilläre Lymphknoten. Septen innerhalb einer Läsion sprechen dagegen eher für eine benigne Läsion. Zusätzlich wurde auf den T1-gewichteten kontrastmittelunterstützten Subtraktionsbildern das "Blooming sign" als typisch für maligne Läsionen befunden (Fischer 2004). Das "Blooming sign" besitzt einen schnellen Signalanstieg in den ersten 2 Minuten post KM und eine scharfe Begrenzung in der ersten Minute, die bis zur 7. Minute post KM unscharf wird.

Um einen einheitlichen Befundungsmodus zu gewährleisten, hat das American College of Radiology ein Lexikon zur Mammadiagnostik herausgegeben, das neben Mammographie und Ultraschall auch Befundungskriterien für die Mamma-MRT beinhaltet. Dieses "Breast imaging reporting system", kurz BI-RADS (American College of Radiology 2003) genannt, gibt eine Klassifikation für im MRT entdeckte Läsionen an (Tab. 2) und standardisiert das Befundungsvokabular sowohl hinsichtlich der Herdmorphologie als auch des Anreicherungsverhaltens von Herden. Morphologisch werden dabei malignomsuspekte Läsionen mit weniger als 5 mm Durchmesser als Fokus bezeichnet. Von einer Masse spricht man bei dreidimensionalen, konvex berandeten Läsionen. Daneben gibt es die Bezeichnung einer "non-Mass", wenn die genannten Kriterien nicht zutreffen. Massen (Herde) werden hinsichtlich ihrer Form als rund, oval, lobulär oder irregulär bezeichnet, ihre Berandung als glatt, irregulär oder spikuliert. Anreicherungsmuster innerhalb einer Masse werden homo- oder heterogen, randständig, septiert oder zentral genannt. Eine "Non-mass" soll hinsichtlich ihrer Verteilung als fokal, multifokal, linear, segmental, regional, multiregional oder diffus bezeichnet werden. Darüber hinaus müssen ihre Anreicherungsmuster mit fokal oder multifokal, linear, duktal, segmental, regional bzw. multiregional und diffus beschrieben werden. Außerdem ist das Vorliegen von Symmetrien zu beurteilen. Zusätzlich sollen in den Befundtexten auch Befunde Ödeme. der T2-gewichteten Sequenzen beschrieben werden. wie Hautoder Brustwandinfiltrationen, Zysten und ähnliches. Die Kontrastmitteldynamik ist ebenfalls im BI-RADS erfasst. Sie wird in eine initiale Phase bis zum Maximum und eine postinitiale Phase unterteilt. Der initiale Signalanstieg ist durch die Signalzunahme im Vergleich zum Signalwert in der Nativuntersuchung an gleicher Stelle definiert. Bei einem Anstieg kleiner 50% im Vergleich zur Nativuntersuchung ist dieser als gering anzusehen. Als stark werden Signalanstiege über 100% bezeichnet, zwischen 50% und 100% liegen mäßige Anstiege. Der postinitiale Signalverlauf kann weiter ansteigend, plateauförmig oder im Sinne eines Washout-Phänomens verlaufen, letzteres entspricht einem Abfall der Signalintensität um mehr als 10% in der 3. bis 8. Minute post KM im Vergleich zum Maximum.

Kategorie	Punktwert im	Bewertung		
	"Göttinger Score"			
BI-RADS 1	0 - 1	Unauffälliger Befund		
BI-RADS 2	2	Benigner Befund		
BI-RADS 3	3	Wahrscheinlich benigner Befund		
BI-RADS 4	4 - 5	Wahrscheinlich maligner Befund		
BI RADS 5	6 - 8	Sicher maligner Befund		
BI-RADS 6		Histologisch gesicherter, maligner Befund		

Tab. 2: MRM-BI-RADS des American College of Radiology (American College of Radiology 2003) in Kombination mit dem "Göttingen Score" (Fischer 2003).

Die im BI-RADS beschriebenen Merkmalsausprägungen von magnetresonanztomographisch entdeckten Herden entsprechen denen, die im "Göttingen Score" verwendet werden, so dass die im "Göttingen Score" vergebenen Punkte auch in BI-RADS-Kategorien ausgedrückt werden können (Tab. 2).

Zusammenfassend gelten folgende der oben beschriebenen Merkmale in der Kontrastmittel-MR-Mammographie als malignitätsverdächtig: sternförmige oder dendritische Formen mit unscharfen Begrenzungen sowie ein initiales Ring-Enhancement mit zentripetaler Kinetik in der Folge. In der Dynamik sprechen ein hoher initialer Anstieg (Orel 1995) und ein anschließendes Washout-Phänomen für Malignität. Dagegen sind ein mäßiger Signalstieg mit nachfolgendem Plateau sowie runde, scharf begrenzte Formen und inhomogene Anreicherungsmuster unspezifische Zeichen, die weder den Verdacht auf Malignität noch auf Benignität erhärten. Daneben existieren noch Anreicherungsformen, wie das oben beschriebene "Blooming sign", die nicht explizit in der BI-RADS Klassifikation erfasst sind.

1.1.2 Stellenwert der MRT in der Mamma-Diagnostik am Beispiel benigner und maligner intramammärer Läsionen

Der Stellenwert der Mamma-MRT bei der bildgebenden Diagnostik von Tumoren wird im Folgenden anhand dreier Tumorarten erläutert. Die Tumoren kommen im Patientenkollektiv dieser Arbeit vor. Bei den benignen Veränderungen der Brust handelt es sich um das Fibroadenom, bei den malignen Tumoren sind es das duktale Karcinoma in situ (DCIS) und das invasiv duktale Karzinom (IDC); letzteres ist der häufigste Tumor in der hier untersuchten Patientengruppe.

Das Fibroadenom ist ein fibroepithelialer Mischtumor und der häufigste gutartige Mammatumor. Sein Altersgipfel liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr mit einem relativen Maximum zwischen dem 25. bis 30. Lebensjahr, so dass man bei älteren Frauen mit neu aufgetretenem glatt begrenzten, verschieblichen Knoten differentialdiagnostisch an ein Malignom denken muss (Bauer 1987). Das Entartungsrisiko des Fibroadenoms ist mit bis zu 0,3 % minimal (Dupont 1994). In der Mammographie stellen sich Fibroadenome glatt begrenzt, rundlich bis ovalär und von homogener Dichte dar, ein Halosaum ist typisch (Heywang-Köbrunner 2003 S. 257, Sickles 1994). Grobschollige oder fast vollständige Verkalkungen und sogar Mikroverkalkungen sind möglich (Soo 2000). Analog dazu stellt es sich im Ultraschall als ein glatt begrenzter, echohomogener Knoten dar mit dorsaler Schallverstärkung, der je nach Zusammensetzung mehr oder weniger gut komprimierbar ist (Stravos 1995). Da das Fibroadenom bei älteren Patientinnen mit einem glatt berandeten Malignom verwechselt werden kann, müssen bei nicht eindeutigen Befunden in der Mammographie und im Ultraschall weitere Verfahren zur Abklärung herangezogen werden, z.B. eine Biopsie oder eine MR-Mammographie. In der nativen T1gewichteten Mamma-MRT stellt sich der Tumor iso- bis gering hypointens zum Drüsengewebe dar. Im Vergleich zum Fettgewebe ist er deutlich hypointens. Ist ein Fibroadenom von Drüsengewebe umgeben, so kann es in der nativen T1-Sequenz kaum sichtbar sein (Hochmann 1997). Das Kontrastmittelanreicherungsverhalten des Fibroadenoms ist von seiner Zusammensetzung abhängig (Weinstein 1999): Bei ausgeprägter Stromakomponente kommt es zu einer kräftigen Kontrastmittelanreicherung mit starkem initialen Anstieg, die meist in einen weiteren kontinuierlichen Anstieg oder eine Plateauphase übergeht. Bei überwiegender Fibrosekomponente ist die Kontrastmittelaufnahme eines Fibroadenoms gering. Sie zeigt eine kontinuierliche Anreicherung, die gut gegenüber Malignomen zu differenzieren ist. In T2gewichteten Sequenzen stellen sich stromareiche Fibroadenome mit hohen Signalintensitäten dar, während diejenigen mit höherem Anteil an fibrotischem Gewebe ein zum Parenchym isooder gering hypointenses Signal aufweisen, wodurch die Detektierbarkeit bei Lage innerhalb von Drüsengewebe erschwert wird (Weinstein 1999).

Stellvertretend für die malignen Tumoren werden ein in situ Karzinom und ein invasives Karzinom besprochen: das duktale Carcinoma in situ (DCIS) und das invasiv-duktale Karzinom (IDC).

In histopathologischen Untersuchungen nach Biopsie wurde in den letzten 10 bis 15 Jahren in bis zu 30% der Karzinome ein DCIS diagnostiziert im Gegensatz zu einigen Prozent in den Jahren davor. Dies wird auf den Einfluss der Mammographie bzw. des Screenings zurückgeführt (Holland 1990 und Idvall, 2001). Je nach Subtyp entwickelt sich das DCIS in 30 – 50% der Fälle zu einem invasiven Karzinom weiter (Frykberg 1994). Das DCIS wächst innerhalb der Milchgänge, ohne die Basalmembran zu zerstören und in das umliegende Stroma einzudringen. Man unterscheidet den Komedotyp mit zentralen Nekrosen und den Non-Komedotyp mit verschiedenen Unterformen, denen das Fehlen von zentralen Nekrosen gemeinsam ist. Klinisch sind die DCIS häufig okkult, so dass sie mit der Mammographie häufig allein anhand von typisch konfigurierten Mikrokalzifikationen erkannt werden (Holland 1994). Die Sonographie liefert für diese Tumorart kein einheitliches oder typisches Bild. Nur selten kann mittels Ultraschall ein in der Mammographie okkultes DCIS entdeckt werden (Berg 2000). In der MRT reichern ca. 80 % der DCIS Kontrastmittel an (Gilles 1995, Soderstrom 1995, Westerhof 1998,

Orel 1997), allerdings stimmt die Art der Anreicherung häufig mit der von benignen Läsionen überein, so dass auch hier die Abgrenzbarkeit gegenüber einem invasiven Karzinom nicht gegeben ist. Zu beachten ist, dass bis zu 20% der DCIS in der MRT aufgrund fehlender Anreicherung unentdeckt bleiben, dennoch stehen dem entdeckte DCIS gegenüber, die mit anderen bildgebenden Verfahren verborgen geblieben sind (Fischer 1999).

Das IDC ist das häufigste invasive Karzinom (ca. 70%) und weist keine spezielle Zelldifferenzierung auf. Es entsteht im Endbereich der Milchgänge und durchbricht dort die Basalmembran in das umgebende Gewebe. Häufig ist es mit einer intraduktalen Komponente verbunden. Multifokales Vorkommen ist möglich. Das IDC ist oft als harter, kaum verschieblicher Knoten tastbar und kann Retraktionen von Haut oder Mamille bedingen (Heywang-Köbrunner 2003 S. 326 ff). In der Mammographie zeigt es sehr variable Formen, z.B. sternförmig oder rund, ggf. zentrale Dichtesteigerungen. Zum Teil sind Mikroverkalkungen nachweisbar. Der Stellenwert der Mammographie bei der Detektion invasiver Karzinome ist hoch. Dieses liegt an ihrer guten Sensitivität von 90% bis 100% - abhängig vom Fettanteil der Brust. Je dichter das Drüsengewebe, desto geringer wird die Sensitivität, da kleine Malignome verborgen bleiben können (Rosenberg 1998). Trotzdem ist die Mammographie die einzige bildgebende Methode, die durch flächendeckendes Screening, d.h. die mammographische Untersuchung symptomloser Frauen in regelmäßigem Turnus, eine erniedrigte Brustkrebsmortalität von 30 bis 50% ermöglicht (Bick 2006, Shapiro 1997, Andersson 1997). Der sonographische Befund zeigt in der Regel eine unscharf abgrenzbare, echoarme Läsion mit Schallschatten und oftmals echoreicherem Randsaum und ist eine sinnvolle Ergänzung der mammographischen Untersuchung (Skaane 1999). Die Malignitätskriterien für IDC in der Mamma-MRT sind im vorangegangenen Kapitel zusammengefasst. Unterstützend für den Stellenwert der Methode sind Berichte über invasiv duktale Karzinome, die nur mittels Mamma-MRT im Rahmen des präoperativen Stagings bei bereits bekanntem, primären Befund entdeckt wurden (Fischer 1999).

1.2 Aufgabenstellung

Die dynamische, kontrastmittelunterstütze Mamma-MRT liefert unter Berücksichtigung der Läsionsform, des Anreicherungsmusters und der Kontrastmittelkinetik hohe Sensitivitäten für die Detektion von Mammakarzinomen. In der vorliegenden Arbeit geht es um die Erfassung des zeitlichen Verlaufes von Kontrastmittelanreicherungen intramammärer Läsionen. Eine von Kuhl (Kuhl 1999) vorgestellte Studie zeigt, dass der zeitliche Verlauf des kontrastmittelverstärkten

Signals in der Läsion eine erhebliche diagnostische Aussagekraft besitzt. Dafür wurde die Anreicherungskinetik als Kurve aus der mittleren Anreicherung der Gesamtläsion im zeitlichen Verlauf dargestellt. Entsprechend ihres Verlaufes wurden drei Kurventypen unterschieden. Als Typ 1 wird ein kontinuierlicher Anstieg der Kurve im zeitlichen Verlauf definiert. Typ 2 beschreibt eine Kurve, die nach einem initialen Anstieg ein Plateau ausbildet, während Typ 3 eine Kurvenform mit Washout-Phänomen beschreibt. Es zeigte sich, dass der überwiegende Teil der malignen Läsionen einem Kurventyp 3 entsprach (57,4%), während benigne Läsionen zu 83.0% in ihrem Anreicherungsverhalten einen Kurventyp 1 ausbildeten. Eine Anreicherungskurve mit kontinuierlichem Anstieg wurde dagegen nur bei 8,9% der bösartigen Läsionen beobachtet. Kurvenverläufe vom Typ 2 wurden eher bei malignen (33,6%) als bei benignen (11,5%) Tumoren gesehen. Das Anreicherungsverhalten benigner und maligner Läsionen war signifikant unterschiedlich und ergab hinsichtlich deren Differenzierbarkeit eine Sensitivität von 91% bei einer Spezifität von 83%. Der diagnostische Nutzen der kinetischen Anreicherungskurven ist erwiesen. Im klinischen Alltag werden durch den Radiologen von Hand Gebiete" sogenannte ,,interessierende eingezeichnet, aus denen die kinetischen Anreicherungskurven berechnet werden sollen. Auf Englisch werden diese Gebiete "Region of Interest" genannt und im Folgenden mit ROI abgekürzt. Eine ROI beträgt meist 2-5 Pixel, um ein mögliches "Ring-Enhancement" ohne benachbartes Gewebe zu erfassen (Fischer 2000 S. 39). Die manuelle ROI-Auswahl ist jedoch aufgrund ihrer intra- und interindividuellen Variabilität fehlerbehaftet (Mussurakis 1997). Eine ROI, die die gesamte Läsion umfasst und aus der nach Mittelung der Anreicherungen die kinetische Kurve erzeugt wird, wird von einigen Autoren insbesondere bei inhomogen anreichernden Tumoren als kritisch angesehen (Gribbestad 1994, Kaiser 1993 S. 37 - 88). Liney et al. (Liney 1999) verglichen eine manuelle, die gesamte Läsion umfassende ROI mit zwei halbautomatischen ROI. Letztere lagen innerhalb der beschriebenen, manuell festgelegten ROI. Es wurden eine zusammenhängende, 9 Pixel große ROI, die am Ort der maximalen Anreicherung in der Läsion lokalisiert wurde, sowie eine sogenannte "Schwellenwert-ROI" untersucht, die ausschließlich Pixel enthielt, die höchstens 10% unterhalb der maximalen Intensität innerhalb der manuell gesetzten ROI lagen. Die manuelle und die halbautomatischen ROI wurden anhand zweier Parameter evaluiert. Der erste Parameter war die über die ROI gemittelte maximale Anreicherung, für den keine ROI hinsichtlich der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Herden eine Signifikanz aufwies. Als zweiter Parameter fungierte die maximale Anreicherung im Verhältnis zu der Zeit. Hierfür zeigt die manuelle ROI keine, die halbautomatische 9 Pixel große ROI eine geringe und

die "Schwellenwert"-ROI eine deutliche Signifikanz hinsichtlich der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen. Damit lieferten die halbautomatischen ROI signifikant bessere Ergebnisse als die manuelle ROI.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Kontrastmitteldynamik von Mammatumoren in der MRT, deren formelhafter Beschreibung und automatischer Auswertung. Es handelt sich dabei um eine retrospektive Studie. Ein Patientenkollektiv mit histologisch gesicherten Befunden, das zuvor unter gleichen Bedingungen eine kontrastmittelverstärkte Mamma-MRT erhalten hat, wird mittels ROC-Analysen untersucht. Zunächst wird das Anreicherungsverhalten durch Anwendung einer Formel, die die Kontrastmitteldynamik beschreibt, mit nur einer Ziffer, genannt Index oder Parameter, ausgedrückt. Anschließend werden vier verschiedene Indices mittels ROC-Analyse daraufhin überprüft, wie gut sie die drei von Kuhl et al. (Kuhl und Mielcarek 1999) untersuchten Anreicherungskurventypen wiedergeben – das heißt, wie gut sie benigne von malignen Läsionen trennen. Abschließend soll die Frage untersucht werden, ob sich eine Auswertung der parametrisierten Kontrastmittelanreicherungen mit unterschiedlich großen, automatisch gelegten ROI im Vergleich zu einer manuellen gewählten ROI unterscheidet.

2 Patienten, Material und Methoden

Das untersuchte Patientenkollektiv wird vorgestellt sowie die für die dynamische, kontrastmittelverstärkte Mamma-MRT zur Bildaquisition verwendeten Parameter und Auswertemethoden.

2.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden 124 Läsionen bei 121 Patientinnen, die sich zwischen dem 17.02.1998 und dem 01.11.1999 einer MRT der Mammae unterzogen haben. Die Patientinnen waren zwischen 21 und 85 Jahren alt. Die Altersverteilung besitzt einen Median bei 51 Jahren mit einer 25. und 75. Perzentile von 43 und 58 Jahren. 10 Frauen wiesen eine familiäre Belastung für das Mammakarzinom auf. Eine Hormoneinnahme fand sich bei 20 Patientinnen zum Zeitpunkt der Untersuchung - 16 davon nahmen Hormone zur Linderung klimakterischer Beschwerden ein, bei den übrigen 4 handelte es sich um orale Kontrazeptiva. Für die Untersuchung wurde den Patientinnen bei Körpergewichten von 43 bis 91 kg zwischen 8,6 und 18,2 mmol Gadolinium-DTPA verabreicht.

Die endgültige Histologiebestimmung der aus der Bildgebung bekannten Befunde erfolgte in 78% der Fälle über eine offene Probeexzision bzw. Operation, zum Teil mit vorangegangener

stanzbioptischer Sicherung. Bei den übrigen 22% wurde Gewebe über die Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie oder Vakuumbiopsie gewonnen. Drei Patientinnen besitzen Histologien zu bilateralen Herden, diese wurden getrennt voneinander betrachtet, hier fand jeweils eine operative Abklärung der Befunde statt. Außerdem zeigten sieben Patientinnen multizentrische Karzinome, hier wurde jeweils der größte Herd analysiert. Insgesamt ergaben sich 78 maligne und 46 benigne Histologien. Die Daten wurden retrospektiv gesammelt (Tab. 3).

maligne / benigne	Pathologische Bezeichnung der Läsionen	Anzahl		
maligne	Invasiv-duktales Karzinom	57		
maligne	Invasiv-lobuläres Karzinom	8		
maligne	Invasiv-tubuläres Karzinom	4		
maligne	Medulläres Karzinom	3		
maligne	Muzinöses Karzinom	1		
maligne	Duktales Carcinoma in situ	5		
benigne	Fibroadenom	23		
benigne	Mastopathie	4		
benigne	Sklerosierende Adenose	3		
benigne	Papillom	1		
benigne	Papillomatose	2		
benigne	Fibroadenose	1		
benigne	Fibrose	1		
benigne	Galaktophoritis	2		
benigne	Mastitis Non puerperalis	1		
benigne	Abszess	1		
benigne	Phylloider Tumor	1		
benigne Benigne Befunde ohne nähere histologische				

Tab. 3: Histologien der im MRT untersuchten Mammaläsionen

Am häufigsten kommen die invasiv-duktalen Karzinome im Patientenkollektiv vor, sie machen ca. 46% aller untersuchten Läsionen und 73% aller Malignome aus. In deutlich geringerer Anzahl finden sich bei den malignen Tumoren invasiv-lobuläre und –tubuläre Karzinome sowie das duktale Carcinoma in situ. Sehr vereinzelt finden sich medulläre Karzinome sowie ein muzinöses Karzinom. Aus der Gesamtheit der benignen Läsion machen die Fibroadenome den mit Abstand größten Teil (50%) aus. Bezogen auf alle untersuchten Herde haben sie einen Anteil von 19%. Daneben findet sich eine Vielzahl benigner Veränderungen, die jede für sich deutlich seltener vorkommen. Lediglich die Mastopathie, die sklerosierende Adenose und die Gruppe der entzündlichen Erkrankungen haben mit jeweils 3 bzw. 4 Fällen ein etwas höheres Vorkommen. Bei den benignen Befunden konnten sechs Präparate keiner bestimmten histologischen

Erscheinungsform zugeordnet werden und nur als gutartiges Mammagewebe befundet werden. Dabei wurden fünf der Gewebeproben durch eine Stanzbiopsie gewonnen, eine Probe durch eine Operation. Vier dieser Patientinnen erhielten Verlaufskontrollen (zwei bis 2002, jeweils eine bis 2004 und 2005), in deren Rahmen sich kein Karzinomnachweis ergab. Die zwei übrigen Patientinnen erhielten extern die histologische Abklärung ihrer Befunde und entgingen im Weiteren den bildgebenden Nachkontrollen.

2.2 Bildakquisition

Als Aufnahmegerät stand ein 1,5 T Ganzkörpermagnetresonanztomograph der Firma Siemens zur Verfügung (Siemens Vision, Erlangen, Bundesrepublik Deutschland). Die dynamischen, kontrastmittelverstärketen Bilder wurden mittels einer T1-gewichteten 3D-Gradientenechosequenz erzeugt. Dazu wurden folgende Parameter verwendet: Repititionszeit (TR) = 8,1 ms, Spin-Echo-Zeit (TE) = 4 ms, Flip-Winkel = 30° . Eine Fettsuppression wurde nicht angewendet. Die Patientinnen wurden in Bauchlage in einer Standard-Doppelbrustspule gescannt. Die Bildmatrix betrug 128 x 256 Pixel bei einer räumlichen Auflösung von 1,25 x 1,25 mm². Die Schichtdicke variierte in Abhängigkeit von der Brustgröße zwischen 2 und 3 mm, wobei jede Serie aus 64 Schichten bestand. Nach Aufnahme der nativen Serien wurde Gd-DTPA mit einer Dosis 0,2 mmol/kg Körpergewicht bei einer Flußrate von 2 ml/s appliziert, gefolgt von einem Kochsalzbolus von 20 ml bei gleicher Flußrate. 20 Sekunden nach Gabe des Kontrastmittels wurden noch 5 weitere Serien mit einem zeitlichen Intervall von 69 s in coronarer Schnittführung aufgenommen. Dabei entspricht das Intervall zwischen den Serien der Akquisitionszeit.

2.3 Auswahl des Meßbereiches zur Analyse des zeitlichen Verlaufes der Kontrastmittelanreicherung

Die Kontrastmitteldynamik wurde hinsichtlich ihres An- und Abflutungsverhaltens in den ersten Minuten nach Applikation des Kontrastmittels beobachtet. Dazu sollte eine ROI so positioniert werden, dass das Maximum der KM-Anreicherung erfasst wurde. In der vorliegenden Arbeit wurden eine manuelle Methode und eine semi-automatische, computerunterstützte Methode zur ROI-Auswahl verglichen.

Für die manuelle ROI (Abb. 2) zeichnete ein in der Mamma-MRT erfahrener Radiologe mit Hilfe eines speziell dafür entwickelten, nicht kommerziellen, interaktiven Auswerteprogramms in Unkenntnis der klinischen und histologischen Befunde den Ort der maximalen KM-Anreicherung in allen betroffenen Schichten der dynamischen Sequenz pixelbasiert ein. Dabei waren beim Einzeichnen immer gleichzeitig die native Serie, die Projektion der maximalen Intensität (MIP, englisch: maximum intensity projection), die erste und dritte Serie nach Kontrastmittelgabe sowie die erste und dritte subtrahierte Serie sichtbar (Abb. 1). Jede Serie hatte 64 Bilder. Subtrahierte Bilder werden aus Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe abzüglich der nativen Bilder berechnet, weshalb kontrastmittelaufnehmende Bereiche besonders hervorstechen. Alle Bildausschnitte ließen sich beliebig vergrößern, so dass eine manuelle pixelweise Bearbeitung möglich war.



Abb. 1: Sichtbare Serien zur manuellen Auswahl der ROI bzw. dem manuellen Festlegen der Läsion für die semi-automatische Auswertung am Beispiel eines Fibroadenoms; von links nach rechts: nativ (PRE), MIP (MIP), Serie 1 Minute nach Kontrastmittelgabe (POST 1), subtrahierte Serie 1 Minute nach Kontrastmittelgabe (SUB 1), Serie 3 Minuten nach Kontrastmittelgabe (POST 3), subtrahierte Serie 3 Minuten nach Kontrastmittelgabe (POST 3)



Abb. 2: Manuell gewählte ROI (9 Pixel) jeweils in der entsprechenden Schicht in der nativen Serie, in der MIP und den Serien in der 1. und 3. Minute nach Kontrastmittelgabe sowie deren Subtraktionen

Bei der semi-automatischen ROI (Abb. 3) wird mit Hilfe des gleichen interaktiven Auswerteprogrammes zunächst die Läsion auf allen betroffenen Schichten pixelbasiert eingezeichnet. Für die anschliessende automatische Auswertung mit Hilfe eines speziell dafür entwickelten, nicht kommerziellen Programmes wurden alle möglichen ROI-Positionen berücksichtigt, die vollständig innerhalb der eingezeichneten Läsion lagen.



Abb. 3: Pixelweise manuelle Festlegung der Läsion für die anschließende semi-automatische Auswertung jeweils in der entsprechenden Schicht in der nativen Serie, in der MIP und den Serien in der 1. und 3. Minute nach Kontrastmittelgabe sowie deren Subtraktionen

Von allen möglichen ROI-Positionen innerhalb der Läsion wurde automatisch nur die ausgewertet, die die maximale Anreicherung innerhalb der ersten Minute aufwies (Tab. 4). Grundsätzlich lag die ROI vollständig in der Läsion. Für Fälle, in denen die ROI-Größe die Läsionsgröße überstieg, wurde die gesamte Läsion zur Bestimmung der Signal-Zeit-Kurve herangezogen (ROI_{alle}). Damit wurde eine Verfälschung des Anreicherungverhaltens durch außerhalb der Läsion liegende Bildpunkte vermieden.

					Maximale initiale Anreicherung
	ROI-Größe		Х	Y	
ROI-Auswahl	[Pixel]	Bild-Nr.	Position	Position	(T1-T0)/T0
semi-automatisch	1	42	86	118	1117.65%
semi-automatisch	5	43	85	119	568.57%
semi-automatisch	9	43	87	119	526.47%
semi-automatisch	13	43	87	119	500.00%
semi-automatisch	25	43	87	118	417.95%
semi-automatisch	37	43	86	118	395.12%

Tab. 4: Variationen der ROI-Positionen bei der semi-automatischen ROI-Auswahl in Abhängigkeit von der initialen Anreicherung eine Minute nach Kontrastmittelgabe, dabei ist TO die Signalintensität im nativen Bild und T1 die Signalintensität eine Minute nach Kontrastmittelgabe

Die ROI-Größen betrugen bei der semi-automatischen Anreicherungsanalyse 1, 5, 9, 13, 25 und 37 Voxel. Exemplarisch sind einige davon in Abb. 4 bis 6 dargestellt. Zusätzlich wurde das Anreicherungsverhalten der vom Betrachter vorher festgelegten Gesamtläsion (genannt "Alle") ausgewertet. Die kinetischen Anreichungskurven werden durch Mittelung über die Signalintensitäten der in der ROI enthaltenen Pixel erzeugt (Abb. 7).



Abb. 4: Nach manueller Festlegung der Läsion erfolgt die automatische Platzierung der 5 Voxel großen ROI am Ort der maximalen Anreicherung in der ersten Minute nach Kontrastmittelgabe jeweils in der entsprechenden Schicht in der nativen Serie, in der MIP und den Serien in der 1. und 3. Minute nach Kontrastmittelgabe sowie deren Subtraktionen.



Abb. 5: Nach manueller Festlegung der Läsion erfolgt die automatische Platzierung der 9 Voxel großen ROI am Ort der maximalen Anreicherung in der ersten Minute nach Kontrastmittelgabe jeweils in der entsprechenden Schicht in der nativen Serie, in der MIP und den Serien in der 1. und 3. Minute nach Kontrastmittelgabe sowie deren Subtraktionen.



Abb. 6: Nach manueller Festlegung der Läsion erfolgt die automatische Platzierung der 25 Voxel großen ROI am Ort der maximalen Anreicherung in der ersten Minute nach Kontrastmittelgabe jeweils in der entsprechenden Schicht in der nativen Serie, in der MIP und den Serien in der 1. und 3. Minute nach Kontrastmittelgabe sowie deren Subtraktionen.



Abb. 7: Anreicherungskurven (Signalintensität als Funktion der Zeit nach Kontrastmittelgabe) nach manueller und semi-automatischer ROI-Auswahl am Beispiel eines Fibroadenoms

2.4 Auswertung der kinetischen Kurven mittels ROC-Analyse

ROC-Kurven wurden ursprünglich in der Nachrichtentechnik im Bereich des Radars als Gütekriterium für die Unterscheidbarkeit von Rauschen von Signal entwickelt.



Abb. 8: Beispiel einer ROC-Kurve. Gegeneinander aufgetragen sind die Rate der Richtig-Positiven (P(Richtig-Positive)) gegen die Rate der Falsch-Positiven (P(Falsch-Positive))[aus Hermann 1999]

In der Medizin wird das Verfahren genutzt, um diagnostische Tests unabhängig von ihrem Schwellenwert zu bewerten.

Erzeugt wird eine ROC-Kurve (Abb. 8), indem man für jede Entscheidungsschwelle die Anzahl der Richtig-positiven und Falsch-positiven ermittelt und kumuliert. So wird jedem Schwellenwert ein Wertepaar aus richtig-positven und falsch-positiven Befunden zugeordnet, das die Lage des Punktes für einen bestimmten Schwellenwert im Koordinatensystem festlegt (Wurm 1982). Letztlich wird die Rate der Richtig-Positiven (Sensitivität) gegen die Rate der Falsch-Positiven (1-Spezifität) aufgetragen.

Als ideal gilt ein Beobachter, der unabhängig von der Entscheidungsschwelle eine Sensitivität und Spezifität von 100% erreicht. Das entspricht einer Fläche unter der ROC-Kurve (area under the curve, AUC) von 1. Die AUC ist direkter Ausdruck für die Fähigkeit eines diagnostischen Tests, zwischen positiven und negativen Befunden zu unterscheiden. Ein wertloser Test würde eine ROC Kurve erzeugen, die sich der Winkelhalbierenden (45⁰) der beiden Koordinaten angleicht. Das entspräche einer AUC von 0,5. Zur Flächenbestimmung werden im einfachsten Fall die diskreten (P(RP), P(FP))-Wertepaare ausgehend von den fixen Endpunkten (0,0) und (1,1) mittels eines Polygonzuges verbunden. Hierbei wird jedoch die Fläche unter Kurve unterschätzt. Bessere Ergebnisse werden mit der "Maximum-Likelihood-Methode" erreicht, die auf der empirisch begründeten Annahme beruht, dass die Verteilungsfunktionen der Erkennung von "Merkmal vorhanden" und "kein Merkmal" gegeneinander verschobene Gaußfunktionen sind (Hanley JA 1988). Zur Erzeugung der Kurve werden Mittelwert und Standardabweichung der einen Gaußfunktion festgelegt und die der anderen entsprechend den ROC-Punkten angepasst. Durch Verschieben der Entscheidungsschwelle erhält man pro Zug ein (P(FP), P(RP))-Wertepaar und kann damit eine ROC-Kurve angeben. Der Vorteil, eine ROC-Kurve mittels der "Maximum-Likelihood-Methode" zu erzeugen, besteht in der Güte des Fits. Nach dieser Methode arbeitet das in dieser Arbeit verwendete Programm ROCKIT von C.E. Metz von den Rossman-Laboratories der Universität Chicago. Neben der Güte der Kurvenanpassung besitzt das Programm zusätzliche Vorzüge. So führt es alle erforderlichen und auch in dieser Arbeit genutzten statistischen Tests durch. Es ist als ..Freeware" erhältlich (www.radiology.uchicago.edu/krl/toppage11.html).

Aus den ROC können Sensitivität-Spezifität Paare, die zur Charakterisierung diagnostischer Verfahren dienen, abgelesen werden. Die Sensitivität setzt den Anteil der Patienten, der erkrankt ist und einen positiven Testwert besitzt, zur deren Gesamtheit in Beziehung: RP / (RP+FN). Sie

entspricht der Rate der Richtig-Positiven. Die Spezifität beschreibt die Rate der Richtig-Negativen, RN / (RN + FP). Unterschiedliche Entscheidungsschwellen führen bei ein und demselben Abbildungssystem zu verschiedenen Sensitivitäts-Spezifizitätspaaren.

3 Ergebnisse

Die ROI wurde manuell bzw. semi-automatisch in der Läsion positioniert. Dann wurde die Kontrastmitteldynamik im Abstand von 60 Sekunden 5 Minuten lang aufgezeichnet. Zunächst werden in diesem Kapitel Parameter, im Folgenden auch Indices genannt, definiert, die es ermöglichen den Verlauf der Kontrastmittelanreicherung in der Läsion mit einem Zahlenwert zu charakterisieren. Die semi-automatische ROI-Auswahl wird dargelegt. Anschließend erfolgt die Datenanalyse anhand der reinen Anreicherungsverläufe sowie der parametrisierten Signal-Zeit-Kurven mittels ROC-Analyse.

3.1 Darstellung der untersuchten Indices

Da man bezüglich der Bestimmung die Dignität einer Läsion kaum die Höhe und Steigung der Anreicherungskurve allein betrachten kann, ist es zweckmäßig maligne von benignen Läsionen zu trennen, indem man Parameter definiert, die charakteristisch für das gesamte Anreicherungsverhalten der Läsion sind. Diese Parameter beschreiben das Anreicherungsverhalten mittels eines einzelnen Zahlenwerts. Untersucht wurden die vier Parameter bzw. Indices, die im Folgenden "Initial", "Washout", "Integriert" und "Standard" genannt werden.

3.1.1 Definition der Indices

In diesem Kapitel wird das Anreicherungverhalten in Form eines einzelnen Zahlenwertes, genannt Index oder Parameter, ausgedrückt. Es wird gezeigt, wie die Indices berechnet werden. Dabei bezeichnet I den jeweiligen Index und t bzw. T die Signalintensität zum Zeitpunkt 0 bis 5 Minuten nach KM-Gabe (Abb. 9 und 10).

- <u>"Initial"</u> beschreibt die Steigung der Signalintensität in der ersten Minute post KM (Abb. 9) und liefert große Werte für maligne und kleine Werte für benigne Läsionen: $I_{Initial} = \frac{t_1 - t_0}{t_1}$.
- "Washout" setzt den maximalen Anstieg der Signalintensität post KM in Beziehung zum größten Signalanstieg in den ersten beiden Minuten (Abb. 9); es entstehen betraglich kleine Werte für maligne Läsionen (ggf. können die Ursprungswerte negativ sein) und große Werte

für benigne Herde: $I_{Washout} = \frac{t_5 - t_1}{t_1 - t_0}$.





Abb. 9: Illustrationen zur Berechnung der Parameter "Initial" und "Washout", wobei t_i die Signalintensität bzw. Anreicherung zum Zeitpunkt "i" ist.

<u>"Integriert"</u> bildet das Integral über die "normierte Anreicherung pro Zeit" (Abb. 10). Für die notwendige Transformation der Signalintensitäten in "normierte Anreicherungswerte" wird die Signalintensität zum Zeitpunkt "i" nach KM-Gabe zur Signalintensitätsveränderung zwischen Anfangs- und Endzeitpunkt ins Verhältnis gesetzt [T_i′= (Ti-T₀) / (T₅-T₀)]. Durch die Umrechnung wird der Kurvenverlauf unabhängig von der absoluten Höhe der gemessenen Ausgangs- und Endwerte und lediglich durch das Anreicherungsverhalten bestimmt. Das Integral über die Kurve ergibt eine "normierte Gesamtanreicherung". Sie erreicht bei Malignomen positive Werte um 1, während benigne Läsionen positive Werte um 0,5 erhalten. In einer Formel wird dies folgendermaßen ausgedrückt:

$$I_{Integriert} = \frac{t_1 + t_2 + t_3 + t_4 - 4 \times t_0}{4 \times (t_5 - t_0)} \,.$$

• <u>"Standard"</u> ist der Abstand des Anreicherungswertes zum Zeitpunkt T₁ (eine Minute post KM) von der Geraden durch T₀ und T₅ (Abb. 10): *Is* tan *dard* = $\frac{5 \times t_1 - 4 \times t_0 - t_5}{4 \times t_0 + t_5}$.



Berechnung des Parameteres "Standard"

Abb. 10: Illustrationen zur Berechnung der Parameter "Standard" und "Integriert", wobei T_i bzw. T'_i die Signalintensität bzw. die normierte Signalintensität zum Zeitpunkt "i" darstellen.

3.1.2 Normierung der Anreicherung

Da – wie oben gezeigt – nicht die Stärke der Anreicherung, sondern primär der zeitliche Verlauf der Anreicherung Auskunft über die maligne oder benigne Natur der Läsion gibt, sollten Parameter weitgehend unabhängig von der Höhe des Anreicherungssignals sein.





Normierte Anreicherung



Abb. 11: Effekt der Normierung am Beispiel zweier benigner Läsionen unterschiedlicher Kontrastmittelaffinität

Um diese Eigenschaft für die verwendeten Parameter zu überprüfen, bietet es sich an, die Signalintensität wie folgt zu transformieren: Die Intensität zum Zeitpunkt "i" post KM wird zur

Intensitätsveränderung zwischen Anfangs- und Endzeitpunkt ins Verhältnis gesetzt (Abb. 11

und 12): $Ti' = \frac{Ti - T_0}{T_5 - T_0}$.



Typisches Anreicherungsverhalten maligner und benigner Läsionen

Abb. 12: Darstellung des Effektes der Normierung auf den Anreicherungsverlauf maligner und benigner Läsionen

Damit ändern sich die Berechnungen für die Indices wie folgt:

"Initial" zeigt nach Transformation eine Abhängigkeit von Größenverhältnis zwischen Anfangsund Endpunkt der Anreicherungskurve:

$$I'_{Inital} = \frac{T'_1 \times (T_5 - T_0)}{T_0}$$

"Washout" verhält sich umgekehrt proportional zur Größe des ersten transformierten Messpunkts und ist damit unabhängig von der ursprünglichen Signalhöhe

$$I'_{Washout} = \frac{1}{T'_1 - 1}.$$

"Integriert" gibt näherungsweise die Fläche unter der normierten Anreicherungskurve an. Integriert ist damit unabhängig von der absoluten Signalintensität

$$I'_{Integriet} = \frac{T'_1 + T'_2 + T'_3 + T'_4}{4} \,.$$

"<u>Standard"</u> weist nach Transformation eine Abhängigkeit vom Größenverhältnis zwischen Anfangs- und Endpunkt der Anreicherungskurve auf

$$I'_{S \tan dard} = \frac{(5 \times T'_{1} - 1) \times (T_{5} - T_{0})}{4 \times T_{0} + T_{5}}.$$

In dieser Arbeit wird die Lage der ROI in der Läsion nach dem Kriterium "Initial" festgelegt. Die Evaluation der KM-Dynamik innerhalb der ROI erfolgt anhand der beschriebenen Indices.

3.1.3 Häufigkeiten und Wertebereiche der Parameter

Um einen Eindruck über den Wertebreich und die Verteilung der Parameter zu gewinnen, wurden deren Häufigkeitsverteilungen betrachtet (Abb. 13 und 14).



Häufigkeitsverteilung - "Initial"; ROI Manuell



Häufigkeitsverteilung -" Washout"; ROI Manuell

Abb. 13: Absolute Häufigkeiten der erreichten Werte der Anreicherungsparameter "Initial" und "Washout" bei manuell gelegter ROI.



Häufigkeitsverteilung - "Standard"; ROI Manuell

Häufigkeitsverteilung - "Integriert"; ROI Manuell





Man sieht, dass der Parameter "Integriert" für maligne Läsionen am stärksten eine Gaußverteilung annähert und eine verhältnismäßig geringe Überlappungszone zwischen den Wertebereichen der gutartigen und bösartigen Herde besitzt. Der Parameter "Integriert" hat seinen kleinsten Wert bei 0,6 und das Maximum seines Wertebereiches bei 1,5. Der Median von
benignen Läsionen beläuft sich auf 0,87, für maligne Herde liegt er mit 1,13 höher. "Washout" zeigt keine Überlappung von Herden mit benigner und maligner Histologie oberhalb eines Parameterwertes von 1,0. Der Parameter erreicht minimale Werte im negativen Bereich von – 0,45 für maligne Läsionen und maximale Werte von 5 für benigne Läsionen. Der Median der gutartigen Herde beläuft sich auf 0,55, für bösartige Läsionen erreicht er 0,11.

	benigne	Herde		maligne	Herde	
Parameter	Min	Max	Median	Min	Max	Median
Initial	0.045	5.962	2.55	1.589	6.69	3.393
Standard	-0.009	2.672	1.119	0.734	2.892	1.724
Integriert	0.6	1.4	0.868	0.8	1.5	1.126
Washout	-0.47	5	0.549	-0.45	0.87	-0.108

Tab. 5: Wertebereiche der Anreicherungsparameter mit Minimum, Maximum und Median bei manueller ROI-Auswahl

Der Parameter "Initial" deckt in der Regel einen Wertebereich von 0,05 bis 6,7 mit einem Median für benigne Läsionen bei 2,55 und für maligne Läsionen bei 3,39 ab. Der Parameter "Standard" umfasst einen Wertebereich von 0,01 bis 2,9, wobei gutartige Herde bei einem Median von 1,12 und Herde mit maligner Histologie bei einem Median von 1,72 liegen.

Die bereits bei Betrachtung der Häufigkeitsverteilungen überlegen erscheinenden Parameter, "Washout" und "Integriert", sind zur besseren Abschätzung der Werteverteilung und der zu erwartenden Leistungsfähigkeit in Abbildung 15 als Streudiagramme dargestellt. Hierzu sind "Washout" bzw. "Integriert" gegen das ROI-Auswahlkriterium "Initial" aufgetragen. Eine zusätzliche Linie bedeutet den Schwellenwert, bei dem der jeweilige Index unter Vorgabe einer Sensitivität von 95% zwischen den gutartigen und bösartigen Läsionen trennt.

Bei gegebener Sensitivität von 95% sind beim Parameter "Washout" auch benigne Herde unterhalb der Entscheidungsschwelle als Falsch-positive im Bereich der malignen Herde angesiedelt. Sowohl die 5 Pixel – als auch die 37 Pixel große ROI lassen gleichermaßen Falsch-Positive zu, nämlich 17 bei der kleinen und 14 bei der größeren ROI. Es zeigt sich jedoch, dass Werte > 1 nur von benignen Herden erreicht werden. Malignomtypische Werte sind im Wertebereich der negativen Zahlen und im weitesten Sinne im Bereich < 0,5 angesiedelt.



Abb. 15: Streudiagramme der Parameter "Washout" und "Integriert" für die halbautomatisch gewählten ROI-Größen mit 5 und 37 Pixeln aufgetragen gegen das ROI-Auswahlkriterium "Initial"

Der Parameter "Integriert" ergibt für einen Großteil benigner Läsionen Werte unter 1,0, während maligne Läsionen größere Werte aufweisen. Ähnlich wie bei "Washout" werden bei einer gewählten Sensitivität von 95% Falsch-Positive zugelassen, nämlich 17 für die 5 Pixel große ROI und 15 für die 37 Pixel große ROI.

3.2 Rohdatenanalyse der Kontrastmittelanreicherungen

Die ROI wird manuell bzw. semi-automatisch um einen Punkt in der Läsion positioniert, der in der ersten Minute nach KM-Gabe den höchsten Signalanstieg zeigt. Dann wird die Kontrastmitteldynamik im Abstand von 60 Sekunden 5 Minuten lang aufgezeichnet. In diesem Kapitel wird die Kontrastmittelanreicherung getrennt nach benignen und malignen Herden sowie ihre Abhängigkeit von Läsionsgröße und ROI-Größe betrachtet.

3.2.1 Mittleres Anreicherungsverhalten benigner und maligner Läsionen

Zur Darstellung typischer Anreicherungsmuster wurde über den zeitlichen Anreicherungsverlauf getrennt nach malignen und benignen Tumoren gemittelt. Analysiert wurden Kurven aus manuell

gelegten ROI. Man sieht in Abbildung 16 an der Kurve für bösartige Tumoren, dass die Anreicherung nach einem steilen Anstieg von über 100% im Vergleich zur nativen Ausgangssituation in den ersten eineinhalb Minuten für große Zeiten über 10% abfällt. Bei den benignen Läsionen kommt es eine Minute nach Kontrastmittelgabe durchschnittlich zu einem langsamen und kontinuierlichen Anstieg. Die initiale Phase zeigt auch bei den gutartigen Mammatumoren einen Anstieg, der jedoch hinter dem der malignen Tumoren zurückbleibt. Im Mittel zeigen die Läsionen typische Anreicherungsdynamiken, wie sie der Literatur nach zu erwarten waren.



Durchschnittliche Anreicherung der Läsionen - ROI_{manuell}

Abb. 16: Durchschnittliches Anreicherungsverhalten von benignen und malignen Läsionen gemessen in Signalintensitäten vor und 1 bis 5 Minuten nach KM-Gabe

Dennoch reichern nicht alle Herde ihrer histologischen Differenzierung entsprechend "ideal" an. Die Bandbreite der Anreicherungshöhen ist für maligne und benigne Herde groß (Abb. 17). Die Streuung ist bei benignen Tumoren mit 80 als kleinster Signalintensität nach Kontrastmittel und 491 als Wert für größte Anreicherung weiter als bei den malignen Tumoren. Hier bewegen sich die maximalen Anreicherungsintensitäten zwischen 170 und 483. Außerdem zeigen nicht alle Herde eine für ihre biologische Wertigkeit typische Kontrastmitteldynamik, so dass man steile initiale Anstiege und Washout-Effekte in der postinitialen Phase auch bei Befunden mit benigner Histologie findet. Umgekehrt lassen auch einige Karzinome im untersuchten Kollektiv diese beiden Malignitätskriterien vermissen und zeigen insbesondere in der postinitialen Phase unspezifische Anreicherungsplateaus oder kontinuierliche Signalanstiege.





Abb. 17: Anreicherungsverhalten jeder untersuchten Läsion gemessen in Signalintensitäten vor und 1 bis 5 Minuten nach KM-Gabe

Die folgenden Abbildungen (Abb. 18 und 19) zeigen klinische Beispiele aus dem Patientenkollektiv mit typischem Anreicherungsverhalten: ein Mammakarzinom und exemplarisch für die gutartigen Läsionen ein Fibroadenom.



Abb. 18: Kontrastmittelverstärkte T1-Sequenz eines Mammakarzinoms: zu betrachten von links oben nach rechts unten - zunächst die native Phase, anschließend Aufnahmen der 1. bis 5. Minute nach Kontrastmittelgabe. Das Diagramm zeigt einen steilen initialen Anstieg innerhalb der ersten zwei Minuten gefolgt von einem Washout-Effekt.



Abb. 19: Kontrastmittelverstärkte T1-Sequenz eines Fibroadenoms: zu betrachten von links oben nach rechts unten - zunächst die native Phase, anschließend Aufnahmen der 1. bis 5. Minute nach Kontrastmittelgabe. Das Diagramm zeigt einen kontinuierlichen Signalanstieg.

Das Mammakarzinom zeigt einen steilen initialen Anstieg in der ersten Minute nach Kontrastmittelgabe und anschließend einen Washout-Effekt. Das Fibroadenom reichert kontinuierlich an. In den ersten Minuten nach Kontrastmittel steigt die Signalintensität auf über 250% des Ausgangswertes.

3.2.2 Anreicherungsverhalten bei unterschiedlicher Läsionsgröße

Die untersuchten Läsionen werden nach Größen in drei Gruppen eingeteilt: Herde kleiner 1 cm³, größer gleich 1 cm³ und kleiner 3 cm³ sowie größer gleich 3 cm³. Damit ergeben sich folgende Gruppenstärken (Tab. 6):

benigne / maligne	Größe	Anzahl
benigne	$< 1 \text{ cm}^{3}$	20
benigne	\geq 1 cm ³ und < 3 cm ³	12
benigne	$\geq 3 \text{ cm}^3$	13
maligne	$< 1 \text{ cm}^{3}$	27
maligne	$\geq 1 \text{ cm}^3 \text{ und} < 3 \text{ cm}^3$	21
maligne	$\geq 3 \text{ cm}^3$	31

Tab. 6: Einteilung der in der MRT anreichernden Herde entsprechend ihrer Größe

Die absolute Signalintensität benigner Läsionen hängt von der Läsionsgröße ab. Läsionen mit kleinem Volumen reichern im Durchschnitt stärker an als größere Läsionen. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass sich die Konfidenzintervalle aller drei Läsionsgrößengruppen überlappen. Des Weiteren zeigen Läsionen von weniger als 1 cm³ Volumen in der initialen Phase, d.h. ein bis zwei Minuten post KM, mit 347% im Vergleich zur nativen Situation steilere Anstiege als größere Herde, z.B. mit 262% für Herde > 3 cm³. Aus der gezeigten Grafik (Abb. 20) lässt sich ablesen: Je größer die gutartige Läsion ist, desto flacher werden die für die Kontrastmitteldynamik charakteristischen, kinetischen Kurven. Der über alle Läsionen der entsprechenden Kategorie gemittelte postinitiale Signalverlauf benigner Läsionen ist für kleine und mittlere Herde mit 0 bzw. 1% Signalanstieg im Vergleich zum Maximum als Plateau ausgebildet. Große Herde zeigen in dieser gemittelten charakteristischen Anreicherungskurve einen Signalanstieg um 7%.



Abb. 20: Durchschnittliches Anreicherungsverhalten in der ersten bis fünften Minute nach Kontrastmittelgabe für benigne Läsionen < 1 cm³, zwischen 1 und 3 cm³ und > 3 cm³ bei manueller Auswahl der ROI

Im Vergleich zu den benignen Herden liegen die gemittelten Kurven der Kontrastmittelanreicherungen bei malignen Läsionen (Abb. 21) näher beieinander, die Konfidenzintervalle überlappen sich deutlich. Die initialen Signalanstiege liegen zwischen 326 % für maligne Läsionen < 1 cm³ und 364% für die Malignome > 3 cm³. Der gemittelte fünf Minuten postinitiale Kurvenverlauf zeigt nach Kontrastmittelgabe einen Signalintensitätsrückgang um 14 % für Läsionen > 3 cm³ und 9 % für < 1 cm³.



Abb. 21: Durchschnittliches Anreicherungsverhalten in der ersten bis fünften Minute nach Kontrastmittelgabe für maligne Läsionen kleiner 1 cm³, zwischen 1 und 3 cm³ und größer 3 cm³ bei manueller Auswahl der ROI

3.2.3 Anreicherungverhalten in Abhängigkeit von der ROI

Neben der Läsionsgröße wird die gemessene Signalintensität auch von der zugrunde gelegten ROI-Lage und -Größe beeinflusst.

Bei der semi-automatischen ROI-Auswahl wurden die Lokalisationen betrachtet, bei denen die ROI vollständig in der Läsion lag. Für Fälle, in denen die ROI größer als die Läsion war, wurde die gesamte Läsion (ROI_{Alle}) zur Auswertung herangezogen. Dies sollte verhindern, dass außerhalb der Läsion gelegene Voxel die Ergebnisse verfälschen. Die Lage der letztlich zur Auswertung verwendeten ROI in der Läsion wurde mittels des bereits beschriebenen Parameters "Initial" ermittelt. Zuvor wurden orientierend andere Auswertungskriterien mittels ROC-Analyse getestet, die jedoch keine richtungweisende Verbesserung der Ergebnisse erwarten ließen (Tab. 7).

ROI-								
Auswahl	Initial				Median			
Parameter	Initial	Washout	Integriert	Standard	Initial	Washout	Integriert	Standard
ROI _{Manuell}	0.673	0.8221	0.8309	0.7937	0.673	0.8221	0.8309	0.7937
ROI ₀₁	0.6008	0.7755	0.775	0.7784	0.6233	0.8576	0.8482	0.7908
ROI ₀₅	0.6654	0.8393	0.8552	0.7963	0.681	0.8396	0.8143	0.7856
ROI ₀₉	0.6824	0.7986	0.8065	0.804	0.7062	0.7979	0.8147	0.814
ROI ₁₃	0.6883	0.828	0.826	0.8083	0.6939	0.8382	0.8226	0.7978
ROI ₂₅	0.7143	0.8522	0.8648	0.8296	0.7087	0.8331	0.8454	0.824
ROI ₃₇	0.718	0.8435	0.8385	0.815	0.6908	0.8363	0.8382	0.8007
ROI _{Alle}	0.6749	0.8439	0.8495	0.7632	0.6749	0.8439	0.8495	0.7632

ROI-								
Auswahl	Standar	·d			Washout			
Parameter	Initial	Washout	Integriert	Standard	Initial	Washout	Integriert	Standard
ROI _{Manuell}	0.673	0.8221	0.8309	0.7937	0.673	0.8221	0.8309	0.7937
ROI ₀₁	0.6406	0.8093	0.7874	0.8008	0.7213	0.6959	0.6588	0.7746
ROI ₀₅	0.6695	0.8269	0.8253	0.8101	0.7016	0.7271	0.6923	0.7531
ROI ₀₉	0.6964	0.8151	0.8062	0.8107	0.6955	0.7106	0.6981	0.7499
ROI ₁₃	0.676	0.8485	0.8387	0.7989	0.7003	0.7354	0.7627	0.769
ROI ₂₅	0.7101	0.8413	0.8438	0.8163	0.6988	0.7895	0.7966	0.7718
ROI ₃₇	0.7051	0.8404	0.8358	0.8095	0.6954	0.7875	0.8016	0.7595
ROI _{Alle}	0.6749	0.8439	0.8495	0.7632	0.6749	0.8439	0.8495	0.7632

Tab. 7: Orientierende ROC-Analyse zur Lokalisationsauswahl der semi-automatischen ROI innerhalb einer Läsion

In dieser Untersuchung werden ROI zwischen 1 und 37 Pixel mit 1,25 mm Kantenlänge ausgewertet. Die ROI sind schematisch in Abbildung 22 dargestellt. Die Voxelgröße variiert zwischen 2,75 bis 4,64 mm³ je Pixel in Abhängigkeit von FOV und Schichtdicke.



Abb. 22: Schematische Darstellung der unterschiedlichen ROI-Größen

Das durchschnittliche Anreicherungsverhalten ist exemplarisch für die verschiedenen untersuchten ROI-Größen anhand eines 5 Pixel umfassenden Meßfeldes als Stellvertreter für kleine ROI und für die mit 37 Pixel größte untersuchte ROI in Abbildung 23 dargestellt. Verglichen wird mit einem manuell gelegten Meßfeld (ROI_{Manuell}) als Goldstandard und einem, das sicher die gesamte Läsion abdeckt (ROI_{Alle}).

Als kennzeichnend stellt sich hierbei heraus, dass die jeweils die gesamte Läsion umfassende ROI am weitesten vom Goldstandard der manuell festgelegten ROI entfernt ist und die Konfidenzintervalle aller Anreicherungskurven sich deutlich überlappen.



Abb. 23: Anreicherungsverhalten benigner und maligner Läsionen in der ersten bis fünften Minute nach Kontrastmittelgabe bei 5 und 37 Pixel großen, semi-automatischen ROI im Vergleich zur vom Betrachter ausgewählten $ROI_{Manuell}$ und einer die gesamte Läsion umfassenden ROI_{Alle}

Die Kurve der halbautomatischen, 5 Pixel großen ROI gibt ein Anreicherungsverhalten wieder, das sich dem Goldstandard der manuell gelegten ROI am stärksten annähert. Das 37 Pixel große Meßfeld zeigt sowohl bei malignen als auch benignen Herden eine geringere absolute Signalintensität und flachere Kurvenverläufe als die kleinere ROI. Zudem ist bei malignen Läsionen der Washout-Effekt, der mit 10% Signalintensitätsabfall im Vergleich zum Maximum angesetzt wird, nicht vorhanden. Stattdessen zeigt sich in der post KM-Phase eine geringe Signalreduktion um 1%, die mit einem Plateauverhalten vereinbar ist. Die gleiche Kontrastmitteldynamik im Sinne eines Plateaus bei Malignomen wird bei der die gesamte Läsion abdeckenden ROI_{Alle} beobachtet. Benigne Läsionen zeigen für alle dargestellten ROI eine plateauartige Signalintensität nach Kontrastmittelgabe.

3.3 ROC-Analyse des mittels Indices dargestellten Anreicherungsverhaltens

Im Folgenden werden sowohl die Daten für die Receiver Operating Curves (ROC) aufgelistet bzw. grafisch dargestellt als auch die Fläche unter den Kurven (AUC) betrachtet. Zusätzlich erfolgt eine Einteilung in Sensitivitäts-Spezifitätspaare. Die Daten wurden mit dem Programm ROC Kit der Rossman Laboratories generiert (<u>www.radiology.uchicago.edu/krl/toppage</u>11.html).

3.3.1 Vergleich der Parameter

Anhand der ROC (Tab. 8) bzw. AUC (Tab. 9) bei manuell gelegter ROI ergibt sich eine Rangfolge hinsichtlich der Güte der Parameter. Insgesamt weist "Initial" die flachste ROC und mit 0,673 die geringste Fläche unter der ROC auf.

FPF	RPF			
	Initial	Standard	Washout	Integriert
0.01	0.000	0.001	0.000	0.000
0.01	0.001	0.003	0.000	0.000
0.02	0.005	0.013	0.000	0.003
0.03	0.011	0.029	0.001	0.009
0.04	0.020	0.051	0.002	0.022
0.05	0.032	0.076	0.006	0.040
0.06	0.045	0.105	0.013	0.065
0.07	0.060	0.136	0.025	0.094
0.08	0.077	0.168	0.042	0.129
0.09	0.095	0.202	0.065	0.167
0.10	0.115	0.236	0.094	0.207
0.11	0.135	0.271	0.129	0.250
0.12	0.156	0.305	0.169	0.293
0.13	0.178	0.340	0.212	0.338
0.14	0.201	0.373	0.260	0.382
0.15	0.224	0.406	0.309	0.425
0.20	0.342	0.558	0.561	0.622
0.25	0.458	0.682	0.761	0.770
0.30	0.565	0.779	0.887	0.869
0.40	0.743	0.903	0.983	0.965
0.50	0.866	0.964	0.999	0.993
0.60	0.941	0.989	1.000	0.999
0.70	0.980	0.998	1.000	1.000
0.80	0.996	1.000	1.000	1.000
0.90	1.000	1.000	1.000	1.000
0.95	1 000	1 000	1 000	1 000

Tab. 8: Receiver Operating Curves in Tabellenform als Fraktion der Richtig- und Falsch-Positiven (RPF und FPF) bei manueller ROI-Auswahl für alle untersuchten Parameter Die Standardabweichung des AUC beträgt 0,0546. "Integriert" und "Washout" haben Kurvenverläufe, deren Schulter im Vergleich zur Kurve des Index "Initial" weiter in der linken oberen Ecke liegt (Abb. 24), demzufolge ergeben sich höhere AUC mit 0,8309 und 0,8221 bei Standardabweichungen von 0,0433 und 0,0456.



ROC-Kurven aller Parameter - ROI manuell

Abb. 24: Grafische Darstellung der ROC-Kurven für alle vier untersuchten Anreicherungsparameter "Initial", "Standard", "Washout" und "Integrated" bei manuell ausgewählter ROI

"Standard" liegt bezüglich seines Kurvenverlaufes und AUC zwischen "Initial" und den beiden letztgenannten Indices mit einem AUC-Wert von 0,7937 und einer Standardabweichung, die mit 0,0459 in derselben Größenordnung wie die der vorher beschriebenen Parameter liegt.

Parameter	ROI	AUC	Standardabweichung
Initial	Manuell	0.673	0.0546
Washout	Manuell	0.8221	0.0456
Integriert	Manuell	0.8309	0.0433
Standard	Manuell	0.7937	0.0459

Tab. 9: Fläche unter den ROC (AUC) einschließlich Standardabweichung für alle untersuchten Parameter und manuelle ROI-Auswahl

Die p-Werte, die den Unterschied zwischen "Initial" und den übrigen Parametern zeigen, belaufen sich "Washout", "Integriert" und "Standard" auf 0,0059, 0,0022 und 0,0005. Zwischen den beiden Parametern mit den höchsten AUC ergibt sich ein p-Wert von 0,322. Die Rangfolge der Sensitivität-Spezifitätspaare (Tab. 10) für die Anreicherungsindices verhält sich analog zu den Beobachtungen bei den AUC. Bei einer gegebenen Sensitivität von 95% liegt "Initial" bei 37% Spezifität, "Standard" bei 51% und "Washout" und "Integriert" bei 64% bzw. 62%.

Anreicherungsparameter	Sensitivität	Spezifität
Initial	95%	37%
Washout	95%	64%
Integriert	95%	62%
Standard	95%	51%

Tab. 10: Sensitivitäts-Spezifitätspaare für alle vier Anreicherungsindices bei manueller ROI-Wahl

3.3.2 Abhängigkeit von der Läsionsgröße

Betrachtet wurde die Abhängigkeit der Parameter von der Läsionsgröße bei der manuell gewählten ROI. Die Läsionsgrößen wurden wie in Kapitel 4.1.2 beschrieben in drei Gruppen unterteilt. Die Ergebnisse sind in folgenden Tabellen dargestellt (Tab. 11 bis 13).

FPF	Initial TPF	Washout TPF	Integriert TPF	Standard TPF
0.005	0	0	0.0019	0.0043
0.01	0	0	0.0065	0.011
0.02	0.0001	0.0001	0.0208	0.0269
0.03	0.0003	0.0007	0.0395	0.0448
0.04	0.0008	0.0019	0.0612	0.0638
0.05	0.0015	0.0044	0.0849	0.0834
0.06	0.0027	0.0082	0.11	0.1034
0.07	0.0043	0.0138	0.1362	0.1237
0.08	0.0065	0.0213	0.1629	0.144
0.09	0.0092	0.0309	0.19	0.1644
0.1	0.0125	0.0426	0.2173	0.1847
0.11	0.0165	0.0566	0.2445	0.205
0.12	0.0212	0.0727	0.2716	0.2251
0.13	0.0266	0.0909	0.2984	0.245
0.14	0.0327	0.111	0.325	0.2647
0.15	0.0396	0.1331	0.3511	0.2843
0.2	0.0852	0.265	0.474	0.3782
0.25	0.1491	0.4158	0.582	0.4653
0.3	0.2285	0.5637	0.6741	0.5451
0.4	0.4175	0.7977	0.8139	0.6826
0.5	0.6146	0.928	0.9039	0.7917
0.6	0.7855	0.9817	0.9569	0.8749
0.7	0.9076	0.9971	0.9845	0.9347
0.8	0.9746	0.9998	0.9962	0.9735
0.9	0.9976	10.000	0.9996	0.9942
0.95	0.9998	10.000	10.000	0.9987

Läsionsgröße 1 cm³

Tab. 11: ROC-Werte für alle vier untersuchten Parameter für Läsionen mit einer Größe $< 1 \text{ cm}^3$ und manuell gelegter ROI

	Initial	Washout	Integriert	Standard
FPF	RPF	RPF	RPF	RPF
0.005	0	0	0	0
0.01	0.0002	0	0.0001	0
0.02	0.0011	0	0.0013	0
0.03	0.003	0.0001	0.0049	0
0.04	0.0061	0.0008	0.0121	0.0001
0.05	0.0103	0.0032	0.0234	0.0003
0.06	0.0157	0.0091	0.0391	0.001
0.07	0.0222	0.0206	0.0591	0.0026
0.08	0.03	0.0396	0.0831	0.0059
0.09	0.0388	0.0676	0.1107	0.0115
0.1	0.0488	0.1051	0.1414	0.0202
0.11	0.0597	0.1516	0.1748	0.033
0.12	0.0717	0.206	0.2102	0.0503
0.13	0.0846	0.2667	0.2471	0.0726
0.14	0.0983	0.3315	0.2852	0.1001
0.15	0.1128	0.3984	0.3238	0.1327
0.2	0.1955	0.7033	0.5132	0.3557
0.25	0.2897	0.8874	0.6749	0.6056
0.3	0.3891	0.9658	0.7971	0.7997
0.4	0.5833	0.9983	0.9348	0.9696
0.5	0.7484	1	0.9842	0.9977
0.6	0.8705	1	0.9973	0.9999
0.7	0.9474	1	0.9997	1
0.8	0.986	1	1	1
0.9	0.9986	1	1	1
0.95	0.9999	1	1	1

Läsionsgröße 1 bis 3 cm³

Tab.12: ROC-Werte für alle vier untersuchten Parameter für Läsionen mit einer Größe von 1 bis 3 cm³ und manuell gelegter ROI

	Initial	Washout	Integriert	Standard
FPF	RPF	RPF	RPF	RPF
0.005	0.0018	0.0008	0.0002	0.0014
0.01	0.01	0.0122	0.0047	0.0084
0.02	0.0458	0.1042	0.0667	0.041
0.03	0.0998	0.265	0.21	0.0922
0.04	0.1639	0.4388	0.388	0.1545
0.05	0.2324	0.5916	0.5558	0.2222
0.06	0.3014	0.7123	0.6921	0.2912
0.07	0.3686	0.8018	0.7936	0.3589
0.08	0.4325	0.8656	0.8649	0.4236
0.09	0.4922	0.9099	0.9132	0.4843
0.1	0.5474	0.9401	0.9451	0.5406
0.11	0.5979	0.9605	0.9656	0.5922
0.12	0.6437	0.9741	0.9786	0.6391
0.13	0.6852	0.9831	0.9868	0.6815
0.14	0.7224	0.989	0.992	0.7197
0.15	0.7558	0.9929	0.9951	0.7538
0.2	0.8747	0.9992	0.9996	0.8752
0.25	0.9382	0.9999	1	0.9395
0.3	0.9707	1	1	0.9718
0.4	0.9942	1	1	0.9947
0.5	0.9991	1	1	0.9992
0.6	0.9999	1	1	0.9999
0.7	1	1	1	1
0.8	1	1	1	1
0.9	1	1	1	1
0.95	1	1	1	1

Läsionsgröße > 3 cm³

Tab. 13: ROC-Werte für alle vier untersuchten Parameter für Läsionen mit einer Größe > 3 cm³ und manuell gelegter ROI

Alle Parameter zeigen eine positive Abhängigkeit der ROC von der Größe der Läsion: Mit abnehmender Läsionsgröße werden die ROC flacher. Exemplarisch dargestellt wurden die ROC für die mit mehr als 3 cm³ größten untersuchten Läsionen, die für alle berechneten Anreicherungsindices die günstigsten ROC aufwiesen. Dabei verlaufen die Kurven für die beiden stärksten Parameter, "Washout" und "Integriert", nahezu deckungsgleich mit weit links gelegenem Schulterpunkt. Für alle untersuchten Läsionsgrößen stellt die Kurve für den Parameter "Initial" die jeweils flachste dar, während sich die günstigsten Kurvenverläufe für Läsionsgrößen zwischen 1 und 3 cm³ für "Washout", "Integriert" und "Standard" und bei Herden

	Läsionsgröße		Standard-
Parameter	in cm ³	AUC	abweichung
Initial	$< 1 \text{ cm}^{3}$	0.5576	0.0928
Initial	1 bis 3 cm^3	0.6267	0.116
Initial	$> 3 \text{ cm}^{3}$	0.8898	0.0657
Washout	$< 1 \text{ cm}^{3}$	0.7074	0.0849
Washout	1 bis 3 cm^3	0.8276	0.0971
Washout	$> 3 \text{ cm}^{3}$	0.9503	0.0497
Integriert	$< 1 \text{ cm}^{3}$	0.7526	0.0783
Integriert	1 bis 3 cm^3	0.7864	0.0999
Integriert	$> 3 \text{ cm}^{3}$	0.9485	0.0505
Standard	$< 1 \text{ cm}^{3}$	0.687	0.0813
Standard	1 bis 3 cm^3	0.7643	0.1092
Standard	$> 3 \text{ cm}^{3}$	0.9598	0.0325

kleiner 1 cm³ für "Integriert" und "Washout" ergeben. Dieses Verhalten spiegelt sich in den AUC-Werten wieder (Tab. 14).

Tab. 14: AUC-Werte und ihre Standardabweichungen für alle vier untersuchten Parameter nach Unterteilung der Läsionen entsprechend ihrer Größe in $< 1 \text{ cm}^3$, 1 bis cm³ und $> 3 \text{ cm}^3$ für manuell gelegte ROI

Für Läsionen > 3 cm³ erreichen die Parameter "Washout", "Integriert" und "Standard" Werte für die AUC bis 0,95 und darüber. "Initial" erreicht für große Läsionen (> 3 cm³) Werte bis 0,89. Die zugehörigen Standardabweichungen liegen für "Initial" bei 0,0657, für "Washout" und "Integriert" bei 0,0497 und 0,0505 und für "Standard" bei 0,0325.

Bei Läsionsgrößen zwischen 1 und 3 cm³ erreichen die Parameter "Washout" und "Integriert" die höchsten Werte mit AUC bis 0,83. "Initial" erreicht auch bei dieser Herdgröße das geringste AUC. Der Index "Standard" ordnet sich zwischen diesen beiden Gruppen ein. Die Standardabweichungen der AUC liegen in dieser Gruppe höher, aber noch in der gleichen Größenordnung wie die Abweichungen für die Läsionen größer 3 cm³: 0,116 für "Initial", 0,0971 für "Washout", 0,0999 für "Integriert" und "Standard" weicht um 0,1092 ab.

Für Läsionsgrößen < 1 cm³ bleibt "Initial" mit Werten für die AUC von 0,56 wieder hinter den übrigen Parametern zurück. Die höchsten AUC-Werte erreichen die Parameter "Washout" und "Integriert" mit AUC bis 0,75 ("Integriert") bzw. 0,71 ("Washout"). Der Parameter "Standard" ordnet sich zwischen den beiden überlegenen Parametern "Washout" und "Integriert" und dem schlechteren Parameter "Initial" ein. Die Standardabweichungen liegen zwischen 0,783 für "Integriert" und 0,928 für "Initial".

3.3.3 Abhängigkeit von der ROI-Größe

Dargestellt sind die Untersuchungsergebnisse für alle vier Anreicherungsparameter (Tab. 15) bei semi-automatischer ROI-Auswahl. Dabei kommen folgende ROI-Größen vor: 1, 5, 9,13, 25, 37 Pixel (jeweils abgekürzt K 01 bis K 37) sowie eine die gesamte Läsion umfassende ROI_{Alle}.

		RPF							
Untersuchte Anreicher-		halbautomatisch ausgewählte ROI in Anzahl der Pixel (1 bis 37) bzw. die gesamte Läsion erfassende ROI _{Alle}							
ungsparameter	FPF	ROI 01	ROI 05	ROI 9	ROI 13	ROI 25	ROI 37	Alle	
INITIAL	0.005	0	0	0	0.0001	0.0034	0.0022	0	
INITIAL	0.01	0.0001	0.0001	0.0001	0.0007	0.0093	0.0068	0	
INITIAL	0.02	0.0004	0.0009	0.0005	0.0035	0.025	0.0199	0.0004	
INITIAL	0.03	0.0012	0.0028	0.0019	0.0086	0.0435	0.0364	0.0016	
INITIAL	0.04	0.0027	0.006	0.0044	0.016	0.0637	0.055	0.0037	
INITIAL	0.05	0.005	0.0106	0.0083	0.0253	0.0849	0.0752	0.0071	
INITIAL	0.06	0.0081	0.0167	0.0139	0.0365	0.1069	0.0964	0.012	
INITIAL	0.07	0.0121	0.0244	0.0211	0.0495	0.1293	0.1184	0.0184	
INITIAL	0.08	0.017	0.0336	0.03	0.064	0.152	0.1409	0.0264	
INITIAL	0.09	0.0228	0.0442	0.0406	0.0799	0.1747	0.1637	0.036	
INITIAL	0.1	0.0297	0.0563	0.0529	0.0969	0.1975	0.1868	0.0472	
INITIAL	0.11	0.0374	0.0697	0.0668	0.1151	0.2202	0.2099	0.06	
INITIAL	0.12	0.0462	0.0844	0.0823	0.1342	0.2428	0.233	0.0744	
INITIAL	0.13	0.0558	0.1003	0.0992	0.1541	0.2652	0.2561	0.0901	
INITIAL	0.14	0.0664	0.1173	0.1175	0.1746	0.2873	0.279	0.1073	
INITIAL	0.15	0.0778	0.1352	0.137	0.1958	0.3092	0.3017	0.1257	
INITIAL	0.2	0.1469	0.2368	0.249	0.3067	0.4137	0.4108	0.2328	
INITIAL	0.25	0.2321	0.3497	0.3743	0.4194	0.5089	0.5108	0.3551	
INITIAL	0.3	0.3275	0.4643	0.5	0.5268	0.594	0.6001	0.48	
INITIAL	0.4	0.527	0.6722	0.7186	0.711	0.7348	0.7462	0.702	
INITIAL	0.5	0.7082	0.8279	0.8684	0.8443	0.8391	0.8518	0.8581	
INITIAL	0.6	0.8481	0.9259	0.9514	0.929	0.9121	0.9231	0.9467	
INITIAL	0.7	0.9386	0.9762	0.9874	0.9748	0.9594	0.9668	0.9859	
INITIAL	0.8	0.9841	0.9955	0.9982	0.9943	0.9861	0.9897	0.998	
INITIAL	0.9	0.9986	0.9997	0.9999	0.9996	0.9977	0.9986	0.9999	
INITIAL	0.95	0.9999	1	1	1	0.9996	0.9998	1	
WASHOUT	0.005	0.0158	0.0003	0	0.0001	0.0007	0	0.0008	
WASHOUT	0.01	0.0344	0.0023	0	0.0006	0.0042	0.0003	0.0045	
WASHOUT	0.02	0.0723	0.0133	0.0002	0.0049	0.0215	0.0034	0.0215	
WASHOUT	0.03	0.1092	0.0342	0.0014	0.0158	0.0507	0.0129	0.0493	
WASHOUT	0.04	0.1449	0.0635	0.0047	0.034	0.0888	0.0307	0.0852	
WASHOUT	0.05	0.1791	0.0996	0.0112	0.0593	0.133	0.0571	0.1265	
WASHOUT	0.06	0.2119	0.1404	0.0221	0.0908	0.181	0.0917	0.1713	
WASHOUT	0.07	0.2434	0.1846	0.0378	0.1274	0.2311	0.133	0.218	

		RPF						
		halbautomatisch ausgewählte ROI in Anzahl der Pixel (1 bis 37) bzw. die						
Untersuchte								
Anreicher-		gesamte Lasion en assenue KOI _{Alle}						
ungsparameter	FPF	ROI 01	ROI 05	ROI 9	ROI 13	ROI 25	ROI 37	Alle
WASHOUT	0.08	0.2736	0.2307	0.0588	0.168	0.2818	0 1705	0.2654
WASHOUT	0.08	0.3026	0.2777	0.085	0.2114	0.3321	0.2298	0.2034
WASHOUT	0.1	0.3305	0.3248	0.116	0.2566	0.3813	0.2823	0.3592
WASHOUT	0.11	0.3572	0.3712	0.1514	0.3027	0.4288	0.3357	0.4044
WASHOUT	0.12	0.3829	0.4165	0.1904	0.349	0.4743	0.3891	0.4479
WASHOUT	0.13	0.4077	0.4602	0.2325	0.3949	0.5176	0.4413	0.4896
WASHOUT	0.14	0.4315	0.5021	0.2766	0.4398	0.5584	0.4919	0.5292
WASHOUT	0.15	0.4544	0.542	0.3222	0.4832	0.5967	0.5402	0.5666
WASHOUT	0.2	0.5568	0.7091	0.5485	0.6716	0.7516	0.7386	0.7216
WASHOUT	0.25	0.642	0.8245	0.7331	0.8055	0.8537	0.8644	0.8284
WASHOUT	0.3	0.7131	0.8989	0.858	0.8918	0.9173	0.9351	0.8982
WASHOUT	0.4	0.8213	0.9709	0.9701	0.9721	0.9768	0.9882	0.9682
WASHOUT	0.5	0.8952	0.9933	0.9958	0.9945	0.9947	0.9985	0.9918
WASHOUT	0.6	0.9439	0.9989	0.9997	0.9992	0.9991	0.9999	0.9984
WASHOUT	0.7	0.9742	0.9999	1	0.9999	0.9999	1	0.9998
WASHOUT	0.8	0.991	1	1	1	1	1	1
WASHOUT	0.9	0.9984	1	1	1	1	1	1
WASHOUT	0.95	0.9997	1	1	1	1	1	1
INTEGRIERT	0.005	0.027	0.0002	0	0.0004	0.0107	0.0003	0.0036
INTEGRIERT	0.01	0.052	0.0017	0.0002	0.0024	0.0312	0.002	0.0135
INTEGRIERT	0.02	0.0974	0.0121	0.0025	0.013	0.0832	0.0124	0.0453
INTEGRIERT	0.03	0.1384	0.0339	0.0087	0.0322	0.1402	0.0324	0.0866
INTEGRIERT	0.04	0.1761	0.0661	0.0201	0.0587	0.1976	0.0608	0.1327
INTEGRIERT	0.05	0.2111	0.1069	0.037	0.0909	0.2534	0.096	0.181
INTEGRIERT	0.06	0.2439	0.1538	0.0593	0.1274	0.3066	0.1362	0.2298
INTEGRIERT	0.07	0.2748	0.2047	0.0864	0.1669	0.357	0.1799	0.278
INTEGRIERT	0.08	0.304	0.2578	0.1178	0.2083	0.4044	0.2257	0.325
INTEGRIERT	0.09	0.3317	0.3117	0.1527	0.2507	0.4488	0.2726	0.3703
INTEGRIERT	0.1	0.3581	0.3652	0.1903	0.2935	0.4902	0.3196	0.4137
INTEGRIERT	0.11	0.3832	0.4175	0.23	0.3361	0.5289	0.366	0.4551
INTEGRIERT	0.12	0.4072	0.4678	0.271	0.378	0.5648	0.4115	0.4942
INTEGRIERT	0.13	0.4302	0.5158	0.3128	0.4189	0.5982	0.4554	0.5312
INTEGRIERT	0.14	0.4521	0.561	0.3548	0.4585	0.6292	0.4976	0.5661
INTEGRIERT	0.15	0.4732	0.6034	0.3965	0.4966	0.658	0.5378	0.5988
INTEGRIERT	0.2	0.5668	0.7716	0.5893	0.6614	0.7734	0.7065	0.7331
INTEGRIERT	0.25	0.6445	0.8765	0.7403	0.7826	0.8519	0.8232	0.8268
INTEGRIERT	0.3	0.7095	0.9369	0.8462	0.8661	0.9047	0.8985	0.8903
INTEGRIERT	0.4	0.8104	0.9861	0.9553	0.9553	0.9629	0.971	0.9595
INTEGRIERT	0.5	0.882	0.9976	0.9902	0.9878	0.9871	0.9934	0.9871
INTEGRIERT	0.6	0.9319	0.9997	0.9985	0.9975	0.9963	0.9989	0.9966

		RPF halbautomatisch ausgewählte ROI in Anzahl der Pixel (1 bis 37) bzw. die gesamte Läsion erfassende ROI _{Alle}						
Untersuchte Anreicher-								
ungsparameter	FPF	ROI 01	ROI 05	ROI 9	ROI 13	ROI 25	ROI 37	Alle
INTEGRIERT INTEGRIERT INTEGRIERT	0.7 0.8 0.9	0.9655 0.9861 0.9969	1 1 1	0.9999 1 1	0.9997 1 1	0.9992 0.9999 1	0.9999 1 1	0.9994 0.9999 1
STANDARD STANDARD STANDARD	0.005 0.01 0.02	0.0359 0.0652 0.1154	0.0037 0.0119 0.0354	0.0037 0.012 0.0362	0.0092 0.0241 0.0597	0.0334 0.0666 0.127	0.0046 0.0146 0.0429	0.0002 0.001 0.0055
STANDARD STANDARD STANDARD	0.03 0.04 0.05	0.159 0.198 0.2337	0.0644 0.0963 0.1299	0.0664 0.0998 0.1349	0.0983 0.1375 0.1764	0.181 0.2299 0.2747	0.0771 0.1142 0.1527	0.0142 0.0269 0.0432
STANDARD STANDARD STANDARD STANDARD	0.08 0.07 0.08 0.09	0.2007 0.2975 0.3263 0.3535	0.1642 0.1988 0.2332 0.2672	0.1709 0.207 0.243 0.2783	0.2145 0.2516 0.2875 0.3221	0.3138 0.3539 0.3894 0.4224	0.1916 0.2302 0.2683 0.3054	0.0828 0.085 0.1096 0.1361
STANDARD STANDARD STANDARD STANDARD	0.1 0.11 0.12 0.13	0.3792 0.4036 0.4268 0.4489	0.3005 0.3331 0.3648 0.3955	0.313 0.3468 0.3795 0.4113	0.3553 0.3873 0.4179	0.4534 0.4824 0.5096 0.5353	0.3414 0.3763 0.4099 0.4422	0.164 0.1931 0.223 0.2535
STANDARD STANDARD STANDARD STANDARD	0.13 0.14 0.15 0.2	0.4489 0.47 0.4901 0.5793	0.3933 0.4253 0.4541 0.5827	0.4113 0.4419 0.4714 0.6021	0.4475 0.4754 0.5023 0.6199	0.5595 0.5823 0.6795	0.4422 0.4732 0.5029 0.6323	0.2843 0.3152 0.4657
STANDARD STANDARD STANDARD STANDARD	0.25 0.3 0.4 0.5	0.6528 0.7143 0.8102 0.8791	0.6868 0.7692 0.8824 0.946	0.7061 0.7872 0.8954 0.954	0.713 0.786 0.8867 0.9449	0.7542 0.8124 0.8936 0.9431	0.7329 0.8095 0.9092 0.9612	0.5998 0.7113 0.8657 0.9473
STANDARD STANDARD STANDARD STANDARD STANDARD	0.6 0.7 0.8 0.9	0.9281 0.962 0.9838 0.996 0.9989	0.9787 0.9934 0.9987 0.9999	0.9827 0.995 0.9991 0.9999	0.9765 0.9918 0.9981 0.9998	0.9723 0.9886 0.9965 0.9995 0.9999	0.9859 0.996 0.9993 1	0.9835 0.9963 0.9996 1

Tab. 15: ROC-Werte für die halbautomatische ROI-Wahl mit ROI-Größen zwischen 1 und 37 Pixeln (ROI 1 bis ROI 37) sowie einer die gesamte Läsion umfassenden ROI_{Alle}

Alle Parameter weisen für die ROI_{01} die flachste ROC auf. Für ROI von 5 bis 13 Pixel liegen die ROC sehr nahe beieinander. Besonders gute ROC, d.h. mit weit in der linken oberen Ecke des Graphen befindlicher Schulter, ergeben sich bei großen ROI (25 und 37 Pixel). Letztere erzeugen sogar ein größeres AUC als die mit einer manuell gelegten ROI erzeugten Läsionen.

Exemplarisch für das Auswertekriterium "Washout" sind ROC-Kurven für einige ROI-Größen in Abb. 25 dargestellt.



Abb. 25: ROC für den Anreicherungsparameter "Washout" für die 1, 5 und 37 Pixel große ROI im Vergleich zur manuell gelegten ROI_{Manuell}

In Tabelle 16 sind die die erzielten AUC-Werte für alle untersuchten Parameter und ROI-Größen zusammengefasst. Höchste Werte für das AUC werden für die Indices "Washout" und "Integriert" erreicht. Bei ihnen liefern die 5 Pixel große ROI sowie die beiden größten ROI (25 und 37 Pixel) ähnlich hohe AUC, die die Fläche unter der Kurve für die manuell platzierte ROI_{Manuell} und die die gesamte Läsion erfassende ROI_{Alle} erreichen bzw. übertreffen. Zum Beispiel beläuft sich das AUC für den Parameter "Washout" bei der 5 Pixel großen ROI auf 0,8393 mit einer Standardabweichung von 0,0425, das AUC der ROI mit 25 Pixeln beträgt 0,8522 bei einer Standardabweichung von 0,0447 und die 37 Pixel messende ROI hat einen AUC-Wert von 0,8435 mit einer Standardabweichung von 0,0419. Im Vergleich dazu liegt der absolute AUC-Wert der manuell gelegten ROI mit 0,8221 niedriger, die Standardabweichung liegt mit 0,0456 in der gleichen Größenordnung wie die zuvor beschriebenen. Die ROI_{Alle} liegt mit 0,8439 bei einer Standardabweichung von 0,0419 hinsichtlich ihres AUC in der gleichen Größenordnung wie Flächen unter den Kurven der beiden größten halbautomatischen ROI.

D	DOL		Standard-
Parameter	ROI	AUC	abweichung
Initial	Manuell	0.673	0.0546
Initial	K01	0.6008	0.0572
Initial	K05	0.6654	0.0554
Initial	K09	0.6824	0.0551
Initial	K13	0.6883	0.0534
Initial	K25	0.7143	0.05
Initial	K37	0.718	0.0502
Initial	Alle	0.6749	0.0555
Washout	Manuell	0.8221	0.0456
Washout	K01	0.7755	0.0446
Washout	K05	0.8393	0.0425
Washout	K09	0.7986	0.0489
Washout	K13	0.828	0.0447
Washout	K25	0.8522	0.0411
Washout	K37	0.8435	0.0438
Washout	Alle	0.8439	0.0419
Integriert	Manuell	0.8309	0.0433
Integriert	K01	0.775	0.044
Integriert	K05	0.8552	0.0415
Integriert	K09	0.8065	0.047
Integriert	K13	0.826	0.0441
Integriert	K25	0.8648	0.0377
Integriert	K37	0.8385	0.0431
Integriert	Alle	0.8495	0.0403
Standard	Manuell	0.7937	0.0459
Standard	K01	0.7784	0.0433
Standard	K05	0.7963	0.0448
Standard	K09	0.804	0.0444
Standard	K13	0.8083	0.0432
Standard	K25	0.8296	0.0395
Standard	K37	0.815	0.0433
Standard	Alle	0.7632	0.0494

Tab. 16: AUC-Werte für die halbautomatische ROI-Wahl mit ROI-Größen zwischen 1 und 37 Pixeln (K 01 bis K 37) sowie einer die gesamte Läsion umfassenden ROI_{Alle} und der manuell ausgewählten ROI

Der Parameter Standard liegt bezüglich der AUC niedriger als die beiden erstgenannten. Seine Güte steigt leicht mit zunehmender ROI an und zeigt einen geringen Abfall zwischen der 25 und der 37 Pixel großen ROI. Die Standardabweichungen liegen in der gleichen Größenordnung wie die der am Beispiel "Washout" bereits beschriebenen.

Bei Initial zeigt sich analog zu den anderen Parametern ein Anstieg der AUC mit zunehmender ROI-Größe, so dass die beiden größten ROI etwas höhere Werte produzieren als die manuelle und die die Läsion vollständig erfassende ROI. Bei allen Parametern liefert die kleinste ROI -1 Pixel– auch kleinste AUC. Der Index "Initial" liegt hinsichtlich des AUC hinter den übrigen Parametern.

Exemplarisch für einen Parameter mit hohen AUC-Werten werden die p-Werte für den Index Washout für den Vergleich von einigen repräsentativen halbautomatischen ROI zu der manuell gelegten ROI (Tab. 17) aufgeführt. Sie betragen 0,1632 für eine 1 Pixel große ROI, 0,2117 für die 5 Pixel große ROI und 0,1485 für die 37 Pixel große ROI. Für die ROI, die jeweils die gesamte Läsion umschließt, beträgt der p-Wert 0,2074.

	Spezifität bei Sensitivität von 95%						
	Anreicherungsparameter						
ROI-							
Größe	Initial	Washout	Integriert	Standard			
Manuell	37%	64%	62%	51%			
K01	27%	38%	35%	34%			
K05	35%	63%	67%	49%			
K9	40%	37%	60%	46%			
K13	35%	71%	61%	48%			
K25	32%	64%	62%	47%			
K37	34%	67%	63%	52%			
Alle	40%	63%	61%	49%			

Tab. 17: Sensitivität-Spezifitätspaare für alle vier untersuchten Anreicherungsparameter, semi-automatische ROI-Auswahl, die ganze Läsion umfassende ROI_{alle} sowie manuell gelegter ROI

Die Betrachtung der Sensitivität-Spezifitätspaare bestätigt die bisherigen Beobachtungen. Bei gegebener Sensitivität von 95% werden für die 5 Pixel große ROI, die 25 und die 37 Pixel große ROI die höchsten Spezifitäten erreicht. Lediglich beim Parameter "Initial" erreicht die 9 Pixel umfassende ROI höchste Werte der Spezifität, dabei ist zu berücksichtigen, dass dieser Parameter insgesamt deutlich niedrigere Spezifitäten liefert als die übrigen. Am Beispiel von "Washout" lässt sich die Lage verdeutlichen: Höchste Spezifitäten werden für die vorgegebene Spezifität von 95% gleichermaßen für die 5 Pixel große ROI mit 63%, die 25 Pixel ROI mit 64% und die 37 Pixel umfassende ROI mit 67% erreicht. In der gleichen Größenordnung liegen die Spezifitäten der manuell gelegten ROI mit 64% und der die gesamte Läsion erfassenden ROI mit 63%.

4 Diskussion

Die Mamma-MRT besitzt eine hohe Sensitivität (Heywang-Köbrunner 2001, Fischer 1999) für die Entdeckung von Mammakarzinomen. Dabei kommt dem Anreicherungsverhalten von Tumoren in der kontrastmittelverstärkten dynamischen Mamma-MRT eine zentrale Bedeutung zu. In der vorliegenden Arbeit wurde das Anreicherungsverhalten als Parameter erfasst Im untersuchten Kollektiv stellen sich die Parameter "Washout" und "Integriert" anhand der AUC und Sensitivität-Spezifitätspaare als am besten geeignet heraus, um zwischen gutartigen und bösartigen Herden zu trennen. Das gilt für alle untersuchten Gruppen von Läsionsgrößen. Allen Parametern gemeinsam ist, dass die höchsten Vorhersagegenauigkeiten, ob ein benigner oder maligner Tumor vorliegt, für die mit mehr als 3 cm³ Läsionsvolumen größten untersuchten Herde erzielt werden, während Tumoren kleiner 1 cm³ deutlich schlechter differenzierbar sind. Bei der Untersuchung der halbautomatisch gelegten ROI sind die Ergebnisse der größten untersuchten ROI mit 25 und 37 Pixeln der manuell gelegten ROI gleichwertig und in der Tendenz überlegen. Kleinere ROI ab 5 Pixel liefern nur teilweise ähnlich gute Ergebnisse. Eine nur aus einem Pixel bestehende ROI schneidet für alle Parameter am schlechtesten ab.

4.1 Einflüsse auf die KM-Anreicherung

Das Anreicherungsverhalten wird beeinflusst durch patientenabhängige und im Meßverfahren begründete Faktoren. Zu ersteren gehören die Gewebestruktur von Tumoren einschließlich Neoangiogenese im Gegensatz zur anatomisch-histologischen Struktur des umgebenden gesunden Gewebes sowie eine mögliche Hormoneinnahme der Patientinnen. Größe und Lage der ROI sind methodenabhängige Einflußfaktoren.

Die Tumorneoangiogenese ist eine wichtige Voraussetzung für das Wachstum und die Metastasierung von Tumoren. Die beim Tumorwachstum entstehenden Gefäße sind im Vergleich zu physiologisch entwickelten Gefäßen undicht aufgrund unzureichender Interzellularverbindungen und Basalmembranen. So können in der radiologischen Diagnostik verwendete, intravenös verabreichte Kontrastmittel leicht ins Tumorgewebe übergehen (Brink 2000). Daneben konnten Buadu et al. (Buadu 1997) zeigen, dass die im Gegensatz zur Umgebung höhere Gefäßdichte im Tumor zu einem stärkeren initialen Signalanstieg führt, der auch im Rahmen dieser Untersuchung bei malignen Tumoren beobachtet wurde. Teifke et al. (Teifke 2006) konnten zeigen, dass das Ring –Enhancement maligner Tumor eng mit dem Verhältnis der Gefäßdichte zwischen Tumorzentrum und der Peripherie verknüpft ist.

Für die Mamma-MRT wurden bezüglich maligner Tumoren bisher Korrelationen zwischen früher KM-Aufnahme und hoher Gefäßdichte sowie zwischen Ring-Enhancement und der Gefäßdichte in der Peripherie und nekrotischen Veränderungen zentral aufgezeigt (Buadu 1997). Die Gefäßdichte ist demnach nicht der einzige Parameter, der beim Kontrastmittelverhalten von Mammatumoren eine Rolle spielt, die Tumormatrix muss mit einbezogen werden. Dies passt zu der Beobachtung in der vorliegenden Untersuchung, dass einige Läsionen mit maligner Histologie ein vom typischen, schnellen initialen Anstieg abweichendes Verhalten zeigen. Hier muss es sich um Tumoren handeln, bei denen das Kriterium der Gefäßdichte eine untergeordnete Rolle spielt und andere Faktoren überwiegen, z.B. unregelmäßig verteilte Nekrosezonen, die zu einer inhomogenen Anreicherung führen.

Eine Hormonsubstitution wirkt sich zum einen auf das Wachstum von rezeptorpositiven Mammakarzinomen und damit auf die Angioneogenese aus, zum anderen beeinflusst es das Anreicherungsverhalten des gesunden Mammaparenchyms, so dass es hier im Vergleich zur zu untersuchenden Läsion zu einem höheren Hintergrundenhancement kommen kann (Kuhl und Bieling 1997). Dies kann sowohl die manuelle ROI-Auswahl beeinflussen, die in der vorliegenden Arbeit als Goldstandard beim Vergleich der ROI-Größen genommen wurde, als auch die ROI betreffen, die die gesamte Läsion erfasst. Bei 20 der 121 Patientinnen hat eine Hormonsubstitution zum Untersuchungszeitpunkt vorgelegen. Das entspricht 16,5% des Kollektivs, bei denen über- oder unterschätzte ROI ausgewertet worden sein könnten und so zum Fehler beigetragen haben.

Zudem gibt es gutartige Läsionen, die nach Kontrastmittelapplikation keinen kontinuierlichen Signalanstieg, sondern einen "Washout"-Effekt wie maligne Herde aufweisen. Dabei handelt es sich um benigne proliferative Läsionen, z.B. die atypische Hyperplasie, die juvenile Papillomatose und die pseudangiomatöse Stromahyperplasie. Ebenso kann es bei soliden, hypervaskularisierten Tumoren der Brust, wie dem Hämangiom, zu einer "Washout"-Charakteristik kommen. Sowohl benigne proliferative Läsionen als auch benigne hypervaskularisierte Tumoren können zu malignitätssuspekten Kontrastmittelkinetiken führen und die Spezifität der Mamma-MRT senken (Kuhl und Bieling 1997). Andererseits können auch DCIS, insbesondere niedrig maligne in situ Karzinome, ein für bösartige Tumoren untypisches Kontrastmittelanreicherungsverhalten aufweisen (Kuhl 2007). Zwar machen DCIS nur 4% aller

in der vorliegenden Arbeit untersuchten Läsionen und 6,4% der untersuchten malignen Tumoren aus, dennoch ist zu beachten, dass auch hiervon eine Beeinflussung der Ergebnisse ausgehen kann. Hinsichtlich seines Kontrastmittelverhaltens kann auch das invasiv-lobuläre Karzinom, das ca. 10% der malignen Läsionen des untersuchten Kollektivs ausmacht, nur eine mäßige, gelegentlich eine geringe initiale Anreicherung zeigen und nur selten ein "Washout"-Phänomen (Lopez 2009, Fischer 2000, S. 118). Das mögliche, untypische Anreicherungsverhalten der oben beschriebenen benignen und malignen Tumoren kann Überlappungen zu der Kontrastmittelkinetik führen.

Die Lage der ROI im Tumor hat ebenfalls Einfluss auf die Ergebnisse: Es ist von Bedeutung, ob die ROI vollständig im Tumor liegt oder bei randständiger Lage auch gesundes Parenchym erfasst bzw. neben vitalem Tumorgewebe auch Nekrosezonen einbezieht. Die Wahrscheinlichkeit für das Erfassen von Tumorgewebe mit nicht repräsentativer Anreicherung innerhalb der ROI wächst mit zunehmender ROI-Größe. Insbesondere bei kleinen Läsionen kann es hier zu Ergebnisbeeinträchtigungen kommen. Desgleichen ist bei einer 1 Pixel großen ROI die Wahrscheinlichkeit, einen Ort mit einer nicht repräsentativen Anreicherung über die gesamte Meßzeit hinweg zu wählen jedoch größer als bei mittleren oder großen ROI.

4.2 Bewertung der KM-Anreicherung anhand der Rohdatenanalyse

der Analyse der reinen Anreicherungsdaten ergaben sich im Mittel typische In Anreicherungsmuster für maligne und benigne Läsionen wie sie in der Literatur (Kuhl 1999, Fischer 2000 S. 28-29, Kaiser 1993 S. 44) beschrieben sind. Die Schwankungsbreite der Anreicherungshöhen ist erheblich, so dass allein beim Vergleich der benignen und malignen augenfällig ist, dass der Absolutwert der Kontrastmittelanreicherung kein Daten Auswahlkriterium für die biologische Wertigkeit einer Läsion sein kann. Die Mittelung über die Kontrastmittelkinetik getrennt nach benignen und malignen Läsionen ergaben Standardabweichungen bis 33%, die in der Variabilität der maximalen Anreicherungen begründet sind. Nach Aufteilung der Läsionen entsprechend ihrer Größe erhöhten sich die Fehlerbalken auf bis zu 50% der Ausgangswerte, ein Effekt, der der Aufteilung in drei Gruppen und der daraus resultierenden geringeren Fallzahl geschuldet ist. Weiter zeichnet sich ab, dass die Höhe der KM-Anreicherung bei benignen Läsionen mit zunehmender Größe sinkt. Maligne Läsionen zeigen einen weniger ausgeprägten Effekt hinsichtlich der Höhe, dennoch lässt eine Tendenz zu einem stärkeren Washout-Effekt bei Läsionen größer 3 cm³ erkennen. Beim Vergleich unterschiedlicher ROI-Größen ergibt sich immer eine geringere, maximale Signalintensität für die größte,

halbautomatisch gelegte ROI von 37 Pixeln. Die 5 mm große ROI liegt am nächsten am Goldstandard der manuell gelegten ROI, während die 37 Pixel große ROI keinen malignomtypischen Washout-Effekt mit einem Abfall von 10% oder darüberhinausgehend vom Maximum der Anreicherung produziert.

Anhand der Streudiagramme zu den Anreicherungsparametern lässt sich die Tendenz zu "nichtmalignomtypischem-Verhalten" und damit schlechterer Trennbarkeit bei großen ROI nicht bestätigen, da hier bei gegebener Entscheidungsschwelle von 95% Sensitivität kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Falsch-Positiven unter Verwendung einer kleinen und großen ROI zu erkennen ist. Eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen gemitteltem Anreicherungverhalten bei großen ROI und den Streudiagrammen der Anreicherungsparameter bei gleicher ROI-Größe liegt in der Höhe der Fehlerbalken bzw. der Standardabweichung der mittleren Anreicherung. Durch die hohe Variabilität im Anreicherungsverhalten einzelner Läsionen wird z.B. der für maligne Läsionen typische Washout-Effekt, der das Absinken der Kurve in der 5. Minute post KM um 6% bezeichnet, im Mittel abgeflacht. Da bei einer großen ROI eine Plateau-Bildung aufgrund möglicherweise miterfasstem, nekrotischen Gewebe wahrscheinlicher ist als bei einer kleinen ROI, ist die mittlere Anreicherungskurve für maligne Läsionen bei der 37 Voxel großen ROI flacher als bei der 5 Voxel großen ROI.

4.3 Bewertung des Vergleiches zwischen den Anreicherungsparametern

Es zeigt sich in den ROC-Analysen, dass die beiden Parameter "Washout" und "Integriert" die besten Ergebnisse liefern. Wie im Ergebnisteil dieser Arbeit ausgeführt, eliminieren die Parameter "Washout" und "Integriert" im Gegensatz zu "Standard" und "Initial" Einflüsse der absoluten Signalintensität vollständig und charakterisieren lediglich das Anreicherungsverhalten. Da sie damit unabhängig von den interindividuellen Schwankungen der Anreicherungsmaximalwerte innerhalb der Gruppen aus malignen und benignen Herden sind und ausschließlich den Kurvenverlauf zusammenfassen, sind sie insbesondere dem Parameter "Initial" überlegen. Bereits in der Werteverteilung der Parameter deutet sich hinsichtlich der beiden Parameter "Washout" und "Integriert" eine Überlegenheit gegenüber "Initial" an, die sich in der ROC-Analyse anhand der Größe der AUC und Sensitivität-Spezifitätspaare bestätigt. Die p-Werte bestätigen die Nullhypothese, dass alle anderen Parameter "Initial" überlegen sind. Dieser Unterschied ist signifikant. Der Unterschied zwischen "Washout" und "Integriert" ist unter Anbetracht der Standardabweichung der genannten Werte, die sich deutlich überlappen, unbedeutend. Dazu passt der hohe p-Wert, der die Nullhypothese, dass ein Unterschied

hinsichtlich der Fähigkeit zur Trennung von benignen und malignen Läsionen zwischen den beiden Parametern bestehe, ablehnt.

Die Ergebnisse decken sich mit denen von Kuhl et al. (Kuhl 1999) gemachten Beobachtungen. Dabei ist die dort untersuchte Anreicherungsrate ("enhancement-rate") vergleichbar mit dem in der vorliegenden Arbeit genutzten Parameter "Initial", der die Anreicherungsrate in der ersten Minute post KM beschreibt. Dieser Parameter erreicht bei einer Sensitivität von 91% eine Spezifität von 37% und ist damit annähernd deckungsgleich zum Ergebnis der vorliegenden Untersuchung, die bei einer Sensitivität von 95% eine Spezifität von 37 % ergab. Die Kurve vom Typ III gibt bei Kuhl et al. qualitativ das Washout-Phänomen wieder. Dieser Kurventyp wird dort anhand von subjektiven Beobachtungen zweier Mamma-MRT erfahrener Betrachter als starker Indikator für Malignität identifiziert. Diese These wird durch unsere Untersuchung mit halbautomatisierter Auswertung für den Index "Washout" bestätigt, der die Form des Kurventyps III aus der Arbeit von Kuhl parametrisiert.

In einer Multicenter Studie von Schnall et al (Schnall 2006), in der morphologische und dynamische Kriterien in der Mamma-MRT an 995 Läsionen (856 Patientinnen) untersucht wurden, zeigte sich, dass eine Läsion mit einer kinetischen Kurve, die ein Washout-Phänomen aufweist, ein relatives Krebsrisiko von 5 zu 1 im Vergleich zu einer kontinuierlich ansteigenden Kurve aufweist. Auch dieses Ergebnis wurde durch qualitative Betrachtungen der Beobachter erzielt und stützt das Ergebnis dieser Untersuchung, die den Parameter "Washout" als ein Malignitätskriterium herausstellt. Insgesamt wird in der Studie gezeigt, dass eine Kombination aus dynamisch-kinetischen und morphologischen Bewertungskriterien der rein qualitativen Evaluation dynamischer Anreicherungsmuster überlegen ist.

In einer erschienen Studie von Goto et al (Goto 2007) wird hingegen eine signifikante statistische Überlegenheit der morphologischen gegenüber den dynamischen Kriterien wird als Kriterium fiir den zeitlichen hergeleitet. Allerdings Verlauf der Kontrastmittelanreicherung die Anreicherungsrate in der ersten Minute zugrunde gelegt, die dem Parameter "Initial" in der vorliegenden Arbeit entspricht und der hier am schlechtesten zwischen benignen und malignen Tumoren trennt. Ein Washout-Phänomen konnten Goto et al. nicht beobachten, da die Aufnahmezeit bereits drei Minuten nach der Kontrastmittelgabe endete.

Die Parameter "Integriert" und "Standard" sind in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Auf dem Boden der vorliegenden Ergebnisse verspricht jedoch nur "Integriert" eine ähnliche gute Differenzierbarkeit zwischen malignen und benignen Herden wie "Washout", ohne jedoch diesen zu übertreffen.

4.4 Abhängigkeit des Anreicherungsverhaltens von der Läsionsgröße

Da sich bei anfänglichen Betrachtungen zeigte, dass sich das Anreicherungsverhalten bei Läsionen ab 3 cm³ Größe anders verhält als bei Läsionen kleiner 1 cm³, erfolgte die Einteilung der Läsionsgrößen in die oben beschriebenen drei Gruppen, die zahlenmäßig ungefähr gleiche Stärken besitzen. Die Gruppenstärke liegt im Hinblick auf Läsionsgröße und Dignität deutlich unter 50, so dass die Ergebnisse dieses Unterkapitels mit Vorsicht zu interpretieren und nur Tendenzen ablesbar sind. Insgesamt lassen die AUC darauf schließen, dass größere Läsionen über 3 cm³ Volumen eher Bereiche besitzen, die malignitätstypisch anreichern als kleine Läsionen unter 1 cm³. Für Herde größer 3 cm³ nähert sich das AUC sogar dem Idealwert 1 an.

Liberman et al. (Libermann 2006) haben in einer retrospektiven Studie die Rate histologisch maligner Biopsieergebnisse in Abhängigkeit von der Herdgröße an 666 Mammaläsionen untersucht, die mittels Magnetresonanztomographie entdeckt wurden. Dabei stellten sie fest, dass die Häufigkeit für Malignität mit der Läsionsgröße signifikant zunahm. Als Eckdaten sind 3% maligne Herde bei Läsionen unter 5 mm Durchmesser und 37% maligne histologische Befunde bei Herdgrößen über 20 mm Durchmesser zu nennen. Sie schlussfolgerten daraus, dass sich für Läsionen unter 5 mm Durchmesser selten die Notwendigkeit für eine Biopsie ergebe, da die Wahrscheinlichkeit eines Karzinoms gering sei (3%). Der Parameter "Läsionsgröße" könne neben weiteren Läsionseigenschaften (z.B. Morphologie, Kontrastmittelkinetik, Anreicherungsmuster) Entscheidungsgrundlage bezüglich der Indikation zur Biopsie bilden.

Auch wenn die Arbeitsgruppe um Liberman die Läsionsgröße mit dem maximalen Durchmesser beschrieben hat und in der vorliegenden Arbeit das Läsionsvolumen als Größe zugrunde gelegt wurde, besteht eine Parallele zwischen den Arbeiten. Die Ergebnisse von Liberman et al. bestätigen den in der vorliegenden Arbeit zu sehenden Trend, dass größere Läsionen mit der Magnetresonanztomographie leichter als Herde mit später malignem histologischen Befund zu identifizieren sind als kleinere Läsionen.

Die Größe der Herde wurde nicht anhand von Messungen an histologischen Präparaten durchgeführt, sondern durch Markieren der Läsionsränder durch einen Mamma-MRT erfahrenen Radiologen. Auf der Grundlage einer Arbeit von Boetes et al. (Boetes 1995), die zeigt, dass die Abschätzung der Tumorgröße aus der MRT durch den Befunder eine hohe Genauigkeit besitzt, erscheint das gewählte Vorgehen gerechtfertigt.

4.5 Abhängigkeit des Anreicherungsverhaltens von der ROI

Bezüglich der semi-automatischen ROI-Auswahl ergeben sich beste Werte für AUC großer ROI von 25 bzw. 37 Pixeln, die unter Berücksichtigung der Standardabweichung in dem Bereich des Goldstandards "Manuell" liegen. Bereits das AUC einer 5 Pixel großen ROI erreicht unter Berücksichtigung der Standardabweichung dieselbe Größenordung wie die beiden größten untersuchten semi-automatischen ROI. Eine nur ein Pixel umfassende ROI bleibt auch unter Berücksichtigung der statistischen Abweichung hinter den anderen zurück. Dieses Phänomen ist bei den beiden überlegenen, bereits in Kapitel 4.3 diskutierten Parametern – "Washout" und "Integriert" - besonders ausgeprägt. Im Hinblick auf die berechneten p-Werte, die deutlich über 0,05 liegen, lassen sich diese Aussagen jedoch nur als Trend werten. Die Ergebnisse für AUC, die mit einer die gesamte Läsion umfassenden ROI ermittelten wurden, lagen tendenziell unter den mit halbautomatischen ROI (5, 25 und 37 Pixel) erzeugten Daten. Unter Berücksichtigung der Standardabweichung liegen jedoch auch diese in der gleichen Größenordnung.

Grundsätzlich sind für den Befunder beim manuellen Einzeichnen der ROI die morphologischen Charakteristika der Läsion sichtbar und können seine Auswahl der ROI beeinflussen. Das bedeutet, er legt unter Umständen nicht nur aufgrund der reinen KM-Anreicherung seine ROI fest. Eine semi-automatische ROI-Auswahl ist unter dem Gesichtpunkt der reinen Beurteilung des Kontrastmittelverhaltens einer Läsion unabhängiger. Die Beurteilung der Morphologie kann dann in einem zweiten Schritt erfolgen.

Eine weitere Optimierung der halbautomatischen ROI-Auswahl wäre denkbar, wenn noch differenziertere semi-automatische ROI-Auswahlen getroffen würden, z.B. durch Auswahl der ROI mit dem stärksten Washout-Effekt in Kombination mit einer initialen KM-Anreicherung oberhalb eines bestimmten Schwellenwertes.

In der bereits erwähnten Studie von Mussurakis et al. (Mussurakis 1997) zeigten die nach subjektiven Maßstäben manuell gelegten ROI, bei denen es sich um eine große, die gesamte Anreicherung umfassende ROI und eine kleine, 12 Pixel große ROI im Gebiet der maximalen Anreicherung handelte, eine hohe Variabilität. Eine halbautomatische, 9 Pixel große ROI erreichte bei geringeren Schwankungen zwischen den Untersuchern ähnliche Untersuchungsergebnisse ohne signifikante Unterschiede, so dass Mussurakis et al. sich für die automatisierte Auswertung der charakteristischen Anreicherungskurven in der dynamischen Mamma-MRT aussprechen. Dieser Empfehlung kann man sich aufgrund der Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit anschließen, da sowohl die großen automatischen ROI als auch kleine automatische ROI, die noch unter der von Mussurakis et al. untersuchten Größe liegt, der manuell, also subjektiv gelegten ROI hinsichtlich ihres AUC entsprechen. In der Literatur gibt es daneben die Empfehlung zu kleineren ROI (Fischer 2000 S. 39, Gribbestad 1994). Da zumeist über die in der ROI enthaltenen Pixelwerte gemittelt wird, soll bei kleineren ROI die Heterogenität im Anreicherungsverhalten maligner Tumor besser berücksichtigt werden. Außerdem wird die Datenmenge durch Bildung von Mittelwerten gering gehalten. Letzteres sollte jedoch mit entsprechend leistungsstarken Rechnern weniger schwer wiegen. Ersteres wird in der vorliegenden Studie durch Wahl des ROI-Zentrums im größten initialen KM-Anstieg weitgehend eliminiert. Literaturstellen zu ROI-Größen im Bereich der hier untersuchten 25 bzw. 37 Pixel existieren zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit nicht.

Auch in der Untersuchung von Liney et al. (Liney 1999) zeigt sich eine Überlegenheit der halbautomatischen ROI-Auswahl im Vergleich zur manuellen Wahl. Bei ähnlichen Fallzahlen wie in der vorliegenden Arbeit konnten Liney et al. sogar signifikant bessere Ergebnisse für halbautomatische ROI erzielen. Passend zu unseren Ergebnissen schneiden auch hier quantitative Analyseparameter, die den zeitlichen Kontrastmittelverlauf berücksichtigen bzw. eine Normierung enthalten besser ab als reine Anreicherungsparameter.

Eine weitere Möglichkeit zur halbautomatischen ROI-Auswahl besteht in der von Chen und Giger beschriebenen Methode zur Segmentierung von 3 D Läsionen mittels "fuzzy c-means" (Chen, Giger, Bick 2006 und Chen, Giger, Bick, Newstead 2006), die am selben Patientenkollektiv wie die vorliegende Studie erprobt wurde. Dabei wird eine quaderförmige ROI durch den Befunder so gelegt, dass sie die suspekte Läsion enthält. Anschließend erfolgt die Normierung der post KM-Daten mittels der nativen Bilder. Auf die normierten, zeitlichen Intensitätsverläufe wird ein Rechenalgorithmus ("fuzzy-c-means") angewendet, der die Einteilung der Voxel in eine maligne Gruppe und eine benigne Gruppe ermöglicht. Der nächste Schritt betrifft eine Glättung der Daten, um das Rauschen zu reduzieren. Danach kommt ein vollständiges Auffüllen der Läsion zur Erfassung etwaiger nekrotischer Areale. Mit dieser Methode kann die Läsionsgröße korrekt erfasst werden. Außerdem können Bereiche für kinetische Anreicherungskurven, gemessen an der manuellen ROI-Festlegung durch einen Mamma-MRT-erfahrenen Radiologen, sicher festgelegt werden. Dabei ist die Analyse der kinetischen Kurven bei der ROI-Auswahl mit der "fuzzy c-means"-Segmentierung aussagekräftiger als nach Mittelung über die gesamte Läsion. Auch in der vorliegenden Arbeit

war die halbautomatische ROI-Auswahl, die sich nach der höchsten, prozentualen initialen Anreicherung richtete, einer Auswertung der Gesamtläsion überlegen.

4.6 Sonstige Einflüsse auf die Ergebnisse

4.6.1 Untersuchungstechnik bedingte Einflüsse auf die Ergebnisse

Ein allgemein einheitliches Untersuchungsprotokoll für die Mamma-MRT existiert nicht, optimale Untersuchungsparameter sind noch Gegenstand der Forschung. Für die Datenerhebung der oben beschriebenen und diskutierten Analysen wurde ein Untersuchungsprotokoll verwendet, dass sich an das von Heywang-Köbrunner vorgeschlagene anlehnt (Heywang-Köbrunner 2001) und eine native Sequenz sowie mehrere post-KM Sequenzen beider Mammae mit einer zeitlichen Auflösung von 60 s vorsieht. Eine mögliche Einschränkung für die Evaluation der Kontrastmitteldynamik ist die auf 5 Minuten begrenzte Aufnahmezeit nach KM-Gabe, die ein mögliches Washout-Phänomen verschleiern kann (Kuhl und Mielcareck 1999, Kaiser 1993 S.44, Fischer 2000 S.30, American College of Radiology 2003) und die Rate der Falsch-Negativen erhöhen könnte.

Zudem wurde für unser Untersuchungsprotokoll eine 256er-Matrix verwendet. Mittlerweile sind bereits höhere räumliche Auflösungen mit 512er-Bildmatrizen möglich, letztere allerdings nur auf Kosten einer geringeren zeitlichen Auflösung. Kuhl et al. (Kuhl 2005) konnten zeigen, dass eine größere räumliche Auflösung zu einem Informationsverlust hinsichtlich des initialen Signalanstiegs führt. Im Gegensatz dazu wurde der zeitliche Verlauf der Kontrastmittelanreicherung durch die reduzierte zeitliche Auflösung nicht beeinflusst. Darüber hinaus war der diagnostische Gewinn, der mit Hilfe der 512er Matrix erzeugt wurde signifikant. Im Hinblick auf die vorliegende Arbeit bedeutet dies, dass sich an der Rangfolge der Parameter bei höherer Auflösung nichts ändern würde: "Initial" als Ausdruck des initialen Signalanstiegs würde weiterhin der am wenigsten diagnostisch relevante Parameter sein und hinsichtlich seines AUC eher noch niedriger liegen, während an den AUC-Werten der von der Signalhöhe unabhängigen Parameter "Washout" und "Integriert" keine wesentlichen Abweichungen von den aktuellen Werten zu erwarten sind. Die Abhängigkeit der zeitlichen Kontrastmittelanreicherung von der Läsions- und ROI-Größe wird in gleicher Weise durch eine größere Matrix beeinflusst.

4.6.2 Patientenabhängige Einflüsse auf die Ergebnisse

Patientenbewegungen während der Aufnahmen können zu Ungenauigkeiten in den kinetischen Anreicherungskurven führen. In der vorliegenden Studie kamen keine abrupten oder weiträumigen Patientenbewegungen zwischen den kontrastmittelverstärkten, dynamischen Serien vor, die zu einer Abwanderung der Läsion aus der ROI hätten führen können. Es zeigten sich lediglich Bildunschärfen durch Atembewegungen. Artefakte durch die Herzbewegungen wurden mit Hilfe der coronaren Schichtführung vermieden. Weitere denkbare Einflußgrößen auf das Anreicherungsverhalten sind individuelle hämodynamische Verhältnisse der verschiedenen Patientinnen und zum Beispiel hormonelle Faktoren, seien sie nun zyklusabhängig oder iatrogen (Kuhl und Bieling 1997, Müller-Schimpfle 1997). Durch hormonelle Einflüsse kann ein umschriebenes Kontrastmittelenhancement innerhalb eines Tumors verschleiert werden.

4.6.3 Durch die Histologiegewinnung bedingte Einflüsse auf die Ergebnisse

Es gab sechs benigne Histologien ohne nähere histologische Differenzierung. Sowohl im Rahmen der Stanzbiopsien als auch im Fall der offenen Biopsie können zum Beispiel durch Fehlpunktionen falsch-negative Befunde nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Da sich für vier der sechs Patientinnen in bildgebenden Kontrollen über drei und mehr Jahre hinweg kein Mammakarzinomnachweis ergab, ist zumindest für diese vier Patientinnen das histologische Ergebnis als repräsentativ anzunehmen. Die übrigen zwei Patientinnen, deren Herdbefunde extern histologisch gesichert wurden und die unseren Nachkontrollen entgingen, können eine Fehlerquelle für die hier vorgestellten Ergebnisse darstellen.

4.7 Stellenwert der Ergebnisse bei der Befundung der Mamma-MRT

Bei der Charakterisierung von Brustläsionen in der Mamma-MRT werden zunächst Morphologie und die qualitative Betrachtung der KM-Anreicherungsintensität als erste Kriterien herangezogen, während die qualitative Analyse der kinetischen Kurven als nächstes wichtiges Kriterium gilt (Macura 2006). Trotz mittlerweile anerkannter allgemeiner Regeln für die Befundung von Mamma-MRT (American College of Radiology 2003) existiert noch immer eine hohe interindividuelle Variabilität bei Interpretation von KM-verstärkten MRT-Bildern (Mussurakis 1998, Kneeshaw 2003), die auf die subjektive Einschätzung der Betrachter zurückführen ist (Wedegärtner 2001). Mit Hilfe der computerunterstützten Interpretation der Mamma-MRT Bilder könnte diese Fehlerquelle minimiert werden. Dabei gibt es Arbeiten zur computerassistierten Diagnose (CAD), die mit morphologischen, kinetischen und dynamischen Parametern arbeiten. Zum Beispiel fanden Gilhuis et al. (Gilhuis 1998), dass eine computerassistierte Diagnose, die hauptsächlich auf der morphologischen Auswertung von 3D-Bildern beruhte, weniger "Falsch-Positive" produzieren kann.

Eine Klassifikation von Kontrastmittel aufnehmenden Tumoren allein anhand des Signalverhaltens beruht auf der "Three-time-point-Methode" (3TP-Methode), die von Furman-

Haran und Degani et al. (Furman-Haran 2001) entwickelt wurde. Dazu wird die Kontrastmittelkinetik pixelweise in der gesamten Läsion zu drei verschiedenen Zeitpunkten gemessen (0, 2 und 6 Minuten nach Kontrastmittelgabe, im Folgenden mit t0, t2 und t4 bezeichnet). Der initiale Signalanstieg (zwischen t0 und t2) wird mit Hilfe der Farbintensität kodiert, der anschließende Signalverlauf (zwischen t2 und t4) wird farbkodiert. Dabei steht blau für einen kontinuierlichen Signalanstieg, grün für eine Plateaubildung der Signalkurve und rot für einen "Washout"-Effekt. Das Modell wurde von Hauth et al. an größeren Patientenkollektiven mit bis zu 137 Patientinnen und 183 Läsionen untersucht (Hauth 2008 [EJR, Radiologe], Hauth 2006). Dabei konnten anhand einer Kombination aus mittelroten und mittelgrünen Pixeln maligne Läsionen mit einer Sensitivität von 60,7% und einer Spezifität 83,7% identifiziert werden (Hauth 2008 [Radiologe]). In einer im gleichen Jahr veröffentlichten Untersuchung an 95 Patientinnen mit 127 Läsionen gab eine Kombination aus Anzahl der Voxel und mittelgrünen Pixeln in der 3-dimensionalen Evaluation die sichersten Hinweise auf eine maligne Läsion (Sensitivität 79,4% und Spezifität 83,1%) (Hauth 2008 [EJR]). Hauth et al. (Hauth 2008 [Radiologe]) weisen darauf hin, dass die Quantifizierung der kontrastkinetischen Parameter auf der Grundlage der 3TP-Methode als Ausgangspunkt für die Entwicklung eines CAD-Systems in der MR-Mammographie denkbar ist. Parallelen bestehen zwischen dem 3TP-Modell und der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Parametrisierung der Anreicherungskinetik, die das Kontrastmittelverhalten benigner und maligner Herde objektivieren soll. Allerdings werden die Signalintensitäts-Zeit-Kurven im Rahmen der Farbkodierung des 3TP-Modells mit 2 Variablen beschrieben (Helligkeit und Farbe), während die vorgelegte Untersuchung die Signalintensitäts-Zeit-Kurve anhand eines normierten Parameters zusammenfasst.

Chen et al. (Chen 2004) zeigten, dass die Kombination von morphologischen, kinetischen und dynamischen Parametern zuverlässigere Ergebnisse bezüglich der computerisierten Klassifikation von Brustläsionen liefert als die Betrachtung einzelner Parameter.

Sowohl im Rahmen der computergestützten Diagnose als auch bei der alleinigen Interpretation anhand der BIRADS-Kriterien können die vorliegenden Beobachtungen zur ROI-Größe bei der Analyse von charakteristischen kinetischen Kurven helfen. Gleiches gilt für die Betrachtungen zu den normierten Parametern, die insbesondere in CAD-Programmen zur Beurteilung der Dynamik beitragen können.

In Zukunft soll die sogenannte multiparametrische MRT, d.h. native T1- und T2-gewichtete sowie kontrastmittelverstärkte T1-gewichtete Sequenzen, mit MR-Spektroskopiebildern und

computerassistierter Diagnose kombiniert werden und so dem Radiologen bei der Klassifikation von Mamma-Läsionen helfen (Jacobs 2003 und 2005). MR-spektroskopisch können molekulare Informationen über intrazelluläre Metaboliten, z.B. Cholin als Marker für Malignität, und erhöhte Stoffwechselaktivität erhoben (Bolan 2003, Jacobs 2004) und mit diagnostischen MR-Bildern kombiniert werden.
5 Zusammenfassung

Die Mamma-MRT Berücksichtigung der Läsionsmorphologie, des besitzt unter Anreicherungsmusters und der Kontrastmittelkinetik mit bis zu 98% eine hohe Sensitivität bei einer Spezifität zwischen 30% und 70% (Heywang-Köbrunner 2001, Fischer 1999, Kaiser 1993 S. 48). In einer von Kuhl (Kuhl 1999) vorgestellten Studie wird gezeigt, dass der zeitliche Verlauf des kontrastmittelverstärkten Signals in der Läsion erhebliche diagnostische Aussagekraft besitzt. Im klinischen Alltag werden durch den Radiologen von Hand die Gebiete eingezeichnet, aus denen die kinetischen Anreicherungskurven berechnet werden sollen. In der Regel beträgt eine solche ROI 2-5 Pixel, um ein mögliches "Ring-Enhancement" ohne benachbartes Gewebe zu erfassen (Fischer 2000 S. 30). Die manuelle ROI-Auswahl ist jedoch einer intra- sowie interindividuellen Variabilität unterworfen und deshalb fehlerbehaftet (Mussurakis 1997). Eine ROI, die die gesamte Läsion umfasst und aus der nach Mittelung der Anreicherungen die kinetische Kurve erzeugt wird, wird von einigen Autoren insbesondere bei inhomogen anreichernden Tumoren als kritisch angesehen (Gribbestad 1994, Fischer 2000 S.39). Liney et al. (Liney 1999) fanden signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich der Unterscheidung zwischen malignen und benignen Herden mit halbautomatischen ROI im Vergleich zu einer manuell gelegten, die gesamte Läsion umfassenden ROI.

In der der vorliegenden Arbeit wird retrospektiv an einem Kollektiv von 121 Patientinnen, die unter gleichen Bedingungen eine kontrastmittelverstärkte Mamma-MRT erhalten haben, untersucht, wie gut die Kontrastmitteldynamik mit Hilfe eines Parameters beschrieben werden kann, so dass maligne und benigne Läsionen voneinander getrennt werden können. Außerdem wird anhand der parametrisierten Anreicherungsverläufe untersucht, mit welcher ROI-Größe die bestmögliche Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Mamma-Läsionen erzielt werden kann.

Als Ergebnis beim Parametervergleich stellen sich "Washout" und "Integriert" anhand der AUC und Sensitivtäts-Spezifitätspaare als am besten geeignet heraus, um zwischen gutartigen und bösartigen Herden zu trennen. Das gilt für alle untersuchten Gruppen von Läsionsgrößen. Allen Parametern gemeinsam ist, dass die höchsten Vorhersagegenauigkeiten, ob ein benigner oder maligner Tumor vorliegt, für die mit mehr als 3 cm³ Volumen größten untersuchten Herde erzielt werden. Herde mit Tumorenvolumen kleiner 1 cm³ sind deutlich schlechter differenzierbar. Bei der Untersuchung der semi-automatisch gelegten ROI sind die Ergebnisse der größten untersuchten ROI mit 25 und 37 Pixeln der manuell gelegten ROI gleichwertig und in der Tendenz überlegen. Bei den kleineren ROI liefert nur die 5 Pixel große ROI ähnlich gute Ergebnisse. Eine nur aus einem Pixel bestehende ROI schneidet für alle Parameter am schlechtesten ab.

Die gefundene Überlegenheit der Parameter "Washout" bezüglich der Trennung zwischen den benignen und malignen Läsionen entspricht den in der Literatur zitierten Beobachtungen (Kuhl 1999, Schnall 2006). Der Parameter "Integriert" verspricht ähnliche Eigenschaften wie "Washout" zu haben, ohne dass sich in der vorliegen Arbeit eine Überlegenheit herauskristallisiert hat. Überstimmend wird in der Literatur daraufhingewiesen, dass eine Kombination von kinetischen, morphologischen und dynamischen Parametern den größten Vorteil für die Diagnosestellung bedeutet (Schnall 2006, Chen 2004).

Der sich in der vorliegenden Arbeit abzeichnende Trend, dass halbautomatische ROI den manuell ausgewählten ROI gleichwertig sind, wird durch Literaturstellen unterstützt (Mussurakis 1997, Liney 1999).

Zu berücksichtigen ist bei den vorliegenden Ergebnissen, dass sie aus Daten mit einer Untersuchungszeit bis 5 Minuten nach KM-Gabe erzielt wurden. So kann ein Malignität anzeigendes Washout-Phänomen verschleiert (Kuhl 1999, American College of Radiology 2003) und die Rate der Falsch-Negativen erhöht werden.

Die qualitative Analyse der kinetischen Kurven ist nach der Beurteilung der Läsionsmorphologie das wichtigste Kriterium für die Charakterisierung von Brustherden (Macura 2006). Noch immer existiert eine hohe interindividuelle Variabilität bei Interpretation von KM-verstärkten MRT-Bildern (Mussurakis 1996. Kneeshaw 2003). die auf die trotz vorgegebener Interpretationsmodelle, z. B. BIRADS-Kriterien (American College of Radiology 2003), auf die subjektive Einschätzung der Betrachter zurückführen ist (Wedegärtner 2001). Sowohl im Rahmen der computergestützten Diagnose als auch bei der alleinigen Interpretation anhand der BIRADS-Kriterien können die vorliegenden Beobachtungen zu ROI-Größe bei der Analyse von charakteristischen kinetischen Kurven helfen. Gleiches gilt für die Betrachtungen zu den normierten Parametern, die insbesondere in CAD-Programmen zur Beurteilung der Dynamik beitragen können.

69

Literaturverzeichnis

American College of Radiology. ACR BI-RADS MRI. ACR Breast imaging reporting and data system: BI-RADS. 3rd ed.Reston, VA:American College of Radiology 2003.

Andersson I, Joanzon L. Reduced breast cancer mortality in woman under age 50: Updated results from the Malmö mammographic screening Program. J natl Cancer Inst Monographs 1997;22:63-67.

Bauer BS, Jones KM, Talbot CW. Mammary masses in the adolescent female. Surg Gynecol Obstet 1987;165:63-65.

Berg WA, Gilbreath PL. Multicentric and multifocal cancer: whole-breast US in preoperative evaluation. Radiology 2000;214:59–66.

Bick U. Mammographie-Screening in Deutschland: Wie, wann und warum? Fortschr Röntgenstr 2006;178:957-969.

Boetes C, Mus RD, Holland R et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. Radiology 1995;197:743-747.

Bolan PJ, Meisamy S, Baker EH et al. In vivo quantification of choline compounds in the breast with H MR spectoroscopy. Magnetic resonance in medicine 2003;50:1134-1143.

Brink U in Lehratlas der MR-Mammographie. Fischer U Hrsg.Stuttgart, New York: Thieme 2000:22.

Buadu LD, Murakami J, Murakami S et al. Patterns of peripheral enhancement in breast masses: Correlation of findings on contrast medium enhanced MRI with histologic features and tumor angiogenesis. JCAT 1997;21:421-430.

Chen W, Giger ML, Li L, Bick U. Computerized interpretation of breast MRI: investigation of enhancement-variance dynamics. Med Phys 2004;31:1076-1082

Chen W, Giger ML, Bick U, Newstead GM. Automatic identification and classification of characteristic kinetic curves of breast lesions on DCE-MRI. Med Phys 2006;33:2878–2887.

Dupont WD, Page DL, Parl FF. Long-term risk of breast cancer with fibroadenoma. N Engl J Med 1994;331:10-15.

Fischer DR, Baltzer P, Malich A et al. Is the "blooming sign" a promising additional tool to determine malignancy in MR mammography? Eur Radiol 2004;14(3):394-401.

Fischer U (Hrsg). Lehratlas der MR-Mammographie. Stuttgart, New York: Thieme 2000:28-29,30,39,118.

Fischer U (Hrsg). Röntgenmammographie. Stuttgart, New York: Thieme 2003:241.

Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast Carcinoma: Effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. Radiology 1999;213:881–888.

Frykberg ER, Land K. Overview of the biology and management of ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 1994;335-361.

Furman-Haran E, Grobgeld D, Kelcz F, Degani H. Critical role of spatial resolution in dynamic contrast-enhanced breast MRI. J Magn Reson Imaging 2001;13:862-867.

Gilhuijs KGA, Giger ML, Bick U. Computerized analysation of breast lesions in three dimensions using dynamic magnetic-resonance imaging in three dimensions. Med Phys 1998;25:1647–1654.

Gilles R, Zafrani B, Guinbretiere JM et al. Ductal Carcinoma in situ: MR Imaging -Histopathologic Correlation. Radiology 1995;196:415–419.

Goto M, Ito H, Akazawa K et al. Diagnosis of breast tumors by contrast-enhanced MR imaging: comparison between the diagnostic performance of dynamic enhancement patterns and morphologic features. J. Magn. Reson. Imaging 2007;25:104-112.

Gribbestad IS, Nilson G, Fjosne HE, Kvinnsland S, Haugen OA, Rinck PA. Comparative signal intensity measurements in dynamic gadolinium-enhanced MR mammography. J Magn Res Imaging 1994;4:477-480.

Hanley JA. The robustness of the "binormal" assumptions used in fitting ROC curves. Med Decis Making 1988;8:8197-203.

Hauth EAM, Jaeger H, Maderwald S, Stockamp C, Mühler A, Kimming R, Forsting M. Evaluation of quantitative parametric analysis for characterisation of breast lesions in contrastenhanced MR mammography. Eur Radiol 2006;16:2834-2841.

Hauth EAM, Jaeger H, Maderwald S, Mühler A, Kimming R, Forsting M. Quantitative parametrische Analyse der Kontrastkinetik von Läsionen in der dynamischen MR-Mammographie. Radiologe 2008;48:593-600.

71

Hauth EAM, Jaeger H, Maderwald S, Mühler A, Kimming R, Forsting M. Quantitative 2- and 3dimensional analysis of pharmacokinetic model-derived variables for breast lesions in dynamic, contrast-enhanced MR-mammography. EJR 2008;66:300-308.

Hermann KP, Modler H, Harder D. Receiver Operating Charcteristics (ROC). Medizinische Physik 1999, 99. Jahrestagung DGMP und ÖGMP, Hrsg. Hans Gfirtner.

Heywang-Köbrunner SH, Bick U, Bradley WG et al. International Investigation of breast MRI: results of a multicenter study (11 sites) concerning diagnostic parameters of contrast enhanced MRI based on 519 histopathological correlated lesions. Eur Radiology 2001;11:531-546.

Heywang-Köbrunner SH, Schreer I. Bildgebende Mammadiagnostik. Stuttgart, Deutschland: Thieme 2003:257, 326 ff.

Hochmann MG, Orel SG, Powell CM et al. Fibroadenomas: MR Imaging appearance with radiologic-histopathologic correlation. Radiology 1997;204:123–129.

Holland R, Hendriks JHC, Veerbek AL, Schuurmans Stekhoven JH. Extent, distribution and mammographic/histological correlations of the breast ductal carcinomain situ. Lancet 1990; 335:519-22.

Holland R, Hendriks JHC. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathological correlation. Semin Diagn Pathol 1994;11:181-92.

Idvall I, Anderson C, Fallenius G, Ingvar C, Ringberg A, Strand C et al. Histopathological and cell biological factors of ductal carcinoma in situ before and after the introduction of mammographic screening. Acta Oncol 2001;40(5):653-659.

Jacobs MA, Barker PB, Bluemke DA et al. Benign and malignant breast lesions: diagnosis with multiparametric MR Imaging. Radiology 2003;229:225–232.

Jacobs MA, Barker PB, Bottomley PA, Bhujwalla Z, Bluemke DA. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of human breast cancer: a preliminary study. JMRI 2004;19:68-75.

Jacobs MA, Barker PB, Pedram A, Ouwerkerk R, Bhujwalla ZM, Bluemke DA. Combines dynamic contrast-enhanced breast MR and proton spectrocopic imaging: a feasibility study. JMRI 2005;21:23–28.

Kaiser WA. MR mammography (MRM). Berlin, Deutschland: Springer-Verlag 1993:44, 48.

Kaiser WA, Zeitler E. MR imaging of the breast: fast imaging sequence with and without Gd-DTPA. Radiology 1989;170:199-204. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Geschäftsführung des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V. Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2009, Radiologie:227-228 (www.kbv.de/8144.html).

Kneeshaw PJ, Turnbull LW, Drew PJ. Current application and future direction of mrmammography. British Journal of Cancer 2003;8:4–10.

Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C et al. Efficiacy of MRI and mammography for breastcancer screening in women with familial or genetic predisposition. N Engl J Med 2004;351:427– 437.

Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR Imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical phase dependency. Radiology 1997;203:133–147.

Kuhl CK, Mielcarek P, Klaschik S et al. Dynamic breast MR Imaging: Are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions. Radiology 1999;211:101-110.

Kuhl CK, Schild HH, Morakkabati N. Dynamic bilateral contrast-enhanced MR Imaging of the breast: trade-off between spatial and temporal resolution. Radiology 2005;236:789-800.

Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC et al. Breast MR Imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. Radiology 2000;215:267–279.

Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB et al. MRI for diagnosis of pure carcinoma in situ: a prospective observational study. Lancet 2007;370:485-492.

Lacey JV. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. Environ Mol Mutagen 2002;39(2-3):82-8.

Liberman I, Mason G, Morris EA, Dershaw DD. Does size matter? Positive predictive value of MRI-detected breast lesions as a function of lesion size. AJR 2006;186:426-430.

Liney PD, Gibbs P, Hayes C, Leach OM, Turnbull LW. Dynamic contrast-enhanced MRI in the differentiation of breast tumors: User-defined versus semi-automated region-of-interest analysis. JMRI 1999;10:945-949.

Lopez JK, Bassett LW. Invasive lobular carcinoma of the breast: spectrum of mammographic, us, am mr imaging findings. Radiographics 2009;29:165-176.

Macura KJ, Oewerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA. Patterns of enhancement of breast mr images: interpretation and imaging pitfalls. RadioGraphics 2006;26:1719-1743.

Malich A, Fischer DR, Wurdinger S et al. Potential MRI Interpretation model: Differentiation from benign and malignant breast masses. AJR 2005;185:964-970.

Metz C et al. University of Chicago. ROC analysis software (accessed at 30th, April 2001 at <u>www.radiology.uchicago.edu/krl/toppage</u>11.html).

Morris EA, Schwartz LA, Dershaw DD, Van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR Imaging of the breast in patient with occult primary breast carcinoma. Radiology 1997;205:437-440.

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 1997;203, 145-149.

Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T et al. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR Imaging. AJR 1997;169:417-427.

Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A. Dynamic MRImaging of invasive breast cancer: correlation with tumor grade and other histological factors. The british journal of radiology 1997;70:446-451.

Mussurakis S, Gibbs P, Horsman A. Primary breast abnormalities: Selective pixel sampling on dynamic gadolinium-enhanced MR images. Radiology 1998;206:465-473.

Orel SG, Schnall MD. MR Imaging of the breast for detection diagnosis, and staging of breast cancer. Radiology 2001;220:13-30.

Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Sullivan DC. MR Imaging of ductal carcinoma in situ. Radiology 1997;202:413-420.

Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD et al. Breast MR Imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancies. Radiology 1999;212:543-553.

Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR et al. Effekts of age, breast density, ethniticty and estrogenreplacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. Radiology 1998;209(2):511-518.

Schlesinger-Raab A, Eckel R, Engel J, Sauer H, Löhrs U, Molls M, Hölzel D. Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung in 20 Jahren. Dtsch Arztebl 2005;102(40):A2706-A2714.

Schnall MD, Blume J, Bluemke DA et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR Imaging: Multicenter study. Radiology 2006; 283:42-53.

Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: The HIP randomised controlles trial. J Natl Cancer Inst Monographs 1997;22:27–30.

Sickles EA. Nonpalpable, circumscribed, noncalcified solid breast masses: likelihood of malignancy based on lesion size and age of patient. Radiology 1994;192(2):439-42.

Siegmann KC, Gorritz C, Müller-Schimpfle. Ausschließlich MR-detektierbare Mammaläsionen-Malignitätsvorhersage anhand von Läsionsmerkmalen und Göttingen-Score. ROFO 2003;175(Suppl):124.

Skaane P. The additional value of US to mammography in the diagnosis of breast cancer. A prospective study. Acta Radiol 1999;40:486–90.

Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED, Talele AC, Kopans DB. Occult contralateral breast carcinoma incidentally detected by breast magnetic resonance imaging. The Breast Journal 2002;8:145-148.

Soderstrom CE, Harms SE, Copit DS et al. Three dimensional RODEO breast MR imaging of lesions containing ductal carcinoma in situ. Radiology 1996;201:427-432.

Soo MS, Dash B, Bentley et al. Tubular adenomas of the breast. AJR 2000;174: 757-761.

Statistisches Bundesamt. Gesundheitswesen. In: Statistisches Jahrbuch 2006 für die Bundesrepublik Deutschland. Statistisches Bundesamt Wiesbaden;September 2006:28,29, 236, 237, 241.

Stravos AT, Thikman D, Rapp CL et al. Solid breastnodules: use of sonography to distingiush between benign and malignant lesions. Radiology 1995;196:123-134.

Teifke A, Behr O, Schmidt M, et. al. Dynamic MR imaging of the breast lesions: correlation with microvessel distribution and histologic characteristics of prognosis. Radiology 2006;239(2):351-360.

Wedegärtner U, Bick U, Wörtler K, Rummeney E, Bongartz G. Differentiation between benign and malign findings on MR-mammography: usefulness of morphological criteria. Eur Radiology. 2001;11:1645-1650.

Weinstein D, Strano S, Cohen P, Fields S, Gomori JM, Degani H. Breast fibroadenoma: Mapping of pathophysiologic features with three-time-point, contrast-enhanced MR-Imaging – pilot study. Radiology 1999;210:230-240.

Westerhof, JP, Fischer U, Moritz JD, Oestmann JW. MR Imaging of mammographically detected clustered micocalcifications: Is there any value? Radiology 1998;207:675-681.

White Nunes LW, Schnall MD, Orel SG. Breast MR Imaging: Interpretation model. Radiology 1997;202:833-841.

White Nunes LW, Schnall MD, Orel SG. Update of breast MR Imaging architectural interpretation model. Radiology 2001;219:484-494.

Wurm J, Säbel M, Weishaar J. Use of the ROC method inproblems of image quality and quality control in mammography. Rofo 1982:137(2):201-211.

Danksagung

An erster Stelle gehört mein Dank Herrn Professor Dr. Ulrich Bick für die Überlassung des Themas und die überdurchschnittliche Betreuung. Er war trotz der räumlichen Distanz (Berlin-Frankfurt) jederzeit für mich ansprechbar.

Herrn Professor Dr. Bernd Hamm danke ich für die Möglichkeit, die an seinem Institut erhobenen Daten nutzen zu dürfen. Herrn Professor Dr. Manfred Dietel danke ich für die Überlassung der Histologiebefunde.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

Ich, Johanna Sabine Sachs, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Analyse des Anreicherungsverhaltens von Mamma-Tumoren in der dynamischen Mamma-MRT selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Johanna Sachs