

Universitätsklinik für Radiologie des LKH-Universitätsklinikum  
Graz

Leitung: Univ.-Prof. Dr. Michael Fuchsjäger

**Die Wertigkeit der multiparametrischen 3 Tesla  
Magnetresonanz-Bildgebung in der Abklärung von  
Patientinnen mit mammografischer oder sonografischer  
*BI-RADS 0* Klassifizierung**

**Diplomarbeit**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinische Universität Graz**

vorgelegt von

**Katharina Rauch**

unter der Anleitung von **Univ.-Doz. Dr. Manfred Tillich**

Gratwein-Straßengel, 19.04.2017

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Die Ergebnisse dieser Arbeit werden zur Publikation in einem scientific peer-reviewed journal eingereicht, worauf hiermit verwiesen wird. Folglich können sich im Folgenden formale und inhaltliche Kongruenzen hierzu finden lassen, die nicht explizit gekennzeichnet sind.*

*Gratwein-Straßengel, am 19.04.2017*

*Katharina Rauch e. h.*

*„Die allermutigste Handlung ist immer noch, selbst zu denken. Laut.“*

*(Coco Chanel)*

---

## **Inhalt**

<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis und Glossar.....</b>	<b>7</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>8</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>9</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Die Mamma.....</b>	<b>10</b>
1.1.1 Anatomie der Mamma .....	10
1.1.2 Raumforderungen der Mamma .....	10
<b>1.2 Brustkrebs.....</b>	<b>11</b>
1.2.1 Epidemiologie und Mortalität .....	11
1.2.2 Risikofaktoren.....	11
1.2.3 Befallsmuster und Metastasierung.....	12
<b>1.3 Diagnostik von Raumforderungen der Mamma .....</b>	<b>12</b>
1.3.1 Klinische Brustuntersuchung .....	12
1.3.2 Radiologische Diagnostik .....	12
<b>1.4 Früherkennung und Prävention .....</b>	<b>21</b>
<b>Fragestellung .....</b>	<b>23</b>
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>24</b>
<b>2.1 Patientenkollektiv .....</b>	<b>24</b>
2.1.1 Auswahl- und Einschlusskriterien .....	24
2.1.2 Charakteristika .....	24
<b>2.2 MR-Bildgebung und Befundung.....</b>	<b>25</b>
<b>2.3 Datenanalyse .....</b>	<b>26</b>
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
<b>3.1 Korrelation konventionelle vs. MR-Mammografie.....</b>	<b>27</b>

---

3.1.1	Anzahl der Läsionen .....	27
3.1.2	<i>Mass</i> vs. <i>Non-Mass</i> in der MR-Mammografie .....	27
3.2	<i>MR-BI-RADS</i> .....	27
3.3	Malignitätsverteilung .....	28
3.4	Diagnostische Wertigkeit .....	30
3.4.1	Allgemein .....	30
3.4.2	Subgruppenanalyse .....	31
3.5	MRT-Läsionen ohne konventionelles Korrelat .....	31
4	<b>Diskussion</b> .....	<b>32</b>
4.1	Detektierte Läsionen .....	32
4.1.1	Zufallsbefunde .....	33
4.2	<i>MR-BI-RADS</i> und Malignitätsprävalenz.....	34
4.3	Diagnostische Wertigkeit .....	35
4.4	Schwächen der Studie .....	38
4.5	Abschließende Beurteilung und Ausblick .....	40
5	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>42</b>
6	<b>Anhang</b> .....	<b>49</b>
6.1	Veröffentlichungen.....	49
6.2	Danksagung .....	50

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<b>Abbildungen (Abb.)</b>	<b>Seite</b>
Abb. 1: Negativer Beispielbefund	29
Abb. 2: Positiver Beispielbefund	30

<b>Tabellen (Tab.)</b>	<b>Seite</b>
Tab. 1: <i>BI-RADS</i> Kategorien nach dem <i>ACR</i>	15
Tab. 2: Untersuchungsergebnisse nach <i>BI-RADS</i>	28
Tab. 3: Zusammenfassung der Studienergebnisse	31

## Abkürzungsverzeichnis und Glossar

%	-	Prozent
<	-	kleiner als
>	-	größer als
A. thoracica int	-	Arteria thoracica interna - innere Brustkorbarterie
Abb.	-	Abbildung
ACR	-	American College of Radiology
ADC	-	Apparent Diffusion Coefficient
BI-RADS	-	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA	-	BRest CAncer - an Brustkrebsentstehung beteiligtes Gen
bzw.	-	beziehungsweise
ca.	-	circa
DCIS	-	Duktales Carcinoma in situ
et al.	-	et alii
fn	-	falsch negativ
fp	-	falsch positiv
IARC	-	International Agency for Research on Cancer
IDC	-	Invasives Duktales Carcinom
k.A.	-	keine Angabe
Kat.	-	Kategorie
keV	-	Kiloelektronenvolt
KI	-	Konfidenzintervall
LCIS	-	Lobuläres Carcinoma in situ
mm	-	Millimeter
mmol/kg	-	Millimol pro Kilogramm
MR(T)	-	Magnetresonanz(tomographie)
ms	-	Millisekunden
n	-	Anzahl
NPV	-	Negativer Vorhersagewert
PPV	-	Positiver Vorhersagewert
resp.	-	respektive
ROC	-	Receiver-Operating-Characteristic
SD	-	Standardabweichung
T	-	Tesla
T1/2w	-	T1/2-gewichtet
Tab.	-	Tabelle
TE	-	Echozeit
tn	-	richtig negativ
tp	-	richtig positiv
TR	-	Repetitionszeit
TSE	-	Turbo Spin Echo
vs.	-	versus
WA	-	Washington
WHO	-	World Health Organization – Weltgesundheitsorganisation

## Zusammenfassung

**Ziel:** Entscheidend für die Prognose bei Mammakarzinomen ist die frühzeitige Erkennung derselben. Hierfür werden zu Diagnostik und Früherkennung primär Mammografie und Sonografie eingesetzt. Bei unklaren Befunden hierbei stellt die MR-Mammografie eine Möglichkeit dar, weitere wichtige Erkenntnisse zu gewinnen. Aufgrund von fehlender Evidenz gibt es jedoch noch keine einstimmige Meinung zum Einsatz der MR-Mammografie in der Brustkrebsdiagnostik.

Das Ziel dieser monozentrischen, retrospektiven Studie ist die Evaluierung des diagnostischen Potentials und der Genauigkeit der 3 Tesla MR-Bildgebung bei der Abklärung von *BI-RADS* 0 Mammografie- oder Sonografiebefunden.

**Material und Methoden:** 322 Patientinnen mit sono- oder mammografischen *BI-RADS* 0 Befunden unterzogen sich zwischen März 2013 und Dezember 2014 einer MR-Mammografie am Diagnostikum Graz Süd West. 302 hiervon entsprachen den Einschlusskriterien der Studie. Die MR-Befunde wurden in positive (*BI-RADS* 4, 5) und negative Befunde (*BI-RADS* 1, 2, 3) unterteilt und mittels radiologischem *Follow-Up* nach mindestens 12 Monaten oder histopathologischer Sicherung überprüft.

**Ergebnisse:** In der Untersuchung konnten 302 Patientinnen untersucht werden. Zusätzlich zeigten sich 16 Läsionen, die ausschließlich im MRT zu sehen waren, sodass insgesamt 318 Befunde bewertet wurden. Es ergab sich bei insgesamt 55 gesicherten Malignomen (Prävalenz: 17.3 %) eine Sensitivität von 96.4 % und eine Spezifität von 92.4 %. Der positive und negative Vorhersagewert konnten mit 72.6 %, respektive 99.2 % bestimmt werden. 6 der 55 Malignome waren Zufallsbefunde ohne Korrelat in Sono- oder Mammografie.

**Konklusion:** Durch diese Studie konnte erneut der Stellenwert der MR-Mammografie bei *BI-RADS* 0 Befunden in konventioneller Bildgebung gezeigt werden; sie stellt eine sichere Methode zum Ausschluss von Malignität dar. Zwei falsch negative Befunde konnten durch kurzzeitige MR-Kontrollen als Malignome identifiziert werden, mussten jedoch aufgrund des Studiendesigns weiterhin falsch negativ gewertet werden und minderten die Sensitivität. Dennoch besteht mit 20 falsch positiven Befunden eine Tendenz zur Überdiagnostik. Die durchgängig verwendete 3 Tesla Bildgebung könnte der Grund für die vermehrte Entdeckung von zuvor nicht sichtbaren Läsionen sein. Folglich verkörpert die multiparametrische 3 Tesla-MRT ein effektives und zuverlässiges Instrument in der weiterführenden Abklärung risikobehafteter Patientengruppen mit *BI-RADS* 0 in Sono- oder Mammografie.

## Abstract

**Purpose:** An early detection plays a decisive role for the outcome of breast cancer. Screening and diagnosis are primarily conducted by sono- and mammography. Despite modern technique there remain findings, that are not undoubtedly to evaluate – these are rated *BI-RADS* 0. Breast MRI provides a powerful means to further assess these findings. Nevertheless there is no concordant opinion about its application due to lacking evidence. Purpose of this single-center, retrospective study is the evaluation of the diagnostic performance and accuracy of the 3 Tesla MR-mammography in patients with *BI-RADS* 0 findings in conventional imaging.

**Methods and materials:** 322 patients with sono- or mammographical *BI-RADS* 0 findings underwent a breast-MRI scan at Diagnostikum Graz Süd West between March 2013 and December 2014. Of those, 302 met the inclusion criteria of this study. The consequential findings were then divided into positive (*BI-RADS* 4, 5) and negative (*BI-RADS* 1, 2, 3) and reviewed by histopathological biopsy or radiological *follow-up* at least 12 months after the examination.

**Results:** In addition to the 302 findings that led to referral, 16 lesions have been found that have not showed a correlation in the conventional imaging method. Thus 318 lesions have been evaluated. With a total of 55 malignant findings (prevalence: 17.3 %), a sensitivity of 96.4 % and a specificity of 92.4 % could have been achieved. Positive and negative predictive values of 72.6 % and 99.2 %, respectively, were determined. 6 of the 55 malignoma have been MRI-only lesions.

**Conclusion:** The significance and importance of MR-mammography in further evaluation of uncertain conventional findings could again be endorsed; it represents a safe and trustworthy method to exclude malignancy.

Two negative findings could be identified as malignoma in short-term *follow-up*, but still had to be rated as false negative due to the study design, thus lowering the sensitivity. However, there is a tendency toward overdiagnosis. The consistent use of multiparametric 3 Tesla imaging could be the reason for the increased discovery of incidental malignoma. As a consequence, multiparametric 3 Tesla MRI represents an effective and reliable instrument in further evaluation of *BI-RADS* 0 findings in sono- or mammography.

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Mamma

### 1.1.1 Anatomie der Mamma

Die weibliche Brust ist aus Drüsen-, Binde- und Fettgewebe aufgebaut. Der Drüsenkörper der geschlechtsreifen Frau besteht aus etwa 15-25 Einzeldrüsen, diese sind in einem fibrösen Stroma, dem sogenannten Stützgewebe, eingebettet. Der Fettgewebkörper wird von diesem fibrösen Stroma septenartig unterteilt.

Die Brust unterliegt im Laufe des weiblichen Zyklus hormonell bedingten Veränderungen. In der Menopause führt der Hormonverlust zur Atrophie und Fibrose des Drüsengewebes sowie zu zunehmender Lipomatose der Mamma.

Die ableitenden Lymphwege der Brust verlaufen hauptsächlich über die axillären und periclaviculären, geringer auch über die parasternalen Lymphknotenstationen.

Aus klinischer Sicht wird die Brust in vier Quadranten unterteilt, die Mamille dient hierbei als zentraler Orientierungspunkt; äußerer oberer und unterer sowie innerer oberer und unterer Quadrant. Auch in der radiologischen Diagnostik ist eine genaue Lokalisation von Auffälligkeiten unumgänglich, sodass hier zusätzlich in der Koronarebene das Uhrenprinzip angewandt wird; 12 Uhr entspricht hierbei kranial, 6 Uhr kaudal, 3 und 9 Uhr jeweils rechts, respektive links. In der Sagittalebene unterteilt man die Brust in Drittel und misst zusätzlich die Entfernung von der Mamille.

### 1.1.2 Raumforderungen der Mamma

In der weiblichen Brust können benigne und maligne Tumoren voneinander unterschieden werden. Der häufigste benigne vorkommende Tumor der Brust ist das Fibroadenom. Daneben können auch Zysten oder Papillome vorkommen.

Laut der aktuellsten *Classification of Tumours of the Breast* der Weltgesundheitsorganisation (*WHO*) wird eine Vielzahl an verschiedenen Subtypen von Brustkrebs beschrieben, wobei die meisten aus den Epithelzellen des Brustgewebes entstehen. Grundsätzlich werden Mammakarzinome in sogenannte nicht-invasive und invasive Karzinome unterteilt. Bei den nicht-invasiven

Karzinomen handelt es sich um maligne neoplastische Zellen, die sich innerhalb der duktal-lobulären Drüsenschläuche befinden und durch eine intakte Basalmembran vom gefäßführenden Fett- und Bindegewebe getrennt sind. Hier werden weiters das duktale *Carcinoma in situ (DCIS)* und das lobuläre *Carcinoma in situ (LCIS)*, je nach Ursprung, differenziert.

Im Gegensatz hierzu respektieren die Krebszellen der invasiven Karzinome die Basalmembran nicht als Grenze ihres Wachstums und können somit in umliegendes Gewebe infiltrieren. Auch hier unterscheidet man diverse Subtypen anhand der Mutterzelle, die maligne entartet. Das häufigste hiervon mit einem Anteil von etwa 70 % ist das invasive duktale Mammakarzinom (*IDC*).

## 1.2 Brustkrebs

### 1.2.1 Epidemiologie und Mortalität

Jährlich erkranken etwa 1.6 Millionen Frauen weltweit an Brustkrebs. Das ist mit einem Anteil von 25.1 % aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen pro Jahr und mit einer Prävalenz von 1.4 Millionen Erkrankungen weltweit der häufigste Krebs bei Frauen. In circa 500.000 Fällen führt diese Diagnose zum Tod (1-3).

In Österreich gab es im Jahr 2012 laut *International Agency for Research on Cancer (IARC)* 5.257 Neuerkrankungen und 1.512 Frauen verstarben mit der Diagnose Brustkrebs.

Die Inzidenz zeigt eine Häufung der Erkrankung vor allem in den westlichen Ländern und Industriestaaten. Wesentlich geringer ist der Anteil an Brustkrebs zum Beispiel in China.

### 1.2.2 Risikofaktoren

Aus heutiger Sicht gibt es zahlreiche brustkrebsbegünstigende Faktoren; diese sind sowohl extrinsischer als auch intrinsischer Natur.

Zu den allgemeinen Risikofaktoren wie Malnutrition, Nikotin- und Alkoholabusus und ionisierende Strahlung kommen beim Mammakarzinom unter anderem ein genetisches (insbesondere *BRCA1*- und *-2*-Mutation) sowie ein hormonelles Risiko hinzu (1, 4).

Je länger eine Frau im Laufe ihres Lebens dem Hormon Östrogen, welches Zellwachstum stimuliert, exponiert ist, umso höher ist ihr Risiko, an Brustkrebs zu

erkranken. Eine frühe Menarche, späte Menopause sowie Kinderlosigkeit, erhöhen dieses Risiko somit; im Gegensatz hierzu haben mehrere Schwangerschaften und Stillen eine protektive Wirkung, da hierdurch die absolute Anzahl an Menstruationszyklen, und damit auch der Einfluss von Östrogenen reduziert wird (5-7).

### **1.2.3 Befallsmuster und Metastasierung**

Ca. 50 % der Mamma-Karzinome treten im äußeren oberen Quadranten auf, die Areolarregion ist mit ungefähr 20 % und die übrigen Quadranten mit jeweils ca. 10 % betroffen.

Die Metastasierung erfolgt vorwiegend entlang der ableitenden Lymphbahnen, welche durch die Axilla und im Falle der inneren Quadranten auch entlang der *A. thoracica interna* verlaufen. Durch ebenfalls auftretende hämatogene Streuung kann grundsätzlich jedes Organ betroffen sein.

## **1.3 Diagnostik von Raumforderungen der Mamma**

### **1.3.1 Klinische Brustuntersuchung**

Die Basisuntersuchung zur Detektion von optischen und strukturellen Veränderungen der Brust stellt nach wie vor die klassisch klinische Brustuntersuchung dar. Sie kann sowohl laienhaft, durch die Patientin selbst, als auch professionell (klinisch) von approbierten (Frauen-)Ärzten durchgeführt werden. Die Literatur zeigt wenig bis keinen Vorteil von laienhaften Brustuntersuchungen (8, 9); diese ist jedoch, sofern korrekt durchgeführt, das erste und einfachste Medium einer Frau, besagte Veränderungen zu entdecken.

Die klinische Brustuntersuchung beinhaltet Inspektion und Palpation der Brüste und ableitenden Lymphwege in jeweils zwei Positionen der zu untersuchenden Patientin (10). Sie sollte in der Follikelphase, also der ersten Zyklushälfte durchgeführt werden, da die hormonelle Veränderung hier durch Volumen- und Spannungsreduktion eine verlässlichere Palpation ermöglicht (11, 12).

### **1.3.2 Radiologische Diagnostik**

Die radiologische Diagnostik wird zum Einen eingesetzt, um bei symptomatischen Patientinnen als weiterführende Untersuchung Brustkrebs oder andere akut

behandlungsbedürftige Erkrankungen auszuschließen, zum Anderen kommt die Radiologie auch im Rahmen der Früherkennung und Prävention von malignen Mammatumoren bei asymptomatischen Patientinnen zum Einsatz. In weiterer Folge werden radiologische Verfahren auch als *Staging*-Untersuchung bei bereits diagnostiziertem Brustkrebs und bei neoadjuvanter Therapie für die Kontrolle des Therapieerfolges eingesetzt (13).

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es eine Vielzahl an verschiedenen bildgebenden Modalitäten zur Darstellung der Brust, welche über verschiedene diagnostische Vor- und Nachteile verfügen. Auch wenn die sehr frühe Detektion von malignen Läsionen in der Brust in den letzten Jahren zu signifikanten Verbesserungen im *Outcome* der Erkrankung geführt hat, so ist doch eine Kombination verschiedener Verfahren notwendig, um dem heutigen Standard an Diagnostik bei gleichzeitig ökonomisch und medizinisch verantwortlichem Handeln gerecht zu werden (14). Findet sich in der klinischen Brustuntersuchung ein suspekter Befund, so sollte dieser mittels radiologischer Diagnostik weiter abgeklärt werden (7, 15).

Als Goldstandard in der Brustkrebsdiagnostik wird nach wie vor die Mammografie gesehen; den weiteren Techniken fällt eine ergänzende Rolle zu (7, 16, 17).

### **1.3.2.1 Mammografie**

Bei der Mammografie handelt es sich um eine Durchleuchtungsuntersuchung der Brust mittels weicher Röntgenstrahlung (ca. 30 keV). Besonderer Vorteil hierbei ist die Sensitivität hinsichtlich kleinster Dichteveränderungen in der Mamma. So können die oftmals typischen Veränderungen im Sinne von Mikrokalzifikationen im Brustgewebe mit hoher Genauigkeit detektiert werden.

Die Brust wird während der Untersuchung zwischen einem Objektisch und einer Plexiglasplatte komprimiert, um einerseits durch Verminderung der zu bestrahlenden Schichtdicke die Strahlung so gering wie möglich zu halten und andererseits, die zu untersuchende Brust so gut wie möglich abzubilden, da es sich letztlich um ein Summationsbild mit begrenzter räumlicher Auflösung handelt.

Grundsätzlich werden Bilder in zwei Ebenen angefertigt; in *cranio-caudaler* und *mediolateral-obliquer* Ausrichtung.

Seit einigen Jahren hat die digitale Mammografie das konventionelle Film-Folien-System verdrängt. Neben dem einfacheren und kostengünstigeren Handling des digitalen Systems, ist dieses dem Film-Folien-System insbesondere durch

Loslösung der Bilddarstellung hinsichtlich Helligkeit und Kontrast von der Aufnahmetechnik überlegen. Da bei der verwendeten Röntgenstrahlung besonders der Weichteilkontrast ins Gewicht fällt, ist die Implementierung der Digitalisierung ein Gewinn für Patient und Untersucher. Auch wenn vergleichende Studien keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Sensitivität und Spezifität zeigen konnten, so war die Rate an notwendigen Folgeuntersuchungen bei der digitalen Mammografie doch geringer (18).

Die Indikation für eine Mammografie kann entweder im Rahmen einer Screening-Untersuchung (siehe *1.4 Früherkennung und Prävention*), als *Follow-up* bei bereits bekannten Läsionen oder zur Primärdiagnostik bei klinisch auffälligen Patientinnen gestellt werden.

Bei der Befundung eines Mammogramms wird die Brustdichte nach standardisierten Richtlinien des *American College of Radiology (ACR)* in vier Stufen angegeben:

- a. geringe Dichte der Brust, sehr hoher Fettgewebsanteil
- b. hoher Fettgewebsanteil mit vereinzelt fibroglandulären Drüsenarealen
- c. hohe Brustdichte, Verschleierung kleiner Areale möglich
- d. sehr hohe Brustdichte, Verschleierung kleiner Areale wahrscheinlich

Die Sensitivität der Mammografie nimmt mit zunehmender Dichte ab; je dichter die Brust ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass Läsionen übersehen werden. Aus diesem Grund wird empfohlen, bei *ACR* Brustdichte c und d ergänzend eine Sonografie der Brust durchzuführen (19).

In der konventionellen Mammografie wird nach dem generellen Erscheinungsmuster der Brust hinsichtlich Struktur, aber auch Symmetrie auf Auffälligkeiten geachtet; so können Herdbefunde, Architekturstörungen, falls nicht in drei Dimensionen nachvollziehbar oder Kalzifizierungen erkannt werden. Diese sind jeweils für in der Brust vorkommende gut- oder bösartige Tumore typisch, sodass sich hier eine gewisse Vorhersagekraft bezüglich der Dignität ergibt.

Abschließend wird bei der Befundung der internationale Standard *Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®)* zur Beurteilung der Brust angewendet; hierbei werden 7 Kategorien unterschieden, welche mit steigender Kategorie auf eine steigende Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung bis hin zum definitiv

bösartigen Geschehen schließen lassen; eine genaue Erläuterung ist in *Tabelle 1 (Tab. 1)* dargestellt (20).

**Tab. 1:** *BI-RADS* Kategorien nach dem *ACR* (20).

<b>Kategorie (Kat.)</b>	<b>Wahrscheinlichkeit der Malignität</b>	<b>Empfehlung des weiteren Managements</b>
Kat. 0: Unvollständig	Keine Aussage möglich	Bei nicht beurteilbarer Mammografie ist weiterführende Diagnostik / zusätzliche Bildgebung erforderlich
Kat. 1: Negativ – keine Auffälligkeiten	0 %	Routine-Mammografiescreening
Kat. 2: Sicher benigne	0 %	Routine-Mammografiescreening
Kat. 3: Wahrscheinlich gutartig	0 – 2 %	6-Monats <i>Follow-up</i>
Kat. 4: Suspekte Läsion (Untergliederung in 4A, 4B, 4C)	2 – 95 %	Histologische Untersuchung empfohlen
Kat. 5: Hoch verdächtig maligne	> 95 %	Histologische Untersuchung empfohlen
Kat. 6: Histologisch gesicherte Malignität	100 %	Klinische Therapie je nach Stadium

Insgesamt präsentiert sich die Mammografie als pluripotentes Medium zur Erkennung von malignen Veränderungen in der Brust. An ihre Grenzen gerät diese bei hoher Brustdichte; so wird zumindest bei *ACR* Dichte c. und d. sowie bei *BI-RADS* Kategorie 0 weiterführende Diagnostik eingesetzt.

Unter den oben genannten *BI-RADS* Kategorien stellt Kategorie 0 einen Sonderfall dar; hier kann trotz angefertigter Mammografie keine Aussage über die Dignität aufgetretener Läsionen getroffen werden. In solchen Fällen ist entweder eine erneute Mammografie oder eine ergänzende Bildgebung notwendig.

### **1.3.2.2 Sonografie**

Bis in die frühen 90er Jahre wurde die Mammasonografie in erster Linie für die Unterscheidung zwischen soliden Läsionen und Zysten, und für bildgeführte minimal-invasive Interventionen eingesetzt (21). Aus heutiger Sicht kommt der Sonografie eine weitaus wichtigere Rolle in der Diagnostik und Früherkennung von Brustkrebs zu.

Die Sonografie hat sich zu einer wichtigen Zusatzuntersuchung zur Mammografie etabliert, insbesondere bei der Abklärung von klinisch nicht tastbaren mammografischen Befunden *BI-RADS* 0, 3, 4 und 5 (17, 22).

Laut internationalen Leitlinien soll sie als unterstützende Methode zur Mammografie im Screeningverfahren für Brustkrebs zum Einsatz kommen (19).

Die Stärke der Sonografie liegt nach wie vor in der Differenzierung von Zysten und soliden Tumoren. Ebenso Verwendung findet sie auch in der Diagnostik von palpablen Knoten ohne mammografisches Korrelat oder bei sehr hoher Parenchymdichte, wodurch die Aussagekraft der Mammografie gemindert ist. Mikrokalzifikationen können in der Sonografie oft nur schwer oder gar nicht dargestellt werden. In solchen Fällen kann die sonografische Untersuchung aber wertvolle Informationen über das umliegende Brustgewebe liefern, zum Beispiel können durch die Detektion von suspekten Foci im umliegenden Gewebe Aussagen über die Ausbreitung getroffen werden.

Bei jungen Frauen, Kindern, schwangeren Frauen oder stillenden Müttern ist die Sonografie als kostengünstiges und strahlungsfreies erstes bildgebendes Untersuchungsmedium indiziert.

Um standardisierte Evaluationskriterien sicherzustellen, hat das *ACR* analog zur mammografischen *BI-RADS* Klassifikation eine Klassifikation für Sonografieuntersuchungen der Brust entwickelt (20).

Die Kompetenz und Erfahrung des Untersuchers sind letztlich ein wesentlicher Faktor für die Qualität des Befundes und die Erkennung von Auffälligkeiten.

### **1.3.2.3 Magnetresonanztomografie**

In den vergangenen Jahren hat sich die kontrastmittelverstärkte magnetresonanztomografische (MRT) Bildgebung der Brust in zahlreichen Studien als sensitivste Methode zur Detektion von Brustkrebs herauskristallisiert (23, 24). Aufgrund der jedoch eher moderaten Spezifität und der großen Variabilität des

positiv-prädiktiven Wertes, wird die Empfehlung zur Indikationsstellung zur MR-Mammografie bei Patientinnen mit geringem oder durchschnittlichem Risiko restriktiver ausgesprochen, um Überdiagnostik zu vermeiden (25).

Der große Vorteil der Magnetresonanztomografie ist die Schnittbilderzeugung von Gewebe des menschlichen Körpers ohne ionisierende Strahlung. Das vereinfachte physikalische Grundprinzip, das man sich bei der Bilderzeugung mittels MRT zu Nutze macht, ist der Eigendrehimpuls, der sogenannte Spin, der Protonen im Atomkern des Wasserstoffions.

Der menschliche Körper besteht zu etwa zwei Dritteln aus Wasser, wobei jedes Proton eines Wasserstoffkerns als kleiner Magnet zu sehen ist. Im Normalzustand sind die Spins ungeordnet. Werden diese mittels supraleitendem Magneten in ein Magnetfeld eingebracht, so richten sich die Atomkerne parallel oder antiparallel zu den Feldlinien des Magnetfeldes aus und üben eine Kreiselbewegung, die sogenannte Präzessionsbewegung, um diese aus. Diese Ausrichtung alleine ermöglicht jedoch noch keine Bilddarstellung. Aus diesem Grund wird zusätzlich senkrecht zu den Feldlinien des Hauptmagnetfeldes kurzzeitig ein Hochfrequenzimpuls mittels Hochfrequenzsender gesendet. Dieser bewirkt, dass die Atomkerne in ihrer Bewegung gestört werden und sich wieder ausrichten müssen, um in ihren Grundzustand und damit in ein für sie günstigeres Energieniveau zu gelangen. Dabei wird Energie frei, die gemessen werden kann; es werden je nach Bewegung T1- und T2-Relaxationszeit unterschieden, welche unabhängig voneinander und je nach Art des Gewebes unterschiedlich sind. Diese Zeiten ermöglichen letztlich die Bilddarstellung.

Während um die Jahrhundertwende vorwiegend Geräte mit Magnetfeldstärken bis 1.5 T im klinischen Gebrauch waren, finden sich nun vermehrt auch 3 T-Geräte (26). Aufgrund der höheren Feldstärke ergibt sich ein höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis, welches sich in besserer Bildqualität, resp. Auflösung niederschlägt; dies geschieht zu Lasten einer höheren Störanfälligkeit (26).

In Studien konnte gezeigt werden, dass sich mit 3 T-Geräten höhere Sensitivitäten und Spezifitäten erzielen lassen (27-29). Im Jahr 2014 wurde erstmals in einer Studie die klinische Anwendbarkeit eines 7 T-Gerätes im Rahmen der MR-Mammografie untersucht; auch diesem konnte hier eine hohe diagnostische Genauigkeit bei hervorragender Bildqualität attestiert werden (30).

Die im MRT erkannten Strukturen werden näher beschrieben und in drei Gruppen eingeteilt; *Focus*, *mass* und *non-mass like enhancement*. Als *Foci* werden Strukturen bezeichnet, die weniger als 5 mm Durchmesser haben und zu klein sind um sie genau zu charakterisieren. Als *mass* wird ein dreidimensionales Gebilde beschrieben, das einen umschriebenen Raum in der Brust einnimmt. Wie in der Mammografie und in der Sonografie wird zur genaueren Beschreibung unter anderem auf Form, Struktur und Grenzen geachtet. Ein *non-mass like enhancement* kann nicht als dreidimensionales, abgeschlossenes Konstrukt definiert werden. Man beschreibt hier die eher diffuse Verteilung, die zum Beispiel duktal, linear oder segmental sein kann (31).

Die MRT-Untersuchung der Brust ist besonders sensitiv, weil sie sowohl eine hohe räumliche Auflösung, zur Beurteilung der anatomischen und morphologischen Eigenschaften des Brustgewebes, als auch eine hohe zeitliche Auflösung, zur Beurteilung der Kontrastmittel-Kinetik des Gewebes, ermöglicht (32). Bei der dynamischen kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomografie wird der Patientin ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel intravenös verabreicht. Dieses Kontrastmittel reichert sich im Brustgewebe an und ermöglicht eine verlässliche Detektion von suspekten Läsionen in der T1-gewichteten Sequenz. Anhand der Aufnahmekinetik des Kontrastmittels können Aussagen über die Dignität von Tumoren getroffen werden (32, 33). Neoplastisches Gewebe weist im Unterschied zu gesundem Gewebe eine vermehrte abnorme Vaskularisierung (Angiogenese), die unter anderem Grund für das rasche Wachstum ist, auf.

Das *ACR* beschreibt 3 verschiedene Typen dieser Kinetik, wobei insbesondere auf die Geschwindigkeit des initialen Anstiegs, also das Aufnahmeverhalten, sowie das anschließende Verhalten hinsichtlich der Speicherung und Abgabe des Kontrastmittels geachtet wird. Hieraus ergeben sich Kurven, die bei Typ 1 einen langsamen und kontinuierlichen Anstieg, bei Typ 3 einen rapiden Anstieg mit anschließend langsam abfallender Konzentration sowie bei Typ 2 ein Zwischenprodukt der beiden anderen Typen aufweisen. Malignitätsverdächtige Eigenschaften von Tumoren sind die initial rasche Aufnahme von Kontrastmittel und das darauffolgende *wash-out* (Abfluss), welches durch eine Signalintensitätsminderung nach der Initialphase von über 10 % gekennzeichnet ist;

während bei Typ 1 eine Malignitätswahrscheinlichkeit von ca. 6 % besteht, so liegt diese bei Typ 3 bei ca. 29 – 77 % (31).

Da aber nicht nur maligne Tumoren Kontrastmittel aufnehmen und die Aufnahme im Gewebe bei prämenopausalen Frauen zyklusabhängig ist, ist es relevant, wann die Untersuchung erfolgt, um das sogenannte *Backgroundenhancement* so gering wie möglich zu halten. Der günstigste Zeitpunkt ist 5 bis 12 Tage nach Beginn des Menstruationszyklus (13, 34).

Die kinetische Analyse erfolgt zumeist semiquantitativ anhand von mindestens 2-3 post-Kontrast-T1-gewichteten Akquisitionen (27). Benigne und maligne Tumoren lassen sich jedoch manchmal nur schwer auf Basis ihres Kontrastmittelaufnahmeverhaltens unterscheiden, weswegen die Diagnostik in Zusammenschau mit der Morphologie empfohlen wird (27).

Eine andere Form der Magnetresonanztomografie ist die diffusionsgewichtete Bildgebung. Bei dieser Methode werden die zufälligen Diffusionsbewegungen von Wassermolekülen innerhalb der und zwischen den Zellen gemessen. Auf diese Weise kann man Rückschlüsse auf Zelldichte und Mikrostrukturen ziehen; somit ist die diffusionsgewichtete Bildgebung auf biophysikalischer Ebene sensitiver. Studien haben gezeigt, dass neoplastische Geschehen primär aufgrund ihrer erhöhten Zelldichte geringere Diffusionskapazitäten aufweisen, was man sich bei der Detektion von malignen Tumoren zu Nutze machen kann (35).

Auch wenn die MR-Bildgebung eine neuere Methode der radiologischen Bildgebungsverfahren der Brust ist, wurde sie bereits in den 1970er Jahren erstmalig als unterstützendes Medium zur Detektion von Brustkrebs in frühen Stadien vorgeschlagen (36). Dies wurde durch die Entdeckung von Abweichungen der longitudinalen und transversalen Relaxationszeit bei pathologischem gegenüber gesundem Gewebe begründet.

Um Empfehlungen für die optimale Indikationsstellung für eine MR-Untersuchung der Brust geben zu können, hat man versucht Leitlinien zu entwickeln, an welchen man sich orientieren kann, um die Diagnosestrategien von Läsionen der Brust sowie Patientenmanagement zu optimieren (13).

Das *ACR* schlägt in seiner aktuellsten Handlungsempfehlung folgende Indikationen vor (37, 38):

- als Screening-Methode;
  - für Hochrisiko-Patientinnen, bei denen nach Risikoevaluation ein Lebenszeit-Risiko für eine Brustkrebserkrankung von über 20% besteht. Auch wenn es keine Untersuchungen gibt, die eine Mortalitätsreduktion beweisen, wird die jährliche Zusatzdiagnostik für sinnvoll erachtet.
  - für Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom zum Screening der *ipsi-* und *kontralateralen* Brust auf okkulte Zusatzläsionen.
  - für Patientinnen mit einer Brust-Augmentation, da die Aussagekraft der Mammografie durch die Implantate gestört wird.
- zur Darstellung des Tumorausmaßes;
  - Bei invasiven Karzinomen und *DCIS*; aufgrund des Weichteilkontrasts ist die Magnetresonanztomografie anderen bildgebenden Verfahren bei der Untersuchung der Tumorausbreitung überlegen.
  - Präoperativ zur Bestimmung der Tumorausdehnung
  - Postoperativ zur Bestimmung von Residualtumoren
  - Bei neoadjuvanter Chemotherapie vor, während und nach der Behandlung zur Kontrolle des Therapieerfolges
- als zusätzliche Bildgebung bei suspekten klinischen oder radiologischen Befunden
  - bei Patientinnen mit Brustkrebsanamnese und unklaren Mammografie- und Sonografiebefunden.
  - bei Patientinnen mit Metastasen oder auffälligen Lymphknoten in der Axillarregion und einem Verdacht auf ein Karzinom in der Brust
  - zur weiteren Evaluierung von Patientinnen mit suspektem Mammografie- und/oder Sonografiebefund, bei denen eine Biopsie kontraindiziert ist
  - bei Patientinnen nach durchgeführter Lappenplastik, bei denen der Verdacht auf ein Rezidiv im Lappen besteht
  - MRT geführte Biopsie oder zur präoperativen Markierung von Läsionen, die nur im MRT sichtbar sind

## 1.4 Früherkennung und Prävention

Einer der entscheidenden Faktoren für die Prognose von an Brustkrebs erkrankten Frauen ist das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (1).

Demzufolge ist es wichtig, den Tumor so früh wie möglich, im Optimalfall bevor er klinisch auffällig wird, zu entdecken (1). Um dies bei möglichst vielen Betroffenen zu gewährleisten, hat man unter anderem auch in Österreich Screeningverfahren für Brustkrebs eingeführt.

Generell muss ein Screening Programm gewissen Kriterien entsprechen, um durchführbar zu sein. Besonders wichtig ist, dass durch die Screeninguntersuchung kein Schaden zugefügt wird; die zu untersuchenden Personen sind hinsichtlich der gesuchten Erkrankung bisher nicht manifest erkrankt. Die Erkrankung soll mit hoher Spezifität und Sensitivität vom Untersuchungsmedium erfasst werden können und eine frühere Diagnose soll zu einer signifikanten Besserung in Behandlung und Heilung dieser führen. Weiters soll die Untersuchung möglichst kostengünstig und rasch durchführbar sein.

Das Hauptziel des Mammografie Screenings ist, die Mortalitätsrate von Brustkrebs zu senken, wobei auch eine Abwägung der Kosten erfolgen muss: Die Strahlenbelastung der Mammografie stellt einen Risikofaktor dar, da diese Brustkrebs induzieren kann; ein weiteres Problem ist die Gefahr von sogenannten Überdiagnosen und das Schüren von Angst (39). Insgesamt kommen zahlreiche Studien zu dem Ergebnis, dass eine altersabhängige relative Reduktion der Brustkrebsmortalität mittels Mammografie Screening um 20 - 40 % möglich ist (40, 41).

Seit 01.01.2014 gibt es auch in Österreich, das EU-weit anerkannte, Brustkrebsfrüherkennungsprogramm (42). Im Rahmen dieses Programms werden Frauen ab einem Alter von 40 zu einer sogenannten Vorsorge-Mammografie eingeladen; es wird empfohlen diese alle ein bis zwei Jahre durchzuführen (1). Laut *Jeitler et al.* versterben in Österreich durch die Einführung strukturierter Screeningverfahren altersabhängig 0.1 bis 0.4 % der Frauen weniger an Brustkrebs; die Gesamtmortalität bleibt jedoch unbeeinflusst (42).

Auf der anderen Seite gibt es auch kritische Stimmen zum Mammografie Screening (43, 44). Laut eines Reports des *New England Journal of Medicine* waren in den Vereinigten Staaten von Amerika im Jahr 2011 30 – 31 % der mammografischen

Brustkrebsdiagnosen (ca. 78.000 Befunde) falsch positiv (44). Zudem sollten auch die individuellen Auswirkungen einer falsch positiven Karzinomdiagnose auf die Psyche der Betroffenen und ihr weiteres „Screening-Verhalten“ nicht außer Acht gelassen werden (45).

Die Magnetresonanztomografie spielt im generellen Screening keine Rolle, sondern nur bei Hochrisiko-Patientinnen (46, 47).

Zusammenfassend ist die Mammografie als Screening-Methode kritisch zu betrachten, da sie trotz gegebener Vorteile auch einige Nachteile mit sich zieht. Letztlich muss jede Frau für sich selbst entscheiden, ob sie sich einem Screeningverfahren unterziehen will oder nicht, wobei aus medizinischer Sicht zur Durchführung des *Screenings* zu raten ist. Die Aufgabe der behandelnden Ärzte und Ärztinnen ist es, der Patientin die nötige Information über Nutzen und Risiko bereitzustellen.

## Fragestellung

Die frühzeitige Erkennung des Mammakarzinoms ist wesentlicher Bestandteil einer guten Prognose dieser oft fatalen Erkrankung.

Mammografie, Sonografie und bildgestützte perkutane Biopsie bilden den Grundpfeiler in der Diagnose und im Ausschluss von Brustkrebs (48). Dennoch können diese Modalitäten im Einzelnen oder in Kombination zu unklaren Ergebnissen führen und ein eindeutiger Ausschluss oder Sicherung eines Karzinoms kann nicht gewährleistet werden (49).

Unklare Befunde in herkömmlichen Bildgebungsverfahren, wie Mammografie oder Sonografie, verlangen weiterführende Diagnostik. Diese nicht eindeutig definierbaren Läsionen werden laut *ACR* als *BI-RADS 0* eingestuft (20).

Eine eindeutige Definition dieser unklaren Läsionen gibt es bislang noch nicht (49). In der klinischen Praxis werden hierzu unter anderem Asymmetrien ohne damit verbundene Mikrokalzifikationen, Architekturstörungen oder Diskrepanzen zwischen Klinik und Bildgebung gezählt (49). In solchen Fällen ist eine weiterführende bildgebende Diagnostik wünschenswert.

Die MR-Mammografie ist eine hochsensitive Methode zur Detektion von Brustkrebs (23, 24). Dennoch gibt es aufgrund fehlender Evidenz keine einstimmige Meinung für den Einsatz der MR-Mammografie im Rahmen des Managements von unklaren Mammografie- und Sonografiebefunden (50).

Das Ziel dieser Studie ist die Evaluierung des diagnostischen Potentials und der Genauigkeit der 3 Tesla MR-Bildgebung bei der Abklärung von *BI-RADS 0* Mammografie- oder Sonografiebefunden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Alle Patientinnen wurden ordnungsgemäß aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Verwendung ihrer Daten und Teilnahme an diesem retrospektiven, monozentrischen Projekt, das von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt wurde.

#### 2.1.1 Auswahl- und Einschlusskriterien

Untersucht wurden 322 Patientinnen, die sich von März 2013 bis Dezember 2014 aufgrund eines *BI-RADS* 0 Befundes in der vorangegangenen konventionellen Mammografie oder Sonografie, einer MR-Mammografie am Diagnostikum Graz Süd West unterzogen. Die Patientinnen, die sich mit ihren unklaren Mammografie- und/oder Sonografiebefunden zu weiterführender Diagnostik vorstellten, sind von diversen ambulanten Einrichtungen überwiesen worden.

Darüber hinaus war für einen Einschluss in die Studie Voraussetzung, dass entweder eine finale Diagnosesicherung in Form einer histopathologischen Untersuchung oder ein radiologisches *Follow-Up* zumindest 12 Monate nach Untersuchung vorlag. Die Präparatgewinnung erfolgte entweder mittels bildgestützter Biopsie (Sonografie gestützte Feinnadelbiopsie oder Vakuum-Biopsie unter Mammografie- oder MR-Mammografie-Führung) oder offener Operation.

Ausgeschlossen wurden jene Patientinnen, für die entweder kein *Follow-Up* vorlag, der MR-Scan unvollständig war, die Patientin nicht erreicht werden konnte oder eine Studienteilnahme abgelehnt wurde.

#### 2.1.2 Charakteristika

Für jede der 302 Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden Geburtsdatum, Alter zum Zeitpunkt der MR-Mammografie, Datum von MR- sowie konventioneller Mammografie, Zuweisungsbefund sowie Grund der Zuweisung, Brustdichte (*ACR*), Charakteristika des MR-Befundes sowie Art und Ergebnis des *Follow-Ups* erhoben. Allen Patientinnen war gemein, dass sie zum

Einschlusszeitpunkt aufgrund eines *BI-RADS* 0-Befundes eine Empfehlung zu weiterführender Diagnostik hatten.

## 2.2 MR-Bildgebung und Befundung

Die MR-Mammografie wurde auf einem 3 Tesla Gerät (*Magnetom Skyra 3.0 Tesla, Siemens Medical Solutions®*, Erlangen, Deutschland) mit spezifischer 16-Kanal Mammografie-Spule durchgeführt.

Grundsätzlich wurden die Untersuchungen bei prämenopausalen Frauen in der ersten Zyklushälfte terminisiert, um das hormonell bedingte Kontrastmittelenhancement des Brustdrüsenkörpers in der Sekretionsphase zu vermeiden. Postmenopausale Patientinnen, die unter Hormonersatztherapie waren, wurden dazu angehalten, diese einen Monat vor der Untersuchung auszusetzen.

Das Untersuchungsprotokoll beinhaltete eine axiale T2w-TSE Sequenz (*Turbo Spin Echo DIXON fast*, TR 6500 ms, TE 81 ms, 35 Schichten mit 4 mm Schichtdicke, Flipwinkel 120°, Aufnahmezeit 2:10 Minuten, Basisauflösung 384, 1 x 1 x 4 mm Voxelgröße) und eine diffusionsgewichtete Sequenz (*RESOLVE*, TR 5500 ms, TE1 56 ms, TE2 88 ms, 28 Schichten bei einer Schichtdicke von 5 mm, Flipwinkel 180°, *SPAIR*; 2b-Werte 50, 800, Aufnahmezeit 3:36 Minuten, Basisauflösung 192, 1.9 x 1.9 x 5 mm Voxelgröße). Diffusionskoeffizientengrafiken (*Apparent Diffusion Coefficient – ADC*) wurden automatisch von der Scannersoftware berechnet.

Zusätzlich wurden T1-gewichtete Sequenzen (*FLASH 3D, SPAIR* Fettsättigung, TR 4.89 ms, TE 1.81 ms, Flipwinkel 10°, 112 Schichten mit einer Schichtdicke von 1.8 mm, räumliche Auflösung 0.9 x 0.9 x 1.8 mm, Basisauflösung 448, Aufnahmezeit 1:10 Minute pro Messung) aufgenommen. Diese wurden einmal nativ und zweimal nach intravenöser Injektion von 0.1 mmol/kg Gadoteridol (*Prohance®*, *BRACCO, Milano, Italy*) wiederholt. Zwischen der vorletzten und letzten wurde überlappend eine isotropische, hochauflösende T1w-Sequenz (*FLASH 3D, SPAIR* Fettsättigung, TR 7.33 ms, TE 3.73 ms, Flipwinkel 15°, 208 Schichten bei einer Schichtdicke von 0.9 mm, isotropische Voxelgröße 0.9 mm, Basisauflösung 448, Aufnahmezeit 2:26 Minuten) angefertigt.

Bildsubtraktionen wurden ebenfalls von der Scannersoftware berechnet. Die Gesamtdauer des Untersuchungsprotokolls betrug unter 15 Minuten.

Die Befundung wurde im Rahmen der klinischen Routine von zertifizierten FachärztInnen für Radiologie durchgeführt; ein *Follow-Up* oder histopathologischer Befund lag zu diesem Zeitpunkt nicht vor. Im Diagnostikum Graz Süd West ist die Doppelbefundung durch zwei Fachärzte zur Validitätsmaximierung Teil der klinischen Routine.

Die Bildbeurteilung nach Morphologie und Kontrastmittelverhalten erfolgte nach dem *BI-RADS*-Standard des *ACR*.

### 2.3 Datenanalyse

Zur Datenerhebung erfolgte die Auslesung der Institut-Datenbank und nach Analyse dieser, die Überführung in eine Excel Tabelle (*Microsoft, Redmond, WA*).

Zur Validitätsüberprüfung wurde eine *Receiver-Operating-Characteristic (ROC)* Analyse mit *BI-RADS* als Klassifizierungsvariable und der finalen Diagnose gemäß Referenzstandard (benigne vs. maligne) als Referenzwert durchgeführt.

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die *BI-RADS* Kategorien 1-3 (negativ/benigne) und 4-5 (positiv/maligne) in der gesamten Analyse zusammengefasst.

Im Referenzstandard erfolgte eine Zuordnung zur Kategorie ‚benigne‘ bei entweder negativer Histopathologie oder unauffälliger *Follow-Up* Untersuchung mindestens 12 Monate nach der MR-Untersuchung; bei pathologisch bestätigten invasiven Karzinomen oder *DCIS* erfolgte die Klassifizierung als ‚maligne‘. In beiden Fällen wurden sämtliche Histologiebefunde durch Fachärzte für Pathologie im klinischen Standard bewertet.

Die in den MR-Untersuchungen vergebenen positiven und negativen Befunde wurden mit dem Referenzstandard verglichen, um richtig positive (tp), richtig negative (tn), falsch positive (fp) und falsch negative (fn) Ergebnisse zu ermitteln.

In der Folge wurden Sensitivität ( $tp/(tp+fn)$ ), Spezifität ( $tn/(tn+fp)$ ), positiver (PPV) sowie negativer Vorhersagewert (NPV) ( $tp/(tp+fp)$ , resp.  $tn/(tn+fn)$ ) nach klinischer Erscheinung, Ergebnis der konventionellen Bildgebung und Brustdichte unterteilt, berechnet und mittels *McNemar* Test verglichen.

Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von  $\leq 0.05$  angenommen.

Darüber hinaus wurden arithmetische Mittelwerte sowie resultierende Standardabweichungen und Konfidenzintervalle verwendet, um aussagekräftige Beurteilungen treffen zu können.

## 3 Ergebnisse

Von den 322 untersuchten Patientinnen entsprachen 302 den Einschlusskriterien. Für 20 Patientinnen (6 %), davon 18 mit einem *MR-BI-RADS* 2 und zwei mit einem *MR-BI-RADS* 3, konnte kein *Follow-up* erhoben werden; aus diesem Grund wurden diese nicht in die Studie und somit die Analysen aufgenommen.

Das Alter der Versuchspopulation lag zwischen 20 und 79 Jahren mit einem mittleren Alter von  $50 \pm 12$  Jahren.

### 3.1 Korrelation konventionelle vs. MR-Mammografie

#### 3.1.1 Anzahl der Läsionen

In der konventionellen Bildgebung wurden 302 Läsionen gefunden; von diesen konnte bei 172 Befunden ein Äquivalent in der MR-Mammografie nachgewiesen werden, bei 130 Läsionen gab es kein Kontrastmittel aufnehmendes Korrelat im MRT.

In 16 Fällen wurde eine zusätzliche nur im MRT nachgewiesene Läsion ohne Korrelat in der konventionellen Bildgebung detektiert.

#### 3.1.2 *Mass* vs. *Non-Mass* in der MR-Mammografie

In der MR-Mammografie zeigten sich somit insgesamt 188 abgrenzbare Läsionen, von denen 144 (45.3 % aller Läsionen) als *Mass*-Läsionen mit einer mittleren Größe von  $15.3 \text{ mm} \pm 14.3 \text{ mm}$  (SD; Spanne 4 - 95 mm) und 44 (13.8 %) als *Non-Mass*-Läsionen mit einer mittleren Größe von  $29.2 \text{ mm} \pm 23.1 \text{ mm}$  (SD; Spanne 4 - 75 mm) imponierten.

### 3.2 *MR-BI-RADS*

Die *MR-BI-RADS* Verteilung war wie folgt:

*BI-RADS* 1/2: 184 Läsionen, wovon sich im Referenzstandard keine als maligne demarkierte,

*BI-RADS* 3: 61 Läsionen, wovon im Referenzstandard durch *Follow-Up* zwei ein Malignom zeigten,

*BI-RADS* 4: 39 Läsionen, wovon im Referenzstandard 20 Läsionen Malignität zugesprochen werden konnte, und

*BI-RADS* 5: 34 Läsionen, wovon im Referenzstandard 33 maligne waren.

Tab. 2 gibt einen Überblick über die gefundenen Fallzahlen sowie die Malignitätsverteilungen.

**Tab. 2:** Untersuchungsergebnisse nach *BI-RADS*.

<i>BI-RADS</i>	1 + 2	3	4	5	Gesamt
n	184	61	39	34	318
benigne Läsionen	184	59	19	1	263
maligne Läsionen	0	2	20	33	55
Soll-Malignitätsprävalenz [%]	0	< 2	2 - 95	> 95	k. A.
Ist-Malignitätsprävalenz [%]	0	3.28	51.28	97.06	17.30

**Anmerkung:** Die Soll-Malignitätsprävalenzen wurden dem *BI-RADS* Atlas des *ACR* entnommen (20).  
n = Anzahl, k. A. = keine Angabe

### 3.3 Malignitätsverteilung

Betrachtet man den Referenzwert, zeigten sich im Detail 55 final maligne Diagnosen (17.3 %; 44 *Mass*- und 11 *Non-Mass*-Läsionen) und 263 final benigne Diagnosen (82.7 %; 100 *Mass*-, 33 *Non-Mass*- sowie 130 Läsionen ohne Kontrastmittel aufnehmendes Korrelat im MRT).

Die Malignitätsprävalenz betrug somit 17.3 % (55 von 318 Läsionen). Im Vergleich war die Malignitätsrate von MR-*Mass*-Läsionen mit 30.6 % (44 von 144) höher als von *Non-Mass*-Läsionen (25.0 %; 11 von 44).

Bei 43 (78.2 %; 35 *Mass*- und acht *Non-Mass*-) der 55 malignen Läsionen wurde die histopathologische Diagnose eines *IDC* gestellt, wohingegen bei zwölf (21.8 %; neun *Mass*- und drei *Non-Mass*-) die histopathologische Diagnose eines *DCIS* gestellt wurde.

Keine der 130 Läsionen ohne Kontrastmittel aufnehmendes Korrelat in der MR-Mammografie war maligne.

Bei 20 (27.7 %) der in der MR-Mammografie als *BI-RADS* 4/5 diagnostizierten Läsionen handelte es sich nach histopathologischer Sicherung um benigne Läsionen.

Abbildungen 1 und 2 zeigen jeweils Beispiele eines negativen, bzw. positiven Befundes, die mit *BI-RADS* 0 überwiesen wurden.

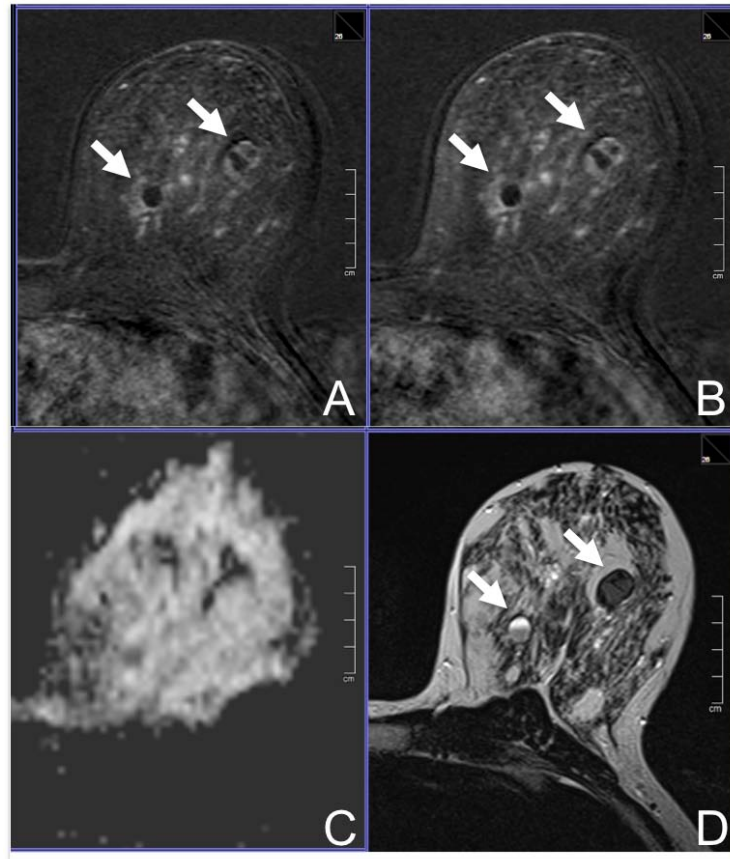


Abb. 1: Negativer Beispielbefund. Abbildung 1 zeigt ein Beispiel einer MR-Mammografie einer 42-jährigen Frau, die mit einem *BI-RADS* 0 Befund aufgrund einer hohen Brustdichte (*ACR* 4) und zahlreichen zystischen Läsionen, von denen einige eine inhomogene Echogenität und eine dorsale Schallverstärkung aufwiesen, zur MR-Mammografie überwiesen wurde. In der Magnetresonanz zeigten sich diese Läsionen als proteinreiche Zysten (Pfeile).

A: frühe kontrastmittelaufnehmende T1 gewichtete Subtraktion, B: späte kontrastmittelaufnehmende T1 gewichtete Subtraktion, C: ADC Übersichtsverteilung, D: T2 gewichtetes TSE Bild.

Mit freundlicher Genehmigung des Autors (Spick, C).

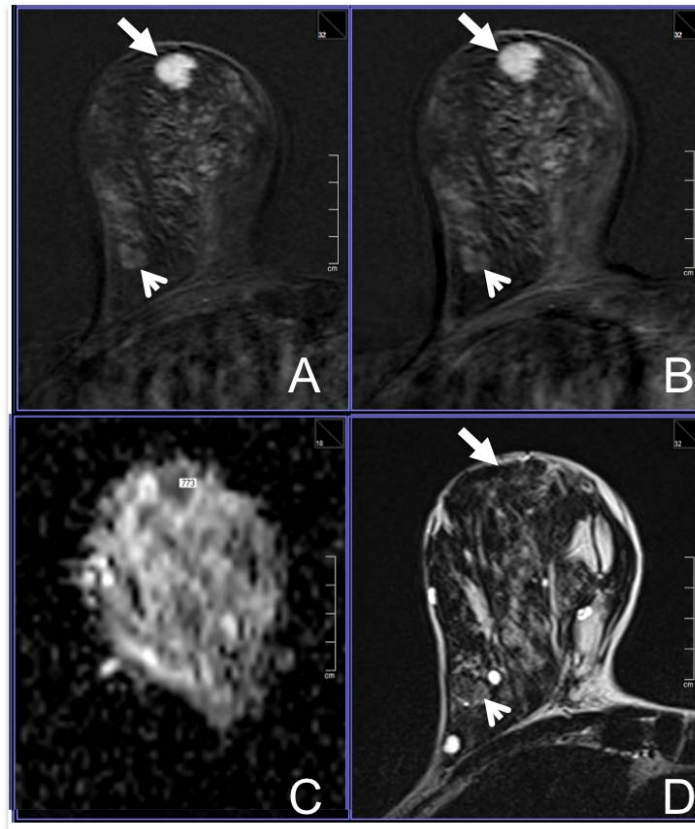


Abb. 2: Positiver Beispielbefund. Bild 2 zeigt ein Beispiel einer MR-Mammografie einer 47-jährigen Frau, die mit einem *BI-RADS* 0 Befund aufgrund von zahlreichen neu diagnostizierten Läsionen; atypischen Fibroadenomen, zur Magnetresonanztomografie überwiesen wurde. Sie hat eine positive Familienanamnese für Brustkrebs.

In der MR-Mammografie konnte eine suspekte *Mass*-Läsion mit irregulärer Begrenzung, *Wash-out* und leichter, irregulärer, T2-Hyperintensität (langer Pfeil) festgestellt werden. In der histopathologischen Untersuchung stellte sich diese als *IDC* Grad 3 heraus.

Die zweite Läsion zeigt Eigenschaften einer benignen Läsion, die typisch für Fibroadenome sind (kurzer Pfeil): scharfe Begrenzung, persistierende Signalverstärkung.

A: frühe kontrastmittelaufnehmende T1 gewichtete Subtraktion, B: späte kontrastmittelaufnehmende T1 gewichtete Subtraktion, C: ADC Übersichtsverteilung, D: T2 gewichtetes TSE Bild.

Mit freundlicher Genehmigung des Autors (Spick, C).

### 3.4 Diagnostische Wertigkeit

#### 3.4.1 Allgemein

Unter der Prämisse einer Betrachtung von *BI-RADS* 4 und 5 als maligne und *BI-RADS* 1, 2 und 3 als benigne Variable, konnten folgende Werte für Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV berechnet werden (siehe *Tab. 3*):

Sensitivität: 96.4 % (95 %, KI: 87.5 - 99.6 %),

Spezifität: 92.4 % (95 %, KI: 88.5 - 95.3 %),

PPV: 72.6 % (95 %, KI: 60.9 - 82.4 %) und

NPV: 99.2 % (95 %, KI: 97.1 - 99.0 %).

Absolut zeigten sich 53 Richtig Positive, 243 Richtig Negative, 20 Falsch Positive und 2 Falsch Negative Befunde.

In der *ROC*-Analyse ergab sich eine *area under the curve*, und damit eine Validität von 0.977 (95 %, KI: 0.963-0.992).

### 3.4.2 Subgruppenanalyse

Innerhalb der Subgruppenanalysen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den diagnostischen Parametern, wenn diese in verschiedene Indikationen nach konventioneller Bildgebung, klinischer Erscheinung und Brustdichte (*ACR A-D*) unterteilt, betrachtet wurden ( $p > 0.05$ ).

**Tab. 3:** Zusammenfassung der Studienergebnisse.

tp	tn	fp	fn	Krebsprävalenz	Sens.	Spez.	PPV	NPV
53	243	20	2	17.3 %	96.4 %	92.4 %	72.6 %	99.2 %

**Anmerkung:** *BI-RADS* Klassifikationen wurde in positive (4/5) und negative (1/2/3) Werte dichotomisiert, um richtig positive (tp), richtig negative (tn), falsch positive (fp) und falsch negative (fn) Ergebnisse zu zählen. Sens. = Sensitivität, Spez. = Spezifität, PPV = Positiver Vorhersagewert, NPV = Negativer Vorhersagewert.

### 3.5 MRT-Läsionen ohne konventionelles Korrelat

16 Läsionen konnten nur im MRT gesehen werden; hierbei waren fünf *BI-RADS* 5, drei *BI-RADS* 4 und acht *BI-RADS* 3 Läsionen ersichtlich. Die *BI-RADS* 5 Läsionen erwiesen sich nach histopathologischer Sicherung alle als *IDC*. Eine der *BI-RADS* 3 Läsionen demarkierte sich als falsch negativ. Somit fanden sich sechs maligne und zehn benigne Läsionen.

Folglich wurden 10.9 % (6/55) aller Karzinome ausschließlich in der MR-Mammografie gesehen.

Sie zeigten sich als multifokale oder multizentrische Läsionen, die kein Korrelat in der konventionellen Bildgebung aufwiesen. Alle Läsionen waren kleiner als 10 mm.

## 4 Diskussion

Im vorliegenden Dokument wurde die Rolle der MR-Mammografie bei *BI-RADS* 0 und damit ‚unklaren‘ Mammografie- oder Sonografie-Befunden ermittelt. Mittels retrospektiver Analyse wurden 302 Patientinnen in einem Zeitraum von 22 Monaten (März 2013 bis Dezember 2014) untersucht. Hierbei wurde der *BI-RADS* Befund der MR-Mammografie in eine benigne (negativ; *BI-RADS* 1-3) und eine maligne Variable (positiv, *BI-RADS* 4-5) unterteilt und einem Referenzwert in Form eines histopathologischen Befundes oder eines klinisch-radiologischen *Follow-Ups* 12 Monate nach MR-Mammografie gegenübergestellt.

Die Arbeit stellt eine Fortführung mit ergänzender Aussagekraft zu *Spick et al.* (2015) dar (50).

### 4.1 Detektierte Läsionen

In einem ersten Schritt wurde für die zum *BI-RADS* 0 führende Läsion ein Korrelat in der Magnetresonanztomografie gesucht. Hierfür wurde die Lokalisation des zur Zuweisung führenden Befundes im MR-Befund ermittelt und nach Auffälligkeiten abgesucht: Es ist festzuhalten, dass in lediglich 172 von 302 Befunden ein kontrastmittelaufnehmendes Korrelat festgestellt werden konnte; das entspricht einem Anteil von 57.0 % der Fälle, in denen eine unklare Diagnose (*BI-RADS* 0) vorlag. Man könnte davon ausgehen, dass generell ein eher großzügiges Verhalten der Zuweiser besteht, einen „unklaren Befund“ und in der Folge eine Überweisung mit der Bitte um ergänzende Diagnostik auszustellen. Die hohe Bereitschaft der Ärztinnen und Ärzte hierzu könnte darauf zurückzuführen sein, dass ein übersehener Befund eine gravierendere Rolle spielt, als ein falsch positiver Befund, da das Hauptziel des Screenings ist, positive (maligne) Befunde herauszufiltern. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass in der heutigen Zeit mit der MR-Mammografie ein nicht-invasives und damit risikoarmes Medium zur weiterführenden Diagnostik und möglicherweise zum Ausschluss einer malignen Diagnose (siehe 4.5 *Abschließende Beurteilung und Ausblick*) zur Verfügung steht. In einer ähnlichen erst kürzlich veröffentlichten Studie von *Giess et al.* konnten bei 294 unklaren Mammografie- oder Sonografiebefunden 133 (45.2 %)

kontrastmittelaufnehmende Korrelate im MRT gefunden werden (46). Dies entspricht einer etwas geringeren Quote als in unserer Studie (57.0 %).

#### 4.1.1 Zufallsbefunde

Zusätzlich zu den 172 Korrelatbefunden konnten bei den 302 untersuchten Patientinnen 16 Befunde gefunden werden, die im Zuweisungsbefund nicht beschrieben waren.

Letztlich wurden in unserer Studie somit 188 Befunde abschließend bewertet, wovon der Großteil (144; 76.6 %) in Form einer *Mass*-Läsion und 44 in Form einer *Non-Mass*-Läsion auftraten; zur Malignitätsverteilung siehe 4.2 *MR-BI-RADS und Malignitätsprävalenz*.

Die 16 Zufallsbefunde sprechen für eine deutlich höhere Sensitivität der MR-Mammografie gegenüber der radiografischen Mammografie im Hinblick auf eine Detektion von auffälligen Läsionen. Vor dem Hintergrund, dass keine dieser Läsionen ein *BI-RADS* unter 3 aufwies, welches bereits eine engmaschigere Kontrolle nach sich ziehen sollte, ist eine Detektion derselben von entscheidender Relevanz.

Bei sechs der 16 Zufallsbefunde ergab sich nach histopathologischer Untersuchung ein Malignom; das entspricht 37.5 % der Zufallsbefunde und 10.9 % aller gefundenen Malignome. *Moy et al.* konnten in ihren Untersuchungen 18 Läsionen bei 115 Patientinnen, die nur im MRT sichtbar waren finden; keine von diesen stellte sich jedoch als maligne heraus (51). *Yau et al.* berichten über lediglich 1 von 16 Malignomen, das ausschließlich in der MR-Mammografie zu sehen war (52). In den zuvor genannten Studien wurden 1.5 Tesla Geräte verwendet, die im Vergleich zu den 3.0 Tesla Geräten ein vermindertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis und eine geringere räumliche Auflösung haben, was ein Grund für die niedrigere Detektionsrate sein könnte. Somit könnte die niedrigere Rate von auffälligen inzidentellen Befunden und der höheren Prävalenz der Malignität in unserer Kohorte auf die ausschließliche Verwendung von 3 Tesla multiparametrischer MR-Bildgebung zurückzuführen sein.

In der Studie von *Giess et al.* wurden bei 294 untersuchten Patientinnen 44 Läsionen gefunden, die kein Korrelat in Mammografie oder Sonografie zeigten (46). Einundzwanzig der Zufallsbefunde wurden aufgrund der MRT Empfehlung biopsiert und histologisch untersucht; es konnten 7 Malignome (33.3 %) gefunden werden.

diagnostiziert werden (46). Damit stehen diese Ergebnisse im Einklang mit unseren Ergebnissen (6/16, 37.5 %). Auch in der zuvor genannten Studie wurde ein Teil der Patientinnen mit 3 Tesla Geräten untersucht, was die von uns gefundene hohe Detektionsrate an mammografisch oder sonografisch nicht sichtbaren Malignomen durch die neuere Technik bestätigt.

Eine in unserer Studie gefundene Läsion war zunächst falsch negativ als *BI-RADS* 3 eingestuft worden, wurde jedoch bereits nach 6-monatigem *Follow-Up* aufgrund von Befundänderungen im MRT mit einem höheren *BI-RADS* Score befundet. Hier ist ein durch die MR-Mammografie entdeckter Befund aufgrund des Studiendesigns als ‚falsch negativ‘ zu werten (siehe 4.2 *MR-BI-RADS und Malignitätsprävalenz*).

Erwähnenswert ist, dass sämtliche Zufallsbefunde in ihrer Ausdehnung geringer als 10 mm waren, welches die ausgezeichnete Sensitivität der MR-Mammografie unterstreicht; es kann also davon ausgegangen werden, dass kleine Läsionen, die in der konventionellen Bildgebung und klinisch nicht erkennbar waren, durch eine MR-Mammografie bereits detektiert werden können. Eine entsprechende Therapie kann im Malignomfall somit noch früher etabliert werden.

#### 4.2 **MR-BI-RADS und Malignitätsprävalenz**

Von den 318 untersuchten Läsionen wurden 184 mit einem *BI-RADS* 1 und 2 versehen, was einem Prozentsatz von 57.9 % entspricht; von diesen erwies sich im späteren *Follow-up* keine als maligne. 61 Läsionen (19.2 %) wurden als *BI-RADS* 3 klassifiziert. Im Referenzstandard konnten zwei von diesen als Malignom demarkiert werden und ergaben somit ein falsch-negatives Ergebnis.

Somit ergeben sich in den als *negativ* bewerteten *BI-RADS* Kategorien 243 richtig negative und lediglich 2 falsch negative Befunde, was bei 318 Läsionen 0.6 % entspricht. Absolut betrachtet finden sich somit mehr falsch negative Ergebnisse als in vergleichbaren Studien, in welchen fast ausnahmslos keine falsch negativen Ergebnisse auftraten (50, 52-54). Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass einerseits die Fallzahl bei unserer Studie deutlich höher als in den erwähnten Studien war und andererseits, dass ein *BI-RADS* 3 Befund kurzzeitigere Kontrolluntersuchungen nach sich zieht (20). Dadurch konnten beide falsch-negativen Befunde in der darauffolgenden MRT-Kontrolle nach etwa 6 Monaten aufgrund von entsprechenden Veränderungen mit einem höheren *BI-RADS* versehen werden und mittels histopathologischer Sicherung als Malignom

diagnostiziert werden. Die MR-Mammografie hat sich in diesen beiden Fällen also selbst ausge bessert und zur richtigen Diagnose geführt, wobei diese Korrektur aufgrund des Studiendesigns, welches als Referenzwert ein *Follow-Up* nach mindestens 12 Monaten vorsieht, nicht berücksichtigt werden kann.

39 der 318 Läsionen (12.3 %) wurden mit einem *BI-RADS* 4 versehen, wovon mittels Biopsie 20 Malignome diagnostiziert werden konnten. 34 Läsionen (10.7 %) wurden als *BI-RADS* 5 klassifiziert, wovon im Referenzstandard 33 maligne waren.

Insgesamt fanden sich folglich 73 positive Befunde, wovon im Referenzstandard 53 bestätigt werden konnten (72.6 %).

Auf die Gesamtzahl bezogen wurde eine Positivprävalenz von 23.0 % berechnet; die Krebsprävalenz innerhalb der Studienpopulation lag mit 55 malignen Befunden letztlich bei 17.3 %, somit ergibt sich, dass etwas mehr als jede sechste Frau mit einem *BI-RADS* 0 Befund an einem Malignom leidet.

Mit einer Krebsprävalenz von 13.5 % erzielten *Spick et al.* ein relativ ähnliches Ergebnis bei *BI-RADS* 0 Patientinnen (50). Ebenso wie in unserer Studie zeigt sich auch bei ihnen eine höhere Malignitätsrate in *Mass-* (30.5 %, resp. 22.6 %) als in *Non-Mass-*Läsionen (25.0 %, resp. 5.2 %).

Zu einem ähnlichen Ergebnis sind auch *Giess et al.* in ihrer Studie gekommen; hier wurde eine Malignitätsprävalenz von 13.6 % errechnet (46).

Verglichen mit den Vorgaben des *ACR* für die Malignitätswahrscheinlichkeit der einzelnen Kategorien zeigt sich, dass die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit Ausnahme der Kategorie *BI-RADS* 3, mit denen der Vorgaben übereinstimmen (siehe *Tab. 2*; (20)). Der Grund für diese Abweichung sind die oben erwähnten zwei falsch-negativen Befunde, verursacht durch das Studiendesign.

### 4.3 Diagnostische Wertigkeit

Bei der vorliegenden Studie konnte eine Sensitivität von 96.4 % ermittelt werden. Diese scheint auf den ersten Blick geringer auszufallen, als in 14 in einer Meta-Analyse untersuchten Studien zur MR-Mammografie: hier wurde eine mittlere Sensitivität von 99 % festgestellt (49). Wie jedoch bereits unter 4.2 diskutiert, liegt der Ursprung dieser vermeintlich geringen Sensitivität in einem Detail des Studiendesigns: Die falsch negativen Befunde wurden sechs Monate nach der

Untersuchung durch engmaschiges *Follow-Up* durch das MRT selbst ‚entlarvt‘ und schließlich durch Biopsie bestätigt. Betrachtet man somit die tatsächliche ‚Fähigkeit‘ des MRT, ein Malignom zu entdecken, so kann von einer Sensitivität von 100 % ausgegangen werden.

Nichts desto trotz bleibt das tatsächliche Studienergebnis mit der Sensitivität von 96.4 % ein ausgezeichnetes Ergebnis, welches auch im Konfidenzintervall der Meta-Analyse (93 – 100 %) liegt (49). Der negative prädiktive Wert der Untersuchung liegt mit 99.2 % ebenfalls im Konfidenzintervall der Meta-Analyse (99 – 100 % (49)).

Damit konnte gezeigt werden, dass eine MR-Untersuchung bei unklaren Befunden (*BI-RADS* 0) in der konventionellen Bildgebung eine Malignität verlässlich ausschließen kann. Dies unterstützt die Ergebnisse von Spick *et al.* (50), die bei ihrer Studie ebenso eine Sensitivität von 100% feststellen konnten, wobei hier nur 111 Patientinnen eingeschlossen wurden. Es wird ebenfalls betont, dass durch hohe Sensitivität und negativen Vorhersagewert besseres Patientenmanagement bei Angstvermeidung und Reduzierung des Risikos übersehener Malignomdiagnosen gewährleistet werden kann (50).

Somit stellen die Ergebnisse der vorliegenden Studie erweiterte empirische Daten dar.

Ferner konnte in einer Untersuchung von Yau *et al.*, die in ihrer Studie in 204 Läsionen (15 Maligne; 7.4 %) ebenso die Rolle des MRT als problemlösendes Instrument bei sowohl unklaren als auch suspekten Befunden in der konventionellen Bildgebung untersuchten, lediglich eine Sensitivität von 93 % festgestellt werden; auch hier wurde jedoch konkludiert, dass die MR-Mammografie ein sehr starkes diagnostisches Medium ist, dessen Einsatzgebiet man dennoch differenziert betrachten sollte (52).

Eine ähnliche Studie von Bazzocchi *et al.*, die allerdings nur suspekte Mikrokalzifikationen in der herkömmlichen Mammografie (*BI-RADS* 4 und 5) in ihre Untersuchungen eingeschlossen hat, erreichte eine Sensitivität von 87 % (55). Wurden die Subgruppen Mikrokalzifikationen alleine und Mikrokalzifikationen in Kombination mit *Mass*-Läsion isoliert betrachtet, so erreichte man hier eine Sensitivität von 80 %, resp. 97 %. Hierbei ist anzumerken, dass Mikrokalzifikationen die gleiche Malignitätswahrscheinlichkeit wie *BI-RADS* 4 Läsionen haben, folglich auch so klassifiziert werden sollten und sehr gut mittels

konventioneller Mammografie/mammografiegestützter Biopsie zu erfassen sind. Aus diesem Grund ist dieser bei Mikrokalk der Vorzug zu geben (56). Diese Studie unterstreicht wiederum die Aussage, dass die Domäne der MR-Mammografie im weiteren Management von unklaren Befunden in der herkömmlichen Bildgebung liegt und keinen Ersatz zur Biopsie in der weiterführenden Diagnostik von suspekten Läsionen in Mammografie oder Sonografie darstellen sollte. Zumal gezeigt werden konnte, dass Untersuchungen, die sich auf Mikrokalzifizierungen spezialisierten, geringere Sensitivitäten erreichen konnten (57).

243 der insgesamt 318 Läsionen wurden in der MRT-Untersuchung als *BI-RADS* 1, 2 oder 3 klassifiziert und damit als richtig positiv, resp. benigne erkannt. Betrachtet man die 39 *BI-RADS* 4 Läsionen, konnten im Zuge der histopathologischen Sicherung hiervon 20 als Malignome diagnostiziert werden. Das bedeutet, dass die MR-Mammografie in 19 Fällen ein falsch positives Ergebnis lieferte. Im Referenzstandard konnte 33 der 34 *BI-RADS* 5 Läsionen Malignität zugesprochen werden; für eine dieser Läsionen lieferte die MR-Mammografie demnach ein falsch positives Ergebnis. In der Summe ergaben sich folglich 20 falsch positive Ergebnisse.

Somit konnte eine Spezifität von 92.4 % und ein moderater PPV von 72.6 % errechnet werden. Etwas mehr als jede vierte Frau, die ein positives Ergebnis (*BI-RADS* 4 oder 5) erhält, ist somit eigentlich gesund.

Der häufig diskutierte Nachteil der MR-Mammografie ist ihre oftmals geringere Spezifität und der geringere positive Vorhersagewert im Vergleich zu ihrer herausragenden Sensitivität (49). Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen diese Aussage.

Verglichen mit *Moy et al.* zeigte sich eine nahezu identische Spezifität von ebenfalls 92 %, wobei hier 115 unklare mammografische Läsionen evaluiert werden konnten. Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurden lediglich unklare Mammografiebefunde eingeschlossen; darüber hinaus wies sie mit 115 Läsionen eine wesentlich geringere Fallzahl auf (51). Im Vergleich zu *Spick et al.*, in deren Studie eine Spezifität von 88.5 % und ein positiver Vorhersagewert von 57.7 % erzielt werden konnten, konnten wir mit unseren Ergebnissen bessere Werte für Spezifität und PPV bei höherer Fallzahl erreichen (50). Hauptunterschied hierzu war die durchgängige Verwendung eines 3 Tesla Gerätes, anstatt eines 1.5 Tesla Gerätes, welches bei *Spick et al.* teilweise eingesetzt wurde.

*Benndorf et al.* konnten in ihrer Studie für 57 *BI-RADS* 0 Patientinnen eine Spezifität von 98.1 % erzielen, bei *BI-RADS* 1, 2, 4 und 5 jedoch deutlich höherer Fallzahl ( $n = 251$ ) sank diese wiederum (58). Bei der Vielzahl der vorhandenen Studien fand sich allerdings ein insgesamt niedrigerer Spezifitätswert.

Wie in der zuvor genannten Studie fand sich auch bei uns kein signifikanter Unterschied bei der Subgruppenanalyse (58), wobei eine Analyse nach Überweisungsgrund vorgenommen wurde. Dies unterstützt einen generellen Einsatz der MR-Mammografie bei *BI-RADS* 0 Befunden, da hierdurch die Validität der Ergebnisse über die Subgruppen hinweg bestätigt wird.

Mit der vorliegenden Studie konnten wir letztlich die empirische Datenlage erweitern und erneut die Wichtigkeit der Rolle der MR-Mammografie als unterstützendes Medium mit ausgezeichneter Sensitivität und akzeptabler Spezifität bei *BI-RADS* 0 Befunden in der konventionellen Bildgebung aufzeigen.

#### 4.4 Schwächen der Studie

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bleibt zu berücksichtigen, dass diese nicht uneingeschränkt auf die klinische Praxis zu übertragen sind, da auch unsere Studie Begrenzungen aufweist.

Aufgrund der Dichotomisierung wurden *BI-RADS* 4 und 5 Befunde als positiv, resp. maligne gewertet. Laut *BI-RADS* Atlas des *ACR* gilt eine Läsion, die mit *BI-RADS* 4 klassifiziert wird, als suspekt und hat eine 5-95 %-ige Wahrscheinlichkeit maligne zu sein (20). Demnach handelt es sich nicht um eine Krebsdiagnose, sondern nur um die Wahrscheinlichkeit bösartig zu sein. Da dies durch das Studiendesign vernachlässigt wird, kommt es hierdurch zur vergleichsweise hohen Anzahl an falsch positiven Befunden, und damit zu einer gewissen Ungenauigkeit der Spezifität. *Baltzer et al.* untersuchten in ihrer Studie die Gründe für falsch-positive MR-Befunde und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass die *BI-RADS* Klassifikation nicht ausreichend ist, um gut- und bösartige *Non-Mass* Läsionen voneinander zu unterscheiden (59). Um hier die Aussagekraft oder die Spezifität zu erhöhen, müsste eine weitere Aufteilung der *BI-RADS* 4 Kategorie erfolgen. Eine Verbesserung der Spezifität durch Verschiebung des Positiv-Rasters würde auf Kosten der Sensitivität gehen, da in einem solchen Fall der Anteil der positiven *BI-RADS* 4 Befunde als falsch negativ gewertet werden würde.

Da die vorliegende Studie jedoch primär die Wertigkeit der Magnetresonanztomografie bei unklaren konventionellen Befunden untersucht, kann mit den erreichten Werte für Sensitivität und Spezifität eine äußerst befriedigende Aussage hierüber getroffen werden: Es konnte erneut nachgewiesen werden, dass sich ein Malignom hiermit verlässlich ausschließen lässt. Die anfänglich als *BI-RADS* 3 klassifizierten Läsionen konnten aufgrund des Studiendesigns, trotz der späteren Höherstufung aufgrund von Befundänderungen im MRT, nicht als positiv gewertet werden. Dies führte zu einer Minderung der Sensitivität, obwohl sich die MR-Mammografie selbst ausgebessert hat und die beiden Läsionen schließlich als Malignom erkannt hat.

Durch eine Ausweitung künftiger Untersuchungen auf mehrere Zentren, könnte eine weitere Steigerung der Validität erreicht werden, da bei dieser monozentrischen Studie die Anzahl der Untersucher verhältnismäßig gering ausfällt; eine Suggestion der Ergebnisse kann jedoch durch die retrospektive Datenakquise ausgeschlossen werden.

Die Patientenzahl, die in die Studie miteinbezogen werden konnte, ist im Vergleich zu anderen ähnlichen Studien deutlich höher und zeugt damit von höherer Aussagekraft und verlässlicher Erweiterung der Datenlage (50-52).

Die relativ hohe Zuweisungszahl mit *BI-RADS* 0 Befunden, lässt sich unter anderem darauf zurückführen, dass in Österreich die Kosten für eine MR-Mammografie als zusätzliches Bildgebungsverfahren bei unklaren Befunden von Versicherungen rückerstattet werden, wodurch die Bereitschaft zu einer weiterführenden, ‚kostenintensiven‘ Untersuchung deutlich höher ist. Auch fand sich in unserer Studie eine vergleichsweise hohe Malignitätsprävalenz, wofür vermutlich der ‚unklare‘ und damit problematische Fall als Überweisungs- und Einschlussgrund mitverantwortlich zeichnet. Diese ungenaue Abbildung der tatsächlichen Population sollte jedoch nicht als Schwäche betrachtet werden, da sie eine relativ verlässliche Spiegelung des klinischen Patientenguts darstellt.

Abschließend bleibt zu beachten, dass das gewählte *Follow-Up* Intervall mit 12 Monaten geringer als der klinische Standard von 24 Monaten gewählt wurde; hierbei zeigt sich jedoch eine Kongruenz zu anderen vergleichbaren Studien (50, 52, 58).

#### 4.5 Abschließende Beurteilung und Ausblick

In der vorliegenden Studie wurde die Wertigkeit der multiparametrischen 3 Tesla MR-Bildgebung in der Abklärung von *BI-RADS* 0 Befunden in der herkömmlichen Mammo- oder Sonografie untersucht. Hierbei konnte ein negativer Vorhersagewert von 99.2 % und eine Sensitivität von 96.4 % erreicht werden.

Die MR-Mammografie ist somit ein verlässliches Medium, wenn es um den Ausschluss von Malignomen geht.

Bezogen auf die Spezifität konnten wir mit 92.4 % und einem positiven Vorhersagewert von 72.6 % bei größerer Fallzahl und neuerer Technik eine Verbesserung gegenüber der Voruntersuchung von *Spick et al.* erzielen (50).

Darüber hinaus konnten 16 Läsionen nachgewiesen werden, die ausschließlich in der MR-Mammografie gesehen wurden und kein Korrelat in Sonografie und/oder Mammografie zeigten. Hierbei konnten sechs Malignome diagnostiziert werden, welche allesamt einen Durchmesser von unter 10 mm aufwiesen, und damit verhältnismäßig klein waren; dies entspricht 10.9 % (6/55) aller gefundenen Karzinome. Hierdurch wird die Rolle der MR-Mammografie insbesondere bei Patientinnen mit höherem Brustkrebsrisiko zusätzlich unterstrichen. In künftigen Studien sollte genauer untersucht werden, in welchen Patientinnen diese zufällig gefundenen Läsionen auftreten, um weitere Zielgruppen für ein ‚erweitertes Mammografiescreening‘ zu identifizieren.

Aufgrund des im Vergleich zu Voruntersuchungen unverändert moderaten PPV und der relativ hohen Kosten, ist sie als generelles Screeningverfahren nicht geeignet. Bei bestimmten Zielgruppen, beispielsweise dem Screening von Hochrisiko-Patientinnen oder bei *BI-RADS* 0 Befunden, stellt sie jedoch ein geeignetes Untersuchungsmedium dar, um präzisere Aussagen treffen zu können.

Unsere Ergebnisse stellen eine verlässliche und wichtige Erweiterung der Datenlage dar und bestätigen die bisher postulierten Theorien zum Einsatz der MRT als zusätzliches bildgebendes Verfahren, wenn die herkömmlichen radiologischen Diagnostikverfahren keine ausreichenden Informationen liefern können. Künftige Studien sollten auf eine weitere Verbesserung der Spezifität, beispielsweise unter Anpassung des Studiendesigns im Sinne einer weiteren Differenzierung zwischen benignen und malignen Befunden, abzielen.

Zusammenfassend konnte durch die vorliegende Studie die Rolle der MR-Mammografie als probates Instrument im Management und der weiterführenden Diagnostik bei unklaren (*BI-RADS* 0) Befunden in der herkömmlichen Mammografie oder Sonografie bekräftigt werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Warner E. Clinical practice. Breast-cancer screening. *N Engl J Med.* 2011;365(11):1025-32.
2. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* 2013;132(5):1133-45.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
4. Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(3):186-94.
5. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res.* 2006;8(4):R43.
6. Lacey JV, Jr., Kreimer AR, Buys SS, Marcus PM, Chang SC, Leitzmann MF, et al. Breast cancer epidemiology according to recognized breast cancer risk factors in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Cohort. *BMC Cancer.* 2009;9:84.
7. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2014.* Lyon, France: WHO Press, World Health Organization; 2014.
8. Baxter N, Canadian Task Force on Preventive Health C. Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ.* 2001;164(13):1837-46.

9. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2353-8.
10. Mills S. Performing a clinical breast exam. *Nursing*. 2013;43(9):68.
11. Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M, et al. Clinical breast examination: practical recommendations for optimizing performance and reporting. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(6):327-44.
12. Fowler PA, Casey CE, Cameron GG, Foster MA, Knight CH. Cyclic changes in composition and volume of the breast during the menstrual cycle, measured by magnetic resonance imaging. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(7):595-602.
13. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008;18(7):1307-18.
14. Andreea G, Pegza R, Lascu L, Bondari S, Stoica Z, Bondari A. The Role of Imaging Techniques in Diagnosis of Breast Cancer. *Current Health Sciences Journal*. 2011;37(2).
15. Kreienberg R, Albert US, Follmann M, Kopp IB, Kuhn T, Wockel A. Interdisciplinary GoR level III Guidelines for the Diagnosis, Therapy and Follow-up Care of Breast Cancer: Short version - AWMF Registry No.: 032-045OL AWMF-Register-Nummer: 032-045OL - Kurzversion 3.0, Juli 2012. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013;73(6):556-83.
16. Harnett A, Smallwood J, Titshall V, Champion A, Guideline Development G. Diagnosis and treatment of early breast cancer, including locally advanced disease--summary of NICE guidance. *BMJ*. 2009;338:b438.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. London; 2009.

18. Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE, Moss LJ, Isaacs PK, Karellas A, et al. Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(3):671-7.
19. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer.* 2009;9:335.
20. D'Orsi C, Sickles E, Mendelson E, Morris E, al. e. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System.* Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
21. Bassett LW, Kimme-Smith C. Breast sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;156(3):449-55.
22. Albert US, Altland H, Duda V, Engel J, Geraedts M, Heywang-Kobrunner S, et al. [Summary of the updated stage 3 guideline for early detection of breast cancer in Germany 2008]. *Rofo.* 2008;180(5):455-65.
23. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3248-58.
24. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med.* 2008;148(9):671-9.
25. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA.* 2005;293(10):1245-56.
26. Baudendistel KT, Heverhagen JT, Knopp MV. [Clinical MR at 3 Tesla: current status]. *Radiologe.* 2004;44(1):11-8.

27. Pinker K, Marino MA, Dr Meyer-Baese A, Helbich TH. [Multiparametric and molecular imaging of breast tumors with MRI and PET/MRI]. *Radiologe*. 2016;56(7):612-21.
28. Butler RS, Chen C, Vashi R, Hooley RJ, Philpotts LE. 3.0 Tesla vs 1.5 Tesla breast magnetic resonance imaging in newly diagnosed breast cancer patients. *World J Radiol*. 2013;5(8):285-94.
29. Kuhl CK, Jost P, Morakkabati N, Zivanovic O, Schild HH, Gieseke J. Contrast-enhanced MR imaging of the breast at 3.0 and 1.5 T in the same patients: initial experience. *Radiology*. 2006;239(3):666-76.
30. Pinker K, Bogner W, Baltzer P, Trattnig S, Gruber S, Abeyakoon O, et al. Clinical application of bilateral high temporal and spatial resolution dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast at 7 T. *Eur Radiol*. 2014;24(4):913-20.
31. Erguvan-Dogan B, Whitman GJ, Kushwaha AC, Phelps MJ, Dempsey PJ. BI-RADS-MRI: a primer. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(2):W152-60.
32. Rahbar H, Partridge SC. Multiparametric MR Imaging of Breast Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2016;24(1):223-38.
33. Wang LC, DeMartini WB, Partridge SC, Peacock S, Lehman CD. MRI-detected suspicious breast lesions: predictive values of kinetic features measured by computer-aided evaluation. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(3):826-31.
34. Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, Kopans DB, Garrido L. Physiologic changes in breast magnetic resonance imaging during the menstrual cycle: perfusion imaging, signal enhancement, and influence of the T1 relaxation time of breast tissue. *Breast J*. 2005;11(4):236-41.

35. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16(2):172-8.
36. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*. 1971;171(3976):1151-3.
37. Vandermeer FQ, Bluemke DA. Breast MRI: state of the art. *Cancer Invest*. 2007;25(6):384-92.
38. American College of Radiology A. ACR practice parameter for the performance of contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the breast - 2a0eb28eb59041e2825179afb72ef624.pdf, 2012. Zugriff am 07. April 2017 [<https://www.acr.org/~media/2a0eb28eb59041e2825179afb72ef624.pdf>].
39. Miglioretti DL, Lange J, van den Broek JJ, Lee CI, van Ravesteyn NT, Ritley D, et al. Radiation-Induced Breast Cancer Incidence and Mortality From Digital Mammography Screening: A Modeling Study. *Ann Intern Med*. 2016;164(4):205-14.
40. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA*. 2014;311(13):1327-35.
41. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am*. 2004;42(5):793-806, v.
42. Jeitler K, Semlitsch T, Posch N, Siebenhofer A, Horvath K. [Breast cancer screening in Austria: Key figures, age limits, screening intervals and evidence]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2015;109(4-5):363-70.
43. Coldman A, Phillips N. Incidence of breast cancer and estimates of overdiagnosis after the initiation of a population-based mammography screening program. *CMAJ*. 2013;185(10):E492-8.

44. Bleyer A. Screening mammography: update and review of publications since our report in the New England Journal of Medicine on the magnitude of the problem in the United States. *Acad Radiol.* 2015;22(8):949-60.
45. Dabbous FM, Dolecek TA, Berbaum ML, Friedewald SM, Summerfelt WT, Hoskins K, et al. Impact of a False-Positive Screening Mammogram on Subsequent Screening Behavior and Stage at Breast Cancer Diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(3):397-403.
46. Giess CS, Chikarmane SA, Sippo DA, Birdwell RL. Clinical Utility of Breast MRI in the Diagnosis of Malignancy After Inconclusive or Equivocal Mammographic Diagnostic Evaluation. *AJR Am J Roentgenol.* 2017:1-8.
47. Lin D, Moy L, Axelrod D, Smith J. Utilization of magnetic resonance imaging in breast cancer screening. *Curr Oncol.* 2015;22(5):e332-5.
48. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol.* 2008;19(4):614-22.
49. Bennani-Baiti B, Bennani-Baiti N, Baltzer PA. Diagnostic Performance of Breast Magnetic Resonance Imaging in Non-Calcified Equivocal Breast Findings: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160346.
50. Spick C, Szolar DH, Preidler KW, Tillich M, Reittner P, Baltzer PA. Breast MRI used as a problem-solving tool reliably excludes malignancy. *European journal of radiology.* 2015;84(1):61-4.
51. Moy L, Elias K, Patel V, Lee J, Babb JS, Toth HK, et al. Is breast MRI helpful in the evaluation of inconclusive mammographic findings? *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(4):986-93.

52. Yau EJ, Gutierrez RL, DeMartini WB, Eby PR, Peacock S, Lehman CD. The utility of breast MRI as a problem-solving tool. *Breast J.* 2011;17(3):273-80.
53. Bick U, Engelken F, Diederichs G, Dzyuballa R, Ortmann M, Fallenberg EM. MRI of the breast as part of the assessment in population-based mammography screening. *Rofo.* 2013;185(9):849-56.
54. Lobrano MB, Stolier A, L'Hoste R, Luttrell CA. Breast MRI: patterns of utilization and impact on patient management in the community hospital setting. *J La State Med Soc.* 2012;164(1):38-42.
55. Bazzocchi M, Zuiani C, Panizza P, Del Frate C, Soldano F, Isola M, et al. Contrast-enhanced breast MRI in patients with suspicious microcalcifications on mammography: results of a multicenter trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(6):1723-32.
56. Rominger MB, Sax EV, Figiel JH, Timmesfeld N. Occurrence and positive predictive value of additional nonmass findings for risk stratification of breast microcalcifications in mammography. *Can Assoc Radiol J.* 2013;64(4):333-8.
57. Dorrius MD, Pijnappel RM, Jansen-van der Weide MC, Oudkerk M. Breast magnetic resonance imaging as a problem-solving modality in mammographic BI-RADS 3 lesions. *Cancer Imaging.* 2010;10 Spec no A:S54-8.
58. Benndorf M, Baltzer PA, Vag T, Gajda M, Runnebaum IB, Kaiser WA. Breast MRI as an adjunct to mammography: Does it really suffer from low specificity? A retrospective analysis stratified by mammographic BI-RADS classes. *Acta Radiol.* 2010;51(7):715-21.
59. Baltzer PA, Benndorf M, Dietzel M, Gajda M, Runnebaum IB, Kaiser WA. False-positive findings at contrast-enhanced breast MRI: a BI-RADS descriptor study. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(6):1658-63.

## **6 Anhang**

### **6.1 Veröffentlichungen**

Spick C, Szolar DH, Preidler KW, Reittner P, Rauch K, Brader P, Tillich M, Baltzer PA. 3 Tesla Breast MR imaging as a problem-solving tool: diagnostic performance and incidental lesions. Publikation in Vorbereitung.

## 6.2 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Michael Fuchsjäger möchte ich meinen Dank für die Möglichkeit diese Diplomarbeit an seiner Klinik zu bearbeiten aussprechen.

Herrn Prof. Dr. Dieter Szolar danke ich für das Überlassen der Daten und des Themas dieser Diplomarbeit.

Mein allergrößter Dank gilt Herrn Prof. Dr. Manfred Tillich, der mich während des gesamten Projektes unterstützte und ausgezeichnet betreute. Ferner danke ich ihm für seine Hilfe beim Verfassen und Erstellen dieser Diplomarbeit.

Bei Herrn Dr. Claudio Spick möchte ich mich für die Hilfe beim Auswerten und Interpretieren der Ergebnisse sowie die Beantwortung von im Laufe der Arbeit aufgetretenen Fragen bedanken.

Ich bedanke mich bei den Mitarbeitern des Diagnostikum Graz Süd West für die Unterstützung bei organisatorischen Angelegenheiten.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Mama, für das Ertragen meiner Launen während des Verfassens der Arbeit.

And last but not least - Sebastian schulde ich immens großen Dank für seine Unterstützung in Form von aufbauenden Gesprächen und Geduld und dafür, dass er sich immer Zeit für mich und meine Probleme genommen hat.