

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Radiologische Diagnostik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen**

**Phase-II-Studie zum Einsatz des extrazellulären  
Kontrastmittels Gadolinium-BOPTA in der  
MR-Tomografie der Brust:  
Tübinger Ergebnisse**

**INAUGURAL – DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der  
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Daniela Beate Guggemos  
aus Sindelfingen**

**2005**

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Müller-Schimpfle

2. Berichterstatter: Professor Dr. I. P. Arlart

**Für meine Eltern  
Renate und Reinhardt Guggemos**



<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Mammakarzinom .....	1
1.1.1	Inzidenz.....	1
1.1.2	Mortalität .....	1
1.1.3	Risikofaktoren, Früherkennung und Therapie .....	1
1.2	Inspektion und Palpation.....	2
1.3	Mammografie .....	3
1.4	Ultraschall .....	4
1.5	MR-Mammografie .....	4
1.5.1	Entwicklung und derzeitiger Stand der Technik .....	4
1.5.2	Diagnostische Kriterien .....	6
1.6	Gd-BOPTA und Gd-DTPA .....	7
1.7	Ziele der Arbeit.....	10
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>11</b>
2.1	Studiendesign .....	11
2.2	Patientengut.....	11
2.3	Einschlusskriterien .....	12
2.4	Ausschlusskriterien .....	12
2.5	Randomisierung.....	12
2.6	Studienablauf .....	13
2.6.1	Untersuchungsablauf .....	13
2.6.2	Untersuchungen am Tag der Kernspintomographie.....	13
2.6.3	Nachbeobachtung .....	14
2.7	Bildgebende Diagnostik .....	14
2.7.1	Mammografie und Sonografie .....	14
2.7.2	Kernspintomografie .....	14
2.8	Bilddatenauswertung .....	17
2.8.1	Bildauswertung.....	17
2.8.2	Generierung von Signal-Zeit-Kurven.....	18
2.8.3	Sensitivität und Spezifität .....	19
2.9	Untersuchungen zur Verträglichkeit .....	19
2.9.1	Nebenwirkungen .....	19
2.10	Laboruntersuchungen .....	20
2.11	Anamnese, körperliche Untersuchung, Vitalzeichen .....	21
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
3.1	Bildgebende Diagnostik .....	22
3.1.1	Mammografie .....	22
3.1.2	Sonografie.....	23
3.1.3	Kernspintomografie .....	24
3.2	Enhancement histologisch korrelierter Läsionen.....	28
3.2.1	Benigne Läsionen .....	28

3.2.2	Maligne Läsionen .....	29
3.2.3	Bildbeispiele .....	31
3.2.4	Enhancementmorphologie KM-aufnehmender Läsionen .....	41
3.3	Sensitivität und Spezifität .....	45
3.4	Laborergebnisse: .....	46
3.5	Anamnese, körperliche Untersuchung und Vitalzeichen .....	47
3.6	Unerwünschte Nebenwirkungen .....	48
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>49</b>
4.1	Vergleich von Mammografie, Sonografie und MRM der histologisch korrelierten Läsionen.....	49
4.2	Native im Vergleich zu dynamischer MRM.....	50
4.2.1	Informationszugewinn durch Subtraktionen .....	50
4.2.2	Qualitatives und quantitatives Kontrastmittelenhancement mammografisch gesicherter Läsionen .....	51
4.2.3	Diskussion der Bildbeispiele .....	54
4.2.4	Diskussion der Enhancementmorphologie .....	55
4.3	Sensitivität und Spezifität .....	55
4.4	Verträglichkeit .....	56
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungen: .....</b>	<b>80</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>81</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>87</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>88</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Mammakarzinom

### 1.1.1 Inzidenz

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Die Inzidenzraten stiegen von 1980 bis 1996 beständig an. Seit 1997 stagnieren diese Zahlen und zeigen aktuell eine geringe Regredienz (10, 19,, 150, 151,) Das Lebenszeitrisiko an einem Mammakarzinom zu erkranken weist große regionale Schwankungen auf. Durchschnittlich erkrankt eine von 13 Frauen (143, 177)

### 1.1.2 Mortalität

1999 verstarben in Deutschland 17.798 Frauen an einem Mammakarzinom. Die Zahl stieg im Jahr 2000 auf 18.035 und verzeichnete im Jahr 2001 einen Abfall auf 17.737 Patientinnen. Mit 17% ist das Mammakarzinom die häufigste Ursache der krebsbedingten Todesfälle der Frau. Die altersstandardisierte Sterbeziffer betrug 2000 19,8 und im Jahr 2001 19,3 je 100.000 Frauen. Trotz von 1997 bis 2001 etwa gleich bleibender Inzidenz zeigte die Mortalität bis zum Jahr 2001 eine fallende Tendenz (19, 150, 151). Diese Beobachtung wird auf zwei Tatsachen zurückgeführt: zum einen auf den Effekt der besseren Früherkennung durch Screeningmammografien, zum anderen aber auch auf Verbesserungen in der Therapie. (97, 13)

### 1.1.3 Risikofaktoren, Früherkennung und Therapie

Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms wurden genetische Disposition, frühe Menarche, später Partus und ein hoher Body Mass Index angenommen (, 41, 42, 49, 54, 101, 129, 130, 169). Andere Studien zeigen keine Abhängigkeit von Menarche, Nulliparität und später Schwangerschaft; Alter und genetische Disposition sind jedoch definitive Risikofaktoren (103). Dabei sind BRCA1 und BRCA2 die häufigsten Gene, die

eine Brustkrebsprädisposition der Trägerinnen zur Folge haben, wobei 70-90% auch erkranken (164, 165).

Diese Risikofaktorenanalyse zeigt, dass eine primäre Prävention der Hauptrisikofaktoren nicht möglich ist. Da die Überlebensrate entscheidend von der Tumorgröße (pT-Stadium) und vom Lymphknotenbefall (pN-Stadium) zum Diagnosezeitpunkt abhängt, scheint die sekundäre Prävention momentan die einzige Möglichkeit zu sein, die Überlebensrate zu erhöhen. Aus diesem Grund sollten sich Frauen, insbesondere solche mit einem familiären Risiko, ab dem 40. Lebensjahr einer jährlichen mammographischen Kontrolle unterziehen (38, 52, 102, 120, 139, 145, 158).

Brustkrebs ist nicht primär eine systemische Erkrankung, kann sich jedoch sekundär dazu entwickeln. Durch eine bessere Früherkennung werden Karzinome immer häufiger in der präklinischen Phase entdeckt, wenn die Tumorgröße noch geringer ist und weniger Lymphknoten befallen sind.

Da Tumorgröße und Grading in Bezug auf das Überleben der Patientinnen entscheidender sind als die Radikalität der Operation (25, 126, 146, 157, 158), hat das operative Vorgehen in den letzten Jahren große Veränderungen erfahren. In den 70er Jahren wurde die radikale Operationstechnik nach Halsted zugunsten der den M. pectoralis schonenden Mastektomie nach Madden oder Patey verlassen (, 166). Seit den 80er Jahren werden zunehmend brusterhaltende Operationen durchgeführt. Wenn diese Operationstechnik durch adjuvante Radio- und/oder Chemotherapie ergänzt wird, ist sie genauso effektiv wie die Mastektomie (8, 30, 109, 110, 125, 166,).

## **1.2 Inspektion und Palpation**

Sowohl Inspektion als auch Palpation sind im Rahmen der klinischen Vorsorge etablierte Verfahren. Im Falle eines tastbaren Karzinoms ist die Krankheit meist schon weiter fortgeschritten und der Lymphknotenstatus häufig positiv. Dies erklärt auch, warum die Selbstuntersuchung der Brust keinen Effekt auf die 5-Jahres-Überlebensrate hat und deswegen auch von manchen Autoren nicht befürwortet wird (1, 7, 89).

### 1.3 Mammografie

Die Mammografie ist auch heute noch die Methode der Wahl zur frühzeitigen Erkennung von Veränderungen der Mamma und in der Sensitivität und Spezifität der alleinigen Palpation oder der ausschliesslichen Sonografie deutlich überlegen (4, 43, 144, 145).

Das radiologische Erscheinungsbild der Brust ist abhängig von der Zusammensetzung des Gewebes. Fett ist radiologisch durchscheinend, Epithel- und Bindegewebe erscheint radiologisch dichter. Das Aussehen von Mammakarzinomen im Röntgenbild wurde erstmalig 1913 von Albert Salomon, einem Chirurgen der Universität Berlin, beschrieben. Anhand von Mastektomiepräparaten wies er typische Zeichen bösartiger Mammatumoren, wie Spiculae, intramammäre Verkalkungen und axilläre Lymphknotenvergrößerungen nach (138).

Die Sensitivität der Mammografie unterliegt sehr großen Schwankungen. Sie ist abhängig von Alter, Hormontherapie und Dichte des Brustdrüsengewebes. Je dichter das Gewebe ist, desto schwieriger ist es, das Mammogramm zu beurteilen.

In einer Studie von Rosenberg steigt die Sensitivität nach dem 40. Lebensjahr von 54% auf Werte zwischen 77% – 81% an und sinkt bei dichterem Brustdrüsengewebe von 85% auf 68%, sowie bei Hormonersatztherapie von 81% auf 74% (132).

Mit der Dichte der Brust steigt auch das Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms (16, 104, 132, 175).

Eine Weiterentwicklung und Verbesserung der Klassifizierung mammografischer Veränderungen (BIRADS-Klassifizierung) hat den Nutzen der Mammographie in Forschung und im klinischen Alltag entscheidend verbessert (57, 11, 100, 159,98, 84, 83).

## **1.4 Ultraschall**

Die Sonografie ist ein Verfahren, das ohne Strahlenbelastung durchzuführen ist und die Schalleigenschaften eines Gewebes darstellt. Sie ist jedoch aufgrund ihrer niedrigeren Sensitivität nicht zum Screening geeignet (108, 149, 144). Ein weiteres Problem ist die fehlende Erkennbarkeit von Mikroverkalkungen. Dennoch ist die Sonografie die wichtigste Ergänzung zur Mammografie, insbesondere in der Beurteilung mammographisch detektierter Verschattungen (108, 170). Die Sonografie ermöglicht die Unterscheidung zwischen Zysten und soliden Läsionen, die Untersuchung von dichtem Brustdrüsengewebe und die Beurteilung von Multifokalität und Gewebeinvasion. Außerdem können unter sonografischer Kontrolle Biopsien und präoperative Markierungen durchgeführt werden (6, 108, 128, 154).

Die Sonografie ist am effektivsten, wenn sie in Kenntnis des mammografischen Befundes und unter Kenntnis der Anamnese und des klinischen Befundes durchgeführt wird (6, 9, 99, 115).

In neueren Studien kommen verbesserte Techniken, wie hochauflösender Ultraschall, sowie die Verwendung von Kontrastmittel zum Einsatz (108, 118, 128). Diese sind jedoch in der klinischen Routine (noch) nicht etabliert.

## **1.5 MR-Mammografie**

### **1.5.1 Entwicklung und derzeitiger Stand der Technik**

Die Magnetische Resonanz wurde 1946 von Bloch und Purcell entdeckt. Sie erhielten 1952 dafür den Nobelpreis. Die Idee, diese Technik beim Menschen anzuwenden, geht auf Jackson zurück, der 1967 das erste MR-Signal von einem lebenden Tier erzeugte. Das erste Bild eines lebenden Tieres entstand 1974 durch Lauterbur (176). Damadian dachte als erster daran, die Magnetresonanztomografie (MRT) zur Detektion von Tumorgewebe zu nutzen. Ende der 70er Jahre wurden Arbeiten veröffentlicht, welche Unterschiede zwischen normalem und pathologischem Gewebe in T1- und T2-Wichtung beschrieben (14, 56, 104, 106, 107).

Im Jahre 1982 wurden die ersten in-vivo Bilder der weiblichen Brust vorgestellt (133). Die ersten Untersuchungen wurden mit einer Körperspule durchgeführt. Die Bildqualität war auf Grund eines ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnisses deutlich eingeschränkt (39, 40, 105, 133), so dass eine Mammaspule entwickelt wurde, mit der die Abbildung einer einzelnen Brust möglich war. Die Entwicklung einer Mammadoppelspule 1989 ermöglichte den Seitenvergleich zur kontralateralen Brust bei kürzeren Untersuchungszeiten (2, 50, 77, 153).

Ein Durchbruch in der Brustkrebsdiagnostik gelang durch den Einsatz eines komplexierten Gadoliniumsalzes (Gadolinium-Diethylen-Triamin-Penta-Acetat = GD-DTPA) als intravenöses Kontrastmittel, welches – wie man schon bald herausfand - in Karzinomen eine stärkere Anreicherung zeigt als in normalem Brustdrüsengewebe. Es wurden durch Einsatz dieses Kontrastmittels Läsionen sichtbar, welche in der MR-Mammografie (MRM) ohne Kontrastmittel übersehen wurden. Die Methode der KM-gestützten MRM wurde unabhängig voneinander durch Heywang und Kaiser Mitte der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts entwickelt (68, 124). Durch die Optimierung von Kontrastmitteldosis, Untersuchungssequenzen und Bewertungskriterien konnte die Qualität der MRM deutlich gesteigert werden (68, 75, 124).

Die MRM ist die Methode der Wahl beim CUP (cancer of unknown primary) - Syndrom mit unauffälligem mammografischen und sonografischen Befund, sowie nach brusterhaltender Therapie zum Rezidivausschluss und nach Einsatz von Brustimplantaten. Sinnvollen Einsatz findet die Methode ferner zum präoperativen Ausschluß von Multifokalität/-zentrität und kontralateralen Karzinomen beim gesicherten Mammakarzinom (51, 53, 58, 62, 63, 64, 65, 66, 123, 140, 160, 173).

In Problemfällen, wenn klinische Untersuchung, Mammografie und Sonografie keinen konklusiven Befund bei symptomatischen oder Hochrisiko-Patientinnen ergeben, kann die MRM ebenfalls hilfreich sein. Die MRM ist schließlich auch geeignet für die Erfolgskontrolle adjuvanter/neoadjuvanter Strahlentherapie und Chemotherapie (64, 72).

Der Einsatz der MRM als Screeningmethode ist aufgrund der geringen Spezifität nur in Ausnahmefällen, insbesondere bei Hochrisikopatientinnen, wie BRCA 1 oder 2 positiven Frauen sinnvoll. Dies erfolgt zur Zeit jedoch nur im Rahmen von klinischen Studien (3, 95, 140, 170).

#### 1.5.2 Diagnostische Kriterien

Die Differenzierung zwischen benigne und maligne stützt sich auf verschiedene Kriterien. Morphologische Merkmale wie z.B. äußere Begrenzung und Form der Läsion und die Kontrastmittel-Aufnahme können wichtige Hinweise für die Diagnose liefern. Die wichtigsten Ursachen für die Unterschiede in der Kontrastmittelaufnahme verschiedener Läsionen liegen in der Zelldichte, Gefäßpermeabilität, und Tumorangiogenese (88, 117,). Es konnte jedoch keine sichere Korrelation zwischen Enhancement und histologischem Typ, Entität, Grading, Lymphknotenstatus oder Vorhandensein von Onkogenen beziehungsweise Tumorsuppressorgenen festgestellt werden.

Benigne und maligne Läsionen unterscheiden sich statistisch signifikant hinsichtlich ihrer Kontrastmittelanreicherung (=Enhancement). Benigne Läsionen zeigen ein geringeres Enhancement als maligne Läsionen (46, 90, 92, 117) Bei nicht-invasiven Karzinomen ist die Kontrastmittelanreicherung geringer als bei invasiven Karzinomen. Invasive Karzinome zeigen typischerweise ein starkes initiales Enhancement mit schnellem Anstieg und postinitialem Plateau oder Signalintensitätsverlust (wash out) (34, 46, 90, 92, 121). In der klinischen Routine sind ausschließlich kinetische Analysen der Kontrastmittelanreicherung zur Differentialdiagnose jedoch nicht sinnvoll, da es deutliche Überlappungen zwischen benignen und malignen Enhancementmustern gibt, welche die Spezifität der MRM limitieren (115, 121, 122, 123).

Pitfalls in der MRM sind zum Beispiel Fibroadenome und in-situ-Karzinome. Fibroadenome können Enhancementmuster wie Karzinome zeigen und die Bandbreite des Enhancements eines duktales in-situ Karzinoms (DCIS) reicht von fehlendem bis zu malignomtypischem Enhancement (44, 45, 48, 51, 67, 75).

Die MRM ist primär nicht für Brustkrebsscreening oder Abklärung unklarer Läsionen geeignet, da durch die Kombination von MRM und Mammografie die Sensitivität gesteigert wird, die Spezifität jedoch - abhängig von den verwendeten Malignomkriterien – eher sinkt (74, 62). Die gleichen Werte resultieren, wenn man MRM in Kombination mit Mammografie und Sonografie mit der Standardkombination von Sonografie und Mammografie vergleicht (115).

Das normale Brustdrüsengewebe unterliegt hormonellen Schwankungen, welche sich auch im Kontrastenhancement zeigen. Normales prämenopausales Brustdrüsengewebe kann kontrastaufnehmende Läsionen zeigen, welche die formalen Kriterien für Malignität erfüllen. Dies sollte man im Gedächtnis behalten um die Zahl der falsch-positiven Befunde, insbesondere bei jüngeren Frauen, zu vermeiden. Wichtig ist daher die Wahl des Untersuchungszeitpunkts. Er sollte wenn möglich so gewählt werden, daß er vorzugsweise in der zweiten Zykluswoche liegt, da insbesondere in der ersten und vierten Woche normales Brustdrüsengewebe ein verstärktes Enhancement zeigen kann (112,113, 91).

Die Kernspintomografie hinkte auf dem Gebiet der bildgesteuerten Interventionen lange Zeit anderen diagnostischen Modalitäten wie Mammografie und Ultraschall hinterher, da es keine geeigneten Verfahren gab. Durch die Entwicklung von MR-kompatiblen Materialien und Verwendung schneller Sequenzen wurden Biopsien und präoperative Markierung von ausschließlich MR-detektierbaren Läsionen möglich (35, 66, 116, 168).

## **1.6 Gd-BOPTA und Gd-DTPA**

Die Verwendung von Kontrastmitteln in der Kernspintomographie bewirkt eine Veränderung der Eigenschaften der Signalquelle. Dies kann entweder im Sinn einer Signalverstärkung (positive Kontrastmittel) oder im Sinne einer Signalabschwächung (negative Kontrastmittel) erfolgen. Positive Kontrastmittel können in zwei Gruppen unterteilt werden. Die einen sind gewebespezifisch

und reichern für einen bestimmten Zeitraum in diesem Gewebe an, die anderen diffundieren nach schneller intravasaler Verteilung in den Extrazellulärraum. Durch diese Fähigkeiten können extrazelluläre Kontrastmittel eine pathologisch veränderte Blut-Hirn-Schranke passieren und in der Ganzkörper-MRT zur Tumorsuche in Organen wie z. B. Leber und Brust, sowie zur Gefäßdiagnostik eingesetzt werden (17, 176). Es handelt sich hierbei um paramagnetische Verbindungen, welche mindestens ein ungepaartes Elektron besitzen. Durch diese Elektronen wird die Relaxationszeit verkürzt, was wiederum die Signalintensität erhöht. Das Kontrastmittel muß sowohl in vivo wie auch in vitro stabil sein und vom Körper in einer angemessenen Zeit vollständig ausgeschieden werden.

In den frühen achtziger Jahren des 20. Jahrhunderts erschienen die ersten Publikationen über die Verwendung von Gadoliniumchelaten als potentielle paramagnetische Kontrastmittel (24, 25, 171). Das Atom Gadolinium hat sieben ungepaarte Elektronen und dadurch einen sehr starken Effekt auf die Verkürzung der Relaxationszeit. Da diese seltenen Erden in vivo aufgrund ihrer Toxizität nicht in reiner Form eingesetzt werden können, müssen sie durch Komplexierung mit Polycarbonsäuren in so stabile Komplexe überführt werden, dass weder in vivo noch in vitro signifikante Mengen der Metallionen freigesetzt werden (25). Diese Liganden beeinflussen den paramagnetischen Effekt des Zentralatoms. Zur Zeit sind fünf Produkte auf dem Markt: Gd-DTPA (gadopentate, Magnevist<sup>R</sup>, Schering AG, Berlin, Deutschland), Gd-HP-DO3A (gadoteridol, ProHance<sup>R</sup>, Bracco SpA, Mailand, Italien), Gd-DOTA (gadoterate, Dotarem<sup>R</sup>, Guerbet, Aulnay-sous-Bois, Frankreich), Gd-DTPA-BMA (gadodiamide, Omniscan<sup>R</sup>, Nycomed, Oslo, Norwegen) und Gd-BOPTA (gadobenate dimeglumine, MultiHance<sup>R</sup>, Bracco SpA, Mailand, Italien).

Gd-DTPA wurde als erstes Kontrastmittel für die MRT entwickelt. In den 80er Jahren wurde seine Verträglichkeit und klinische Einsetzbarkeit in verschiedenen Studien bewiesen (17, 33, 119, 135, 171). Es ist seit 1988 in Deutschland für die intravenöse Applikation bei der spinalen und kraniellen MRT zugelassen. Seit 1993 darf es in der klinischen Routine für die

Ganzkörper-MRT eingesetzt werden. In der MRM ist es in einer Dosierung zwischen 0,1 und 0,2 mmol/kg KG etabliert.

Nach schneller intravasaler Verteilung diffundiert Gd-DTPA in den Extrazellulärraum. Die renale Exkretion ist von der glomerulären Filtrationsrate abhängig, eine tubuläre Rückresorption oder Sekretion findet nicht statt (119, 135, 136, 171).

Gadolinium–Benzyl-Oxy-Propionin-Tetra-Acetat (Gd-BOPTA) ist ein positives, T1-relaxierendes Kontrastmittel. Studien in vitro und in vivo haben gezeigt, dass Gd-BOPTA ein sicheres, gut verträgliches Kontrastmittel ist, bei dem klinisch signifikante Nebenwirkungen nur selten zu erwarten sind. Das Nebenwirkungsprofil entspricht dem der anderen paramagnetischen Kontrastmittel. Die meisten Nebenwirkungen waren geringfügig bis mittelmässig, bedurften keiner Behandlung und sind vollständig reversibel (84, 85, 137, 162, 167). Gd-BOPTA ist bereits seit 1998 für die Leberdiagnostik und seit 2001 für die Diagnostik des ZNS zugelassen. Klinische Studien wurden im Bereich der Angiographie, des Herzens und der pädiatrischen ZNS-Diagnostik durchgeführt. Im Gegensatz zu Gd-DTPA hat Gd-BOPTA eine lipophile Benzyloxymethylgruppe, wodurch eine geringe Affinität zu Albumin entsteht (28, 29). Die effektive Stabilitätskonstante, welche aussagt, wie stark Gadolinium im Komplex gebunden ist, ist für Gd-BOPTA geringfügig höher als für Gd-DTPA. Die Relaxivität von Gd-BOPTA in Wasser und in humanem Plasma ist fast doppelt so hoch wie die von Gd-DTPA, was sich in einer deutlichen Signalintensitätszunahme schon bei niedrigen Dosierungen zeigt (29, 59, 85,). Gd-BOPTA wird schnell und vollständig über Niere und Leber (3-5%) ausgeschieden. In beiden Fällen gibt es keine Rückresorption, so dass keine Rezirkulation auftritt. Nach 24 Stunden ist der größte Teil der Substanz ausgeschieden (55, 59, 85, 141, 148). Die hepatobiliäre Elimination ist bei Gd-DTPA nicht vorhanden. Die Plasma-Halbwertszeiten von Gd-BOPTA reichen von 1,17 bis 1,68 Stunden, Gd-DTPA ist nach ca. 1,5 Stunden zur Hälfte ausgeschieden.

## 1.7 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden 3 verschiedenen Dosierungen von Gd-BOPTA (0,05/0,1/0,2 mmol/kg Körpergewicht) und eine Dosierung von Gd-DTPA (0,1 mmol/kg Körpergewicht) in der Darstellung von suspekten Brustläsionen mittels MRM vergleichend analysiert. Folgende Aspekte der Dosis-Wirkungs-Beziehung wurden beurteilt:

- a. Qualitatives und quantitatives Kontrastmittelenhancement mammografisch gesicherter Läsionen
- b. Sensitivität und Spezifität der Läsionsdetektion
- c. Kontrastmittelverträglichkeit

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine randomisierte, prospektive, doppelblinde, multinationale und multizentrische Studie, welche an 16 verschiedenen Zentren in Deutschland, England, Italien und in den Niederlanden durchgeführt wurde.

Das positive Votum der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg wurde im Juni 1998 abgegeben, die positive Begutachtung durch die Ethik-Kommission der Universität Tübingen erfolgte im September 1998.

### **2.2 Patientengut**

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Untersuchungsdaten von 21 Patientinnen des Tübinger Studienzentrums. Eine Patientin musste aufgrund einer Klaustrophobie-Reaktion noch vor Verabreichung des Kontrastmittels (KM) aus der Studie ausgeschlossen werden.

Bei einer weiteren Patientin konnten die Ergebnisse der MRM wegen Bewegungsartefakten nicht evaluiert werden. Die Untersuchungen erfolgten im Zeitraum von November 1998 bis April 1999.

Das Alter der Patientinnen lag zwischen 37 und 80 Jahren, das mittlere Alter betrug 51 Jahre.

Gemäß ihren eigenen Zyklusangaben waren 8 Patientinnen eindeutig prämenopausal, 8 eindeutig postmenopausal, 1 perimenopausal und bei 3 Patientinnen konnte aufgrund von medikamentöser Hormontherapie der Zyklusstatus nicht sicher bestimmt werden.

Die Gruppeneinteilung wurde folgendermaßen vorgenommen:

- eindeutig prämenopausal: Frauen mit regelmäßigem, circa 28 Tage dauerndem Menstruationszyklus, ohne medikamentöse Hormontherapie.
- eindeutig postmenopausal: Patientinnen ohne Menstruationsblutungen, ohne Hormontherapie oder Hysterektomie in der Anamnese.
- perimenopausal: Frauen zwischen 45 und 55 Jahren mit unregelmäßigen Zyklen, ohne Hormontherapie.

- nicht sicher bestimmbarer Zyklusstatus: junge Frauen mit unregelmäßigem Zyklus, Patientinnen mit medikamentöser Hormontherapie und Frauen nach Hysterektomie.

### **2.3 Einschlusskriterien**

Voraussetzung für eine Studienteilnahme war ein mammografisch karzinomsuspekter Befund. Alle Patientinnen erhielten zusätzlich eine Sonografie. Der Zeitpunkt der Mammografie durfte nicht mehr als 30 Tage vor dem Zeitpunkt der Kernspintomografie (MRT) liegen. Eine histologische Abklärung sollte spätestens 30 Tage nach der MRT durchgeführt werden. Das Mindestalter der Patientinnen betrug 18 Jahre.

### **2.4 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit allgemeinen MR-Kontraindikationen (ferromagnetische Implantate, Herzschrittmacher), Allergien gegen Gadolinium-Chelate, Z.n. Radiatio der Brust, Z.n. Chemo- oder Antiöstrogetherapie, Complianceproblemen, sowie schwangere und stillende Frauen. Bei gebärfähigen Patientinnen (bis 2 Jahre postmenopausal) wurde eine Schwangerschaft durch einen einheitlichen Urintest (ept, Warner-Lambert, Morris Plains, NJ, USA) ausgeschlossen. Vorangegangene chirurgische Eingriffe an der Brust diagnostisch oder therapeutisch waren kein Ausschlusskriterium.

### **2.5 Randomisierung**

Es erfolgte eine Randomisierung in vier Gruppen. Die Zuteilung wurde nach einem Schema, welches von der externen Monitorfirma Quintiles Innovex GmbH (Dublin, Irland) vorgegeben war, durchgeführt. Jede Patientin erhielt eine der folgenden Kontrastmitteldosierungen:

Gruppe 1: 0,05 mmol/kg Gd-BOPTA (MultiHance<sup>®</sup>) (n=4)

Gruppe 2: 0,10 mmol/kg Gd-BOPTA (MultiHance<sup>®</sup>) (n=5)

Gruppe 3: 0,20 mmol/kg Gd-BOPTA (MultiHance®) (n=5)

Gruppe 4: 0,10 mmol/kg Gd-DTPA (Magnevist®) (n=5)

## 2.6 Studienablauf

### 2.6.1 Untersuchungsablauf

binnen 30 Tage vor KM-Gabe

Mammografie

binnen 7 Tage vor KM-Gabe

Feinnadelpunktion

Einverständniserklärung

Anamnese und körperliche

Untersuchung

binnen 48 Std. vor KM-Gabe

Erfassung von Begleitmedikation

binnen 24 Std. vor KM-Gabe

Blutabnahme

Schwangerschaftstest, sofern

notwendig.

### 2.6.2 Untersuchungen am Tag der Kernspintomografie

vor Kontrastmittelapplikation

Blutdruck- und Pulsmessung

axiale T2w TIRM Sequenz

coronare FLASH3D, nativ

0 Minuten

**Kontrastmittelbolusinjektion**

0, 2, 4, 6, 8 Minuten

coronare FLASH3D (8,56/3,7/30°),

Nach Verlassen des MR-Tomografen

Blutdruck- und Pulskontrolle

+ 15 Minuten

Blutdruck- und Pulskontrolle

+ 30 Minuten

Blutdruck- und Pulskontrolle

+ 60 Minuten

Blutdruck- und Pulskontrolle

### 2.6.3 Nachbeobachtung

innerhalb von 24 Stunden nach KM	Blutabnahme Körperliche Untersuchung Erfassung von Bedarfsmedikation
bis 30 Tage nach KM-Gabe	Biopsie und Pathologie

## 2.7 Bildgebende Diagnostik

### 2.7.1 Mammografie und Sonografie

Alle Patientinnen erhielten in der Universitätsfrauenklinik (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. D. Wallwiener) innerhalb von 30 Tagen vor der MRT eine beidseitige Mammografie in zwei Ebenen (mediolateral-oblique und kraniokaudal). Diese wurde durch einen Radiologen der Abteilung für Radiologische Diagnostik der Universität Tübingen beurteilt. Eine sonografische Untersuchung beider Mammae erfolgte in der Brustsprechstunde oder in der Radiologie der Universitätsfrauenklinik mit einem 7,5 MHz-Schallkopf.

### 2.7.2 Kernspintomografie

Die Untersuchungen erfolgten nach einem standardisierten Meßprotokoll (siehe Kapitel 2.7.2.3) an einem 1,5T MR-Tomografen (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Deutschland) der Radiologischen Klinik, Abteilung für Radiologische Diagnostik, der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Bei allen Untersuchungen wurde eine Mammadoppelspule verwendet.

#### 2.7.2.1 Patientinnenvorbereitung

Die Patientinnen erhielten einen peripheren Verweilkatheter (Größe 20 Gauge), der bei 17 Patientinnen in die Kubitalvene gelegt wurde. Bei 3 der Patientinnen musste auf eine periphere Unterarmvene ausgewichen werden. Die Patientinnen wurden in Bauchlage mit körperparalleler Armhaltung gelagert.

### 2.7.2.2 Kontrastmittelvorbereitung

Zwei medizinisch-technische Röntgenassistentinnen (MTRA) übernahmen die sachgerechte Lagerung, Vorbereitung der Kontrastmittel, Berechnung der benötigten Menge, Befüllung der Spritze und Beschickung des Perfusors. Diese Drug-Dispensing-Persons (DDP) waren nicht in die Erfassung von Nebenwirkungen oder in die Bilddatenauswertung involviert. Jede Kontrastmittelapplikation wurde in einem Logbuch (Drug-Log-Book) eingetragen, welches ebenfalls nur der DDP zugänglich war. Zu einem Klebeetikett, welches an den Kontrastmittelflaschen angebracht war, erfolgten folgende Eintragungen: Patientennummer, Datum, Uhrzeit und Volumen. Die Kontrastmittellösungen waren klare, 0,5 molare wässrige Lösungen von Gd-BOPTA oder Gd-DTPA.

Je nach Kontrastmitteldosierung wurden verschiedene Volumina verabreicht:

- 0,05 mmol/kg KG Gd-BOPTA = 0,1 ml/kg KG
- 0,10 mmol/kg KG Gd-BOPTA = 0,2 ml/kg KG
- 0,20 mmol/kg KG Gd-BOPTA = 0,4 ml/kg KG
- 0,10 mmol/kg KG Gd-DTPA = 0,2 ml/kg KG

Die injizierten Volumina schwankten zwischen 4 ml und 25 ml.

Die berechnete Kontrastmittelmenge wurde in eine 50 ml Perfusorspritze gefüllt, welche über eine 140 cm lange Verlängerung mit dem venösen Zugang der im Tomografen liegenden Patientin verbunden war.

### 2.7.2.3 Messprotokoll

T2w TIRM axial: T2-gewichtete turbo inversion recovery Sequenz (TR 5.600 ms, TE 60 ms, Flipwinkel 150°)

T1w FLASH 3D nativ coronar: TR: 8,56 ms; TE: 3,7 ms; Anzahl der Akquisitionen: 1; Größe des Aufnahmefeldes (FoV) 160x320 mm; Flipwinkel 30°; Anzahl der Schichten: 64; Dicke des 3D-Aufnahmeblockes (slab): 160 mm;

Schichtdicke 2,50 mm; Matrix: 127 x 256 (Nach einer Pilotphase, welche die ersten 3 Patientinnen betraf, wurde die Bildmatrix von 512 auf 256 Bildpunkte umgestellt, da die Bildakquisition und Nachverarbeitung bei höherer Auflösung zu aufwendig geworden wäre. Dies entspricht der in der klinischen Routine verwendeten Matrix und der im Rahmen der Studie mindestangeforderten Auflösung. Für die Beurteilung der Kontrastmitteleigenschaften hatte dies keine nachteiligen Folgen.); Voxelgröße: 1,26 x 1,25 x 2,50 mm; Scanzeit: 1 min 20 s.

Die Bolusinjektion des Kontrastmittels erfolgte anschließend mittels eines MR-kompatiblen Perfusors (Spectris, Medrad) mit einer Flußrate von 2ml/s, unmittelbar gefolgt von einer 20 ml NaCl-Injektion mit gleicher Flussrate. Danach wurden die dynamischen Messungen gestartet.

T1w FLASH 3D coronar (Dynamik): TR: 8,56 ms; TE: 3,7 ms; Anzahl der Akquisitionen: 1; Anzahl der Serien: 5; Größe des Aufnahmefeldes (FoV) 160x320 mm; Flipwinkel30°; Anzahl der Schichten: 64, Dicke des 3D-Aufnahmeblockes (slab): 160 mm; Schichtdicke 2,50 mm; Matrix: 127 x 256; Voxelgröße: 1,26 x 1,25 x 2,50 mm; Scanzeit: 1 min 20 sec.

T1w FLASH 3D sagittal post-KM: (TR: 23,6 ms; TE: 5 ms; Anzahl der Akquisitionen: 1; Größe des Aufnahmefeldes (FoV) 180 mm; Flip Angle 50°; Anzahl der Schichten: 40, Dicke des 3D-Aufnahmeblockes (slab): 100 mm; Schichtdicke 2,50 mm; Matrixgröße: 190 x 256; Phasen und Frequenzkodierrichtung getauscht (swap); Voxelgröße: 0,71 x 0,70 x 2,50 mm; Scanzeit: 3 min.), keine Fettunterdrückung.

#### 2.7.2.4 Datenarchivierung

Die Untersuchungsdaten wurden auf zwei laseroptischen Platten (1.7 GB; Laser Memory; Pioneer Electric Corporation, Melsele, Belgien) gespeichert. Eine laseroptische Platte verblieb für eigene Auswertungen im Zentrum, die zweite wurde, inklusive eines Laserfilms zur Befundung durch zwei weitere Radiologen zu Bio-Imaging Technologies B. V. (Leiden, Holland) geschickt. Die Filme

wurden mit Hilfe eines Laserprinters erstellt. Sie enthielt pro Patientin je 1 Nativbild, 5 Post-Kontrastbilder und 5 Subtraktionsbilder.

## **2.8 Bilddatenauswertung**

### 2.8.1 Bildauswertung

Zur Bilddatenauswertung im eigenen Zentrum wurden ausschließlich die digitalen Daten verwendet. Die prospektive Auswertung erfolgte an einer UNIX-Workstation (SGI O2 R5000) (Silicon Graphics, Mountain View, CA, USA) unter Verwendung einer speziellen Software zur Analyse von dynamischen MR-Mammografien (MT-DYNA, Mevis-Technology, Bremen).

Der Befunder war bezüglich aller klinischen und radiologischen Patientendaten, sowie Art und Dosierung des Kontrastmittels verblindet.

Die Bilddaten wurden in drei Befundungsblöcke aufgeteilt:

- Block 1: Nativaufnahmen
- Block 2: Kontrastmitteldynamik
- Block 3: KM-Dynamik plus Subtraktionsaufnahmen (Matched Pairs). Für die Subtraktionen wurde von allen 5 post-KM Bildern jeweils das Nativbild subtrahiert.

Jeder Block wurde getrennt für sich nach folgenden Kriterien beurteilt:

- A. technische Qualität
- B. Befundbeschreibung nach
  - a. Läsionslokalisierung in Form von Segmenten I-IX, siehe Schema im Anhang Nr. 1
  - b. Läsionsgröße
    - 1 :  $\leq 5$  mm; 2 :  $>5$  mm - 1 cm; 3 :  $> 1$  cm - 2 cm; 4 :  $>2$  cm - 5 cm; 5 :  $> 5$  cm
  - c. Diagnosesicherheit in Bezug auf Vorhandensein und Entität
    - 0 = unsicher; 1 = wahrscheinlich; 2 = sicher
  - d. Abgrenzbarkeit gegen das Parenchym

1 = sehr schlecht; 2 = schlecht; 3 = mittelmäßig; 4 = gut; 5 = sehr gut

e. Randstrukturen

1 = glatt; 2 = lobuliert; 3 = irregulär; 4 = spikuliert; 5 = undeutlich/unklar

f. Kontrastmittelaufnahme und Morphologie (nur bei Dynamik und Matched Pairs)

1 = homogen mit irregulären Konturen; 2 = glatt berandet, homogen, rund oder oval; 3 = gangförmig; 4a = ringförmige KM-Aufnahme in irregulär begrenzter Läsion; 4b = dicke ringförmige KM-Aufnahme in glatt berandeter Läsion; 5 = diffus fleckig oder milchig.

g. Entität

1 = unklar; 2 = maligne; 3 = benigne

Nach Erhalt der histologischen Untersuchungsergebnisse wurden die Ergebnisse von Mammografie, Sonografie, Kernspintomografie mit der Histologie als Goldstandard korreliert.

Statistische Auswertungen einzelner Parameter erfolgten im Rahmen der Gesamt-Multizenter-Auswertung, sind in dieser Arbeit aber nicht sinnvoll.

### 2.8.2 Generierung von Signal-Zeit-Kurven

Zusätzlich zu den o. g., von der Studie vorgeschriebenen Auswertungen erfolgten zu einem späteren Zeitpunkt Signalintensitätsmessungen welche mittels Platzierung von ROIs (region of interest) an der Workstation vorgenommen wurden. Gemessen wurden folgenden Regionen:

- A. M. pectoralis
- B. alle KM-aufnehmenden Brustläsionen.

Die Läsionen wurden nach folgenden Kriterien beurteilt:

- a. Enhancement der gesamten Läsion
- b. Enhancement des Gebietes mit der größten Signalintensität
- c. Enhancement des Gebietes mit der größten Steigung der Signalintensitäts-Zeitkurve

### 2.8.3 Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität berechnet sich folgendermaßen: richtig als maligne erkannte Läsionen dividiert durch die Summe der richtig als maligne erkannten Läsionen und der fälschlicherweise als benigne gewerteten Läsionen, die sich in der histologischen Auswertung als maligne erwiesen.

Die Spezifität setzt sich zusammen aus richtig als benigne erkannten Läsionen dividiert durch die Summe der richtig als benigne erkannten Läsionen und der in der MRM als maligne bewerteten Läsionen, welche in Wirklichkeit benigne waren.

Da es sich um eine sehr kleine Studienpopulation handelt werden im Ergebnisteil auch die Absolutzahlen angegeben, da diese aussagekräftiger sind als die normalerweise angegebenen Prozentzahlen.

## 2.9 Untersuchungen zur Verträglichkeit

### 2.9.1 Nebenwirkungen

Definition: Unerwartete Änderungen des Befindens die auftreten, oder falls vorbestehend, sich verschlimmern, nach Einschluss der Patientin in die Studie. bis zum Ende der Nachbeobachtungsperiode.

Nebenwirkungen wurden eingeteilt in schwerwiegend (z.B. lebensgefährlich, tödlich oder in dauerhafter Behinderung endend) und nicht schwerwiegend. Die Intensität nicht schwerwiegender Nebenwirkungen wurden unterteilt in gering (keine Invalidisierung, keine Behandlung notwendig), mäßig (keine Invalidisierung, Behandlung notwendig) und stark (kurzfristige und geringe Invalidisierung, Behandlung notwendig).

Die Patientinnen wurden über den Zeitraum von der Kontrastmittelgabe bis 24 Stunden danach zu aufgetretenen Nebenwirkungen befragt. Da keine schweren oder länger anhaltenden Nebenwirkungen auftraten, konnte die Beobachtung bei allen Patientinnen nach 24 Stunden abgeschlossen werden. Der

vorgeschriebene Beobachtungszeitraum für den Fall, dass schwerwiegende Nebenwirkungen aufgetreten wären, betrug 30 Tage.

Die Einteilung, ob unerwünschte Nebenwirkungen in einem ursächlichen Zusammenhang mit dem Kontrastmittel standen oder nicht, richteten sich nach folgenden Kriterien:

möglich: zeitlicher Zusammenhang zur KM-Gabe oder bereits bekannte Nebenwirkung, keine Erklärung durch Patientenstatus möglich.

eventuell: zeitlicher Zusammenhang zur KM-Gabe oder bereits bekannte Nebenwirkung, jedoch Erklärung durch Patientenstatus möglich.

keiner: Nebenwirkung ohne ursächlichen Zusammenhang zur KM-Gabe, z.B. durch technische Untersuchungsprobleme, Vorerkrankungen oder Begleitmedikation erklärbar.

unbekannt: keines der oben genannten Kriterien ist erfüllt, oder es liegen zweifelhafte oder unzureichende Angaben vor.

Nebenwirkungen mit möglichem, eventuellem oder unbekanntem Zusammenhang mit dem Kontrastmittel wurden als KM-bedingt eingestuft.

## **2.10 Laboruntersuchungen**

20 Patientinnen wurden untersucht. Es erfolgten zwei Blutentnahmen mit je einem Blutausschrieb vor Kontrastmittelgabe und 24 Stunden danach. Bei signifikanten Veränderungen hätten nach Ermessen des Untersuchers zusätzliche Blutuntersuchungen durchgeführt werden können. Die Blutproben wurden zur Auswertung an ein zentrales Labor geschickt, welches auch die Grenzwerte für Signifikanz festlegte. (Covance Central Lab Services; Meyrin/Genf; Schweiz).

Folgende Parameter wurden untersucht:

Hämatologie: Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, Differentialblutbild.

Laborchemie: Natrium, Kalium, Chlorid, Glucose, Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin gesamt, GOT, GPT,  $\gamma$ -GT, alkalische Phosphatase, gesamt Eiweiß, Albumin.

### **2.11 Anamnese, körperliche Untersuchung, Vitalzeichen**

Die Anamnese und die körperliche Untersuchung erfolgten vor und 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe. Sie wurde ebenso wie die Messung der Vitalzeichen, Blutdruck und Herzfrequenz durch dieselbe Person durchgeführt. Eine Veränderung bei den Untersuchungsbefunden oder im persönlichen Befinden wurden als Nebenwirkung aufgelistet.

Blutdruck und Pulskontrolle erfolgten vor Untersuchungsbeginn, unmittelbar nach der MR-Tomografie und 15, 30 und 60 Minuten nach Untersuchungsende. Die Normwerte (festgelegt durch das Studienprotokoll) waren: systolisch: 90-160 mm Hg, diastolisch: 60-90 mm Hg, Puls: 60-100 Schläge/min.

Die Messung der Vitalzeichen nach KM-Gabe wurde mit dem Ausgangswert verglichen und je nach klinischer Relevanz als unerwünschte Nebenwirkung notiert. Als klinisch relevant wurden Blutdruckänderungen eingestuft, welche die o.g. Grenzwerte überschritten und sich vom Ausgangswert vor der Kernspintomografie um mehr als 15 mm Hg unterschieden.

### 3 Ergebnisse

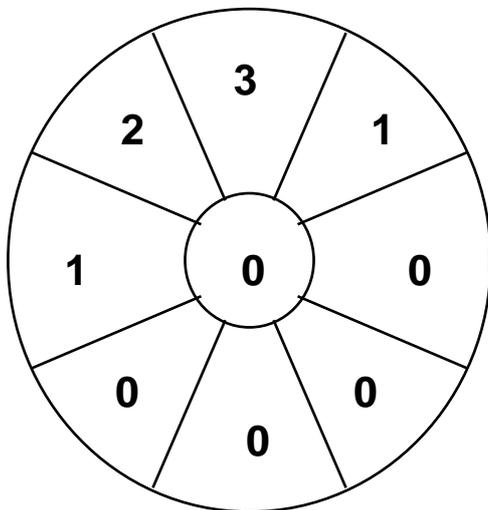
Insgesamt wurden 189 Patientinnen in 16 Studienzentren untersucht. Im vorliegenden Ergebnisteil sind die Ergebnisse der Tübinger Studienpopulation aufgelistet, welche in der Diskussion in Relation zu den Ergebnissen der Gesamtstudie bewertet werden.

#### 3.1 Bildgebende Diagnostik

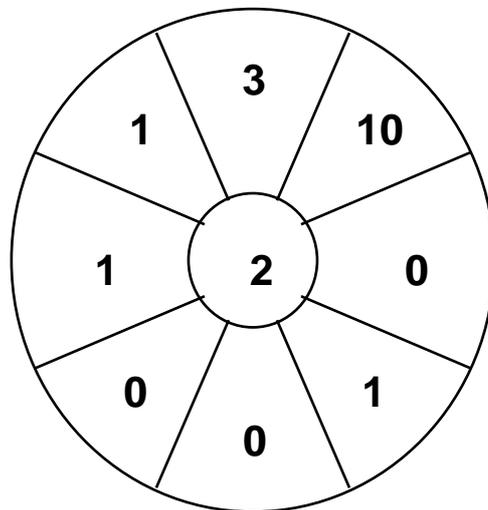
##### 3.1.1 Mammografie

In der Mammografie wurden 25 Läsionen gefunden. Davon wurden drei als benigne, 16 als maligne und fünf als unklar beurteilt. Sechs dieser Läsionen wurden mit der Sonografie nicht gesehen. Dabei handelte es sich um vier benigne Veränderungen und um zwei Karzinome.

#### Rechte Brust



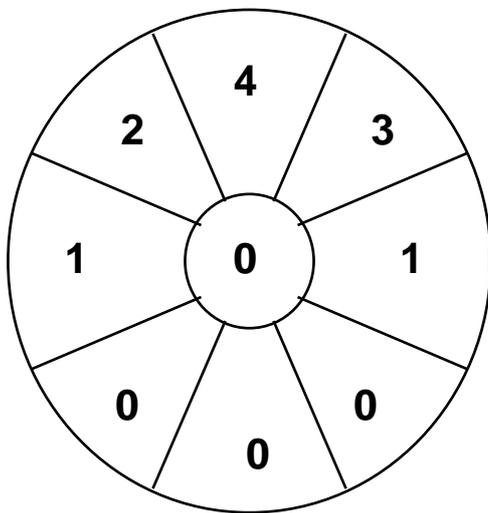
#### Linke Brust



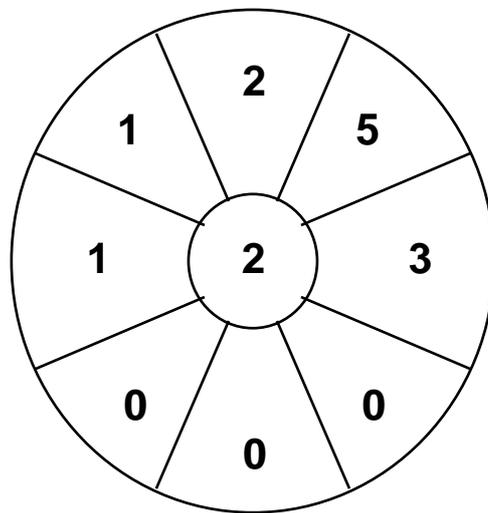
### 3.1.2 Sonografie

In der Sonografie konnten 19 der mammografischen Befunde nachgewiesen werden. Sechs Läsionen wurden nur in der Sonografie beschrieben. Dabei handelte es sich in fünf Fällen um kleine Zysten und in einem Fall um eine unklare Läsion, welche in der MRM nicht beschrieben wurde. Insgesamt wurden in der Sonografie zwölf Läsionen als maligne, acht als benigne und fünf als unklar beschrieben.

#### Rechte Brust



#### Linke Brust

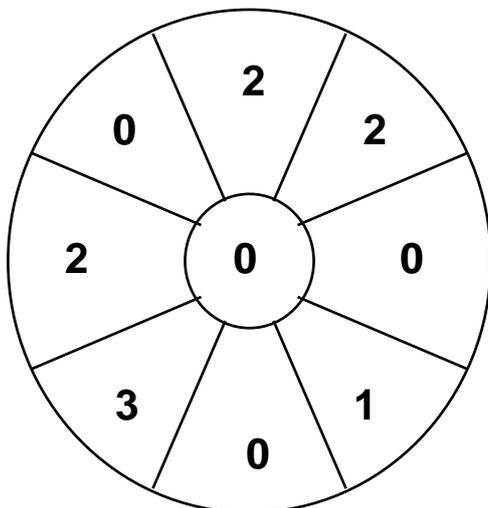


### 3.1.3 Kernspintomografie

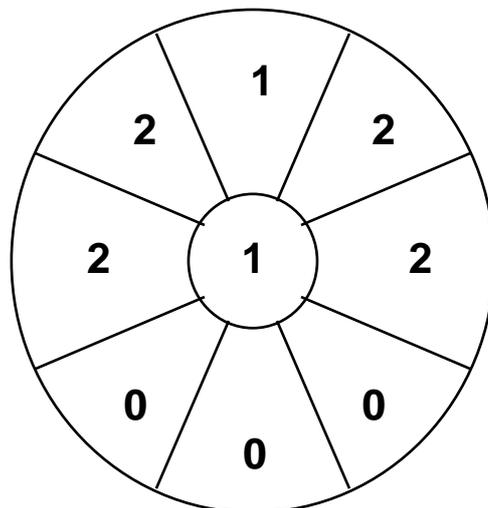
#### 3.1.3.1 Nativ

Ohne Kontrastmittelgabe konnten 20 Läsionen gefunden werden. Zwei Befunde waren nur in der nativen Untersuchung zu sehen und erschienen in der dynamischen Untersuchung nicht als suspekte Läsionen. Neun wurden als benigne, zwei als maligne und neun als unklar beurteilt.

#### Rechte Brust



#### Linke Brust

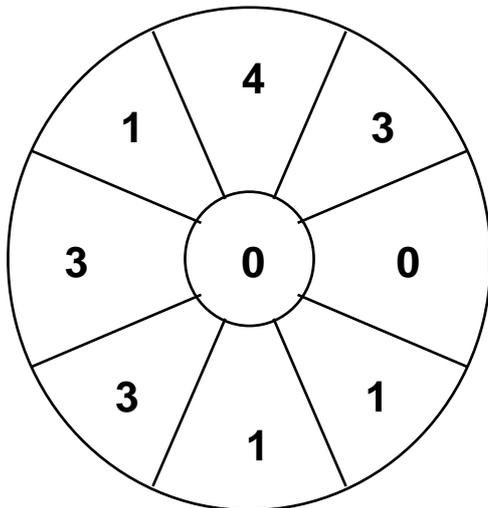


Bei dieser Untersuchung war die diagnostische Sicherheit im Bezug auf Vorhandensein, Abgrenzbarkeit gegen das Parenchym und Charakterisierung als benigne oder maligne deutlich eingeschränkt.

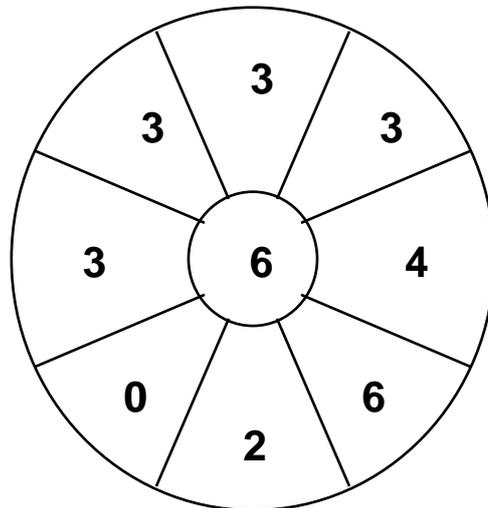
### 3.1.3.2 Dynamik

Nach Kontrastmittelgabe wurden 26 weitere Läsionen gefunden, so dass die Gesamtzahl inklusive neun eindeutiger Zysten nun 46 beträgt. 15 wurden als benigne, 30 als maligne und eine als unklar beurteilt. Die diagnostische Sicherheit bezüglich der Läsionsdetektion und der Entität, sowie die Abgrenzbarkeit gegenüber dem Restparenchym konnten gegenüber der Nativuntersuchung mit allen vier Kontrastmitteldosierungen gesteigert werden.

#### Rechte Brust



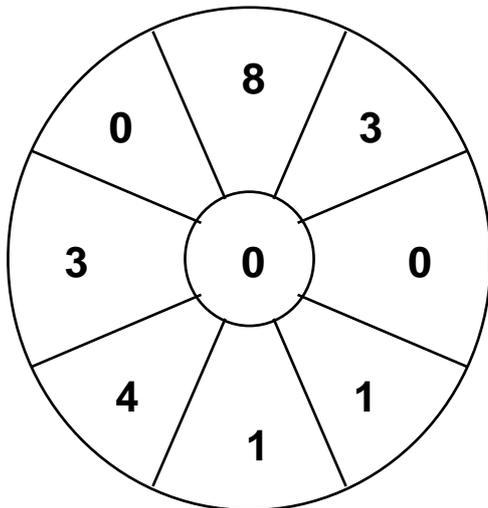
#### Linke Brust



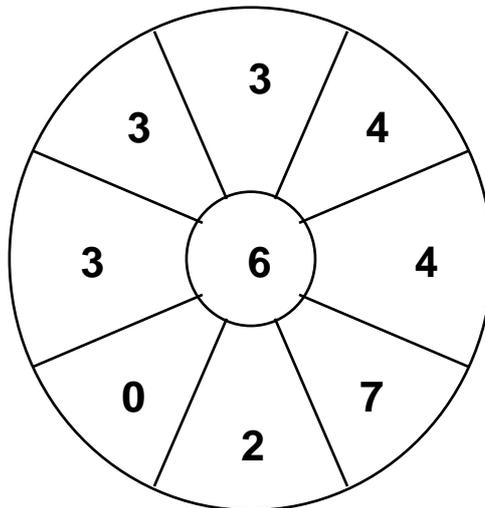
### 3.1.3.3 Subtraktionen

Durch die Erstellung von Subtraktionsbildern wurden 6 weitere Läsionen entdeckt. Die Gesamtzahl der MR detektierten Läsionen beträgt damit inklusive der neun Zysten 52. Davon wurden 16 als benigne, 35 als maligne und eine als unklar bewertet. Die diagnostische Sicherheit bezüglich der Läsionsdetektion und der Entität sowie die Abgrenzbarkeit gegenüber dem Restparenchym waren ähnlich wie in den dynamischen Untersuchungen.

#### Rechte Brust



#### Linke Brust



Für weitere qualitative und quantitative Auswertungen wurden von den 43 KM-aufnehmenden Läsionen lediglich die 22 histologisch korrelierten Läsionen in die Auswertung einbezogen.

### 3.1.3.4 Signal-Zeit-Kurven des M. Pectoralis

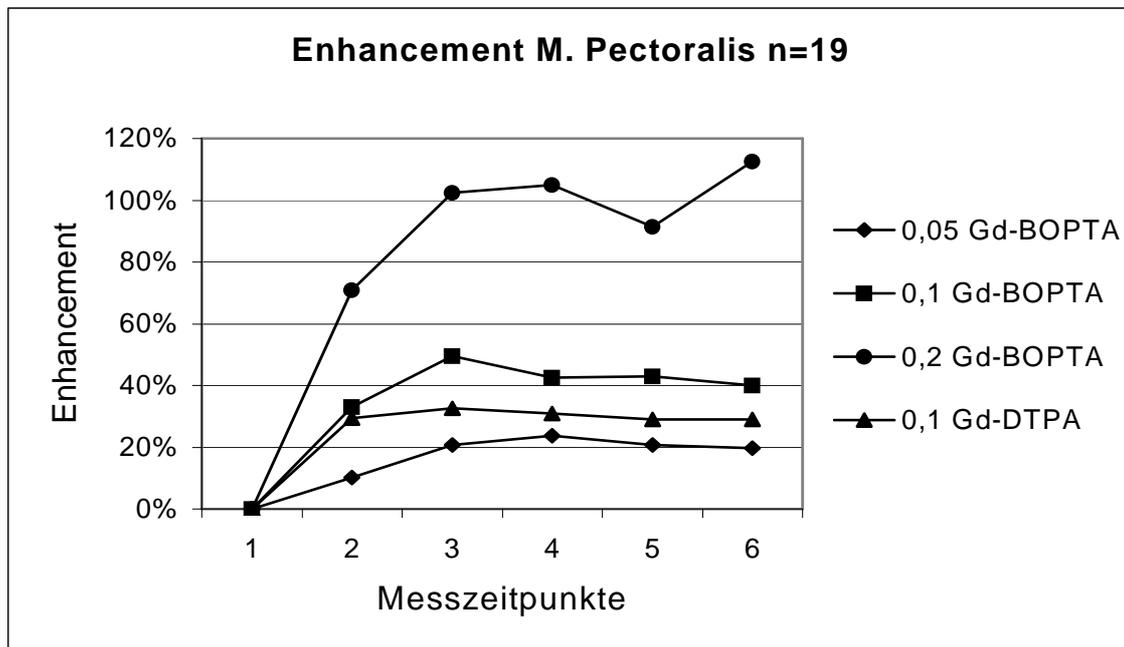


Abb. Nr.1

Bei allen 19 Patientinnen konnten die Enhancementdaten des M. Pectoralis ausgewertet werden. Im Gegensatz zur A. mammaria und KM-aufnehmenden Läsionen nimmt der M. pectoralis nur sehr wenig Kontrastmittel auf. Die Werte liegen bei der höchsten Dosierung von Gd-BOPTA nur knapp über 100%. Es zeigt sich ein annähernd proportionales muskuläres Enhancement in Abhängigkeit von der Gd-BOPTA-Dosis .

Beim Vergleich von Gd-BOPTA zu Gd-DTPA in der Dosierung 0,1 mmol/kg KG fällt auf, dass Gd-BOPTA ein höheres Enhancement zeigt. Gd-BOPTA und Gd-DTPA in der Dosierung 0,1 mmol/kg KG bzw. 0,05 mmol/kg KG haben ihr Maximum in der vierten bzw. sechsten Minute p.i., zeigen dann ein Plateau und einen Signalabfall zum Ende der Untersuchungszeit. Die Enhancementkurve von Gd-BOPTA in einer Dosierung von 0,2 mmol/kg KG hat einen untypischen Verlauf mit einem Anstieg bis zur 6. Minute p.i., gefolgt von einem kurzen Signalabfall in der 8. Minute und einem starken Anstieg in der 10 Minute. Dieser Anstieg zeigte sich jedoch nur bei 2 der 5 Patientinnen welche mit dieser Dosierung untersucht wurden.

### 3.2 Enhancement histologisch korrelierter Läsionen

Alle 20 Patientinnen wurden histologisch abgeklärt. Es wurden bei sieben Patientinnen Stanzbiopsien und bei 12 offene (operative) Biopsien entnommen. Eine Patientin erhielt keine präoperative Abklärung.

22 der insgesamt 43 mittels MRM detektierten Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen konnten histologisch korreliert werden. Es wurden sieben benigne und 15 maligne Läsionen gefunden.

Nicht alle in der MR-Mammographie als malignomverdächtig beschriebenen Herde konnten sicher mit dem histologischen Befund korreliert werden.

Zusätzlich zu den in der MRM beschriebenen Läsionen fanden sich in der histologischen Untersuchung 2 weitere Tumoren. Bei dem einen Tumor handelte es sich um ein Fibroadenom, bei dem zweiten um ein invasiv lobuläres Karzinom.

Fünf Patientinnen erhielten eine Ablatio mammae, sechs Patientinnen konnten einer brusterhaltenden Therapie zugeführt werden.

#### 3.2.1 Benigne Läsionen

Fibroadenom	n=1
Papillome	n=1
Fibrös-zystische Mastopathie mit sklerosierender Adenose	n=1
duktale Hyperplasie	n=1
Fibrose	n=1
Panniculitis mit Fettgewebsnekrose	n=1
Normales Parenchym	n=1

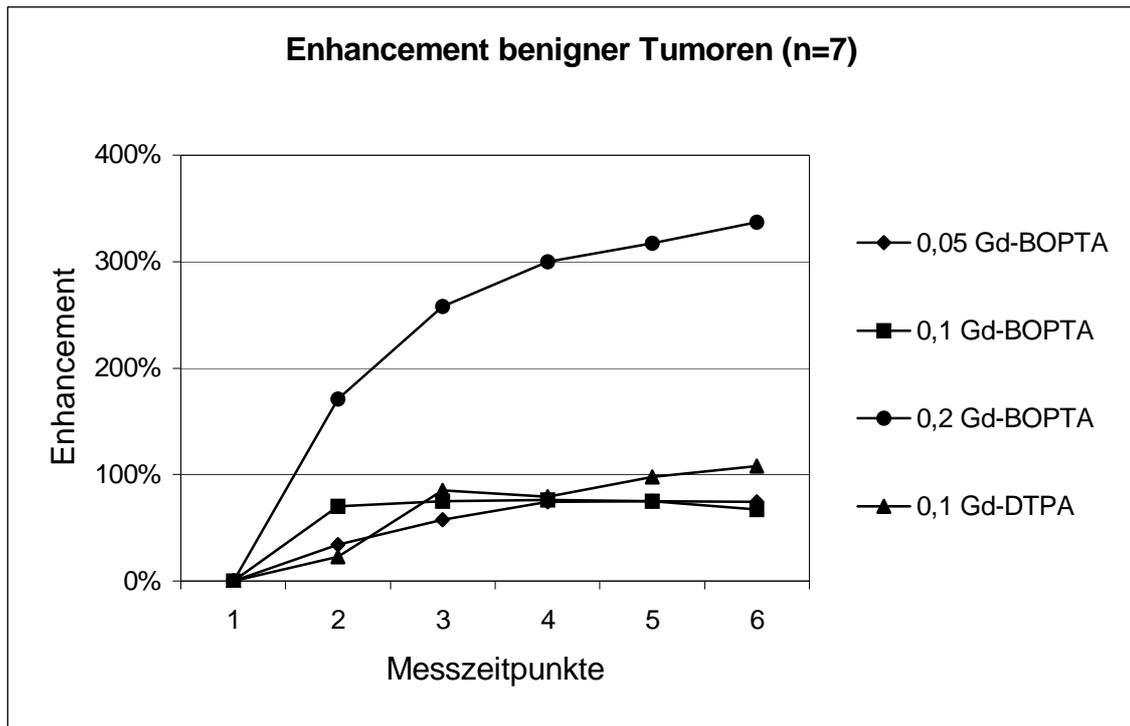


Abb. Nr.2

Benigne Läsionen zeigen ein protrahiertes, mässiges Enhancement, welches bei 0,2 mmol/kg Gd-BOPTA am stärksten ausgeprägt ist. Eine Dosisabhängigkeit des Enhancements ist bei Gd-BOPTA in geringeren Dosierungen im Vergleich zu Gd-DTPA nicht eindeutig zu sehen.

Trotz des geringen Enhancements in den niedrigeren Dosierungen liegen die Enhancementwerte fast doppelt so hoch wie die des M. pectoralis.

### 3.2.2 Maligne Läsionen

ductales Carcinoma in situ (DCIS)	n=1
invasiv ductales Karzinom mit DCIS	n=2
invasiv ductales Karzinom	n=6
invasiv lobuläres Karzinom	n=6

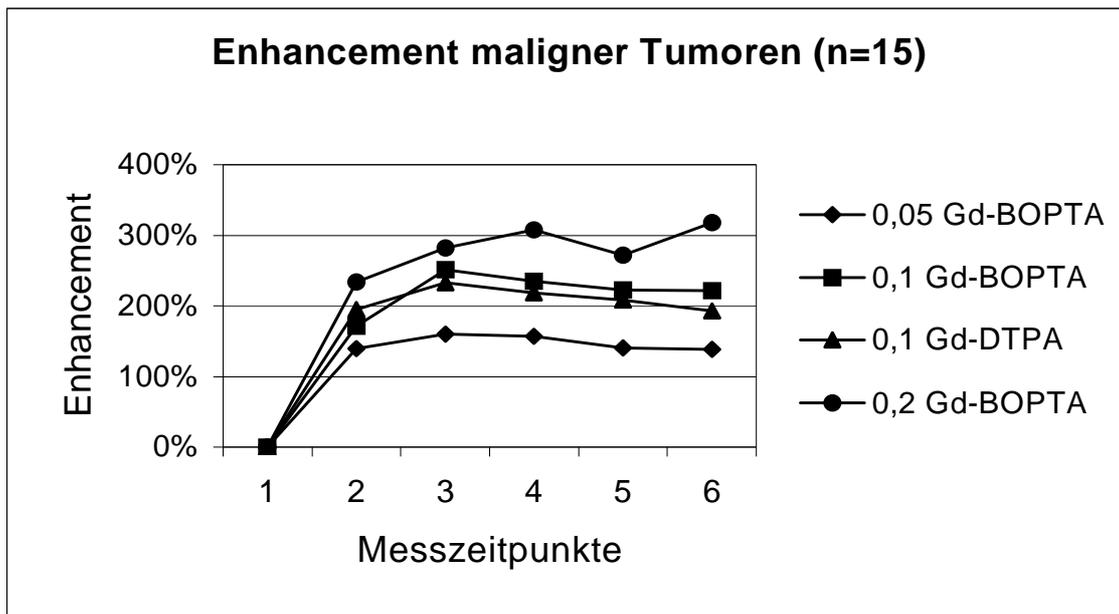


Abb. Nr.3

Die initialen Anstiegssteilheiten bis zur zweiten Minute sind bei den malignen Läsionen in allen Dosierungen deutlich höher als bei den benignen Läsionen. In den niedrigeren Dosierungen von Gd-BOPTA und bei Gd-DTPA liegen die Enhancementwerte annähernd doppelt so hoch wie bei den benignen Befunden. Bei Gd-BOPTA in der Dosierung von 0,2 mmol/kg KG unterscheidet sich zwar die Kinetik der Kontrastmittelanflutung, die Maximalwerte sind jedoch fast ebenso hoch wie bei den benignen Läsionen.

Mit Ausnahme der Kurve von 0,2 mmol/kg KG Gd-BOPTA ist bei allen Kurven eine Plateauphase zu beobachten, welche sich an den initialen KM-Anstieg anschließt.

Es zeigt sich, ebenso wie beim *M. pectoralis*, ein annähernd proportionales Enhancement in Abhängigkeit von der Gd-BOPTA-Dosis. Bei gleicher Dosierung liegen die Enhancementwerte von Gd-DTPA unter denen von Gd-BOPTA.

Für diese beiden Abbildungen wurde eine ROI gewählt, welche den ganzen Tumor möglichst vollständig einschliesst.

### 3.2.3 Bildbeispiele

#### 3.2.3.1 Bildbeispiel einer benignen Läsion

0,05 mmol/kg KG Gd-BOPTA

1,4 cm grosses Fibroadenom bei einer 37-jährigen Patientin. Die KM-Aufnahme dieser lobulär begrenzten Läsion ist homogen und umschrieben. Verglichen zum malignen Tumor in der gleichen Dosierung von Gd-BOPTA ist sowohl das Maximale Enhancement, wie auch die Kontrastaufnahme der gesamten Läsion deutlich geringer. Der Maximalwert wird erst in der 6. Minute erreicht. Diese langsame Kontrastmittelanflutung ist, ebenso wie das nachfolgende Plateau als Hinweis für die Benignität der Läsion zu werten.

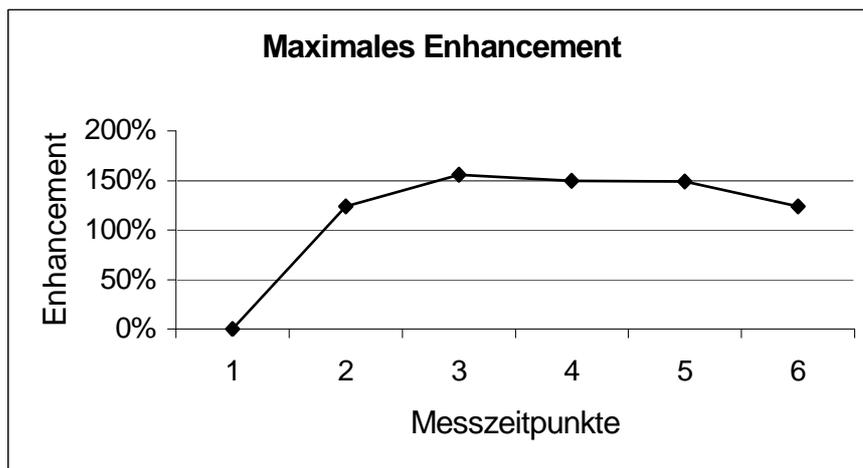


Abb. Nr.4

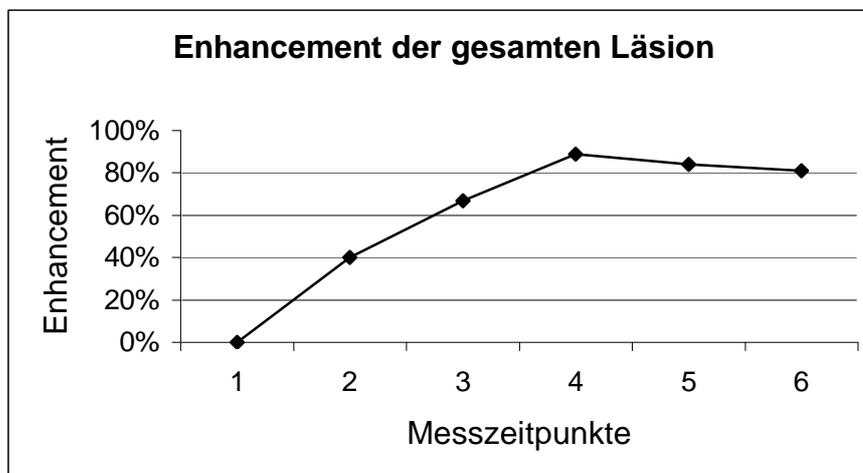


Abb. Nr.5

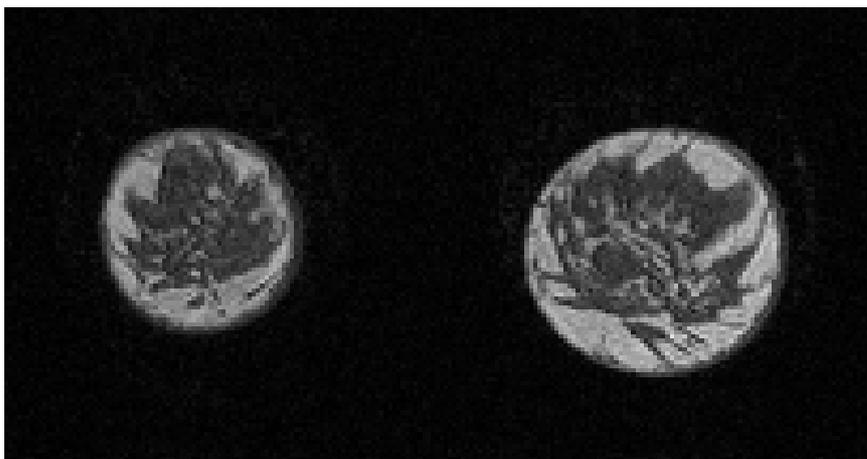


Abb. Nr.6: nativ

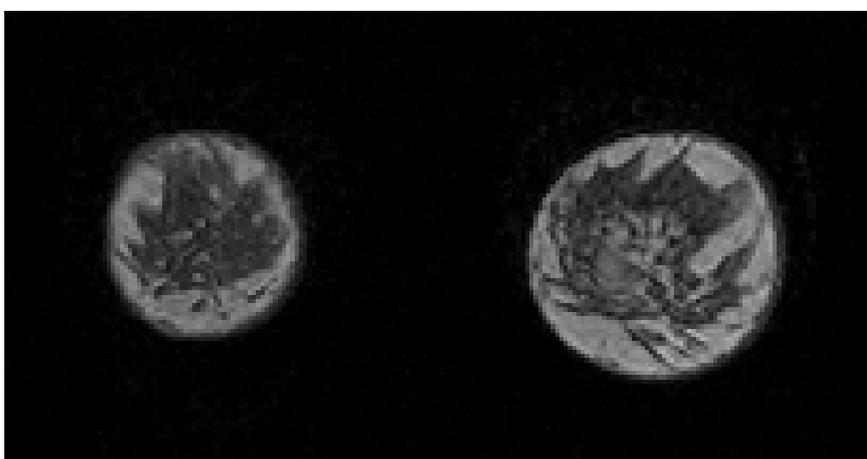


Abb. Nr.7: 4. Minute

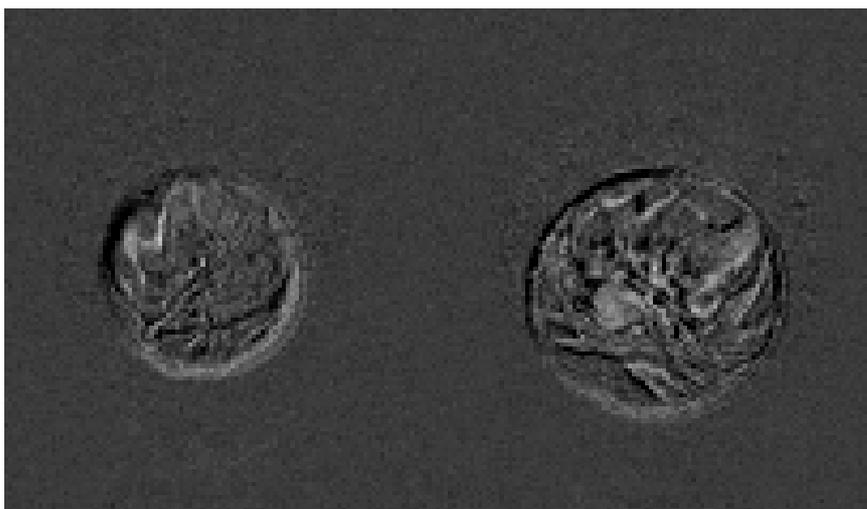


Abb. Nr.8: Subtraktion 4. Minute – nativ

### 3.2.3.2 Bildbeispiele für maligne Läsionen

a) 0,05 mmol/kg KG Gd-BOPTA

3,1 cm grosses invasiv ductales Karzinom bei einer 46jährigen Patientin. Die Läsion ist sehr gut gegen das Parenchym abgrenzbar. Sie ist irregulär begrenzt und zeigt ein randständiges Enhancement mit einem initialen Anstieg gefolgt von einem wash-out, wodurch sie in der MRM als typisch maligne eingestuft wurde.

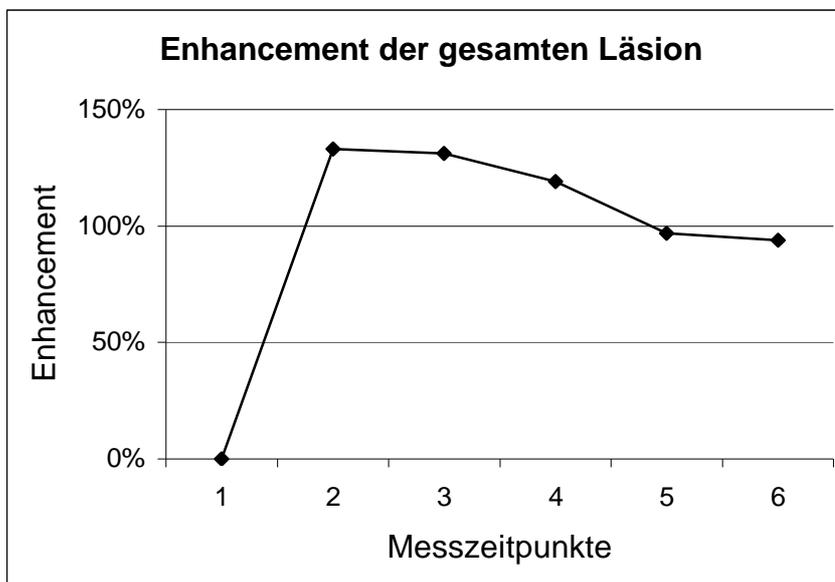


Abb. Nr.9

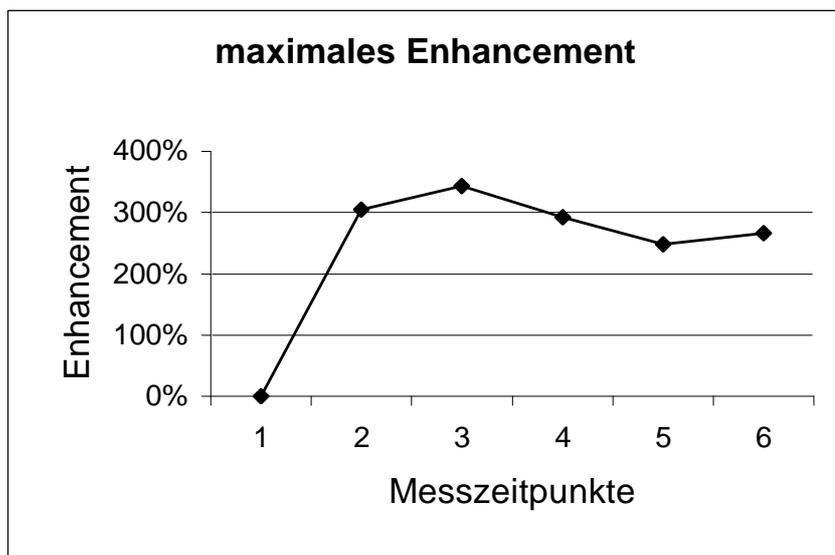


Abb. Nr.10

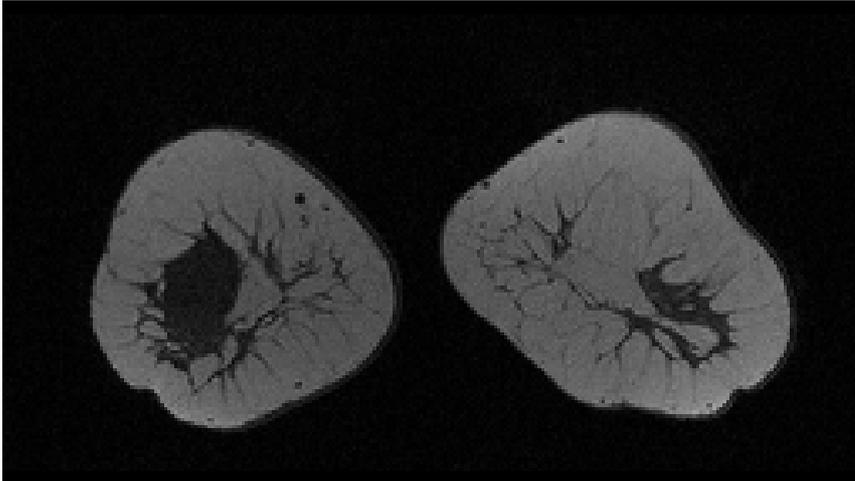


Abb. Nr.11 nativ

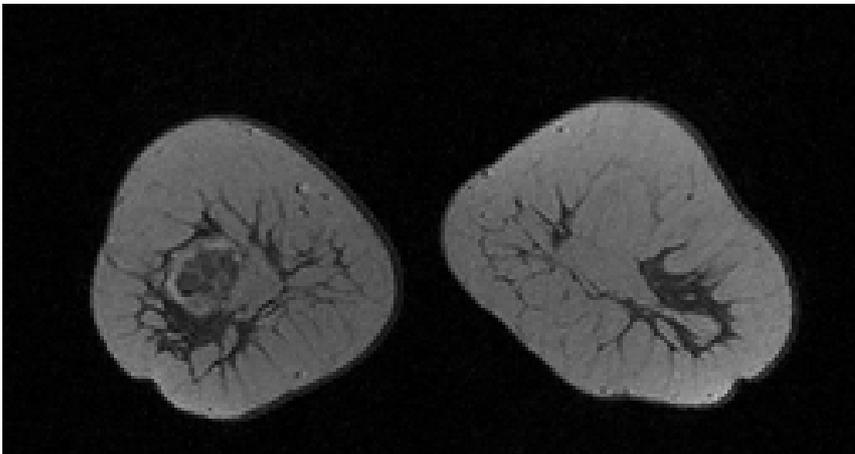


Abb. Nr.12: 4. Minute

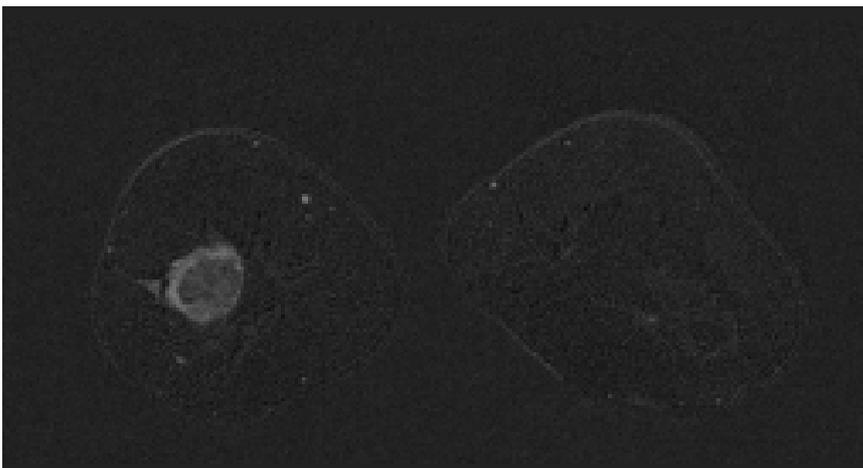


Abb. Nr.13: Subtraktion 4. Min – nativ

b) 0,1mmol/kg KG Gd-BOPTA

1,5 cm grosses invasiv ductales Karzinom bei einer 58 jährigen Patientin. Diese irregulär begrenzte Läsion ist bei sehr guter Abgrenzbarkeit gegen das Parenchym und randständigem Enhancement in der MRM als typisch maligne beurteilt worden. Das Enhancement der gesamten Läsion zeigt einen schnellen Anstieg, gefolgt von einem Plateau.

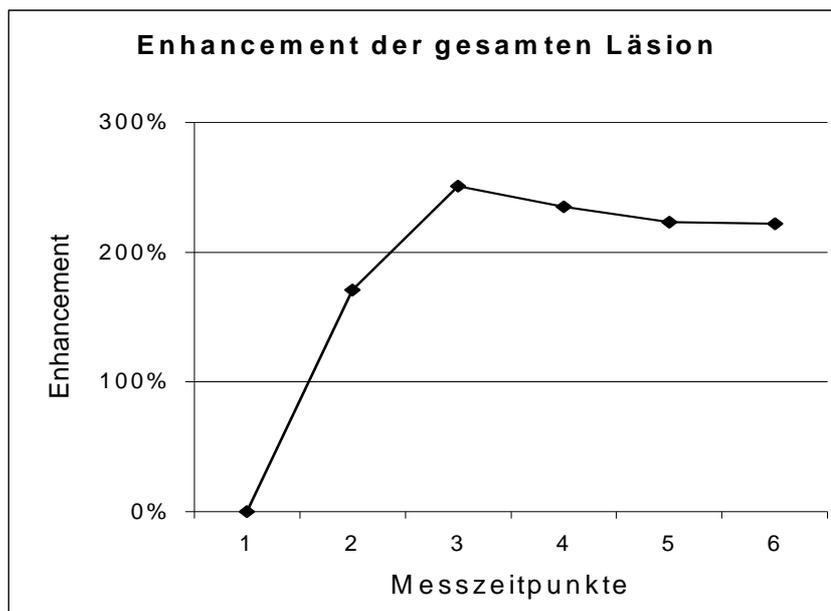


Abb. Nr.14

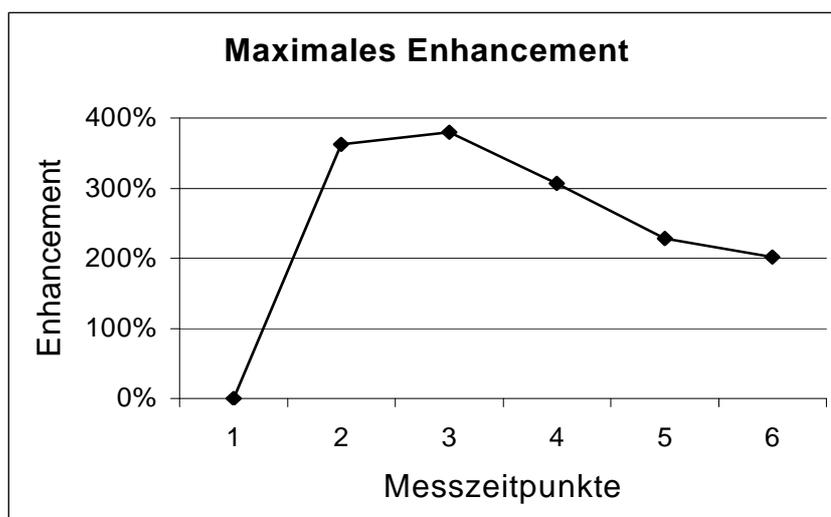


Abb. Nr.15



Abb. Nr.16: nativ

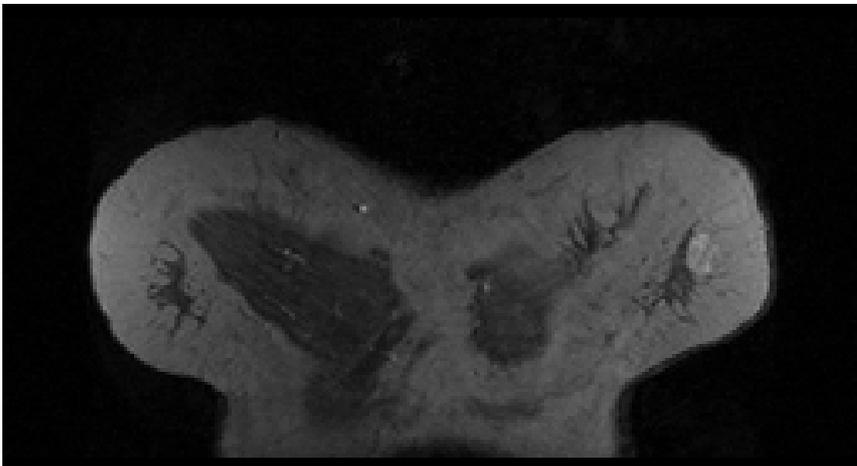


Abb. Nr.17: 4. Minute

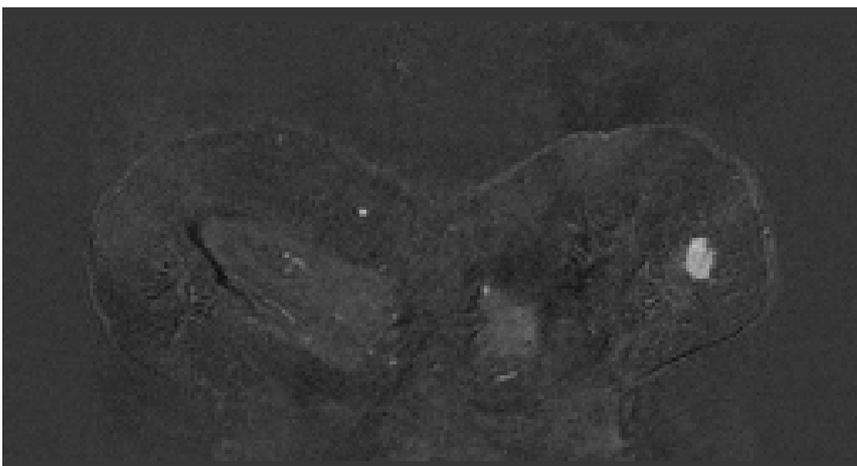


Abb. Nr.18: Subtraktion 4. Minute-nativ

c) 0,2 mmol/kg KG Gd-BOPTA

1,3 cm grosses invasiv ductales Karzinom bei einer 49 jährigen Patientin. Dieses Karzinom zeigt ebenfalls eine irreguläre Begrenzung und ist gut gegen das Parenchym abgrenzbar. Die Stärke des Enhancements, zusammen mit der irregulären Begrenzung führte zur Diagnose eines malignomverdächtigen Befundes.

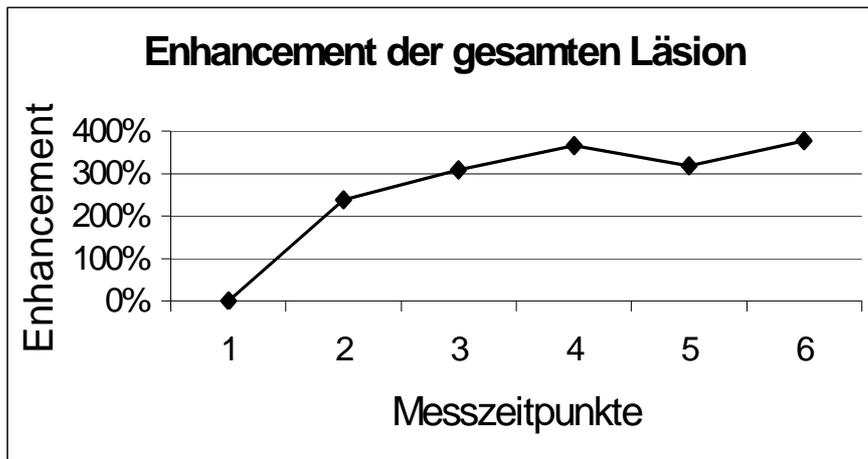


Abb. Nr.19

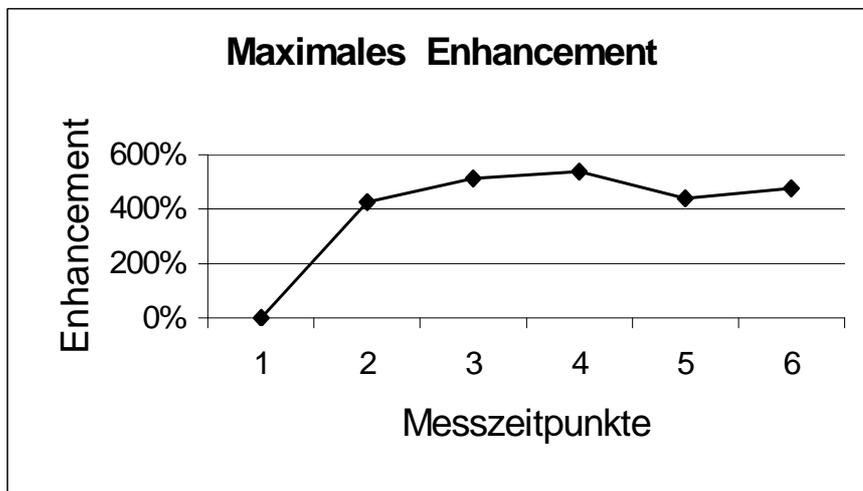


Abb. Nr.20

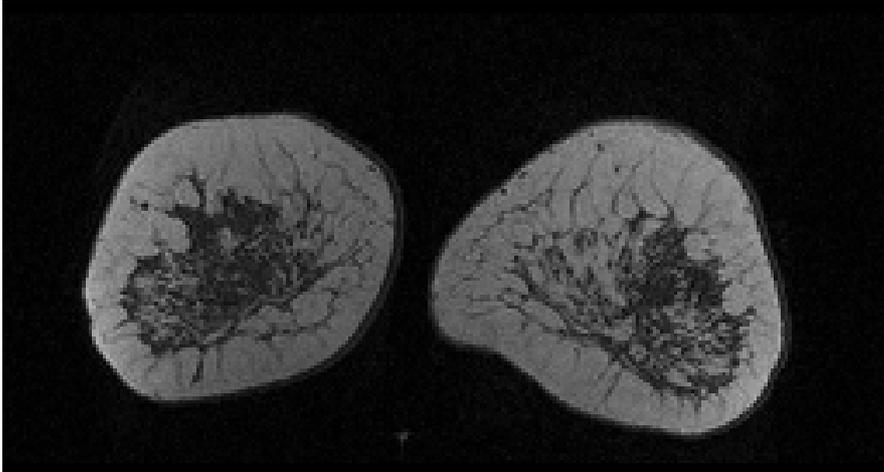


Abb. Nr.21 : nativ

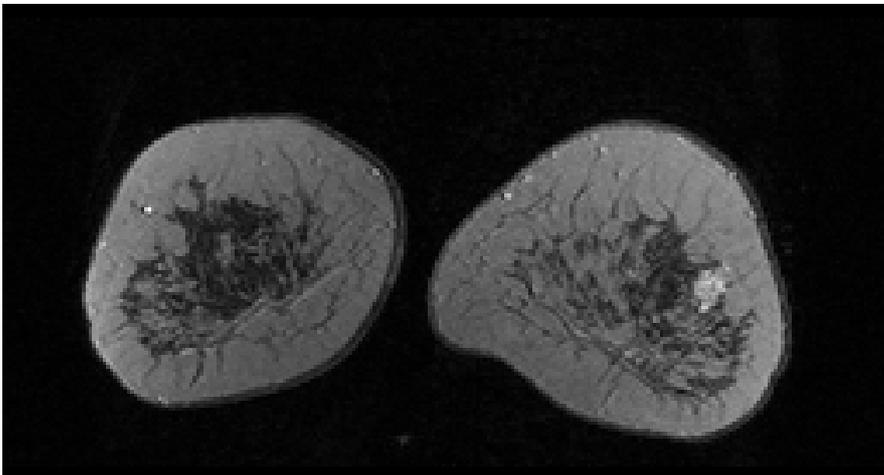


Abb. Nr.22 :4. Minute

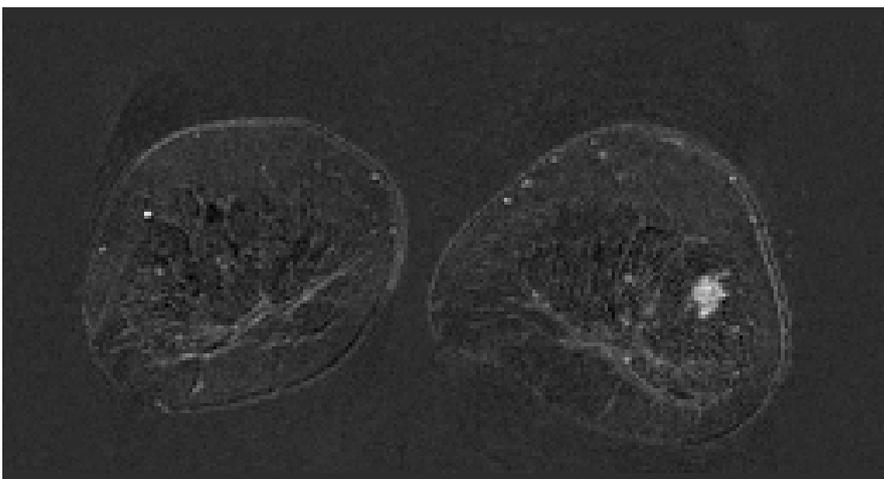


Abb. Nr.23 : Subtraktion 4. Minute-nativ

d) 0,1 mmol/kg KG Gd-DTPA

Invasiv-lobuläres Karzinom bei einer 63jährigen Patientin. Das KM-Enhancement ist leicht randbetont und zeigt irreguläre Konturen der Läsion. Sowohl das Enhancement der gesamten Läsion, wie auch das maximale Enhancement zeigen einen schnellen Anstieg, gefolgt von einem wash-out. Bei sehr guter Abgrenzbarkeit gegen das Parenchym erfolgte die Diagnose eines dringend malignomverdächtigen Befundes.



Abb. Nr.24

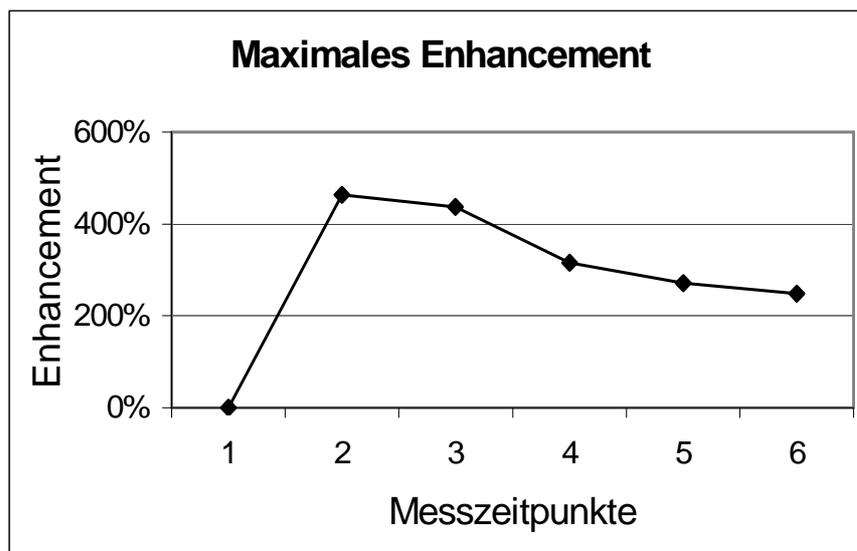


Abb. Nr.25

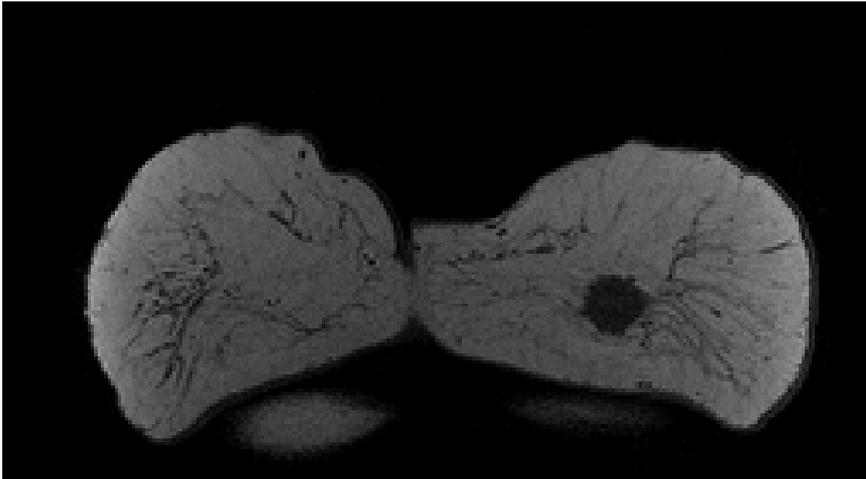


Abb. Nr.26: nativ

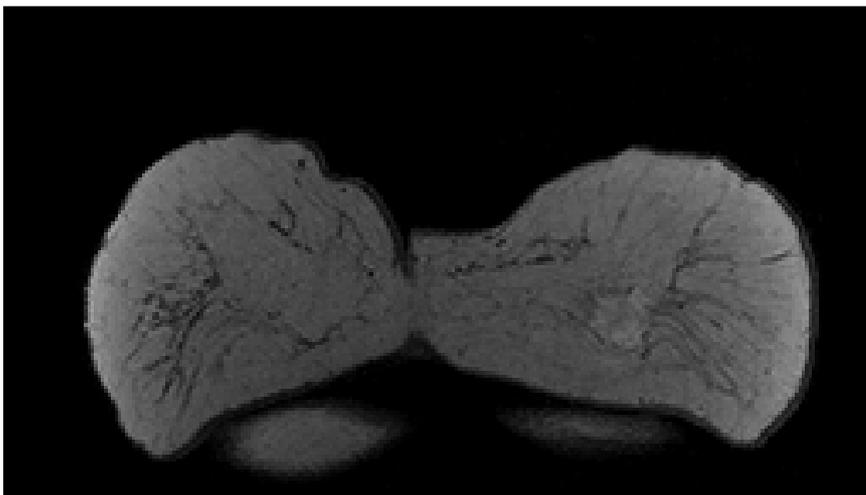


Abb. Nr.27: 4. Minute

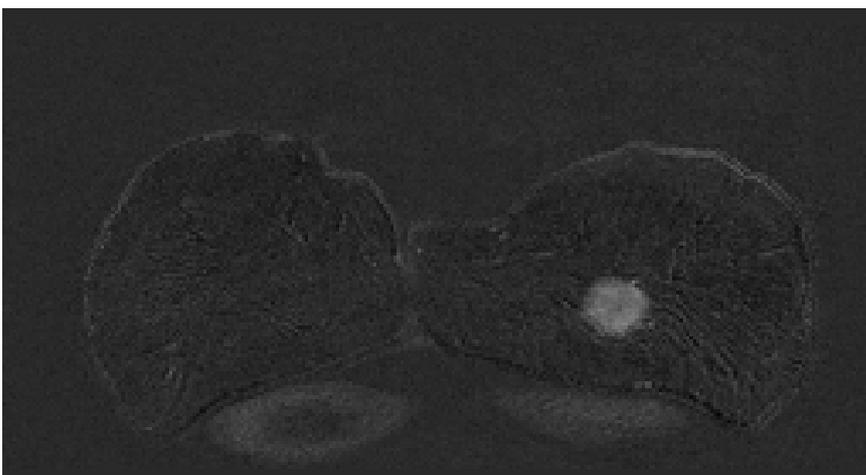


Abb. Nr.28: Subtraktion 4.Minute-nativ

### 3.2.4 Enhancementmorphologie KM-aufnehmender Läsionen

	<b>mmol/kg KG KM</b>	<b>Histologischer Typ</b>	<b>KM Aufnahme</b>	<b>Morphologie der KM- Aufnahme</b>
1	0,05 Gd-BOPTA	invasives lobuläres Ca	gut	homogen mit irregulären Konturen
2	0,05 Gd-BOPTA	normales Parenchym	keine	keine
3	0,05 Gd-BOPTA	invasives ductales Ca.	gut	Rand in irregulärer Läsion
4	0,05 Gd-BOPTA	Fibroadenom	ausreichend	homogen und umschrieben
5	0,10 Gd-BOPTA	invasives lobuläres Ca.	gut	Rand in irregulärer Läsion
6	0,10 Gd-BOPTA	Panniculitis, Fettgewebsnekrose	gut	inhomogen mit irregulären Konturen
7	0,10 Gd-BOPTA	ductales in-situ Ca	ausreichend	homogen mit irregulären Konturen
8	0,10 Gd-BOPTA	invasives ductales Ca	gut	Rand in irregulärer Läsion
9	0,20 Gd-BOPTA	invasives ductales Ca	gut	Rand in umschriebener Läsion
10	0,20 Gd-BOPTA	invasives ductales Ca	gut	Rand in umschriebener Läsion
11	0,20 Gd-BOPTA	Papillome	gut	Rand in irregulärer Läsion
12	0,20 Gd-BOPTA	invasives ductales Ca	gut	homogen mit irregulären Konturen
13	0,20 Gd-BOPTA	fibrös-zystische Mastopathie, Adenose	gut	gangförmig
14	0,20 Gd-BOPTA	invasives ductales Ca mit DCIS	gut	gangförmig
15	0,20 Gd-BOPTA	invasives ductales Ca mit DCIS	gut	gangförmig
16	0,20 Gd-BOPTA	Hyperplasie	gut	homogen und umschrieben
17	0,10 Gd-DTPA	invasives lobuläres Ca.	gut	homogen mit irregulären Konturen
18	0,10 Gd-DTPA	invasives lobuläres Ca	gut	homogen mit irregulären Konturen
19	0,10 Gd-DTPA	Fibrosis mammae	gut	Diffus fleckig oder milchig
20	0,10 Gd-DTPA	invasives lobuläres Ca.	gut	homogen mit irregulären Konturen
21	0,10 Gd-DTPA	invasives lobuläres Ca.	gut	homogen mit irregulären Konturen
22	0,10 Gd-DTPA	invasives ductales Ca.	gut	inhomogen mit irregulären Konturen

Tabelle Nr.1 Enhancementmorphologie KM-aufnehmender Läsionen

### 3.2.5 Diagnosesicherheit bezüglich Vorhandensein einer Läsion

Läsion	Histo	Dosis	KM	nativ	mit KM	Subtraktion
1	maligne	0,05	Gd-Bopta	n.d	sicher	sicher
2	benigne	0,05	Gd-Bopta	unsicher	sicher	sicher
3	maligne	0,05	Gd-Bopta	sicher	sicher	sicher
4	benigne	0,05	Gd-Bopta	sicher	sicher	sicher
5	maligne	0,10	Gd-Bopta	unsicher	sicher	sicher
6	benigne	0,10	Gd-Bopta	sicher	sicher	sicher
7	maligne	0,10	Gd-Bopta	n.d	sicher	sicher
8	maligne	0,10	Gd-Bopta	unsicher	sicher	sicher
9	maligne	0,20	Gd-Bopta	n.d	sicher	sicher
10	maligne	0,20	Gd-Bopta	n.d	sicher	sicher
11	benigne	0,20	Gd-Bopta	n.d	sicher	sicher
12	maligne	0,20	Gd-Bopta	n.d	sicher	sicher
13	benigne	0,20	Gd-Bopta	n.d	unsicher	unsicher
14	maligne	0,20	Gd-Bopta	n.d	sicher	sicher
15	maligne	0,20	Gd-Bopta	n.d	sicher	sicher
16	benigne	0,20	Gd-Bopta	sicher	sicher	sicher
17	maligne	0,10	Gd-DTPA	n.d	unsicher	sicher
18	maligne	0,10	Gd-DTPA	sicher	sicher	sicher
19	benigne	0,10	Gd-DTPA	n.d	sicher	sicher
20	maligne	0,10	Gd-DTPA	n.d	sicher	sicher
21	maligne	0,10	Gd-DTPA	n.d	n.d	sicher
22	maligne	0,10	Gd-DTPA	sicher	sicher	sicher

Tabelle 2: Diagnosesicherheit (n.d. = nicht detektiert)

13 von 22 Läsionen wurden vor der Gabe von Kontrastmittel nicht detektiert. Die Diagnosesicherheit bezüglich des Vorhandenseins einer Läsion erhöht sich somit deutlich durch die Verwendung von Kontrastmittel. Sowohl Gd-Bopta als auch Gd-DTPA zeigen dies. In 2 Fällen erhöht sich die Diagnosesicherheit noch zusätzlich durch die Anfertigung von Subtraktionsaufnahmen.

### 3.2.6 Diagnosesicherheit bezüglich Entität der Läsion

Durch die Gabe von Kontrastmittel konnten bei 6 von 7 Läsionen die in der nativen Untersuchung als unklar beurteilt wurden genauere Angaben zur Entität gemacht werden. Eine Läsionsentität blieb auch nach der Gabe von Kontrastmittel unklar. 15 Läsionen wurden eindeutig als maligne oder benigne

beschrieben, 5 Läsionen wurden nur als eventuell benigne oder maligne beurteilt. Eine Läsion wurde auch nach Kontrastmittelgabe nicht diagnostiziert, und zeigte sich lediglich in den Subtraktionsaufnahmen. Durch die Durchführung der Subtraktionen wurde die Diagnosesicherheit in 2 Fällen noch erhöht. Sowohl nach der Verwendung von Gd-Bopta als auch bei Gd-DTPA war die Läsionesentität nicht in allen Fällen eindeutig klar. Falsch positive Befunde lagen in 3 Fällen vor.

<b>Läsion</b>	<b>Histo</b>	<b>Dosis</b>	<b>KM</b>	<b>nativ</b>	<b>mit KM</b>	<b>Subtraktion</b>
1	maligne	0,05	Gd-Bopta	n.d	maligne	maligne
2	benigne	0,05	Gd-Bopta	unklar	benigne	benigne
3	maligne	0,05	Gd-Bopta	unklar	maligne	maligne
4	benigne	0,05	Gd-Bopta	unklar	benigne	benigne
5	maligne	0,10	Gd-Bopta	unklar	maligne	maligne
6	benigne	0,10	Gd-Bopta	unklar	unklar	maligne
7	maligne	0,10	Gd-Bopta	n.d	ev. maligne	ev. maligne
8	maligne	0,10	Gd-Bopta	unklar	maligne	maligne
9	maligne	0,20	Gd-Bopta	n.d	maligne	maligne
10	maligne	0,20	Gd-Bopta	n.d	ev. maligne	ev. maligne
11	benigne	0,20	Gd-Bopta	n.d	maligne	maligne
12	maligne	0,20	Gd-Bopta	n.d	maligne	maligne
13	benigne	0,20	Gd-Bopta	n.d	ev. maligne	ev. maligne
14	maligne	0,20	Gd-Bopta	n.d	maligne	maligne
15	maligne	0,20	Gd-Bopta	n.d	maligne	maligne
16	benigne	0,20	Gd-Bopta	unklar	ev. benigne	ev. benigne
17	maligne	0,10	Gd-DTPA	n.d	maligne	maligne
18	maligne	0,10	Gd-DTPA	ev. maligne	maligne	maligne
19	benigne	0,10	Gd-DTPA	n.d	benigne	benigne
20	maligne	0,10	Gd-DTPA	n.d	ev. maligne	maligne
21	maligne	0,10	Gd-DTPA	n.d	n.d.	maligne
22	maligne	0,10	Gd-DTPA	maligne	maligne	maligne

Tabelle 3: Läsionsentitäten (n.d.=nicht detektiert, ev.=eventuell)

### 3.2.7 Abgrenzbarkeit des Tumors gegen das umgebende Parenchym

Durch die Gabe von Kontrastmittel erhöhte sich die Abgrenzbarkeit von Läsionen gegen das umgebende Parenchym in 19 von 22 Fällen, so dass nun 21 der 22 Befunde mindestens mittelmäßig abgrenzbar waren. Eine Läsion

wurde erst in den Subtraktionen detektiert. Eine Tendenz zur besseren Abgrenzbarkeit mit einer bestimmten Kontrastmitteldosierung zeigte sich bei der kleinen Fallzahl nicht. Durch die Durchführung von Subtraktionen erhöhte sich die Qualität der Abgrenzbarkeit in einem Fall.

Läsion	Histo	Dosis	KM	nativ	mit KM	Subtraktion
1	maligne	0,05	Gd-Bopta	n.d	exzellent	exzellent
2	benigne	0,05	Gd-Bopta	mittelmäßig	gut	gut
3	maligne	0,05	Gd-Bopta	mittelmäßig	exzellent	exzellent
4	benigne	0,05	Gd-Bopta	gut	gut	gut
5	maligne	0,10	Gd-Bopta	mittelmäßig	exzellent	exzellent
6	benigne	0,10	Gd-Bopta	mittelmäßig	gut	gut
7	maligne	0,10	Gd-Bopta	n.d	mittelmäßig	mittelmäßig
8	maligne	0,10	Gd-Bopta	schlecht	exzellent	exzellent
9	maligne	0,20	Gd-Bopta	n.d	exzellent	exzellent
10	maligne	0,20	Gd-Bopta	n.d	gut	gut
11	benigne	0,20	Gd-Bopta	n.d	gut	gut
12	maligne	0,20	Gd-Bopta	n.d	exzellent	exzellent
13	benigne	0,20	Gd-Bopta	n.d	mittelmäßig	mittelmäßig
14	maligne	0,20	Gd-Bopta	n.d	exzellent	exzellent
15	maligne	0,20	Gd-Bopta	n.d	exzellent	exzellent
16	benigne	0,20	Gd-Bopta	gut	gut	gut
17	maligne	0,10	Gd-DTPA	n.d	exzellent	exzellent
18	maligne	0,10	Gd-DTPA	mittelmäßig	exzellent	exzellent
19	benigne	0,10	Gd-DTPA	n.d	gut	gut
20	maligne	0,10	Gd-DTPA	n.d	mittelmäßig	gut
21	maligne	0,10	Gd-DTPA	n.d	n.d.	gut
22	maligne	0,10	Gd-DTPA	gut	exzellent	exzellent

Tabelle 4: Abgrenzbarkeit des Tumors gegen das umgebende Parenchym

### 3.2.8 Läsionsgrößen

Die Tumorgößen reichten von 9,1 mm bis 32,5 mm mit einem Mittelwert von 18,2 mm.

In einem Fall wurde nach Gabe von Kontrastmittel die Läsionsgröße im Vergleich zur Messung in der nativen Untersuchung nach unten korrigiert. Einmal wurde in den Subtraktionen die Läsion kleiner als in der KM-Untersuchung bewertet.

Läsion	Dosis	KM	nativ	mit KM	Subtraktion
1	0,05	Gd-Bopta	n.d	4	4
2	0,05	Gd-Bopta	3	3	3
3	0,05	Gd-Bopta	4	4	4
4	0,05	Gd-Bopta	3	3	3
5	0,10	Gd-Bopta	3	3	3
6	0,10	Gd-Bopta	4	3	3
7	0,10	Gd-Bopta	n.d	3	3
8	0,10	Gd-Bopta	3	3	3
9	0,20	Gd-Bopta	n.d	3	3
10	0,20	Gd-Bopta	n.d	2	2
11	0,20	Gd-Bopta	n.d	4	4
12	0,20	Gd-Bopta	n.d	3	3
13	0,20	Gd-Bopta	n.d	4	4
14	0,20	Gd-Bopta	n.d	3	3
15	0,20	Gd-Bopta	n.d	3	3
16	0,20	Gd-Bopta	3	3	3
17	0,10	Gd-DTPA	n.d	3	3
18	0,10	Gd-DTPA	4	4	4
19	0,10	Gd-DTPA	n.d	3	3
20	0,10	Gd-DTPA	n.d	4	3
21	0,10	Gd-DTPA	n.d	n.d.	2
22	0,10	Gd-DTPA	4	4	4

3.2.9 Tabelle 5: Läsionsgrößen in Abhängigkeit von KM

### 3.3 Sensitivität und Spezifität

Von 24 Läsionen wurden 20 richtig erkannt, 2 wurden mit der MRM nicht festgestellt, wobei es sich in einem Fall um ein Fibroadenom handelte und im anderen Fall um ein invasiv lobuläres Karzinom, welches kleiner als 1 cm und unmittelbar neben einem DCIS lokalisiert war. Das Karzinom war in der Mammografie als malignitätsverdächtiger Befund beschrieben worden. Das Fibroadenom hat in der MRM kein Enhancement gezeigt.

In die Berechnung der Sensitivität und der Spezifität gehen somit 26 Läsionen ein.

	<b>Läsionen gesamt</b>	<b>richtig positiv</b>	<b>richtig negativ</b>	<b>falsch positiv</b>	<b>falsch negativ</b>
<b>gesamt MRM</b>	26	15	7	3	1
<b>Gd-BOPTA ges.</b>	21	10	7	3	1
<b>0,05 Gd-BOPTA</b>	6	2	4	0	0
<b>0,1 Gd-BOPTA</b>	7	3	2	1	1
<b>0,2 Gd-BOPTA</b>	8	5	1	2	0
<b>0,1 Gd-DTPA</b>	5	5	0	0	0

Tabelle Nr.2 Rohdaten zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität

Folgende Zahlen ergeben sich somit für Sensitivität und Spezifität der Tübinger Studienpopulation:

	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>
<b>gesamt MRM</b>	15/18 (83%)	7/8 (88%)
<b>Gd-BOPTA gesamt</b>	10/13 (77%)	7/8 (88%)
<b>0,05 Gd-BOPTA</b>	2/2 (100%)	4/4 (100%)
<b>0,1 Gd-BOPTA</b>	3/4 (75%)	2/3 (67%)
<b>0,2 Gd-BOPTA</b>	5/7 (71%)	1/1 (100%)
<b>0,1 Gd-DTPA</b>	5/5 (100%)	0/0 (100%)

Tabelle Nr.3 Sensitivität und Spezifität

### 3.4 Laborergebnisse:

20 Patientinnen erhielten Kontrastmittel. Bei allen erfolgten vor und nach KM-Gabe Blutentnahmen. Von den Laboruntersuchungen vor Kontrastmittelgabe wiesen 6/20 Abnormitäten auf. Die Kontrolluntersuchungen 24 Stunden nach Kontrastmittelapplikation waren bei 11/20 abnormal. 10/20 Patientinnen zeigten klinisch signifikante Laborwertveränderungen ( $\Delta$ ) verglichen zur Voruntersuchung.

	Anzahl (%) der Patientinnen			
	Gd-BOPTA (mmol/kg)			Gd-DTPA
	0.05 n=4	0.1 n=6	0.2 n=5	0.1 mmol/kg n=5
<b>Vor KM-Gabe</b>	1 (25,0)	1 (16,7)	1 (20,0)	3 (60,0)
<b>Nach KM-Gabe</b>	2 (50,0)	4 (66,7)	2 (40,0)	3 (60,0)
$\Delta$	4 (100,0)	1 (16,7)	3 (60,0)	2 (40,0)

Tabelle Nr.4 Anzahl der Patientinnen mit Abnormitäten in den Laboruntersuchungen und klinisch signifikanten Laborwert- und Blutbildveränderungen ( $\Delta$ ) aufgelistet nach KM-Dosierung

Eine genaue Aufschlüsselung der Abnormitäten und der signifikanten Differenzen sind im Anhang Nr. 2-4 aufgelistet.

### 3.5 Anamnese, körperliche Untersuchung und Vitalzeichen

Bei der erneuten Anamnese und körperlichen Untersuchung, welche 24 Stunden nach KM-Gabe erfolgte, gab eine Patientin Kopfschmerzen an, welche mehrere Stunden nach der Untersuchung auftraten. Sie wurden als unerwünschte Nebenwirkung notiert.

Blutdruck und Pulskontrolle erfolgten bei allen Patientinnen vor Untersuchungsbeginn, unmittelbar nach der MR-Tomografie und 15, 30 und 60 Minuten nach Untersuchungsende. Zwei Patientinnen zeigten nach den im Studienprotokoll festgelegten Definitionen bereits vor der Untersuchung einen Hypertonus, welcher durch die Kontrastmittelgabe nicht beeinflusst wurde.

Bei einer Patientin, welche 0,2 mmol/kg Gd-BOPTA erhalten hatte, stiegen die Blutdruckwerte von 115/70 mmHg auf 170/85 mmHg unmittelbar nach der Untersuchung. Dieser klinisch relevante Anstieg wurde als unerwünschte Nebenwirkung eingestuft. Die Blutdruckwerte der Patientin sanken im Verlauf der Nachbeobachtungsphase (bis 60 Minuten) auf 150/85 mmHg. Eine zusätzlichen Messung 24 Stunden nach KM-Gabe ergab wieder normalisierte Werte von 115/70 mmHg.

6/20 Patientinnen zeigten nach der MRT Blutdruckänderungen von mehr als 10 mmHg systolisch, ohne dabei die Grenzwerte zu überschreiten. Diese

wurden ebenso wie geringe Schwankungen der Pulsfrequenz als nicht klinisch relevant eingestuft.

### **3.6 Unerwünschte Nebenwirkungen**

Schwerwiegende oder länger anhaltende Nebenwirkungen kamen im vorliegenden Studienzentrum nicht vor, so dass die Beobachtung bei allen Patientinnen nach 24 Stunden abgeschlossen werden konnte.

12/20 Patientinnen zeigten mindestens eine unerwünschte Nebenwirkung, die in unterschiedlichem Zusammenhang mit der Verabreichung des Kontrastmittels standen. Die Gesamtzahl der unerwünschten Nebenwirkungen betrug n=19. Fast alle Patientinnen erholten sich spontan. In einem Fall von Kopfschmerzen, die mehrere Stunden nach KM-Gabe auftraten und somit wahrscheinlich in keinem ursächlichen Zusammenhang mit dieser standen, besserten sich die Beschwerden nach Applikation von 500 mg ASS.

Eine Patientin, welche 0,1 mmol/kg KG Gd-DTPA erhielt, gab an, dass sie direkt nach KM-Gabe Tachykardien gespürt habe. Diese Angabe ließ sich bei der Messung nach der MRT nicht verifizieren. Der Puls betrug 72 Schläge pro Minute. Weitere Nebenwirkungen im Anhang Nr. 5 und 6.

## 4 Diskussion

### 4.1 Vergleich von Mammografie, Sonografie und MRM der histologisch korrelierten Läsionen

Vergleicht man die Diagnostik dieses Patientenkollektivs mit den unterschiedlichen Methoden, so fällt die deutlich höhere Sensitivität der MRM gegenüber Sonografie und Mammografie auf.

Die Sensitivität der Sonografie war im Bezug auf Zysten höher als die der Mammografie. Bei den Läsionen, welche in der MRM Kontrastmittel aufgenommen haben, war die Mammografie der Sonografie sowohl in der Sensitivität wie auch in der Spezifität überlegen, was auch mit den Literaturangaben übereinstimmt (6, 108, 128, 152).

Bei der MRM wird immer wieder die Menge an falsch positiven Befunden beanstandet, welche zu unnötigen Biopsien führt (3, 94, 140, 170).

Auch in unserer Studienpopulation gab es Defizite bei der Spezifität.

Eine Läsion, welche nur in der MRM gesehen wurde, dort als maligne befundet wurde, erwies sich in der Histologie als fibrös zystische Mastopathie mit sklerosierender Adenose. Fokale Proliferationen wie diese können, wenn auch recht selten, zu falsch positiven Ergebnissen führen.

In einem Fall führte die MRM zur richtigen Diagnose eines Papilloms, welches in der Mammografie als maligne Läsion beurteilt wurde. In den anderen Fällen bestätigte die MRM die mammografischen Befunde.

Eine der wissenschaftlich belegbaren, wenn auch nicht kassenzugelassenen Indikationen für eine Kernspintomographie der Brust ist die Untersuchung auf Multizentrität eines Malignoms (51, 53, 58, 63, 64, 65, 66, 67, 123, 140, 160, 173). In der Tübinger Studienpopulation wurden in der MRM zusätzlich zwei weitere maligne Läsionen gefunden, wobei es sich in beiden Fällen um ein multizentrisches Karzinom handelte, welches in der Mammografie nicht als solches erkannt wurde.

## 4.2 Native im Vergleich zu dynamischer MRM

Es gibt 5 in der Literatur gut belegte Diagnosekriterien, welche auf die Entität einer Läsion hinweisen können: Form, Begrenzung, Anreicherungsmuster, initialer Signalanstieg und postinitialer Signalverlauf. Bei nativen Untersuchungen fallen folglich drei Diagnosekriterien weg. Die Verwendung von Kontrastmitteln erhöht signifikant die Sensitivität und Spezifität der MRM (68, 69, 71, 75, 93, 94, 124).

Auch in der vorliegenden Studienpopulation wurden nach KM-Gabe mehr als doppelt so viele Läsionen gefunden wie in der nativen Untersuchung, unabhängig von Kontrastmittel und Dosierung. Die meisten Läsionen konnten nativ nur als unklar beurteilt werden, nach Kontrastmittelgabe war nur noch bei einer Läsion die Entität unklar.

### 4.2.1 Informationszugewinn durch Subtraktionen

Da eine schnelle Sequenzakquisition notwendig ist um die Enhancementkinetik evaluieren zu können, wird auf zeitaufwendige fettunterdrückte Sequenzen verzichtet. Statt dessen wird das Fett-Signal durch die Subtraktion des Nativbildes von den Post-KM-Bildern unterdrückt (71, 93, 94).

In dieser Studienpopulation wurden durch die Subtraktion 6 weitere Läsionen unter 1 cm Größe gefunden, von denen leider nur eine histologisch korreliert werden konnte. Dabei handelte es sich um ein invasiv lobuläres Karzinom von 0,3 cm Größe.

Der Informationszugewinn durch die Berechnung und Auswertung der Subtraktionsbilder war in allen Gruppen zu beobachten, bis auf die, welche 0,05 mmol/kg KG Gd-BOPTA erhielt. Im Vergleich zur Gesamtstudie muss dieses Ergebnis der Tübinger Studienpopulation jedoch als zufällig beurteilt werden.

#### 4.2.2 Qualitatives und quantitatives Kontrastmittelenhancement mammografisch gesicherter Läsionen

Durch die Verwendung von Gd-DTPA als Kontrastmittel kann die Sensitivität der MRM im Vergleich zur Nativuntersuchung entschieden gesteigert werden (70, 124). Die Sensitivität konnte sowohl durch die Verwendung von Gd-BOPTA als auch durch Gd-DTPA nach KM-Gabe gesteigert werden. Alle in der nativen Untersuchung entdeckten Läsionen wurden in ihrer Entität als unklar beurteilt, wohingegen mit Kontrastmitteln 22 von 26 Läsionen richtig als benigne bzw. maligne erkannt wurden. Gd-BOPTA erscheint somit als Kontrastmittel für die MRM geeignet zu sein.

Zusätzlich zu den in der MRM beschriebenen Läsionen fanden sich histologisch zwei weitere Tumoren, wobei es sich in einem Fall um ein Fibroadenom handelte und im anderen Fall um ein ca. 1 cm großes invasiv lobuläres Karzinom.

Das invasiv lobuläre Karzinom lag in direkter Nähe zu einem DCIS, welches in der MRM durch Kontrastmittelenhancement detektiert wurde.

Dass invasive Karzinome kein Kontrastmittel anreichern, ist zwar äußerst selten, doch in bis zu 10% der Fälle kann ein sehr schwaches Enhancement vorliegen, besonders bei invasiv lobulären, und invasiv ductalen Karzinomen mit stark desmoplastischen Anteilen. Nach neuesten immunhistochemischen Untersuchungen wird angenommen, dass in diesen Karzinomen der Prozess der Angiogenese anders gesteuert wird. Durch unterschiedliche Wachstumsfaktoren werden weniger Gefäße ausgebildet (93,94).

Die wahrscheinlichste Erklärung für die fehlende Detektion des invasiv lobulären Karzinoms ist jedoch, dass es während der histologischen Aufarbeitung zu einer Verwechslung mit der Lokalisation des DCIS gekommen ist, so dass dann das invasiv lobuläre Karzinom der kontrastaufnehmenden Läsion der MRM und das DCIS, welches in der MRM keinen Signalanstieg aufwies, dem zusätzlichen histologischen Befund entspräche.

Das Fibroadenom hat in der MRM kein Enhancement gezeigt. Zu beobachten war retrospektiv lediglich eine geringe Architekturstörung des Parenchyms. Die genauen Voraussetzungen für Kontrastmittelenhancement sind noch nicht letztendlich geklärt, so könnte zum Beispiel die innere Tumormatrix in diesem Fall zu einem Fehlen des Enhancements geführt haben. Bei einem Überwiegen von sklerotischen hyalinen Anteilen kann die KM-Aufnahme von Fibroadenomen sehr gering ausfallen, oder gar ganz ausbleiben (73, 93, 172). Auch in unserem Fall handelte es sich um ein Fibroadenom mit deutlichen regressiven Veränderungen, so dass das fehlende Enhancement hierdurch zu erklären wäre.

Dass nicht alle in der MR-Mammographie als malignomverdächtig beschriebenen Herde sicher mit einem histologischen Befund korreliert werden konnten mag daran liegen dass diese, z.T. sehr kleinen Herde (unter einem Zentimeter) in unmittelbarer Nähe einer größeren kontrastmittelaufnehmenden malignomverdächtigen Läsion lagen, d.h. bei der nachfolgenden Teilresektion, bzw. Ablatio zwar entfernt wurden, aber vom Pathologen im Bericht nicht explizit erwähnt wurden.

Ein weiteres Kriterium, welches in dieser Studie zur Einschränkung der Beurteilbarkeit und der Vergleichbarkeit der unterschiedlichen KM-Dosierungen geführt haben könnte, ist die Wahl des Untersuchungszeitpunktes. Das normale Brustdrüsengewebe unterliegt hormonellen Schwankungen, die sich auch im Kontrastenhancement zeigen. Normales prämenopausales Brustdrüsengewebe kann kontrastaufnehmende Läsionen zeigen, welche die formalen Kriterien für Malignität erfüllen. Kuhl et al. und Müller-Schimpfle et al. haben Studien zur Bestimmung des optimalen Untersuchungszeitpunktes, abhängig vom weiblichen Zyklus durchgeführt (91, 112, 113, 114). Besonders in der ersten und vierten Woche zeigt normales Gewebe ein höheres Enhancement, verglichen mit der zweiten und dritten Zykluswoche. Auf diese Empfehlung konnte bei vorliegender Studie keine Rücksicht genommen werden, zumal es sich um Patientinnen mit bereits mammographisch karzinomsuspekten

Läsionen handelte. Im Studienprotokoll war der Untersuchungszeitpunkt unabhängig vom Zyklus frei wählbar.

Um dennoch das Enhancement nach Gd-DTPA und Gd-BOPTA-Applikation vergleichen zu können, wurden die Enhancementkurven des M. Pectoralis bei Patientinnen verglichen welche Gd-BOPTA und Gd-DTPA in gleicher Dosis (0,1 mmol/kg KG) erhielten. Im Gegensatz zum prämenopausalen Brustdrüsengewebe unterliegt Muskelgewebe keinen zyklusabhängigen Schwankungen.

Kaiser et al. beschreiben das Enhancement des M. Pectoralis bis zur 2. Minute post injectionem (p.i.) als ansteigend, gefolgt von einem Plateau und einer leichten Signalabnahme gegen Ende der Messung. Die in der vorliegenden Studie ermittelten Signal-Zeit-Kurven sind denen von Kaiser et al. ermittelten Enhancementkurven ähnlich, zeigen jedoch ein späteres Enhancementmaximum (78, 79, 80, 81, 82).

Der untypische Verlauf der Enhancementkurve von Gd-BOPTA in einer Dosierung von 0,2 mmol/kg KG mit einem Anstieg bis zur 6. Minute p.i., gefolgt von einem kurzen Signalabfall in der 8. Minute und einem starken Anstieg in der 10 Minute ist am ehesten durch geringe Bewegungsartefakte bedingt. Der Signalanstieg am Kurvenende zeigte sich nur bei 2 der 5 Patientinnen, die mit dieser Dosierung untersucht wurden. Die Signal-Intensitätskurven der anderen 3 Patientinnen verliefen ebenso wie die von Kaiser et al beschriebenen.

Arbeiten über einen Vergleich von Gd-DTPA zu Gd-BOPTA haben gezeigt, dass Gd-BOPTA durch die Proteinbindung im Vergleich zu Gd-DTPA in der gleichen Dosierung aufgrund der höheren Relaxivität in vitro ein fast doppelt so hohes Enhancement zeigt (5, 28, 29, 59, 61, 85). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen. In unserer Studienpopulation sind die maximalen Enhancementwerte von Gd-BOPTA im Vergleich zu Gd-DTPA (jeweils Dosierung 0,1 mmol/kg KG) höher, allerdings sind sie nicht annähernd doppelt so hoch wie die von Gd-DTPA, was sicherlich durch die Untersuchungsbedingungen in vivo zu erklären ist.

Brix et al berichten von einem der injizierten Dosis von Gd-DTPA proportionalen Enhancement des Gewebes (20). Auch die Enhancementkurven von Gd-BOPTA in den verschiedenen Dosierungen zeigen trotz der begrenzten Untersuchungszahlen ein annähernd proportionales Verhalten von Enhancement und Dosis.

#### 4.2.3 Diskussion der Bildbeispiele

Bei der Abbildung der Bildbeispiele sind sowohl die Enhancementkurven der gesamten Läsion wie auch des Areals mit dem stärksten Enhancement abgebildet. Vergleicht man die beiden Kurven in den unterschiedlichen Dosierungen, so ist tendenziell eine Dosisabhängigkeit der Enhancementwerte zu sehen. Um eine exakte Vergleichbarkeit der Werte zu haben, mit der ein Enhancement proportional zur KM-Dosis verifiziert werden könnte, müssten alle Patientinnen mit den vier unterschiedlichen Dosierungen untersucht werden. Das Ziel der Gesamtstudie war jedoch die Dosisfindung und eine Verträglichkeitsanalyse von Gd-BOPTA, welches auch mit dem vorliegenden Studienprotokoll erfüllt werden konnte.

Dass die Enhancementwerte des gesamten Tumors von denen der maximalen Signalanreicherung abweichen, wird dadurch erklärt, dass die proliferativen Prozesse innerhalb eines Tumors unterschiedlich sind. Im Randgebiet, wo bei fortschreitendem Tumorwachstum ständig neue Gefäße gebildet werden, ist das Enhancement stärker als in der zentralen Nekrose- oder Desmoplasiezone, die viele Karzinome besitzen. Heywang et al empfehlen für die Auswertung des quantitativen Enhancements einen sehr kleinen Bezirk zu wählen, um die Verfälschung der Ergebnisse durch die Heterogenität der Tumorbeschaffenheit zu minimieren. Auf der anderen Seite sollte die ROI aber auch nicht zu klein sein, denn wenn ein einzelnes Pixel ausgemessen wird, kann sich zum Beispiel nur das Enhancement des darin enthaltenen Gefäßes zeigen, und nicht die des zu beurteilenden Tumorgewebes (71). In Konklusion mit diesen Empfehlungen wurde von uns für die Beurteilung der Entität das maximale Enhancement und die maximalen Anstiegssteilheiten einer repräsentativen ROI gewählt.

#### 4.2.4 Diskussion der Enhancementmorphologie

Alle Karzinome waren unregelmäßig begrenzt. Invasiv lobuläre Karzinome zeigten alle ein homogenes Enhancement, wohingegen die invasiv ductalen Karzinome ein uneinheitliches Enhancementmuster zeigten. Betrachtet man die Kontrastmittelaufnahme von lobulären und ductalen invasiven Karzinomen separat, so findet sich bei den invasiv lobulären Karzinomen ein niedrigeres maximales Enhancement als bei den invasiv ductalen Karzinomen. Dies steht in Übereinstimmung mit den Daten von Knopp et al, die diese Differenz auf die unterschiedliche Vaskularisierung zurückführen (88).

### 4.3 Sensitivität und Spezifität

Die Literaturangaben für Sensitivität und Spezifität unterliegen sehr starken Schwankungen. Während die Sensitivität sehr hohe Werte, mitunter sogar 100% erreicht, reichen die Werte für die Spezifität, je nach Auswertungsmethode von 27% bis 98% (, 12, 37,, 62, 68, 69, 70, 74, 93, 115). Die in dieser Studienpopulation ermittelten Werte für die Sensitivität und Spezifität der MRM für histologisch gesicherte Läsionen, liegen mit 15/18 (83%) bzw. 7/8 (88%) recht gut.

Die Sensitivität und die Spezifität von Gd-BOPTA insgesamt liegt in der Tübinger Studienpopulation deutlich niedriger im Vergleich zu Gd-DTPA. Dennoch werden 10/13 (77 %) bzw. 7/8 (88 %) erreicht.

Dass deutliche Defizite in der Spezifität besonders in der Gruppe auftraten, die Gd-BOPTA in der Dosierung 0,1 mmol/kg KG erhielt, ist sicherlich durch das sehr kleine Patientenkollektiv und die unterschiedlichen histologischen Befunde zu begründen. Die Ergebnisse der einzelnen Dosierungen sind aufgrund dessen nicht repräsentativ und müssen im Zusammenhang mit der Gesamtstudie gesehen werden.

In der Gesamtstudie liegen die Werte für Sensitivität und Spezifität von Gd-DTPA zwischen denen von 0,05 und 0,1 mmol/kg KG Gd-BOPTA. Gd-BOPTA erreicht in der Dosierung von 0,2 mmol/kg KG die höchste Sensitivität, die

Spezifität sinkt jedoch, weshalb von Bracco die Empfehlung für eine Dosierung von 0,1 mmol/kg KG gegeben wird (86, 87).

#### **4.4 Verträglichkeit**

Studien in vitro und in vivo haben gezeigt, dass Gd-BOPTA ein sicheres, gut verträgliches Kontrastmittel ist, bei dem klinisch signifikante Nebenwirkungen eher selten zu erwarten sind. Das Nebenwirkungsprofil entspricht dem der anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel, die auf dem Markt sind, wie z.B. das Vergleichskontrastmittel Gd-DTPA (85, 86, 137, 162, 167, 87).

Die Gesamtzahl der Patientinnen, die in der vorliegenden Studienpopulation von Nebenwirkungen betroffen sind, erscheint mit 60% relativ hoch. Alle Nebenwirkungen, die als KM-assoziiert beurteilt wurden, waren jedoch klinisch nicht relevant und wurden in ihrer Intensität als gering eingestuft. Dies entspricht den Literaturangaben über die Sicherheit von Gd-BOPTA und Gd-DTPA (28, 85, 86, 131, 137, 162, 167).

Es traten keine neuen Nebenwirkungen auf, die nicht bereits zuvor im Nebenwirkungsprofil von Gd-BOPTA beschrieben worden waren.

In der Tübinger Studienpopulation waren nur geringe Unterschiede zwischen den verschiedenen Kontrastmitteln und Dosierungen zu beobachten. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung aufzustellen ist bei dieser geringen Fallzahl und der Verschiedenartigkeit der Nebenwirkungen nicht möglich. Interessant ist, dass eine Geschmacksirritation sowie die Hypertension nur bei der Dosierung von 0,2 mmol/kg KG Gd-BOPTA auftrat. Da es sich jedoch nicht um schwerwiegende Nebenwirkungen handelt, ergibt sich hieraus keine Empfehlung für die anzuwendende Dosierung.

Geringe, jedoch klinisch nicht relevante Veränderungen der Laborergebnisse sind in Studien über die Verträglichkeit von Gd-BOPTA bereits beschrieben worden (26, 85, 86). In Übereinstimmung mit der Literatur traten bei den 20 in Tübingen untersuchten Patientinnen, die entweder Gd-BOPTA oder Gd-DTPA erhielten, zwar signifikante Veränderungen im Blutbild und in anderen Laborwerten auf, diese wurden vom Untersucher jedoch nicht als klinisch

relevant eingestuft. Mit Gd-BOPTA zeigten sich ähnliche Veränderungen wie mit Gd-DTPA.

Transiente, geringe Veränderungen des Blutdrucks oder der Pulsfrequenz, die keiner Behandlung bedürfen oder vom Untersucher nicht als bedrohlich eingestuft werden, können bei der KM-gestützten MRT vorkommen. Sie werden jedoch eher als Auswirkungen der KM-Injektion und des psychischen Stresses bei der Untersuchung erklärt als eine Wirkung des KMs. Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System, welche als unerwünschte Nebenwirkung eingestuft werden müssen, sind bei Gd-BOPTA selten. Sie treten in ca. 1-2% der Fälle in Form von transienter Hypertension oder Tachykardie auf (26, 85, 86, 87). In Konklusion mit diesen Ergebnissen wurden Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System in der Gruppe die 0,2 mmol/kg KG Gd-BOPTA und 0,1 mmol/kg KG Gd-DTPA erhielten, je einmal beobachtet.

In der Gesamtstudie spürten 12,7% der Patientinnen, die Gd-BOPTA erhielten, Nebenwirkungen. Die Anzahl an Nebenwirkungen zeigte keine Dosis-Wirkungsbeziehung: 0,05 mmol/kg KG Gd-BOPTA: 10,4%; 0,1 mmol/kg KG Gd-BOPTA: 17,0%; 0,2 mmol/kg KG Gd-BOPTA: 10,6%; 0,1 mmol/kg KG Gd-DTPA 10,6% (86, 87).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass im Vergleich von Gd-BOPTA in verschiedenen Dosierungen zu Gd-DTPA weder in unserer Studienpopulation noch in der Gesamtpopulation ein eindeutiger Vorteil der Verwendung einer bestimmten Dosierung festgestellt werden kann. Gd-BOPTA ist ein paramagnetisches Kontrastmittel, das sich für die Mamma-MRT gut eignet. Aufgrund der ähnlichen Nebenwirkungsprofile von Gd-BOPTA und Gd-DTPA ist Gd-BOPTA ähnlich sicher in der klinischen Anwendung wie Gd-DTPA.

## 5 Zusammenfassung

**Ziel:** Bei dieser Arbeit handelt es sich um einen Vergleich zwischen Gd-BOPTA in 3 verschiedenen Dosierungen (0,05; 0,1 und 0,2 mmol/kg KG) und Gd-DTPA (0,1 mmol/kg KG) in der MRM. Folgende Aspekte der Dosis-Wirkungs-Beziehung wurden beurteilt: Qualitatives und quantitatives Kontrastmittelenhancement mammographisch gesicherter Läsionen, Sensitivität und Spezifität, Verträglichkeit

**Material und Methoden:** Als Teil einer multizentrischen Studie bestand unsere Studienpopulation aus 21 Patientinnen mit karzinomsuspekten Befunden in der Mammografie. 2 Patientinnen mußten aufgrund von Bewegungsartefakten und Klaustrophobie aus der Studie ausgeschlossen werden. Die verbliebenen 19 Patientinnen wurden in 4 Gruppen randomisiert: 0,05 mmol/kg KG Gd-BOPTA (n=4); 0,1 mmol/kg KG Gd-BOPTA (n=5); 0,2 mmol/kg KG Gd-BOPTA (n=5) und 0,1 mmol/kg KG Gd-DTPA (n=5). Die Untersuchungen wurden an einem 1,5T MR-Gerät (Vision, Siemens) unter Verwendung einer Mammadoppelspule durchgeführt. Das Meßprotokoll beinhaltete eine axiale T2w TIRM Sequenz (5600/60/150) und eine coronare FLASH3D-Sequenz (8,56/3,7/30°) mit einer KM-Bolusinjektion, gefolgt von einer Kochsalzinjektion. Die Datenauswertung erfolgte an einer UNIX Workstation (SGI O2 R5000) unter der Verwendung der MT-DYNA Software (Mevis-Technology, Bremen). Die KM-Aufnahme des M. Pectoralis, des Herzens und der Läsionen wurden ausgewertet. Die ROI in KM-aufnehmenden Läsionen wurde nach folgenden Kriterien beurteilt: 1) die gesamte Läsion; 2) das Gebiet mit der größten Anreicherung und 3) die maximalen Anstiegssteilheiten.

Um die Verträglichkeit von Gd-BOPTA zu testen, wurden die Patientinnen vor und 24 Stunden nach der KM-Gabe körperlich untersucht, einschließlich Laborparametern. In der ersten Stunde nach KM-Injektion wurden Blutdruck und Puls 4 mal gemessen (0, 15, 30 und 60 Minuten) und die Patientinnen wurden nach Nebenwirkungen befragt.

**Ergebnis:** Mittels MRM wurden 43 Läsionen gefunden, von denen 22 histologisch korreliert werden konnten. Mit Gd-BOPTA erreichte die Sensitivität der MRM 89% und die Spezifität 78%. Es wurden in unserem Zentrum keine ernsthaften Nebenwirkungen beobachtet. In der Patientengruppe, die 0,2 mmol/kg Gd-BOPTA erhielten, klagten zwei Patientinnen über ein pelziges Gefühl im Mund und eine litt unter Bluthochdruck.

Die Enhancementkurven verhalten sich annähernd proportional zur verabreichten Dosis.

**Diskussion:** Gd-BOPTA ist ein sicheres paramagnetisches Kontrastmittel. Die Durchführbarkeit der dynamischen MRM unter Verwendung von Gd-BOPTA wurde bewiesen. In unserer Untergruppe der multizentrischen Studie zeigten M. Pectoralis und histologisch gesicherte Läsionen ähnliche Enhancementkurven bei vergleichbaren Dosen. Die Injektion von 0,2 mmol/kg führte im Vergleich zu anderen KM-Injektionen zu einem verlängerten Enhancement und kann eventuell einen Wash-out verschleiern.

## 6 Literatur

1. Auvinen A; Elovainio L; Hakama M (1996)  
Breast self-examination and survival from breast cancer: a prospective follow-up study.  
Breast Cancer Res Treat 38:161-8
2. Axel L (1984)  
Surface coil magnetic resonance imaging  
J Comput Assist Tomogr 8:381-4
3. Balu-Maestro C (2001)  
Magnetic resonance imaging of the breast  
J Radiol 82:17-26
4. Bauer M; Schulz-Wendtland R; von Fournier D (1988)  
Mammographie Reihenuntersuchung. Ein Weg zur Reduzierung der Mortalität des Mamma-Karzinoms?  
Radiologe 28:95-102
5. Bartolozzi C; Spinazzi A (1999)  
MultiHance: help or hype?  
J Comput Assist Tomogr 23 Suppl 1:S151-9
6. Bassett LW; Kimme-Smith C (1991)  
Breast sonography  
AJR 156:449-55
7. Baxter N (2001)  
Preventive health care, 2001 update: should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer?  
CMAJ 164:1837-46
8. Belaner D; Moore M; Tannock I (1991)  
How American oncologists treat breast cancer: an assessment of the influence of clinical trials.  
J Clin Oncol 9:7-16
9. Biedermann KJ; Tuma J (2001)  
Mammasonographie  
Schweiz Rundsch Med Prax 90:767-72
10. Black RJ; Bray F; Ferlay J; Parkin DM (1997)  
Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990  
Eur J Cancer 33:1075-107

11. Boehm T; Garzoli E; Marincek B (2002)  
Differentialdiagnose benigner und maligner Mammaläsionen in der Mammographie unter besonderer Berücksichtigung der BI-RADS Klassifikation  
Gynakol Geburtshilfliche Rundsch; 42:191-200
12. Boetes C; Mus RD; Holland R; Barentsz JO; Strijk SP; Wobbes T (1995)  
Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent.  
Radiology 197:743-7
13. Botha JL; Bray F; Salinka R; Parkin DM (2003)  
Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries  
Eur J Cancer;39:1718-29
14. Bovée WMM; Getreuer KW; Smidt J; Lindemann J (1978)  
Nuclear magnetic resonance and detection of human breast tumors  
J Natl Cancer Inst 61:53-55
15. Boyd NF; Byng JW; Jong RA; Fishell EK; Little LE; Miller AB; Lockwood GA; Tritchler DL; Yaffe MJ (1995)  
Quantitative classification of mammographic Densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study.  
J Natl Cancer Inst 87:670-5
16. Boyd NF; Jensen HM; Cooke G; Han HL; Lockwood GA; Miller AB (2000)  
Mammographic densities and the prevalence and incidence of histological types of benign breast disease. Preference Pathologists of the Canadian National Breast Screening Study.  
Eur J Cancer Prev 9:15-24
17. Brasch RC; Weinmann HJ; Wesbey GE (1984)  
Contrast-enhanced NMR-imaging: animal studies using gadolinium-DTPA complex.  
AJR 142:625-30
18. Brasch RC (1993)  
Introduction to the gadolinium class.  
J Comput Assist Tomogr;17 Suppl 1:S14-8
19. Bray F; Sankila R; Ferlay J; Parkin DM (2002)  
Estimates of cancer incidence and mortality in Europe 1995.  
Eur J Cancer 38:99-166
20. Brix G; Semmler W; Port R; Schad LR; Layer G; Lorenz J (1991)  
Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR maging.  
J Comput Assist Tomogr 15:621-8

21. Cacheris WP; Quay SC; Rocklage SM (1990)  
The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes.  
*Magn Reson Imaging*; 8:467-81
22. Carr DH; Brown J; Bydder GM (1984)  
Intravenous chelated gadolinium as a contrast agent in NMR imaging of cerebral tumours.  
*Lancet* 3:484-6
23. Carter CL; Allen C; Henderson DE (1989)  
Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24.740 breast cancer cases  
*Cancer* 63:181-7
24. Carr DH; Brown J; Leung A; Pennock JM (1984)  
Iron and gadolinium chelates as contrast agents in NMR imaging: Preliminary studies.  
*J Comput Assist Tomogr* 8:385-9
25. Casolo P; Mosca D; Amorotti C; Raspadori A; Drei B; Di Blasio P; Colli G; De Maria R; De Luca G; Ganz E; Amuso D (1997)  
Our experience in the surgical treatment of early breast cancer. Results of a prospective study of 204 cases.  
*Ann Ital Chir* 68:195-205
26. Caudana R; Morana G; Pirovano GP; Nicoli N; Portuese A; Spinazzi A; Di Rito R; Pistolesi GF (1996)  
Focal malignant hepatic lesions: MR imaging enhanced with gadolinium benzyloxypropionictetra-acetate (BOPTA)-preliminary results of phase II clinical application.  
*Radiology* 199:513-20
27. Cavagna F; Dapra M; Maggioni F; de Haen C; Felder E (1991)  
Gd-BOPTA/Dimeg: experimental disease imaging.  
*Magn Reson Med* 22:329-33;343-6
28. Cavagna FM; Marzola P; Dapra M; Maggioni F; Vicinanza E; Castelli PM; de Haen C; Luchinat C; Wendland MF; Saeed M (1994)  
Binding of gadobenate dimeglumine to proteins extravasated into interstitial space enhances conspicuity of reperfused infarcts.  
*Invest Radiol* 29 Suppl 2:S50-3
29. Cavagna FM; Maggioni F; Castelli PM; Dapra M; Imperatori LG (1997)  
gadolinium chelates with weak binding to serum proteins. A new class of high-efficiency, general purpose contrast agents for MRI.  
*Invest Radiol* 32:780-96

30. Chabner E; Nixon A; Gelman R; Hetelekidis S; Recht A; Bornstein B; Connolly J; Schnitt S; Silver B; Manola J; Harris J; Garber J (1998)  
Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer  
J Clin Oncol; 16:2045-2051
31. Chalmers KI; Luker KA (1996)  
Breast self-care practices in women with primary relatives with breast cancer  
J Adv Nurs 23:1212-20
32. Chang HR; Cole B; Bland KI (1997)  
Nonpalpable Breast Cancer in women aged 40-49 years: a surgeon`s view of the benefits of screening mammography.  
J Natl Cancer inst Monogr; 22:145-9
33. Claussen C; Laniado M; Schorner W; Niendorf HP; Weinmann HJ; Fiegler W; Felix R (1985)  
Gadolinium-DTPA in MR imaging of glioblastomas and intracranial metastases.  
AJR 6:669-74
34. Daldrup HE; Shamen DM; Hussein W; Wendland MF; Okuhata Y; Brasch RC (1998)  
Quantification of the extraction fraction of gadopentate across breast cancer capillaries  
Magn Reson Med 40:537-43
35. Daniel BL (2000)  
Intraprocedural magnetic resonance imaging-guided interventions in the breast.  
Top Magn Reson Imaging 11:184-90
36. Dean KI; Majurin ML; Komu M (1994)  
Relaxation times of normal breast tissues. Changes with age and variations during the menstrual cycle.  
Acta Radiol 35:258-61
37. Drew PJ; Turnbull LW; Chatterjee S; Read J; Carleton PJ; Fox JN; Monson JR; Kerin MJ (1999)  
prospective comparison of standard triple assessment and dynamic magnetic resonance imaging of the breast for the evaluation of symptomatic breast lesions.  
Ann Surg 230:680-5
38. DRG-Leitlinien zur Brustkrebs-Früherkennung (2002)  
[www.drg.de/](http://www.drg.de/)

39. El Yousef SJ; Alfidi RJ; Duchesneau RH; Hubay CA; Haaga JR; Bryan PJ; LiPuma JP; Ament AE (1983)  
Initial experience with nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the human breast  
J Comput Assist Tomography 7:215-8
40. El Yousef SJ; Duchesneau RH; Alfidi RJ; Haaga JR; Bryan PJ; LiPuma JP (1984)  
Magnetic resonance imaging of the breast. Work in progress.  
Radiology 150:761-766
41. Favero A; Franceschi S (1998)  
Overweight and risk of breast tumor in Italy  
Epidemiol Prev 22:171-4
42. Favero A; Parpinel M; Montella M (1999)  
Energy sources and risk of cancer of the breast and colon-rectum in Italy.  
Adv Exp Med Biol 472:51-5
43. Feig SA (1988)  
Decreased breast cancer mortality through mammographic screening: results of clinical trials  
Radiology 167:659-665
44. Fischer U; von Heyden D; Vosshenrich R; Vieweg I; Grabbe E (1993)  
Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma  
Röfo Fortschr Röntgenstr 158:287-92
45. Fischer U; Westerhof JP; Brinck U; Korabiowska M; Schauer A; Grabbe E (1996)  
Das duktales in-situ-Karzinom in der dynamischen MR-Mammographie bei 1,5 T.  
Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 164:209-4
46. Fischer U; Kopka L; Brinck U; Korabiowska M; Schauer A; Grabbe E (1997)  
Prognostic value of contrast enhanced MR mammography in patients with breast cancer.  
Eur Radiol 7:1002-5
47. Fisher E; Fisher B (1977)  
Relationship of pathologic and some clinical discriminants to the spread of breast cancer  
Int J Radiat Oncol Biol Phys;2:747-50

48. Flickinger FW; Allison JD; Sherry RM; Wright JC (1993)  
Differentiation of benign from malignant breast masses by time-intensity evaluation of contrast enhanced MRI  
Magn Reson Imaging; 11:617-20
49. Fraser GE; Shavlik D (1997)  
Risk factors, lifetime risk, and age at onset of breast cancer  
Ann Epidemiol 7:375-82
50. Fritschy P; Müller E; Sauter R; Kaiser W (1984)  
MR-imaging with special coils for visualisation of superficial organs and structures  
Radiology 153:243-4
51. Funke M; Fischer U; Grabbe E (1996)  
MR-Mammographie: Aktueller Stand und Perspektiven  
Aktuelle Radiol 6:130-5
52. Gairard B; Mathelin C; Schaffer P; Brettes JP (1998)  
Breast cancer: epidemiology, risk factors, screening  
Rev Prat 48:21-7
53. Gatzemeier W; Liersch T; Stylianou A; Buttler A; Fischer U; Becker H (1998)  
Einfluss der MR-Mammographie auf das chirurgische Vorgehen bei der operativen Behandlung des Mammakarzinoms  
Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd; 115:1488-90
54. Gerber M; Boutron-ruault MC; Hercberg S; Riboli E; Scalbert A; Siess MH (2002)  
Food and cancer: state of the art about the protective effect of fruits and vegetables.  
Bull Cancer 89:293-312
55. Giovagnoni A; Paci E (1996)  
Liver III: Gadolinium-based hepatobiliary contrast agents (Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA/Dimeg)  
MRI Clinics of North America 4:61-72
56. Goldsmith M; Koutcher JA; Damadian R (1978)  
NMR in cancer, XIII: application of the NMR Malignancy index to human mammary tumours  
Br J Cancer 38: 547-554
57. Gram IT; Funkhouser E; Tabar L (1997)  
The Tabar classification of mammographic parenchymal patterns.  
Eur J Radiol 24:131-6

58. Gribbestad IS; Nilsen G; Fjosne H; Fougner R; Haugen OA; Petersen SB; Rinck PA; vinnslund S (1992)  
Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the breast.  
*Acta Oncol* 31:833-42
59. Haen de C; Gozzini L (1993)  
Soluble-type hepatobiliary contrast agents for MR imaging.  
*J Magn Reson Imaging* 3:179-86
60. Haen de C; Lorusso V; Luzzani F; Tirone P (1995)  
Hepatic transport of the magnetic resonance imaging contrast agent gadobenate dimeglumine in the rat.  
*Acad Radiol* 2:232.8
61. Haen de C; La Ferla R; Maggioni F (1999)  
Gadobenate dimeglumine 0.5 M solution for injection (MultiHance) as contrast agent for magnetic resonance imaging of the liver: mechanistic studies in animals.  
*J Coput Assist Tomogr Nov;Suppl* 1:S169-79
62. Harms SE; Flamig DP; Hesley KL; Meiches MD; Jensen RA; Evans WP; Savino DA; Wells RV (1993)  
MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation  
*Radiology* 187:493-501
63. Harms SE; Flamig DP; Evans WP; Harries SA; Brown S (1994)  
MR imaging of the breast: current status and future potential  
*AJR* 163:1039-47
64. Harms SE (1996)  
MRI in breast cancer diagnosis and treatment.  
*Curr Probl Diagn Radiol* 25:193-215
65. Harms SE (1998)  
Breast magnetic resonance imaging  
*Semin Ultrasound CT MR* 19:104-20
66. Harms SE (1998)  
Integration of breast magnetic resonance imaging with breast cancer treatment.  
*Top Magn Reson Imaging* 9:79-91
67. Hess T; Knopp MV; Hoffmann U; Brix G; Junkermann H; Zuna I; von Fournier D; van Kaick G (1994)  
Pharmakokinetische Analyse der Gd-DTPA-Anreicherung in der MRT beim Mammakarzinom.  
*Fortschr Röntgenstr* 160:518-23

68. Heywang SH; Hahn D; Schmid H; Krischke I; Eiermann W; Bassermann R; Lissner J (1986)  
MR imaging of the breast using Gadolinium-DTPA.  
J Comput Assist Tomogr 10:199-204
69. Heywang SH (1988)  
Stand der Forschung auf dem Gebiet der bildgebenden  
Mammadiagnostik unter besonderer Berücksichtigung der  
Kernspintomographie  
Röntgenpraxis 41:384-94
70. Heywang SH; Wolf A; Pruss E; Hilbertz T; Eiermann W; Permanetter W (1989)  
MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations  
Radiology 171:95-103
71. Heywang-Köbrunner; Beck R (1995)  
Contrast-enhanced MRI of the breast Springer Verlag Berlin, Heidelberg,  
New York.
72. Hlawatsch A; Kuner RP; Teifke A; Hoffmann G; Zamboglou N; Thelen M (2001)  
MR-Mammographie zur Responsekontrolle bei primärer Chemo-  
brchytherapie des BET-inoperablen Mammakarzinoms  
Fortschr Röntgenstr; 173:31-7
73. Hochmann MG; Orel SG; Powell CM; Schnal MD; Reynolds CA; White LN (1997)  
Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-  
histopathologic correlation.  
Radiology 204:123-9
74. Ikeda DM; Baker DR; Daniel BL (2000) Magnetic resonance Imaging of  
Breast Cancer: Clinical Indications and Breast MRI Reporting System J  
Magn Reson Imaging 12:975-983
75. Ikeda DM; Hylton NM; Kinkel K; Hochman MG; Kuhl CK; kaiser WA;  
Weinreb JC; Smazal SF; Degani H; Viehweg P; Barclay J; Schnall MD  
(2001)  
Development, standardization and testing of a lexicon for reporting  
contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging studies.  
J Magn Reson Imaging 13:889-95
76. Kacel GM; Liu P; Debatin JF; Garzoli E; Caduff RF; Krestin GP (1998)  
Detection of breast cancer with conventional mammography and  
contrast-enhanced MR imaging.  
Eur Radiol 8:194-200

77. Kaiser WA (1989)  
Magnetresonanztomographie der Mamma. Erfahrungen nach 253 Untersuchungen.  
Dtsch Med Wochenschr 114:1351-7
78. Kaiser WA, Zeitler E (1989)  
MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations.  
Radiology 170:681-6
79. Kaiser WA; Kess H (1989)  
Prototyp-Doppelspule für die Mamma-MR-Messung  
Fortschr Röntgenstr 151:103-5
80. Kaiser WA (1992)  
Kapitel: Mamma, 465-481  
in: Reiser M, Semmler W (Hrsg): Magnetresonanztomographie Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York
81. Kaiser WA (1993)  
MR Mammographie  
Radiologe 33:292-9
82. Kaiser WA (1993)  
MR Mammography (MRM)  
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
83. Kim SJ; Morris EA; Liberman L; Ballon DJ; La Trenta LR; Hadar O; Abramson A; Dershaw DD (2001)  
Observer variability and applicability of BI-RADS terminology for breast MR imaging: invasive carcinomas as focal masses  
AJR;177:551-7
84. Kirchin MA; Salerio I; La Noce A (2002)  
Gadobenate dimeglumine (MultaHance) in magnetic resonance mammography  
Acad Radiol;9 Suppl 2:348-51
85. Kirchin M; Pirovano G; Spinazi A (1998)  
Gadobenate Dimeglumine (Gd-BOPTA) An Overview.  
Invest Radiol 33:798-809
86. Kirchin M; Pirovano G; Venetianer C; Spinazi A (2001)  
Safety assessment of gadobenate dimeglumine (MultaHance): extended clinical experience from phase I studies to post marketing surveillance.  
J Magn Reson maging 14:281-94

87. Kirchin MA; Salerio I; La Noce A (2002)  
Gadobenate dimeglumine (Mulithance) in magnetic resonance mammography  
Acad Radiol;9 Suppl 2:348-51
88. Knopp MV; Weiss E; Sinn HP; Mattern J; Junkermann H; Radeleff J; Magener A; Brix G; Delorme S; Zuna I; van Kaick G; (1999)  
Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors  
J Magn Reson Imaging 10:260-6
89. Ku YL (2001)  
The value of breast self-examination: meta-analysis of the research literature.  
Oncol Nurs Forum 28:815-22
90. Kuhl CK; Kreft BP; Hauswirth A; Gieske J; Elevelt A; Reiser M; Schild HH (1995)  
MR-Mammographie bei 0,5 Tesla. Teil II: Differenzierbarkeit maligner und benigner Läsionen in der MR-Mammographie bei 0,5 und 1,5T.  
Fortsch Röntgenstr 162:482-91
91. Kuhl CK; Bieling BH; Gieseke J; Kreft BP; Sommer T; Lutterbey G; Schild HH (1997)  
Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency.  
Radiology 203:137-44
92. Kuhl CK; Mielcareck P; Klaschik S; Leutner C; Wardelmann E; Gieske J; Schild HH (1999)  
Dynamik breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions?  
Radiology 211:101-10
93. Kuhl CK (2000)  
MRI of breast tumors.  
Eur Radiology 10:46-58
94. Kuhl CK; Schild HH (2000)  
Dynamic image interpretation of MRI of the breast.  
J Magn Reson Imaging 12:965-74
95. Kuhl CK; Schmutzler RK; Leutner CC; Kempe A; Wardelmann E; Hocke A; Maringa M; Pfeifer U; Krebs D; Schild HH (2000)  
Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results.  
Radiology 215:267-79

96. Kuhl CK; Morakkabati N; Leutner CC; Schmiedel A; Wardelmann E; Schild HH (2001)  
MR imaging-guided large-core (14-gauge) needle biopsy of small lesions visible at breast MR imaging alone.  
Radiology 220:31-9
97. Lacey JV; Devesa SS; Brinton LA (2002)  
Recent trends in breast cancer incidence and mortality  
Environ Mol mutagen;39:82-8
98. Lehman CD; Miller L; Rutter CM; Tsu V (2001)  
Effect of training with the american college of radiology breast imaging reporting and data system lexicon on mammographic interpretation skills in developing countries  
Acad Radiol;8:647-50
99. Lesnik G; Haselbach H (1997)  
Mammasonographie  
Acta Med Austriaca 24:33-8
100. Liberman L; Menell JH (2002)  
Breast imaging reporting and data system (BI-RADS)  
Radiol Clin North Am; 40:409-30
101. Lichtenstein P; Holm NV; Verkasalo PK; Iliadou A; Kaprio J; Koskenvuo M; Pukkala E; Skytthe A; Hemminki K (2000)  
Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins in Sweden, Denmark, and Finland.  
N Engl J Med 343:78-85
102. Lopez MJ; Smart CR (1997)  
Twenty-year follow-up of minimal breast cancer from the Breast Cancer Detection Demonstration Project.  
Surg Oncol Clin N Am 6:393-401
103. Magnusson C; Colditz G; Rosner B; Bergstrom R; Persson (1999)  
Expression of risk factors for breast cancer in women younger than 49. Association of family history and other risk factors with breast cancer risk (Sweden).  
Am J Clin Oncol 22:178-9
104. Mandelson MT; Oestreicher N; Porter PL; White D; Finder CA; Talpin SH; White E (2000)  
Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancer  
J Natl Cancer Inst 92:1081-7

105. Mansfield P; Morris PG; Ordidge RJ (1979)  
Short communication. Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR)  
Br J Radiol 52:242-3
106. Mansfield P; Morris PG; Ordidge RJ; Pykett IL; Bangert V; Coupland RE (1980)  
Human whole body imaging and detection of breast tumors by NMR  
Philos Trans R Soc Lond B 289:503-510
107. Medina D; Hazlewood CF; Cleveland GG; Chang DC; Spjut HJ; Moyers R (1975)  
Nuclear magnetic resonance studies on human breast dysplasias and neoplasms  
J Nat Cancer Inst 54:813-8
108. Milz P; Kessler M; Koster A; Reiser M (1997)  
Moderne Ultraschalldiagnostik der weiblichen Brust. Möglichkeiten und Grenzen.  
Radiologe 8:636-42
109. Morrow M; White J; Moughan J; Owen J; Pajack T; Sylvester J; Wilson F; Winchster D (2001)  
Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma.  
J Clin Oncol 19:2254-2262
110. Mosny D (1995)  
Techniken der brusterhaltenden Therapie beim Mammakarzinom.  
Schweiz Rundsch Med Prax 84:374-6
111. Müller-Schimpfle M; Rieber A; Kurz S; Stern W; Claussen CD (1995)  
Dynamische 3-D-MR-Mammographie mit Hilfe einer schnellen Gradienten-Echo-Sequenz.  
Fortschr Röntgenstr 162:13-9
112. Müller-Schimpfle M; Ohmenhäuser K; Claussen CD (1997)  
Einfluss von Alter und Menstruationszyklus auf Mammographie und MR-Mammographie.  
Radiologe 37:718-25
113. Müller-Schimpfle M; Ohmenhäuser K; Sand J; Stoll P; Claussen CD (1997)  
Dynamic 3D\_MR mammography: is there a benefit of sophisticated evaluation of enhancement curves for clinical routine?  
J Mgn Reson Imaging 7:236-40

114. Müller-Schimpfle M; Ohmenhäuser K; Stoll P; Dietz K; Claussen CD (1997)  
Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast.  
Radiology 203:145-9
115. Müller-Schimpfle M; Stoll P; Stern W; Kurz S; Dammann F; Claussen CD (1997)  
Do mammography, sonography, and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? AJR 168:1323-9
116. Müller-Schimpfle M; Stoll P; Stern W; Huppert PE; Claussen CD (1998)  
Präzise MR-gestützte präoperative Markierung von Mammaläsionen mit einer Embolisierungsspirale unter Verwendung einer standard MR-Spule. Fortschr Röntgenstr 168:195-9
117. Müller-Schimpfle M; Noack F; Oettling G; Haug G; Kienzler D; Geppert M; Dietz K; Claussen CD (2000)  
Einfluss histopathologischer Faktoren auf die dynamische MR-Tomographie der Mamma.  
Fortschr Röntgenstr 172:894-900
118. Muth CP (1998)  
Stellenwert von Mammographie und Sonographie in der Diagnostik des Mamakarzinoms.  
Zentralbl Chir 123 Suppl 5:33-6
119. Niendorf HP; Felix R; Laniado M; Schorner W; Claussen C; Weinmann HJ (1985)  
Gadolinium DTPA: a new contrast agent for magnetic resonance imaging.  
Radiat Med 3:7-12
120. Nixon RM; Pharoah P; Tabar L; Krusemo UB; Duffy SW; Prevost TC; Chen HH (2000)  
Mammographic screening in women with a family history in breast cancer: some results from the Swedish two-country trial [in Process Citation]  
Rev Epidemiol Sante Publique 48:325-31
121. Nunes LW; Schnall MD; Siegelman ES; Langlotz CP; Orel SG; Sullivan D; Muenz LA; Reynolds CA; Torosian MH (1997)  
Diagnostic performance characteristics of architectural features revealed by high spatial-resolution MR imaging of the breast.  
AJR 169:409-15

122. Orel SG; Schnall MD; Li Volsi VA; Troupin RH (1994)  
Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation.  
Radiology 190:485-93
123. Orel SG (2000)  
MR imaging of the breast.  
Radiol Clin North Am 38:899-913
124. Pierce WB; Harms SE; Flamig DP; Griffey RH; Evans WP (1991)  
Three-dimensional gadolinium-enhanced MR imaging of the breast: Pulse sequence with fat suppression and magnetization transfer contrast.  
Radiology 181:757-63
125. Rauschecker HF (1998)  
Hormontherapie verlängert die Überlebenszeit nach Bestrahlung lokal fortgeschrittener Mammakarzinome: eine randomisierte Phase-III-Studie der Europäischen Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebserkrankungen (EORTC)  
Strahlenther Onkol 174:48-9
126. Rauschecker HF; Sauerbrei W; Gatzemeier W; Sauer R; Schauer A; Schmoor C; Schumacher M (1998)  
Eight-year results of a prospective non-randomised study on therapy of small breast cancer. The German Breast Cancer Study Group (GBSG).  
Eur J Cancer 34:315-23
127. Ringash J (2001)  
Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer.  
CMAJ 164:469-76
128. Rizzato G; Chersevani R (1998)  
Breast Ultrasound and new Technologies.  
Eur J Radiol 27 Suppl 2:S242-9
129. Rockhill B; Moorman PG; Newman B (1998)  
Age at menarche, time to regular cycling, and breast cancer (North Carolina, United States).  
Cancer Causes Control 9:447-53
130. Rockhill B; Willet WC; Hunter DJ; Manson JE; Hankinson SE; Spiegelmann D; Colditz GA (1998)  
Physical activity and breast cancer risk in a cohort of young women.  
J Natl Cancer Inst 90:1155-60

131. Rosati G; Pirovano G; Spinazzi A (1994)  
Interim results of phase II clinical testing of gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA/Dimeg)  
Investigative Radiology 29(suppl 2):183-185
132. Rosenberg RD; Hunt WC; Williamson MR; Gilliland FD; Wiest PW; Kelsey CA; Key CR; Linver MN (1998)  
Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico.  
Radiology 209:511-8
133. Ross RJ; Thompson JS; Kim K; Bailey RA (1982)  
Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials  
Radiology 143:195-205
134. Runge VM; Clanton JA; Lukehart CM; Partain CL; James AE (1983)  
Paramagnetic agents for contrast-enhanced NMR imaging: a review.  
AJR 141:1209-15
135. Runge VM; Schoerner W; Niendorf HP; Laniado M; Koehler D; Clausen C; Felix R; James AE (1985)  
Initial clinical evaluation of gadolinium DTPA für contrast-enhanced magnetic resonance imaging.  
Magn Reso Imaging;3:27-35
136. Runge VM (1992)  
Magnetic resonance imaging contrast agents.  
Curr Opin Radiol 4:3-12
137. Rusalleda J; Kirchin MA; La Noce A; Pirovano G; Spinazzi A (1999)  
MultiHance in the assessment of intracranial tumors: results of phase II clinical studies.  
J Comput Assist Tomogr 23 Suppl 1:S19-27
138. Salomon A (1913)  
Beiträge zu Pathologie der Mammacarcinome  
Arch Klin Chir 101: 573-668
139. Schmidt F (1997)  
Mammographie  
Acta Med Austriaca 24:29-32

140. Schnall MD (2001)  
Application of magnetic resonance imaging to early detection of breast cancer.  
Breast Cancer Res 3:17-21
  
141. Schuhmann-Giampieri G (1993)  
Liver contrast media for magnetic resonance imaging: Interrelations between pharmacokinetics and imaging.  
Invest Radiol 28:753-61
  
142. Schulz KD, Albert US (2003)  
Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland.  
Zuckschwerdt-Verlag, München
  
143. Seemayer CA; Breuer E; Kroll G; Markus-Sellhaus S; Reineke TH; Mittermayer C (2002)  
Incidence and tumour stages of breast cancer in the region Aachen, Germany.  
Eur J Cancer Care 11:16-24
  
144. Sickles EA; Filly RA; Callen PW (1983)  
Breastcancer detection with sonography and mammography: comparison using state of the art equipment  
Am J Roentgenol 140: 843-5
  
145. Smart CR; Hendrick RE; Rutlege JH; Smith RA (1995)  
Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. Current evidence from randomized controlled trials.  
Cancer Apr 75:1619-26
  
146. Smart CR; Byrne C; Smith RA; Garfinkel L; Letton AH; Dodd GD; Beahrs OH (1997)  
Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project CA ?  
Cancer J Clin 47:134-49
  
147. Smitten K (2000)  
Surgical management of breast cancer in the future.  
Acta Oncol 39:437-9
  
148. Spinazzi A; Lorusso V; Pirovano G (1999)  
Safety, tolerance, biodistribution, and MR imaging enhancement of the liver with gadobenate dimeglumine: results of clinical pharmacologic and pilot imaging studies in nonpatient and patient volunteers.  
Acad Radiol 6:282-91

149. Staren DE; O`Neill TP (1998)  
Breast Ultrasound  
Surg Clin North Am 78:219-35
150. Statistisches Bundesamt (2001/1999)  
[www.destatis.de/basis/d/gesu/](http://www.destatis.de/basis/d/gesu/)
151. Statistisches Bundesamt (2001)  
[www.gbe-bund.de/cgi-express/oowaro](http://www.gbe-bund.de/cgi-express/oowaro)
152. Stavros AT; Thickman D; Rapp CL; Dennis MA; Parker SH; Sisney GA (1995)  
Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions.  
Radiology 196:123-34
153. Stelling CB; Wang PC; Lieber A; Mattingly SS; Griffen WO; Powell DE (1985)  
Prototype coil for magnetic resonance imaging of the female breast.  
Work in progress  
Radiology 154:457-62
154. Tabar L; Fagerberg G; Chen HH; Duffy SW; Smart CR; Gad A; Smith RA (1995)  
Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-Country Trial  
Cancer 15: 2507-17
155. Tabar L; Chen HH; Fagerberg G; Duffy SW; Smith TC (1997)  
Recent Results from the Swedish Two-Country Trial: the effects of age, histologic type, and mode of detection on the efficacy of breast cancer screening.  
J Natl Cancer Inst Monogr 22:43-7
156. Tabar L; Chen HH; Duffy SW; Krusemo UB (1999)  
Primary and adjuvant therapy, prognostic factors and survival in 1053 breast cancers diagnosed in a trial of mammography screening.  
Jpn J Clin Oncol 29:608-16
157. Tabar L; Duffy SW; Vitak B; Chen HH; Prevost TC (1999)  
The natural history of breast carcinoma: what have we learnt from screening?  
Cancer Aug 86:449-62

158. Tabar L; Chen HH; Duffy SW; Yen MF; Chiang CF; Dean PB; Smith RA (2000)  
A novel method for prediction of long-term outcome of women with T1a, T1b and 10-14 mm invasive breast cancers: a prospective study  
*Lancet* 355:429-33
159. Tabar L; Dean PB; Kaufman CS; Duffy SW; Chen HH (2000)  
A new era in the diagnosis of breast cancer.  
*Surg Oncol Clin N Am* 9:223-77
160. Tan JE; Orel SG; Schnall MD; Schultz DJ; Solin LJ (1999)  
Role of magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging-guided surgery in the evaluation of patients with early stage breast cancer for breast conservation treatment.  
*Am J Clin Oncol* 22:414-8
161. Taplin SH; Ichikawa LE; Kerlikowske K; Ernster VL; Rosenberg RD; Yankaskas BC; Carney PA; Geller BM; Urban N; Dignan MB; Barlow WE; Balland-Barbash R; Sickles EA (2002)  
*Radiology*;222:529-35
162. Thomsen HS; Bush WH (1998)  
Treatment of the adverse effects of contrast media.  
*Acta Radiol* 39:212-8
163. Vafiadis P (1997)  
Breast self-examination: should general practice bother?  
*Aust Fam Physician* 26 Suppl 1:S41.6
164. Vasen HF; Haites NE; Evans DG; Steel CM; Moller P (1998)  
Current policies for surveillance and management in women at risk of breast cancer and ovarian cancer: a survey among 16 European family cancer clinics.  
*Eur J Cancer*;34:1922-6
165. Verhoog LC; Brekelmans CT; Seynaeve C; Meijers-Heijboer EJ; Klijn JG (2000)  
Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer  
*Br J Cancer* 83:384-6
166. Veronesi U; Zurrida S (1996)  
Breast cancer surgery: a century after Halsted.  
*J Cancer Res Clin Oncol* 122:74-7

167. Vogl TJ; Pegios W; Mc Mahon C; Blazer J; Waitzinger J; pirovano G; Lissner J (1992)  
Gadobenate dimeglumine-a new contrast agent for MR imaging:preliminary evaluation in healthy volunteers.  
AJR 158:887-92
168. Vosshenrich R; Fischer U; Grabbe E (1996)  
MRT-gezielte Intervention suspekter Herdbefunde der Mamma.  
Geburtshilfe Frauenheilkd 56:173-6
169. Waard de F (1998)  
Risk factors for breast cancer at various ages  
Eur J Cancer Prev 7 Suppl 1:S13-5
170. Warner E; Plewes DB; Shumak RS; Catzavelos GC; Di Prospero LS; Yaffe MJ; Goel V; Ramsay E; Chart PL; Cole DEC; Taylor G; Cutrara M; Samuels TH; Murphy JP; Murphy JM; Narod SA (2001)  
Comparison of Breast Magnetic Resonance Imaging, Mammography, and Ultrasound for Surveillance of Women at High Risk for Hereditary Breast Cancer.  
J Clin Oncol 8:3524-3531
171. Weinmann HJ; Laniado M; Mutzel W (1984)  
Pharmacocinetics of Gd-DTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers.  
Physiol Chem Phys Med NMR 16:167-72
172. Weinstein D; Strano S; Cohen P; Field S; Gomori JM; Degani H (1999)  
Breast Fibroadenoma: Mapping of Pathophysiologic Features with three-time-point contrast enhanced MR Imaging-Pilot Study.  
Radiology 210:233-240
173. Weinstein SP; Orel SG; Heller R; Reynolds C; Czerniecki B; Solin LJ; Schnall M (2001)  
MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma.  
AJR 176:399-406
174. Willers H; Wurschmidt F; Janik I; Bunemann H; Heilmann HP (1997)  
Kombinierte brusterhaltende Chirurgie, Chemotherapie und Strahlentherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms. Der Einfluss des Intervalls zwischen Operation und Bestrahlungsbeginn.  
Strahlenther Onkol 173:148-54
175. Wolfe JN (1976)  
Breast parenchymal patterns and their changes with age.  
Radiology 121: 545-52

176. Wood ML (1999)  
Principles of Magnetic Resonance Imaging; third edition Vol 1
177. [www-dep.iarc.fr/hmp/camon.htm](http://www-dep.iarc.fr/hmp/camon.htm)  
Abrufdatum: 5.5.04

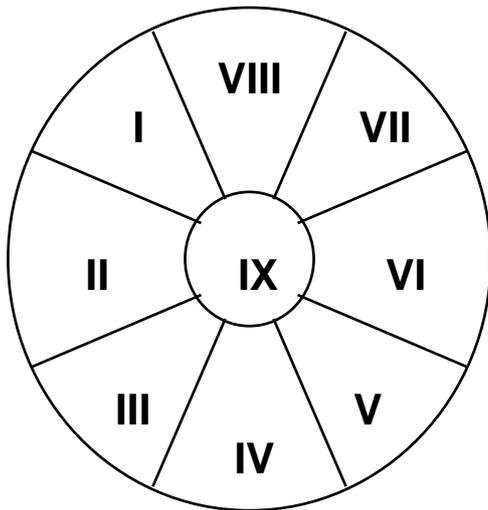
## 7 Abkürzungen:

↑	Vom Normwert nach oben abweichend
↓	Vom Normwert nach unten abweichend
Alkal. Phos.	alkalische Phosphatase
Bili ges.	Bilirubin gesamt
CUP	Cancer of Unknown Primary
DCIS	Ductales Carcinoma In-Situ
Gd-BOPTA	Gadolinium-Benzyl-Oxy-Propionin-Tetra-Acetat
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylen-Triamin-Penta-Acetat
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HB	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
L.	Läsion
M.	Musculus
MR	Magnetresonanz
MRM	Magnetresonanz-Mammografie
MRT	Magnetresonanz Tomografie
NW	Nebenwirkung
Z.n.	Zustand nach
MTRA	Medizinisch-Technische-Röntgenassistentin
DDP	Drug-Dispensing-Person
FoV	Field of View
NaCl	Natrium Chlorid
ROI	Region Of Interest
GOT	
γ-GT	
s.u.	siehe unten
p.i.	post injectionem
Ca.	Carcinom
ges.	gesamt

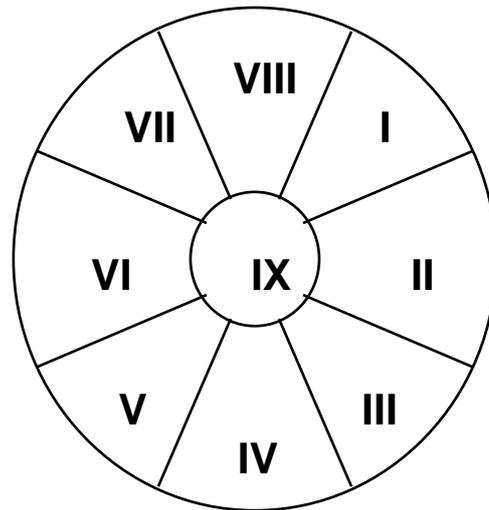
## 8 Anhang

Nr.1 Schema für Läsionslokalisation in Form von Segmenten:

Rechte Brust



Linke Brust



Nr.2

<b>Klinisch signifikante Blutbildveränderungen (<math>\Delta</math>) verglichen zur Voruntersuchung, aufgelistet nach KM-Dosis</b>					
<b>Parameter</b>	<b>Tendenz</b>	<b>Anzahl (%) der Patientinnen</b>			
		<b>MULTIHANCE</b>			<b>MAGNEVIST</b>
		0.05 mmol/kg N=4	0.1 mmol/kg N=6	0.2 mmol/kg N=5	0.1 mmol/kg N=5
Monozyten GI/L	Abfall	0	0	0	1 (20,0)
	Anstieg	0	0	0	0
Eosinophile GI/L	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	1 (25,0)	0	0	0
Basophile GI/L	Abfall	0	0	1 (20,0)	0
	Anstieg	0	0	0	1 (20,0)
Thrombozyten GI/L	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Hämatokrit	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Erythrozyten TI/L	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Hämoglobin g/L	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Leukozyten GI/L	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Neutrophile GI/L	Abfall	1 (25,0)	0	0	1 (20,0)
	Anstieg	2 (50,0)	0	0	0
Lymphozyten GI/L	Abfall	0	0	1 (20,0)	0
	Anstieg	0	1 (16,7)	0	1 (20,0)

Nr. 3

<b>Klinisch signifikante Laborwertveränderungen (<math>\Delta</math>) verglichen zur Voruntersuchung, aufgelistet nach KM-Dosis</b>					
<b>Parameter</b>	<b>Tendenz</b>	<b>Anzahl (%) der Patientinnen</b>			
		<b>MULTIHANCE</b>			<b>MAGNEVIST</b>
		0.05 mmol/kg N=4	0.1 mmol/kg N=6	0.2 mmol/kg N=5	0.1 mmol/kg N=5
Bilirubin gesamt	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Serum Glucose	Abfall	0	0	1 (20,0)	0
	Anstieg	0	0	0	0
gesamt Protein	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Albumin	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Serum Natrium	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Serum Kalium	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Serum Chlorid	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Alkalisch Phosphatase (AP)	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Gamma Glutamyl Transaminase (GGT)	Abfall	1 (25,0)	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Kreatinin	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Alanin Aminotransaminas e (ALT)	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Aspartat Aminotransferase (AST)	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0
Harnstoff	Abfall	0	0	0	0
	Anstieg	0	0	0	0

Nr. 4 Abnormitäten der Laborwerte vor KM-Gabe

Pat. 90805: Leukozyten ( $\uparrow$ ); Neutrophile Granulozyten ( $\uparrow$ ); Lymphozyten ( $\uparrow$ )  
 Pat. 90812: GPT ( $\uparrow$ );  $\gamma$ GT ( $\uparrow$ ); Glucose ( $\uparrow$ )  
 Pat. 90813: Hkt instabil; Erythrozyten anisozytisch, makrozytisch; Albumin ( $\uparrow$ )  
 Pat. 90814: HB ( $\downarrow$ )  
 Pat. 90819: Glucose ( $\uparrow$ );  $\gamma$ GT ( $\uparrow$ ); Hkt ( $\uparrow$ ); Alkal. Phos. ( $\uparrow$ )  
 Pat. 90820: Bilirubin ges. ( $\downarrow$ );  $\gamma$ GT ( $\uparrow$ ); Alkal. Phos. ( $\uparrow$ )

Nr. 5 Abnormitäten der Laborwerte nach KM-Gabe

klinisch signifikante Laborveränderungen ( $\Delta$ ) nach KM-Gabe

In der Gruppe die 0,05 mmol/kg Gd-BOPTA erhielten:

- Pat. 90806: Neutrophile von 4,65% auf 2,72% gefallen
- Pat. 90811: Neutrophile von 3,35% auf 5,82% gestiegen
- Pat. 90815: Neutrophile von 6,57% auf 4,58% gestiegen
- Pat. 90820: Eosinophile von 0,07% auf 0,22% gestiegen;  
 $\gamma$ GT von 100 U/l ( $\uparrow$ ) auf 79 U/l ( $\uparrow$ ) gefallen

In der Gruppe die 0,1 mmol/kg Gd-BOPTA erhielten:

- Pat. 90817: Lymphozyten von 1,63% auf 2,63% gestiegen

In der Gruppe die 0,2 mmol/kg Gd-BOPTA erhielten:

- Pat. 90812: Glucose von 10,5 mmol/L ( $\uparrow$ ) auf 6,0 mmol/L gefallen (bei Diabetes mellitus Typ 2)
- Pat. 90816: Basophile Granulozyten von 0,07% auf 0,00% gefallen
- Pat. 90818: Lymphozyten von 1,75% auf 2,58% gefallen

In der Gruppe die 0,1 mmol/kg Gd-DTPA erhielten:

- Pat. 90805: Neutrophile Granulozyten von 8,20% ( $\uparrow$ ) auf 4,74% gefallen;  
Lymphozyten von 3,13% ( $\uparrow$ ) auf 3,96% ( $\uparrow$ ) gestiegen;  
Monozyten von 0,72% auf 0,43% gefallen
- Pat. 90813: Basophile Granulozyten von 0,00% auf 0,09% gestiegen

<b>Zusammenfassung der unerwünschten Nebenwirkungen nach KM-Gabe, aufgeschlüsselt nach Körperregion, aufgelistet nach KM-Dosis</b>				
<b>Körperregion<sup>1</sup></b>	Anzahl (%) der Patientinnen			
	<b>MULTIHANCE</b>			<b>MAGNEVIST</b>
	0.05 mmol/kg N=4	0.1 mmol/kg N=6	0.2 mmol/kg N=5	0.1 mmol/kg N=5
<b>systemisch</b>	0	4 (66,7)	1 (20,0)	3 (60,0)
Kältegefühl	0	2 (33,3)	0	0
Hitzegefühl	0	1 (16,7)	0	1 (20,0)
Kopfschmerzen	0	1 (16,7)	0	2 (40,0)
Reaktion an der Injektionsstelle	0	0	1 (20,0)	2 (40,0)
<b>Kardiovaskuläres System</b>	0	0	1 (20,0)	1 (20,0)
Bluthochdruck	0	0	1 (20,0)	0
Tachykardie	0	0	0	1 (20,0)
<b>Verdauungssystem</b>	1 (25,0)	1 (16,7)	2 (40,0)	1 (20,0)
belegte/pelzige Zunge	0	0	2 (40,0)	1 (20,0)
vermehrter Speichelfluß	0	1 (16,7)	0	0
Übelkeit	1 (25,0)	1 (16,7)	0	0
<b>Nervensystem</b>	1 (25,0)	0	0	0
Paresthesien	1 (25,0)	0	0	0

<sup>1</sup> Anzahl der Patientinnen die eine oder mehr NW in dieser Körperregion beschrieben. Patientinnen mit mehreren NW welche die gleiche Körperregion betrafen wurden als ein Fall gezählt, jedoch die NW einzeln aufgeführt.

Nr. 7

<b>KM-Dosis in mmol/kg KG</b>	<b>unerwünschte Nebenwirkungen</b>	<b>Beginn</b>	<b>Intensität</b>	<b>Zusammenhang</b>
0,05 Gd-BOPTA	starke Übelkeit	nach KM	gering	möglich
0,05 Gd-BOPTA	Kribbeln in Tumorregion	nach KM	gering	unbekannt
0,1 Gd-BOPTA	Kopfschmerzen	Stunden später	mäßig	keiner
0,1 Gd-BOPTA	Kältegefühl	nach KM	gering	möglich
0,1 Gd-BOPTA	Übelkeit	nach KM	gering	möglich
0,1 Gd-BOPTA	Speichelfluß	nach KM	gering	unbekannt
0,1 Gd-BOPTA	Hitzegefühl	nach KM	gering	möglich
0,1 Gd-BOPTA	Kältegefühl	nach KM	gering	möglich
0,2 Gd-BOPTA	Bluthochdruck	nach KM	gering	möglich
0,2 Gd-BOPTA	Kälte an Injektionsstelle	nach KM	gering	möglich
0,2 Gd-BOPTA	pelziges Gefühl im Mund	nach KM	gering	möglich
0,2 Gd-BOPTA	pelziges Gefühl im Mund	nach KM	gering	möglich
0,1 Gd-DTPA	Kopfschmerzen	etwas später	gering	möglich
0,1 Gd-DTPA	Hitzewallungen	nach KM	gering	möglich
0,1 Gd-DTPA	Kribbeln an Injektionsstelle	nach KM	gering	möglich
0,1 Gd-DTPA	belegte Zunge	nach KM	gering	möglich
	Kopfschmerzen	etwas später	gering	möglich
0,1 Gd-DTPA	Wärme an Injektionsstelle	nach KM	gering	möglich
0,1 Gd-DTPA	Tachycardie (subjektiv)	nach KM	gering	möglich

## **9 Danksagung**

Mein Doktorvater, Herr PD Dr. Markus Müller-Schimpfle überliess mir freundlicherweise das Dissertationsthema und Unterstützte mich sehr bei der Durchführung und Auswertung der Dissertation. Die Möglichkeit jederzeit einen Ansprechpartner und Berater zu haben, war eine grosse Hilfe.

Frau Dr. Katja Siegmann hat mir in jeder Phase meiner Doktorarbeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden, hat Korrektur gelesen, und mir wertvolle Tips zur Fertigstellung meiner Arbeit gegeben.

Herr Prof. Dr. D. Wallwiener, ärztlicher Direktor der Universitäts-Frauenklinik Tübingen ermöglichte mir die gute Zusammenarbeit mit seinem Hause.

Die MTRA`s und Assistenten der Abteilung für radiologische Diagnostik, haben mir bei allen technischen Problemen helfend zur Seite gestanden.

Frau Dr. Barbara Pietsch-Breitfeld, Mitarbeiterin des Institutes für Medizinische Biometrie hat mich bei der statistischen Auswertung angeleitet und beraten.

Meine lieben Eltern, haben mir mein Studium ermöglicht, mich immer unterstützt, in schwierigen Zeiten immer wieder ermuntert, meinen Weg weiter zu gehen und sich in guten Zeiten mit mir gefreut.

Meine Schwester Claudia, mein Schwager Stefan, mein Bruder Martin und mein Freund Olaf halfen mir bei allen nur erdenklichen Problemen.

**Vielen Dank!**

## 10 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name, Vorname	Guggemos, Daniela Beate
Geburtstag	5. November 1975
Geburtsort	Sindelfingen
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch

### Schulbildung

1982-1986	Grundschule Weil im Schönbuch
1986-1995	Schönbuchgymnasium Holzgerlingen Abschluss: Abitur

### Studium

Oktober 1995	Beginn des Medizinstudiums an der Universität in Tübingen
März 1998	Ärztliche Vorprüfung in Tübingen
01.08.-31.08.98	Famulatur in der Unfallchirurgie im Kreiskrankenhaus Böblingen
01.09.-30.09.98	Famulatur in der Gynäkologie und Geburtshilfe im Kreiskrankenhaus Böblingen
März 1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Tübingen
01.08.-05.09.99	Famulatur in der Radiologischen Praxis Dres. med. Klott/ Reichardt/ Schilling, Stuttgart
20.09.-17.10.99	Famulatur in der Gynäkologischen Praxis Dres. med. Müller-Schradin/ Angermair/ Korte, Böblingen
März 2001	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Tübingen
30.04.-19.08.01	Erstes PJ-Tertial am Kantonsspital Luzern in der diagnostischen Radiologie
20.08.-09.12.01	Zweites PJ-Tertial am Städtischen Krankenhaus in Friedrichshafen in der Viszeral- und Unfallchirurgie
10.12.-31.03.02	Drittes PJ-Tertial am St. Clara Spital in Basel in der Inneren Medizin
25.04.2002	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Friedrichshafen
Seit Juli 2002	Ärztin im Praktikum/Assistenzärztin in der Radiologischen Diagnostik am Kantonsspital Luzern

Luzern, Juli 2005