

Aus der Radiologischen Abteilung der
Missionsärztlichen Klinik
Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. H.-J. Langen

**Mikroradiographische Präparatradiographie
von Mikrokalzifikationen der Mamma mit
histologischer Korrelation sowie Auswirkung der verbesserten
Auflösung auf die diagnostische Sicherheit**

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Vorgelegt von
Sara Köhler
aus Würzburg

Würzburg, März 2010

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. H.-J. Langen

Korreferent: Prof. Dr. med. D. Hahn

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung : 27.10.2010

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
<u>1 Einleitung</u>	
1.1 Einführung und Fragestellungen	1
1.2 Grundlagen	
1.2.1 Mammakarzinom – Epidemiologie	2
1.2.2 Anatomische und pathologische Grundlagen	3
1.2.3 Krebsvorsorgeuntersuchung und Früherkennung	5
1.2.4 Mammographie	
1.2.4.1 Mammographie - Historischer Rückblick	7
1.2.4.2 Technische Grundlagen der Mammographieaufnahme	8
1.2.4.3 Beurteilung des Mammogramms (BI-RADS- und Le Gal-Klassifikation)	9
1.2.4.4 Bedeutung von Mikrokalk in der Mammographie	12
<u>2 Material und Methode</u>	
2.1 Auswahl der Patientinnen und Gewebepräparate	14
2.2 Technische Durchführung der Mikroradiographie	15
2.3 Korrelation von Mikroradiographie und Histologie	16
2.4 Analyse der Kalkstrukturen	17
2.5 Vergleich der diagnostischen Sicherheit in konventioneller und mikroradiographischer Methode	
2.5.1 Fragestellung und Auswahl der Radiologen	17
2.5.2 Auswahl der Fälle	17
2.5.3 Testdurchführung	18
<u>3 Ergebnisse</u>	
3.1 Mikroradiographische und histologische Korrelation von Kalkgruppen	20
3.2 Untersuchung von morphologischen Gesetzmäßigkeiten der Verkalkungen	21
3.2.1 Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	22
3.2.2 DCIS (Ductales Carcinoma in situ) mit Comedonekrosen	23
3.2.3 Intraduktales Comedokarzinom	24
3.2.4 Ähnliche Kalkdarstellungen bei unterschiedlichen Diagnosen	24

3.3 Vergleich der diagnostischen Sicherheit in konventioneller und mikroradiographischer Methode	26
3.3.1 Exemplarische Fälle	26
3.3.1.1 Tubuläre Verkalkungen bei intraductalem Mammakarzinom	27
3.3.1.2 Kugelige Verkalkungen bei fibrös-zystischer Mastopathie	28
3.3.1.3 Irreguläre Verkalkungen bei fibrös-zystischer Mastopathie	29
3.3.1.4 Grießförmige Verkalkungen bei DCIS vom cribriformen Typ	30
3.3.1.5 Kugelig und grießförmige Verkalkungen bei fibrös-zystischer Mastopathie	31
3.3.2 Sensitivität und Spezifität von mikroradiographischer und konventioneller Präparatradiographie	32
<u>4 Diskussion</u>	
4.1 Korrelation Mikroradiographie – Histologie	37
4.1.1 Gründe für abweichende Kalkdarstellung in Histologie und Mikroradiographie	37
4.1.1.1 Verlust von Kalk bei der histologischen Aufarbeitung	37
4.1.1.2 Summationseffekt im mikroradiographischen Bild	38
4.1.2 Nachbarschaft verschiedener verkalkender histologischer Prozesse	38
4.2 Morphologische Gesetzmäßigkeiten	39
4.2.1 Kalkdarstellungen bei Pathologien der Mamma	39
4.2.1.1 Verkalkungen bei Adenose	39
4.2.1.2 Verkalkungen beim intraduktalen Karzinom	40
4.2.1.3 Verkalkungen beim cribriformen intraduktalen Karzinom	40
4.2.2 Differenzierung von benignen und malignen Prozessen durch Strukturanalyse von Verkalkungen	40
4.2.3 Differenzierung von benignen und malignen Prozessen durch die Anzahl von Verkalkungen	42
4.3 Vergleich der diagnostischen Sicherheit in konventioneller und mikroradiographischer Methode	43
4.4 Klinische Relevanz der Mikroradiographie	45

<u>5 Zusammenfassung</u>	
5.1 Fragestellung	47
5.2 Methode	47
5.3 Ergebnisse	47
5.4 Schlußfolgerungen	48
<u>6 Literaturverzeichnis</u>	50
<u>7 Anhang</u>	55
<u>8 Danksagung</u>	
<u>9 Lebenslauf</u>	

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	: Abbildung
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
°C	: Grad Celsius
Ca	: Carcinoma, Karzinom
ca	: circa
CAD	: Computer Assisted Detection / Computer aided diagnosis
CIS	: Carcinoma in situ
CLIS	: Carcinoma lobulare in situ
cm	: Zentimeter
DCIS	: Ductales Carcinoma in situ
d.h.	: das heißt
et al.	: et alii = und andere
Fa.	: Firma
FFA	: Film Folien Abstand
HDR	: High Dynamic Range
HE	: Hämatoxylin-Eosin
HMSR	: High Magnification Specimen Radiography
Hrsg.	: Herausgeber
kV	: Kilovolt
Lp/mm	: Linienpaare pro Millimeter
mA	: milli Ampere
min	: Minuten
mm	: Millimeter
MRT	: Magnetresonanztomographie
sec	: Sekunden
mSv	: Millisievert
R max	: größter Radius
R min	: kleinster Radius
S.	: Seite
sog.	: sogenannte
SRM	: Specimen Radiography Mammography
s/w	: schwarz-weiß
Tab	: Tabelle
u.	: und
u.a.	: unter anderem
v.a.	: vor allem
VAB	: Vakuum assistierte Biopsie
VNPI	: Van-Nuys-Prognostic-Index
WHO	: World Health Organization
z.B.	: zum Beispiel
µm	: Mikrometer

1 Einleitung

1.1 Einführung und Fragestellungen

In den Industrieländern, mit Ausnahme von Japan, ist das Mammakarzinom das häufigste Karzinom der Frau [1]. Wichtige Schritte zur Erkennung der Tumore in Erkrankungsstadien, die noch mit einem kurativen Ansatz operiert werden können, sind Vorsorgeuntersuchung und Früherkennung. Neben Selbstuntersuchung durch die Frau, Anamnese und klinischer Untersuchung durch den Arzt spielen bildgebende Verfahren wie Sonographie, MRT und vor allem die Mammographie eine große Rolle.

In vielen Ländern führten verbesserte Mammographietechnik und standardisierte Screening-Programme nicht nur zur früheren Erkennung der Karzinome, sondern auch zur Senkung der Mortalitätsrate. Rückgänge bis 60 % wurden beschrieben [1].

Die Analysen von Verkalkungsstrukturen in den mammographischen Röntgenbildern können wichtige Hinweise auf die Dignität eines Befundes geben. Es ist lange bekannt, dass neben malignen auch benigne Veränderungen in der Mamma verkalken können [2,3,4,5,6,7,8,9,10]. Ungefähr ein Viertel des gruppierten Mikrokalks ist mit einem malignen Prozess assoziiert [11]. Es wird versucht durch Analyse des Mikrokalks den histologischen Prozess auszumachen, der zur Bildung bestimmter Kalkherde führte, um so auf eine benigne oder maligne Ursache der Verkalkung zu schließen. Obwohl inzwischen einige Verkalkungsformen als typisch benigne bzw. maligne identifiziert wurden, ist dies nicht bei allen Verkalkungsformen möglich [2,5,6,8,12,13]. Ein Versuch die diagnostische Aussagekraft bei der Beurteilung von Mikrokalzifikationen zu verbessern ist die Erhöhung der Auflösung [14,15,16,17].

Ziel unserer Studie ist es, die Möglichkeiten einer höheren Auflösung auszuloten. Dazu werden zunächst Mikroverkalkungen von Präparatradiogrammen (im Kontaktverfahren geröntgtes Operationsgewebe), die mikroradiographisch mit einer sehr hohen Auflösung von 2000 Lp/mm (Linienpaare/mm) angefertigt wurden, durch histologische Korrelation einer exakten Ursache zugeordnet. Des Weiteren wird untersucht, ob sich morphologische Gesetzmäßigkeiten in den Verkalkungsformen erkennen lassen. Eine letzte Fragestellung ist, ob die sehr hohe Auflösung von 2000 Lp/mm im Vergleich zu den 12 Lp/mm eines konventionellen Filmes die diagnostische Sicherheit in der

Beurteilung von benignen und malignen Mikroverkalkungen verbessert. Dies wurde in einem experimentellen Test geprüft.

1.2 Grundlagen

1.2.1 Mammakarzinom - Epidemiologie

Mit 19-26% aller Karzinome ist das Mammakarzinom das häufigste Malignom der Frau in den westlichen Industrieländern [18,19,20]. Es manifestiert sich meist im 5. Lebensjahrzehnt und stellt die häufigste Todesursache aller Frauen zwischen dem 35. und 54. Lebensjahr dar.

Jede achte bis zehnte Frau muss damit rechnen, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken [20,21].

In Deutschland ist mit 46 000 Neuerkrankungen [22] und 17 000 Todesfällen im Jahr zu rechnen [23]. Die Inzidenz liegt bei 55,7 auf 100 000 Frauen/Jahr und die Mortalität bei 20,8 auf 100 000 Frauen/Jahr [22]. Der Anstieg der Inzidenz in den letzten 25 Jahren wird auf die Frühdiagnose durch Mammographie-Screening, das allgemein höhere Lebensalter der Frau, Umwelteinflüsse und genetische Faktoren zurückgeführt.

In Westeuropa und den USA sind 4% aller und 20% der malignombedingten Todesfälle bei Frauen auf ein Mammakarzinom zurückzuführen [1].

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 75%, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 60%.

Eine Heilung lässt sich erst 20 bis 40 Jahre nach Erstdiagnose endgültig feststellen und wird in 50% der Fälle erreicht [20].

Am häufigsten findet sich das Mammakarzinom im oberen äußeren Quadranten (ca. 55%), meist einseitig unter Bevorzugung der linken Brustdrüse (53%). Der obere innere Quadrant und die retroareoläre Region sind mit jeweils 15%, der untere äußere Quadrant mit 10% betroffen. Ca. 5-25% der Karzinome wachsen multizentrisch, d.h. in mehreren Quadranten gleichzeitig.

Eine Metastasierung kann früh erfolgen. Ein 5mm großes Geschwulst zeigt in 10%, eine 20mm großes in 50% eine Fernmetastasierung. Lymphogen metastasiert das Mammakarzinom in die regionären Lymphknoten. Hämatogen können v.a. Skelettsystem, Pleura, Lunge, Leber und Gehirn betroffen sein [20].

1.2.2 Anatomische und pathologische Grundlagen

Die Brustdrüse besteht aus einem Drüsenkörper (Parenchym) mit zugehörigem Milchgangsystem, sowie einem den Drüsenkörper umhüllenden Fettkörper. Form und Konsistenz der Brustdrüse werden durch kollagenes Stützgewebe erzielt.

Der Drüsenkörper gliedert sich in 15-25 Einzeldrüsen (Lappen, Lobi), die durch Bindegewebe weiter unterteilt werden in Drüsenläppchen (Lobuli). Die alveolären Drüsenendstücke (Acini) der Lobuli sind das sekretorische Organ [24]. Der Azinus ist aus kubischen Drüsenepithelien aufgebaut, denen außen kontraktile Myoepithelien aufsitzen. Unter dem Einfluss des Hormons Prolaktin wird im Azinus die Milch gebildet und in die in jedem Lobulus vorhandenen Milchgänge (Duktuli lactiferi) abgegeben [21]. Die Duktuli lactiferi vereinigen sich zu 12-15 Hauptausführungsgängen (Ductus lactiferi), die in die Brustwarze münden.

An der Brust kann es zu einer Vielzahl pathologischer Veränderungen kommen. Für unsere Arbeit sind vor allem Mastopathie, Adenose, Duktales Carcinoma in situ (DCIS) und intraduktales Karzinom bedeutend.

Alle am Aufbau eines Lobulus beteiligten Strukturelemente unterliegen einer hormonellen Regulation. Unterlaufen dabei Fehler können diffuse oder lokal-knotige Gewebewucherungen entstehen, die als „Mastopathie“ bezeichnet werden. Dabei kommt es zu gesteigerten Umbaureaktionen der mesenchymalen und epithelialen Strukturen der Brust, mit hormonal induzierter Sekretbildung und -retention. Aufgestautes Sekret kann verkalken. In vielen Fällen ist die Mastopathie assoziiert mit Adenoseformen (apokrine, sklerosierende, mikroglanduläre Adenose und radiäre Narbe). Vor allem die sklerosierende Adenose zeigt häufig Verkalkungen [11,21].

Als benigne Tumore kommen Adenom, Lipom, Hamartom, intraduktales Papillom und Fibroadenom vor.

Aus allen epithelialen Abschnitten des Drüsenbaums der Brust können sich maligne Tumore entwickeln. Mit 85-90% aller Mammakarzinome überwiegen jedoch die duktales Karzinome, die sich vom Epithel des Gangsystems ableiten. Nur 10-15% entstammen als lobuläre Karzinome dem Gebiet der Drüsenläppchen [1,20].

Meist hält sich das Mammakarzinom in der frühen Phase an die natürlichen Grenzen der Milchgänge, es durchbricht die Basalmembran nicht (Carcinoma in situ). Es kann sich jedoch in Abschnitten der Milchgänge (Duktale Carcinoma in situ) oder in den Drüsenläppchen (Carcinoma lobulare in situ) ausbreiten [21].

Im Verlauf der Zeit zerstört das Karzinom die Basalmembran der Milchgänge (Invasiv duktales Karzinom) und wächst ins angrenzende Stroma, später auch in die Lymph- und Blutgefäße ein.

Um für die Planung und Ausdehnung der operativen Therapie bei In-situ-Karzinomen eine Hilfestellung zu geben, wurde der sog. Van-Nuys-Prognostic-Index (VNPI) entwickelt [Tab. 1]. Je höher der VNPI-Score, desto höher ist das Rezidivrisiko und umso radikaler sollte operiert werden [20].

Score	1	2	3
Größe (mm)	≤15	16-40	≥41
Distanz Resektionsrand (mm)	≤10	1-9	<1
Pathologische Klassifikation	non-high grade ohne Nekrosen	non-high grade mit Nekrosen	high-grade ohne/mit Nekrosen
Alter (Jahre)	> 60	40-60	< 40

Tab. 1 Van-Nuys-Prognostic-Index (aus 20)

In der Nomenklatur der WHO werden Vorhandensein von Invasivität, der Entstehungsort sowie spezielle Differenzierungsformen berücksichtigt [Tab. 2].

<p><u>Nichtinvasive Veränderungen :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Duktales Carcinoma in situ (DCIS) mit spezieller Differenzierung (solide, komedoartig, papillär, kribriform) - Carcinoma lobulare in situ (CLIS) <p><u>Invasive Veränderungen :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Invasiv lobuläres Karzinom - Invasiv duktales Karzinom mit vornehmlich intraduktales Komponente - Invasiv duktales Karzinom ohne spezielle Differenzierung - Invasiv duktales Karzinom mit spezieller Differenzierung (muzinös, medullär, papillär, tubulär, adenoid-zystisch, sekretorisch, apokrin, Karzinom mit Metaplasie) - Morbus Paget (= „Paget’s disease of the nipple“)
--

Tab. 2 Histologische Klassifikation von Mammakarzinomen nach der WHO (aus 1)

Als weitere Malignome kommen primäre Stromasarkome, Karzinosarkome, primäre Angiosarkome und der Phylloides tumor (Cystosarcoma phylloides) vor.

Nahezu alle pathologischen Prozesse in der Mamma können Verkalkungen aufweisen. Bei benignen Prozessen treten sie vor allem auf bei Mastopathie, Adenose, Plasmazellmastitis, Fettnekrose, Haut-, Talgdrüsen-, Lymphknoten- und Gefäßverkalkungen, Fibroadenom, Papillom, Hämangiom und Narben [7].

Alle malignen Veränderungen können mit Verkalkungen assoziiert sein.

Die Pathogenese von Verkalkungen kann unterschiedliche Ursachen haben wie Verkalkung nekrotischen Zellmaterials (dystrophische Verkalkungen), neoplastische Prozesse, Kristallisation eingedickten zellulären Sekretes, degenerative Prozesse, Entzündungen, Narbenbildung, Parasiten oder Fremdkörper [7]. Die Verkalkungen entstehen durch aktive Calciumsekretion oder passive Calciumbindung [18].

Egan et al. [25] schreiben in ihrer Arbeit, dass Kalzifikationen assoziiert mit neoplastischen Krankheiten in den meisten Fällen Resultate eines aktiven sekretorischen Prozesses der duktalem Epithelzellen oder der Azinuszellen sind und weniger Mineralisationen von zellulärem Debris und degenerierten Zellen.

Die chemische Zusammensetzung des Kalks besteht in 90% der Fälle aus Kalziumphosphat, das sich sowohl in nekrotisch malignen Zellen als auch in benignen Läsionen findet, und in 10% der Fälle aus Oxalat-Derivaten, die immer benignen Ursprungs sind [10].

1.2.3 Krebsvorsorgeuntersuchung und Früherkennung

Die wichtigsten Fortschritte auf dem Sektor des Mammakarzinoms wurden in den letzten Jahren bei der Früherkennung erzielt.

Ziel einer Vorsorgeuntersuchung ist es, eine Tumorerkrankung bereits zu einem Zeitpunkt zu erkennen, an dem es sich noch um eine Präkanzerose, ein Carcinoma in situ oder ein Mikrokarzinom handelt, um bei möglichst vielen Patientinnen eine Therapie mit einem kurativen Ansatz durchführen zu können.

Durch Verbesserung der Mammographietechnik und Einführung standardisierter Screening-Programme im Rahmen der Krebsvorsorgeuntersuchungen kam es in vielen Ländern zu einem Anstieg des Anteils von diagnostizierten Tumor-Frühstadien und In-situ-Karzinomen und insgesamt zu einem Rückgang der Mortalität um bis zu 60% [1].

Zur Vorsorgeuntersuchung zählt ab dem 20. Lebensjahr eine angeleitete monatliche Selbstuntersuchung, sowie Anamnese und klinische Untersuchung durch den Arzt. Seit 2005 ist in Deutschland eine flächendeckende Screeningmammographie eingeführt worden [18], auf die Frauen ab dem 50. bis zum 69. Lebensjahres alle 24 Monate Anspruch im Rahmen des Krebsfrüherkennungsprogramms haben [26].

Weitere Indikationen für eine Mammographie sind in Tab. 3 aufgeführt.

Klinische Auffälligkeiten:

- palpatorisch unklarer Befund
- zyklusunabhängige Mastodynie
- Haut- und Mamillenveränderungen

Erhöhtes Brustkrebsrisiko:

- Zustand nach Mastopathie Grad II oder III
- Mammakarzinom oder seine Vorstufen in der Eigenanamnese
- Mammakarzinom in der Familie

Brustkrebsfrüherkennungsprogramm:

- vom 50.-70. Lebensjahr im Abstand von 24 Monaten

Primärtumorsuche bei nachgewiesenen Metastasen eines Adenokarzinoms

Tab. 3 Indikationen der Mammographie [aus 18,23]

Bei klinischem Verdacht stehen neben der Mammographie als zusätzliche bildgebende Verfahren Sonographie, MRT, Galaktographie und Pneumozystographie zu Verfügung. Im weiteren kann invasive Diagnostik in Form von Aspirationszytologie (Feinnadelpunktion), Stanzbiopsie oder Vakuumassistierte Biopsie (VAB) durchgeführt werden.

1.2.4 Mammographie

1.2.4.1 Mammographie - Historischer Rückblick

Im Jahre 1913 erfolgte die erste Mitteilung zur röntgenologischen Untersuchung der weiblichen Brust durch den Chirurgen Albert Salomon, der Präparate der Mamma untersuchte und morphologische Merkmale verschiedener Mammakarzinome beschrieb. 1927 wurde das erste Mal vom präoperativem Einsatz von Röntgenaufnahmen an Patientinnen durch Otto Kleinschmidt berichtet [27].

Raul Leborgne forderte 1951 die röntgenologische Untersuchung der Mamma als festen Diagnostikbestandteil bei Erkrankungen der Brust. Er gab Anweisungen für die technische Durchführung der Röntgenaufnahme der Brust, er berichtete von typischen im Röntgenbild sichtbaren Formen bei benignen und malignen Pathologien, und schrieb als erster über das Vorhandensein von Verkalkungen in beiden Dignitäten, deren Differenzierungsmöglichkeiten und deren großen diagnostischen Wert für die Beurteilung von Röntgenbildern der Mamma [3].

Das irreguläre, gruppierte Vorhandensein von Verkalkungen assoziiert mit Karzinomen war 1962 auch von Jacob Gershon-Cohen et al. beschrieben worden. [11].

Weitere Arbeiten zur Verbesserung der Untersuchungstechnik erfolgten Anfang der 60er Jahre durch Robert L. Egan. Von ihm wurde auch der Begriff „Mammographie“ eingeführt.

Ein wichtiger Schritt in der Verbesserung der Bildqualität und dadurch der möglichen Feinanalyse parenchymaler Strukturen war der Einsatz einer Molybdän-Anodenröhre 1966 durch Charles Gros.

Walther Hoeffken evaluierte die Belichtungsautomatik.

Michael Friedrich untersuchte Mitte der 70er Jahre den Einsatz von Rasterblenden zur Reduktion von Streustrahlung. Daraufhin wurde 1978 die Raster-Mammographie eingeführt.

Weitere technische Optimierungen waren in den folgenden Jahren Reduktion der Fokusgröße, Entwicklung einer Bimetall-Anodenröhre (Molybdän, Rhodium) und die sich daraus ergebende Dosisreduktion durch geeignete Anpassung der Anoden- und Filtermaterialien.

In eine neue Ära ist die Röntgenmammographie durch die digitale Technik getreten, die diese Untersuchungstechnik partiell revolutioniert hat und in Zukunft noch weiter verbessern wird [27].

1.2.4.2 Technische Grundlagen der Mammographieaufnahme

Bei der Mammographie wird die dreidimensionale Brust zweidimensional dargestellt. Es werden Aufnahmen in zwei Ebenen angefertigt, im kраниokaudalen und im mediolateral obliquen Strahlengang. Bei der konventionellen Technik wird eine Weichstrahlenuntersuchung mit 20-35kV (im Gegensatz z.B. zur Hartstrahldarstellung des Thorax mit 100-150kV) von Spezialröntgenröhren mit Molybdän als Anoden- und Filtermaterial und kleiner Fokusgröße (Brennfleckwert $< 0,4\text{mm}$) eingesetzt. Die Durchdringungsfähigkeit der Röntgenstrahlen in diesem Verfahren ist gering, dafür ist die Feinstrukturzeichnung ausgeprägt [20]. Aufwendigere Mammographiegeräte besitzen eine 2. Anodenbahn aus Rhodium oder Wolfram, deren charakteristische Strahlung besonders günstig ist, um voluminöse und dichte Brüste bei gleichzeitig kleiner Strahlendosis abzubilden. Als Filme setzt man heute zur Reduktion der Strahlenbelastung hoch auflösende sehr strahlenempfindliche Spezialfilme in Verbindung mit fluoreszierenden Verstärkerfolien ein. Bewegte Raster verringern die Streustrahlung [18].

Für eine normale Mammographie (beidseitig in jeweils zwei Ebenen) ist mit einer Strahlenexposition von 0,2 bis max. 0,6 mSv zu rechnen [20].

Immer mehr setzt sich die digitale Technik durch. Momentan werden hierbei verschiedene technische Wege (u.a. Vollfeld-Detektor, Slot- oder Speicherfolientechnik) verfolgt. Schwierig ist es, eine der konventionellen Technik vergleichbare hohe örtliche Auflösung zu erzielen. Vorteile sind der hohe Bildkontrast sowie die Möglichkeiten der Bildnachverarbeitung. Des weiteren besteht die Möglichkeit der computerassistierten Diagnosehilfe (CAD), deren Nutzen in Studien untersucht wird [18].

Ein gängiges Verfahren im klinischen Alltag ist die Vergrößerungsmammographie. Dabei wird der relevante Ausschnitt der Brust durch eine Erhöhung des Abstandes zwischen Objekt und Film und den Einsatz eines speziellen Mikrofokus

(Brennfleckwert 0,1mm) nicht nur größer, sondern auch schärfer dargestellt [18]. Durch verbesserten Kontrast sind Verkalkungen und Parenchymauffälligkeiten eindeutiger zu analysieren. In Screeningprogrammen konnte dadurch in etwa 50% der Fälle die mammographische Spezifität erhöht werden [28].

Das Auflösungsvermögen der Mammographietechniken wird in Linienpaare pro Millimeter (LP/mm) ausgedrückt. Es wird dadurch angegeben, wie viele standardisiert vorgegebenen einzelne Linien innerhalb eines Millimeters unterschieden werden können. In der digitalen Technik werden ca. 5-10 Lp/mm, in der konventionellen Technik ca. 12-16 Lp/mm erreicht. Die Mikroradiographieplatten, die in unserer Studie verwendet werden, haben eine Auflösung von ca. 2000 Lp/mm.

1.2.4.3 Beurteilung des Mammogramms (BI-RADS- und Le Gal-Klassifikation)

Bei der Bildanalyse der Mammographie wird auf Symmetrie der Brüste, Herdbefunde, Architekturstörungen und Verkalkungen geachtet. Veränderungen in diesen Bereichen können Ausdruck eines pathologischen Prozesses sein. Wichtig ist der Vergleich mit Voraufnahmen, um Befundverläufe einschätzen zu können.

Im klinischen Alltag wird zur Beurteilung der Mammogramme die BI-RADS-Klassifikation (Breast Imaging Reporting and Data System), empfohlen durch das American College of Radiology, verwendet. Es beinhaltet zum einen ein Lexikon mit Beschreibungen der möglichen morphologischen Veränderungen der Brust in der Mammographie, zum anderen unterscheidet es 6 Kategorien mammographischer Befunde (BI-RADS 0-5), deren Karzinomrisiko und definiert die jeweils notwendigen diagnostischen bzw. therapeutischen Maßnahmen [29] (siehe Tab. 4).

<u>Morphologisches Merkmal:</u>	<u>Kriterium:</u>
Parenchymdichte	Lipomatös strahlentransparent gut beurteilbar bis sehr röntgendicht schwer beurteilbar
Parenchymmuster	Harmonisch gleichförmig?, symmetrisch?, Verteilung
Herdbefunde	Form, Kontur, Dichte, Größe, Lokalisation
Verkalkungen	Größe, Dichte, Anzahl, Morphologie, Lokalisation, Verteilungsmuster, begleitender Weichteilschatten,
Strukturveränderung	Architektonische Störung?, radiäre Strukturen?, asymmetrische Gewebeverdichtung?
Verlauf	Im Vergleich zu Voraufnahmen neue Verdichtungen oder Verkalkungen?
BI-RADS-Beurteilung, in Klammern Karzinomrisiko und Konsequenz für das weitere Vorgehen	0 = unklar (unklares Risiko, weitere Diagnostik) 1 = unauffällig (0%, keine) 2 = gutartig (0%, keine) 3 = wahrscheinlich gutartig (< 3%, Kontrolle) 4 = verdächtig (~ 30%, Biopsie) 5 = hochsuspekt (~ 90%, adäquate Therapie)

Tab. 4 Befundungsschema der Mammographie nach der BI-RADS-Klassifikation [zusammengefasst aus 18,20,29]

Bei der Beurteilung des Herdbefundes werden Form, Begrenzung und Dichte bewertet. Bei der Form wird unterschieden zwischen rund, oval, lobuliert und irregulär. Runde und ovale Formen sind eher Hinweis auf Gutartigkeit, irreguläre deuten auf Bösartigkeit hin. Bei der Begrenzung des Herdes wird darauf geachtet, ob sich die Randkontur als glatt, mikrolobuliert, unscharf, spikuliert, d.h. mit strahligen Ausziehungen, oder nicht eindeutig definierbar darstellt. Glatte Begrenzung ist in aller Regel Ausdruck benignen, spikulierte Kontur Ausdruck malignen Genese.

Die Dichte eines Herdbefundes wird mit dem umgebenden Drüsenparenchym verglichen. Es erfolgt eine Beurteilung der Dichte in fettäquivalent, geringer als umgebendes Parenchym, parenchymäquivalent und höher als umgebendes Parenchym. Es wird angenommen, dass die Wahrscheinlichkeit eines malignen Prozesses mit zunehmender Dichte steigt [29].

Bei der Analyse von Verkalkungen wird auf Größe, Dichte, Anzahl, Form, Anordnung und evtl. begleitenden Tumorschatten geachtet. Verkalkungen größer 2mm [7], nach

anderen Autoren größer 1mm [10], werden als Makrokalzifikationen bezeichnet und sind immer Zeichen eines benignen Prozesses. So genannte Mikroverkalkungen sind kleiner 1mm und kommen in einer Vielzahl von benignen und malignen Krankheitsprozessen vor.

Sehr wichtig ist es die Morphologie jedes einzelnen Kalkpartikels im Vergleich zueinander zu beurteilen. Verdächtig sind wechselnde Dichte, Form und Größe der Verkalkungen. Es werden als morphologische Hauptgruppen Monomorphie (einheitliche Form aller Kalkpartikel), eher ein Zeichen von Gutartigkeit, Amorphie (keine eindeutige Zuordnung) und Pleomorphie (unterschiedliche Form der Kalkpartikel), eher Zeichen von Bösartigkeit, unterschieden [29].

Im BI-RADS Katalog werden bei Morphologiebeschreibung als typisch gutartig aufgezählt: Haut-, oder vaskuläre Verkalkungen, grober korkenzieherartiger oder popcorn-ähnlicher Kalk, große astartige Formen, rundliche Struktur, Kalk mit transparentem Zentrum, Verkalkungen vom „Eierschalen“- oder „Ring“-Typ, Kalkmilch-Verkalkungen (Teetassen-Form) und Nahtverkalkungen. Als mittelgradig suspekt werden amorphe oder unscharfe Verkalkungen und granulärer heterogener Kalk eingeteilt. Eine höhere Wahrscheinlichkeit von Malignität haben feine pleomorphe, fein-lineare oder fein-linear verästelte Verkalkungen [30]. Das Verteilungsmuster wird eingeteilt in gruppiert, segmental (dreieckförmig), linear, regional und diffus. Diffuse Verkalkungen sprechen für Benignität, lineare oder segmentale Anordnung für Malignität [29,30]. Die Anzahl ist wichtig im Beziehung zur Größe und Form. Die Zunahme der Anzahl in einer Gruppe oder das Neuauftreten sind verdächtig [7], weiter Anordnung in Gruppen, vor allem bei über 10 polymorphen Verkalkungen [23].

Bei der Befundung ist es wichtig jeden Einzelaspekt getrennt voneinander zu betrachten, für eine abschließende Einschätzung der BI-RADS-Kategorie ist aber vor allem die Kombination der einzelnen Punkte wichtig.

Die Klassifikation nach Le Gal basiert auf dem morphologischen Aspekt der Verkalkungen. Er klassifizierte fünf morphologische Typen mit steigendem Malignitätsrisiko von 0% bis 95%. Typ 1 entsteht durch kalziumhaltige Milch von schwachem Kontrast. Im Querschnitt ergibt sich durch Sedimentation das „Teetassenphänomen“ mit einem Risiko auf Malignität von 0%. Typ 2 sind regelmäßige, punktförmige, runde, glattbegrenzte Kalzifikationen mit einem Risiko von 20%. Typ 3 sind feingranuläre, nebelartige, gerade noch sichtbare Verkalkungen mit

einem Risiko von 40%. Unter Typ 4 versteht man irregulären, grobgranulären, polymorphen Kalk, mit einem Malignitätsrisiko von 60% und unter Typ 5 Kalzifikationen von wurmförmigen oder verzweigtem Aussehen, die häufig an die letzten Buchstaben vom Alphabet erinnern (V, W, X, Y, Z) mit einem Malignitätsrisiko von 95% [10].

Le Gal- und BI-RADS-Klassifikationen geben hilfreiche Vorgaben zur Beurteilung der Verkalkungsstrukturen. Da aber auch benigne Veränderungen Mikroverkalkungen aufweisen können, die den malignen sehr ähnlich sehen, bereitet die sichere Zuordnung des Kalkes zu gut- oder bösartigen Mammaveränderungen weiterhin differentialdiagnostische Probleme [2,11]. Um eine endgültige Diagnose bei verdächtigen Befunden finden zu können, bleibt häufig nur die Biopsie [11].

1.2.4.4 Bedeutung von Mikrokalk in der Mammographie

Die Mammographie ist unbestritten die wichtigste bildgebende Untersuchungsmaßnahme der Brust [1,10,18,20,23,31]. Sie hat besonders bei Frauen zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr eine hohe Sensitivität und Spezifität (beides über 90%) Mammakarzinome in frühem Stadium zu erkennen und eignet sich somit als Screening-Methode [1].

Die Bedeutung liegt vor allem auch in der guten Detektionsrate von Mikrokalk, der häufig gerade bei Frühformen das einzige Zeichen für ein krankhaftes Geschehen ist. Brustkrebs ist in etwa 40% [32], nach anderen Quellen sogar histologisch nachweisbar in 60%-70% [13] mit Verkalkungen assoziiert. 50%-70% der bei Screeninguntersuchungen festgestellten kleinen Karzinome werden einzig aufgrund von Mikrokalzifikationen entdeckt [10,32]. Zum Beispiel führt ein Carcinoma in situ an sich zu keiner Tumorbildung und kann damit weder getastet werden noch stellt es sich als Schatten bei der Mammographie dar. Bei etwa 30% der DCIS ist ohne Behandlung innerhalb von 5-10 Jahren mit dem Übergang in ein invasives Karzinom zu rechnen [18]. 90% aller nicht tastbaren DCIS sind ausschließlich durch Mikrokalk erkennbar [20,32,33]. Nur mit der Mammographie lassen sich Kalzifikationen von weniger als 1mm Durchmesser nachweisen. In der Sonographie kann Kalk nicht dargestellt werden. Eine fehlende Kalkdarstellung, hohe Kosten und eine durchschnittliche Untersuchungsdauer von 45 min sind Nachteile des MRTs.

Die Analyse des Mikrokalks in der Mammographie hat somit eine große Bedeutung bei der Diagnostik des Mammakarzinoms. Leider ist es nicht möglich jede Verkalkung aufgrund ihrer Form und Anordnung einer benignen oder malignen Ursache zuzuordnen [2,5,6,8,12]. Ein Versuch die diagnostische Sicherheit bei der Beurteilung von Mikrokalzifikationen zu verbessern ist die Erhöhung der Auflösung [14,15,16,17]. Ziel unserer Studie ist es die Möglichkeiten einer höheren Auflösung im Mammogramm zur Beurteilung des Mikrokalks auszuloten.

2 Material und Methode

2.1 Auswahl der Patientinnen und Gewebepräparate

Es wurden retrospektiv 63 Patientinnen ausgewählt, die in der gynäkologischen Abteilung der Missionsärztlichen Klinik Würzburg im Zeitraum von Januar 2000 bis Februar 2005 bei Verdacht auf ein Mammakarzinom operiert wurden und in deren präoperativen Mammographie Mikrokalk festgestellt worden war.

Die pathologisch-anatomischen Begutachtungen der Operationspräparate der Frauen wurden durchgesehen und nur solche Fälle ausgewählt, bei denen auch von Mikrokalkfunden in der Histologie berichtet wurde. Bei 35 Patientinnen war dies der Fall. Die histologische Aufarbeitung und Diagnostik hinsichtlich Malignität und histologischem Grading waren von Mitarbeitern des pathologischen Instituts der Universität Würzburg durchgeführt worden.

Aus dem Archiv der Pathologie wurden die jeweiligen Präparatblöcke herausgesucht mit den in Formalin fixierten und in Paraffinwachs eingebetteten ca. 3-5 mm dicken Operationsgeweben. Pro Patientin lagen 3-23 Blöcke vor, insgesamt ergab sich eine Menge von 380.

Um die Kalk enthaltenden Gewebe zu finden, erfolgten konventionelle Präparatradiographien in einem Mammographiegerät (Mammodiagnost 300, 25 kV, 19,8 mA, FFA 65 cm, Fokus 0,3 mm; Fa. Philips) mit einem Film-Folien System (Film Agfa Mamoray HDR-C Plus PQ; 12 Lp/mm). Nur Blöcke wurden ausgewählt, in denen eindeutig Mikrokalk in den Mammographiebildern erkennbar war. Bei einigen Patientinnen konnte in keinem Präparatblock Mikrokalk gefunden werden, bei anderen wurde bei guten Kalkfunden mit mehreren Gewebeblöcken weitergearbeitet. Die Endauswahl ergab 34 Blöcke von 28 Patientinnen, von denen 17 benigne und 11 maligne Diagnosen hatten [Tab. 5]. Das Durchschnittsalter betrug 54,04 Jahre. Die jüngste Patientin war 37, die älteste 68 Jahre alt zum Zeitpunkt der Operation.

Patientinnen mit benignen Diagnosen:

- Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	14
- Fettgewebsnekrose	1
- Perikanalikuläres Fibroadenom	1
- Zysten einer apokrinen Metaplasie	1

Patientinnen mit malignen Diagnosen:

- DCIS (high grade) vom Comedotyp	3
- DCIS (non high grade) vom Comedotyp	2
- DCIS vom mikropapilären clinging-Typ	1
- Intraduktales Ca (high grade) vom Comedotyp	4
- Invasiv duktales Ca (mäßig differenziert)	1

Tab. 5 Liste der Diagnosen

2.2 Technische Durchführung der Mikroradiographie

Um direkt mit den Operationsgeweben arbeiten zu können, wurden die Präparate aus den Paraffinblöcken im Ölbad bei 60°C herausgelöst und noch im erwärmten Zustand mit Filterpapier von Wachsresten befreit.

In einer Dunkelkammer wurden jeweils 3-4 Präparate auf eine 3,9cm x 3,9cm große Mikroradiographie-Platte (Kodak high resolution plates type 1a, 2000 Lp/mm) gelegt und in einem nur für Präparatradiographien ausgelegten Röntengerät (43855A Faxitron Cabinet x-ray, Fa. Wheeling Illinois, Rhode u. Schwarz Köln), der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen, im Kontaktverfahren geröntgt. Die Belichtungszeit betrug 6 Stunden bei 20 kV und 2,5 mA, (FFA 3 cm, Focus 0,5 mm). In einer Versuchsreihe war vorher empirisch die optimale Belichtungszeit festgelegt worden. Wegen den niedrigen kV und mA Werten war die lange Belichtungszeit notwendig, um einen ausreichenden Bildkontrast zu erreichen.

In der Dunkelkammer wurden die Platten entwickelt (TETENAL, Eukobrom s/w Papierentwickler, Verdünnung 1:9, ca. 2 min), fixiert (TETENAL, Superfix Plus Schnellfixierkonzentration, Verdünnung 1:3, ca. 60 sec) und getrocknet.

2.3 Korrelation von Mikroradiographie und Histologie

Die zu den Blöcken dazugehörigen histologischen Schnitte in HE-Färbung (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) wurden aus dem pathologischen Archiv der Universität Würzburg herausgesucht.

Die Mikroradiographiephotoplatten wurden über ein Mikroskop nach Kalkdarstellungen abgesucht. Die entsprechenden Stellen auf den histologischen Schnitten wurden in gleicher Vergrößerung aufgesucht und es erfolgte eine exakte Korrelation von den einzelnen Verkalkungsgruppen auf dem mikroradiographischen und dem korrespondierenden histologischen Bild. Dadurch sollte verhindert werden, dass beispielsweise benigne Verkalkungen in der Nachbarschaft von malignen Veränderungen irrtümlich auf maligne Prozesse zurückgeführt wurden. Waren die Verkalkungen im histologischen Schnitt zu einem großen Teil ausgewaschen, wurde anhand der Form des Präparates das histologische Areal zugeordnet. Zusätzlich wurden von einigen Präparaten neue histologische Schnitte in HE-Färbungen angefertigt mit dem Ziel in der Tiefe gelegenen Kalk darzustellen.

Unter Berücksichtigung der gleichen Darstellungslage und Vergrößerung wurden über ein Mikroskop in drei verschiedenen Vergrößerungsstufen (1,25fach, 2,5fach, 5fach) digitale Aufnahmen (Camera Axion Vision, Carl Zeiss) der mikroradiographischen Kalkdarstellung als auch des histologischen Korrelats angefertigt. In einigen Geweben konnten mehrere unabhängige Kalkareale gefunden werden, die getrennt abphotographiert und als jeweils eigenständiger Fall behandelt wurden. Zusätzlich wurden pro Fall mehrere Teilaufnahmen der Kalkdarstellungen, sowie bei Vorliegen mehrerer histologischer Schnitte, die gleiche Stelle in allen Schnitten aufgenommen.

Am Computer wurden im Microsoft Power Point Programm das mikroradiographische Bild und das histologische Bild nebeneinandergestellt, um im direkten Vergleich eine besserer Zuordnung des Mikrokalks zu einer Diagnose zu erlangen.

So konnte ein Bilderkatalog mit 413 Bilderpaaren von 53 Kalkgruppendarstellungen angefertigt werden.

Alle Diagnosen wurden erneut von einem erfahrenen Pathologen anhand der histologischen Bilder des Bilderkatalogs bestätigt.

2.4 Analyse der Kalkstrukturen

Die Bilder wurden auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede der morphologischen Form des Mikrokalks hin untersucht, sowohl innerhalb einer Diagnosegruppe als auch zwischen den unterschiedlichen Krankheitsdiagnosen.

2.5 Vergleich der diagnostischen Sicherheit in konventioneller und mikroradiographischer Methode

2.5.1 Fragestellung und Auswahl der Radiologen

Eine zentrale Fragestellung der Arbeit ist, ob die gewonnene hohe Auflösung der Kalkdarstellungen in der Mikroradiographie einen diagnostischen Vorteil bringt.

Um dies experimentell zu prüfen, wurden fünf nach den Richtlinien des bayerischen Mammographiescreening zertifizierte Radiologen ausgesucht, denen Kalkdarstellungen von 32 Fällen vorgelegt wurden, die sie nach der BI-RADS Klassifikation (BI-RADS 2-5) bewerten sollten. Die Kategorien BI-RADS 0 und 1 kamen bei der Bewertung nicht vor, da in allen Röntgenaufnahmen Kalk enthalten war. Pro Fall lagen eine digitalisierte Aufnahme des mikroradiographischen Bildes und eine konventionelle Aufnahme auf Röntgenfilm vor, die getrennt voneinander bewertet wurden, ohne dass dem Radiologen das korrespondierende Bild bekannt war.

2.5.2 Auswahl der Fälle

Von den 53 Kalkdarstellungen (34 Gewebeblöcke von 28 Patientinnen) wurden nur Fälle ausgesucht, in denen die Kalkgruppen ausreichend deutlich auf dem konventionellen Film sichtbar waren. In einigen Fällen waren die Verkalkungen zu klein. Bei mehreren unabhängigen Kalkarealen innerhalb eines Präparates wurden diese Areale als jeweils eigenständiger Fall in den Test aufgenommen.

So konnten insgesamt 32 Fälle von 26 Patientinnen zusammengestellt werden mit 22 benignen und 10 malignen Diagnosen [Tab. 6]. In Tab. 21 (siehe Anhang, Seite 62) sind Diagnosen, Alter der Patientinnen und Fallzuordnung aufgelistet.

<u>Benigne Diagnosen :</u>	<u>Anzahl der Fälle :</u>
Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	20
Fettgewebsnekrose	1
Perikanalikuläres Fibroadenom	1
<u>Maligne Diagnosen :</u>	
Duktales Carcinoma in situ (DCIS) vom Comedotyp	6
Duktales Carcinoma in situ (DCIS) vom Cribriformen Typ	1
Intraduktales high grade Komedokarzinom	3

Tab. 6 Liste der Diagnosen der zu beurteilenden Fälle

Die Monitoraufnahmen der mikroradiographischen Kalkdarstellungen wurden in ihrer Vergrößerungsstufe den konventionellen Bildern angepasst, um den Unterschied zu der Betrachtungsmöglichkeit der konventionellen Bilder, die nur mit einer Lupe vergrößert beurteilt werden konnten, zu minimieren.

2.5.3 Testdurchführung

Die 32 Verkalkungsgruppen im konventionellen Bild beurteilten die Radiologen direkt auf dem Film am Röntgenleuchtschirm mit Hilfe einer Lupe. Den Testpersonen wurden zunächst die zu bewertende Kalkgruppe auf dem konventionellen Bild gezeigt. Waren pro Präparat mehrere Kalkgruppen zu befunden, wurde auf die Möglichkeit hingewiesen, dass pro Präparat unterschiedliche Dignitäten vorliegen können.

Jede einzelne Verkalkungsgruppe wurde nach der BI-RADS-Klassifikation (BI-RADS 2-5) eingeordnet. Da alle fünf Radiologen nach den Richtlinien des bayerischen Mammographiescreening zertifiziert waren, sollten die Kalkgruppen wie gewohnt nach der BI-RADS Klassifikation eingeordnet werden. Ansonsten lagen die Analysekriterien beim jeweiligen Untersucher und die Bewertungen erfolgte nach eigenem Ermessen. Weitere Vorgaben wurden nicht gegeben. Zu jedem Beispiel nannte der Radiologe seine Bewertung, die in einer Tabelle notiert wurde (Siehe Anhang, Tabellen 14-18, Seite 55-59).

Nach Durchsicht der konventionellen Beispiele wurden an einem Computer die mikroradiographischen Bilder in anderer Reihenfolge gezeigt. Zusätzlich wurden die

Bilder gedreht und gespiegelt, um eine Verfälschung des Ergebnisses durch eine Erinnerung an die Form zu vermeiden. Die Analyse und Bewertung verlief identisch wie die der konventionellen Bilder.

Die Gruppen BI-RADS 2 und 3 wurden als benigne Gruppen und BI-RADS 4 und 5 als maligne Gruppen zusammengefasst und bezüglich Sensitivität und Spezifität ausgewertet. Die Unterschiede für Sensitivität und Spezifität bei der Beurteilung von Mikrokalk (konventionell mammographisch und mikroradiographisch) wurden mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft. Bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurden die Unterschiede als statistisch signifikant angesehen.

Die im folgenden Text gezeigten Bilder sind exemplarisch und geben annähernd wieder mit welchem Unterschied in der Auflösung die Betrachter in den Bildern konfrontiert wurden. Während des Tests wurden die mikroradiographischen Bilder in der hier abgebildeten Qualität an einem Computermonitor gezeigt. Die konventionellen Bilder konnten als Röntgenfilm am Leuchtkasten mit einer Lupe betrachtet werden. Zur Darstellung im Text wurden die konventionellen Bilder abphotographiert, digitalisiert und auf die gleiche Vergrößerungsstufe wie die mikroradiographischen Bilder vergrößert um den Auflösungsunterschied zwischen konventionellem und mikroradiographischem Bild darzustellen. Diese Nachbearbeitung hat jedoch zu Folge, dass es bei den konventionellen Bildern zu einer Veränderung des Bildeindrucks auf Grund der ungewöhnlichen Vergrößerung kommt, bei der sogar die Filmkörnung zu erkennen ist (Abb. 19c, 20c, 23c). Einige Bilder wurden nach dem Abphotographieren der Kalkgruppe vom konventionellen Röntgenfilm elektronisch geglättet. Dadurch ist die Körnung des Filmes nicht mehr erkennbar. Ansonsten kommt es aber zu keiner weiteren Veränderung des Bildeindrucks (Abb. 22, 24). Um einen Eindruck von der Vergrößerungsstufe zu vermitteln wurden in einigen Fällen die Präparate zum Vergleich nahezu unvergrößert mit abgebildet (Abb. 19, 23, 24).

3 Ergebnisse

3.1 Mikroradiographische und histologische Korrelation von Kalkgruppen

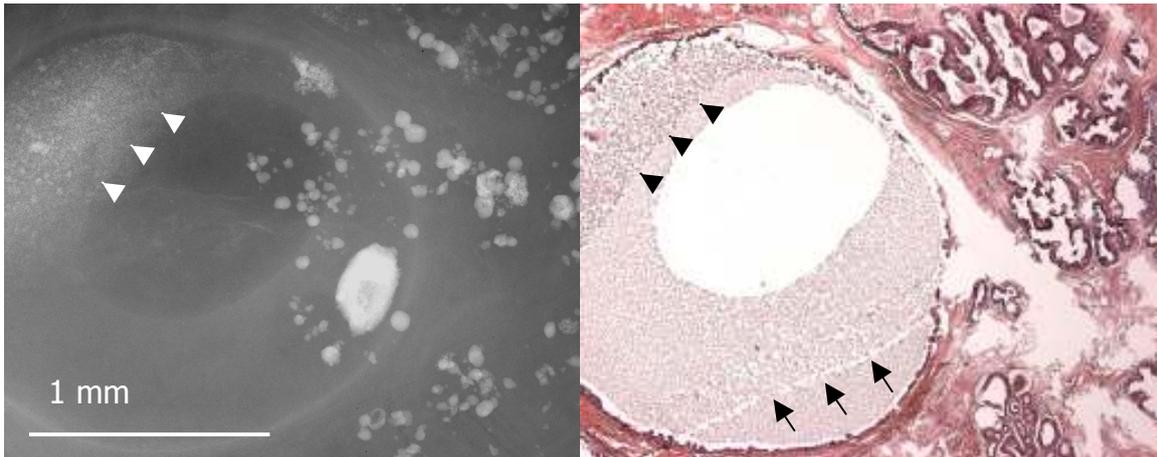
Durch die hohe Auflösung von 2000 Lp/mm der Mikroradiographie gelang es eine im Gegensatz zur konventionellen Methode große Menge an zusätzlichem Kalk darzustellen und eine neue Dimension an Schärfe und Detailliertheit von Verkalkungsstrukturen der Mamma zu erreichen.

Teilweise waren bei der Begutachtung unter dem Mikroskop pro Präparat mehrere Kalkgruppen auffindbar, die als jeweils eigenständige Fälle gehandhabt wurden. So ergaben sich aus den 34 geröntgten Präparaten 53 Kalkgruppen.

Die Anzahl der einzelnen Verkalkungen pro Kalkgruppe variierte stark: Das Minimum lag bei vier (siehe Abb. 8), das Maximum bei einigen Hunderten (siehe z.B. Abb. 17).

Es wurde für jede sichtbare mikroradiographische Kalkgruppe das histologische Korrelat bestimmt. War histologisch kein Kalk angeschnitten, wurde anhand der Form des Präparates das dazugehörige Gebiet zugeteilt. Obwohl nicht jede einzelne mikroradiographisch dargestellte Verkalkung histologisch zu sehen war, waren insgesamt jedoch alle sichtbaren Kalkgruppen einer histologisch dargestellten Strukturveränderung zuzuordnen. Bei erneuter Begutachtung durch einen Pathologen konnten sie eindeutig einer benignen oder malignen Diagnose zugewiesen werden.

Die Ursache für die unvollständige histologische Kalkdarstellung waren Verlust während des pathologischen Aufarbeitungsprozesses und das Nichterfassen von Verkalkungen, die in der Mikroradiographie zwar sichtbar waren, jedoch tiefer im Präparat lagen und so bei der Erstellung des histologischen Präparates nicht angeschnitten worden waren (siehe Abb. 1, 2).



Mikroradiographische (Abb. 1) und histologische (Abb. 2) Darstellung einer fibröz-zystische Mastopathie mit sklerosierender Adenose.

In Abb. 1 und 2 stellt sich ein großer zystisch erweiterter Milchgang im linken Bildrand dar mit radiologisch sichtbarem feinem Milchkalk, der auch in der Histologie angeschnitten ist (Dreiecke in Abb. 1 und 2). Dagegen sind die runden größeren diffus in der rechten Bildhälfte verstreuten Kalkpartikel in der Histologie nicht zu sehen. Die Adenose zeigt nur leere Hohlräume. Der Kalk ist verlorengegangen. Im unteren Bereich der großen Vakuole ist eine Kratzspur zu sehen, die durch das Mitziehen des Kalks während des Schneideprozesses entstand (Pfeile in Abb. 2). Auch kann man erkennen, dass die runden Verkalkungen, die sich in der Mikroradiographie über die große Vakuole projizieren, in einem tieferen Bereich des Präparats liegen müssen, da die Adenoseherde in diesem Bereich in der Histologie nicht angeschnitten sind.

In einigen Fällen versuchten wir durch Anfertigung zusätzlicher histologischer Schnitte tiefer gelegenen Kalk sichtbar zu machen. So konnten einzelne Kalkstrukturen zusätzlich angeschnitten werden.

3.2 Untersuchung von morphologischen Gesetzmäßigkeiten der Verkalkungen

Die Kalkmorphologien innerhalb einer Diagnosegruppe und zwischen unterschiedlichen Diagnosegruppen wurden auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede hin analysiert.

Innerhalb einer Krankheitsgruppe zeigten sich bei einigen Präparaten ähnliche Verkalkungsmuster. Zum Teil wiesen die Verkalkungen jedoch auch erhebliche Unterschiede auf.

Im Folgenden werden zu einzelnen Diagnosen Beispiele der Kalkdarstellung gezeigt. Auf weitere Kalkdarstellungen, die zur Verdeutlichung der Formvielfalt mitbeachtet werden sollten, jedoch erst an späterer Stelle gezeigt werden, wird hingewiesen.

3.2.1 Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose

Abb. 3

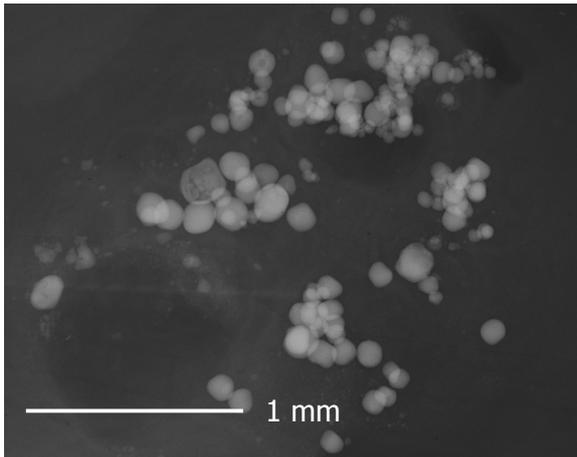


Abb. 4

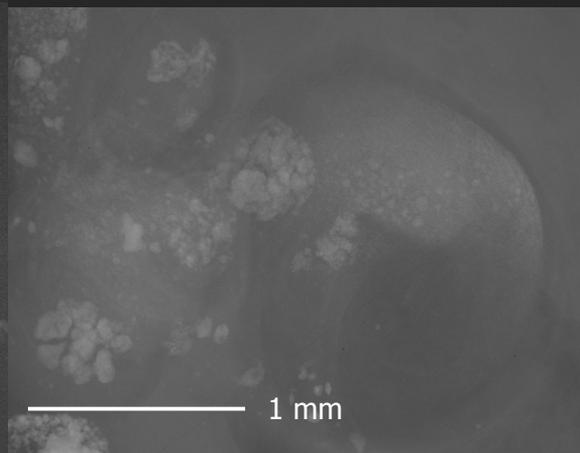
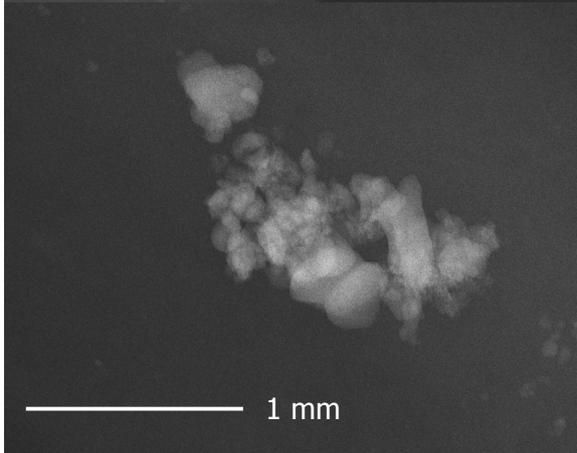
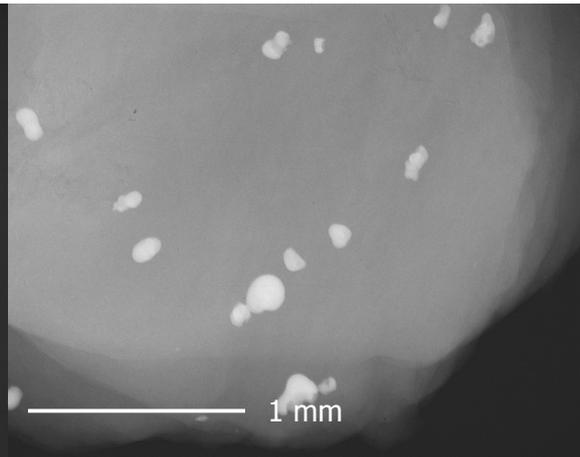


Abb. 5

Abb. 6

In dieser Diagnosegruppe findet sich ein großes Spektrum untereinander abweichender Darstellungen. In einigen Fällen zeigen sich runde glatt begrenzte Verkalkungen, teils gruppiert traubenförmig (Abb. 3), teils diffus verstreut (Abb. 4) angeordnet, dann wiederum beherrschen schollige (Abb. 5 und 6) oder feine grießförmige (siehe Abb. 17, 18, 24) Verkalkungen das Bild. In einem anderen Fall sind unterschiedlich große, teils runde, teils ausgezogene spitz-kantige Verkalkungen zu erkennen (siehe Abb. 21). Insgesamt überwiegen rundliche oder feine grießförmige Formen, angedeutete tubuläre Strukturen kommen vor (Abb. 15 und 16), bilden aber die Ausnahme.

3.2.2 DCIS (Duktales Carcinoma in situ) mit Comedonekrosen

Abb. 7

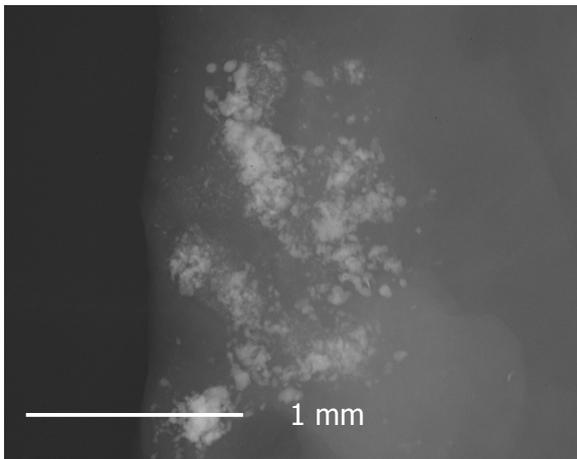


Abb. 8

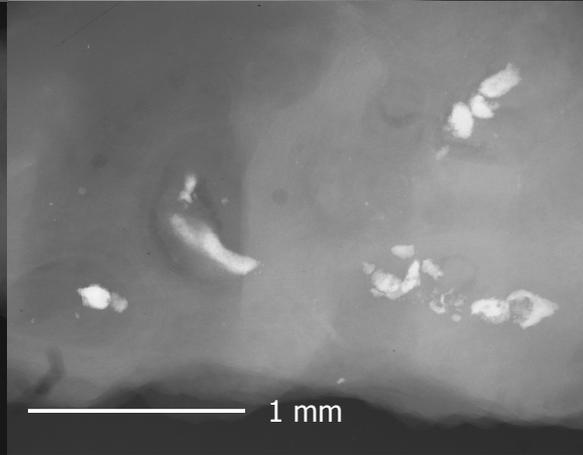
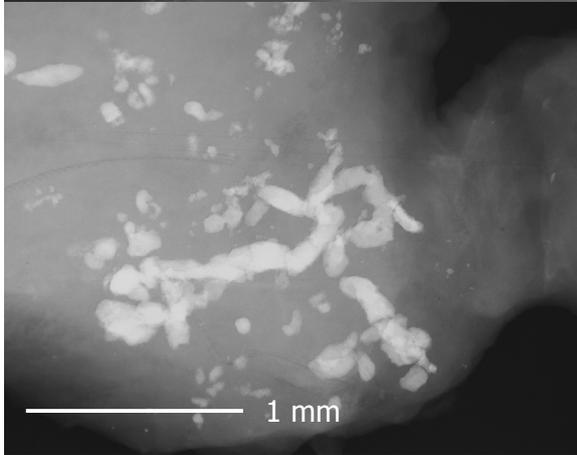
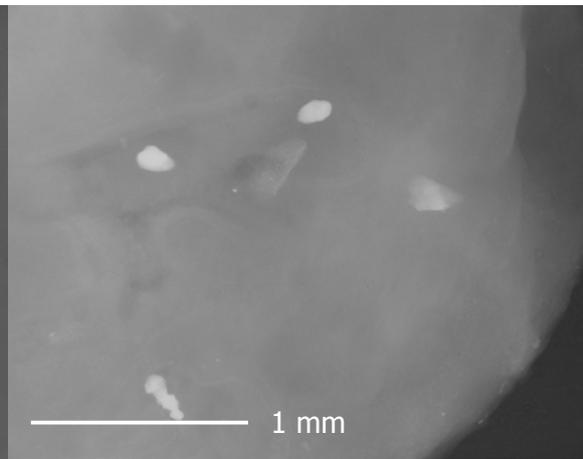


Abb. 9

Abb. 10

Auch beim Duktales Carcinoma in situ mit Comedonekrosen ist die Formvarianz groß. Sie reicht von grießförmigen Darstellungen (Abb. 7), über einzelne sehr rund und glatt begrenzte Strukturen (Abb. 8), bis hin zu tubulären und dicht kondensierten Formen (Abb. 9), zum Teil mit scholligen Anteilen (Abb. 10).

3.2.3 Intraduktales Komedokarzinom

Abb. 11

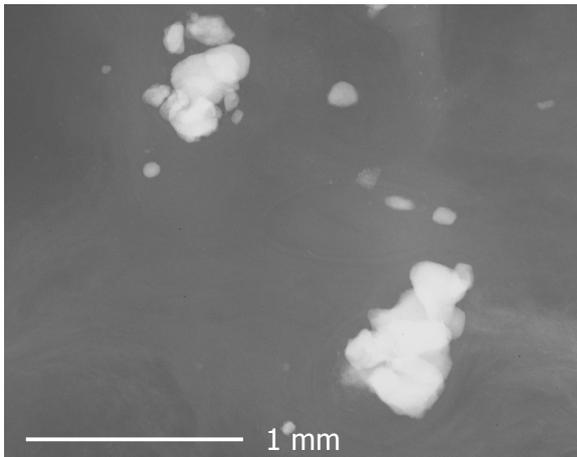


Abb. 12

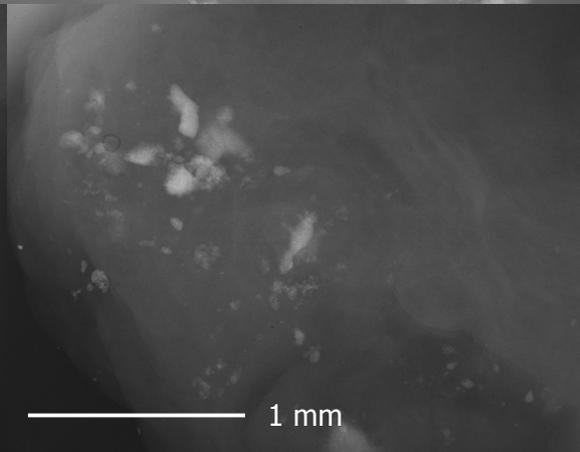
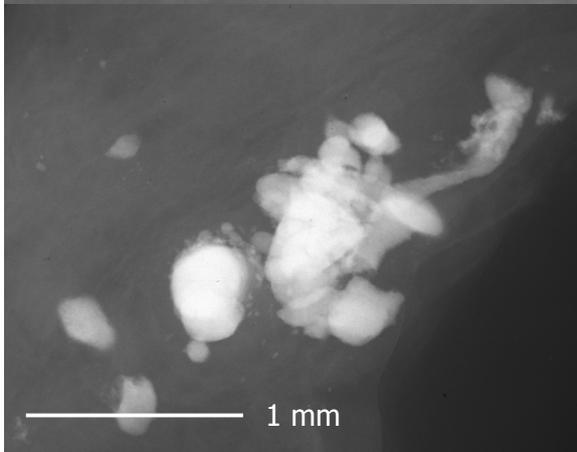
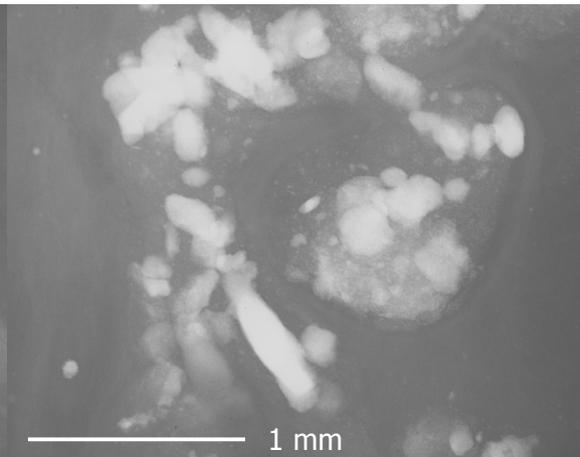


Abb. 13

Abb. 14

Auch in dieser Gruppe stellen sich die Verkalkungen unterschiedlich dar: von rundlichen, glatt begrenzten, übereinander projizierten (Abb. 11), mit teils zusätzlichen scholligen Anteilen (Abb. 12, 13), bis zu einem Mischbild aus tubulären, schollig zerfallenden und diffus verteilt liegenden Verkalkungen (Abb. 14). Es fällt jedoch auf, dass die meisten Verkalkungen sehr röntgendicht sind und wenigstens zu einem Teil tubulär angeordnet.

3.2.4 Ähnliche Kalkdarstellungen bei unterschiedlichen Diagnosen

Wir stellten fest, dass sich sogar bei unterschiedlichen Diagnosen ähnliche Verkalkungsformen finden lassen. Einerseits kann man kurzen tubulären Kalk (ein Zeichen für maligne Karzinome, Abb. 8-10) auch bei benignen Diagnosen sehen (Abb. 15, 16, siehe auch Abb. 5 und 21).

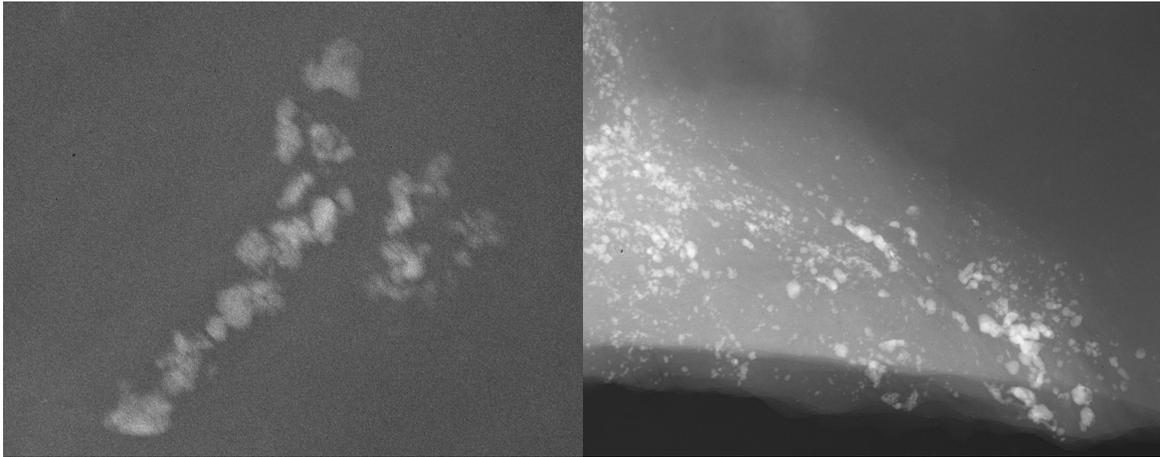


Abb. 15 und 16 Fibrös-zystische Mastopathie mit sklerosierender Adenose

Insbesondere die benignen Verkalkungen in Abb. 16 sehen intraduktalen Verkalkungen bei einem Karzinom ähnlich. Allerdings unterscheiden sie sich von den typisch langen, stark röntgendichten, tubulären Verkalkungen, die nur bei Karzinomen vorkommen (Abb. 9, 10, 12).

Andererseits können runde und glatt begrenzte Strukturen (ein typisches Zeichen für Benignität, z.B. Abb. 3, 4, 20) auch bei bösartigen Veränderungen gefunden werden (Abb. 8, 11, 13).

Der griesförmige Kalk bei Mastopathie mit Adenose in Abb. 17 und 18 zeigt eine große Ähnlichkeit zu Verkalkungsmustern eines cribriformen DCIS (Abb. 23) oder eines DCIS mit Comedonekrose (Abb. 7).

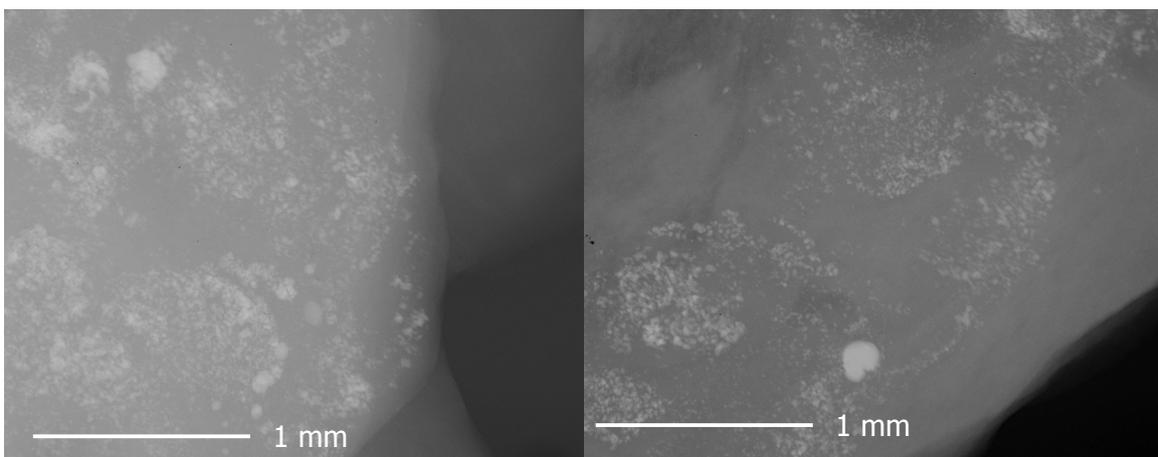


Abb. 17 und 18 Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose

Insgesamt ließen sich mikroradiographisch viele Verkalkungen nicht eindeutig als benigne oder maligne einstufen. Gewisse Tendenzen konnten festgestellt werden, wie

die ausschließlich bei benignen Diagnosen vorkommenden runden, traubenförmigen Verkalkungen (Abb. 3, 20), oder die nur bei malignen Diagnosen nachweisbaren langen, röntgendichten tubulären Strukturen (Abb. 9, 12, 19). Es gibt jedoch Übergangsfälle (Abb. 7, 15, 16, 21), die nicht eindeutig einer malignen oder benignen Ursache zugeordnet werden können.

3.3 Vergleich der diagnostischen Sicherheit in konventioneller und mikroradiographischer Methode

Die fünf Radiologen entschieden sich für eine der vier Dignitätsbeurteilungen nach der BI-RADS-Klassifikation (BI-RADS 2-5), zuerst für jede Kalkgruppe auf dem konventionellen Film, dann für jede auf dem mikroradiographischen Bild. So kamen bei fünf Testpersonen und 32 Fällen (22 benigne und 10 maligne) pro Verfahren jeweils 160 Einschätzungen zusammen, davon maximal 110 als richtig benigne und 50 als richtig maligne zu bewertende Einschätzungen (siehe Anhang, Tab. 19, Seite 60).

3.3.1 Exemplarische Fälle

Im Folgenden werden anhand einzelner Fälle mikroradiographisches, konventionelles und histologisches Bild nebeneinander gestellt und beschrieben, sowie die jeweiligen Entscheidungen der Testpersonen erläutert.

3.3.1.1 Tubuläre Verkalkungen bei intraduktalem Mammakarzinom

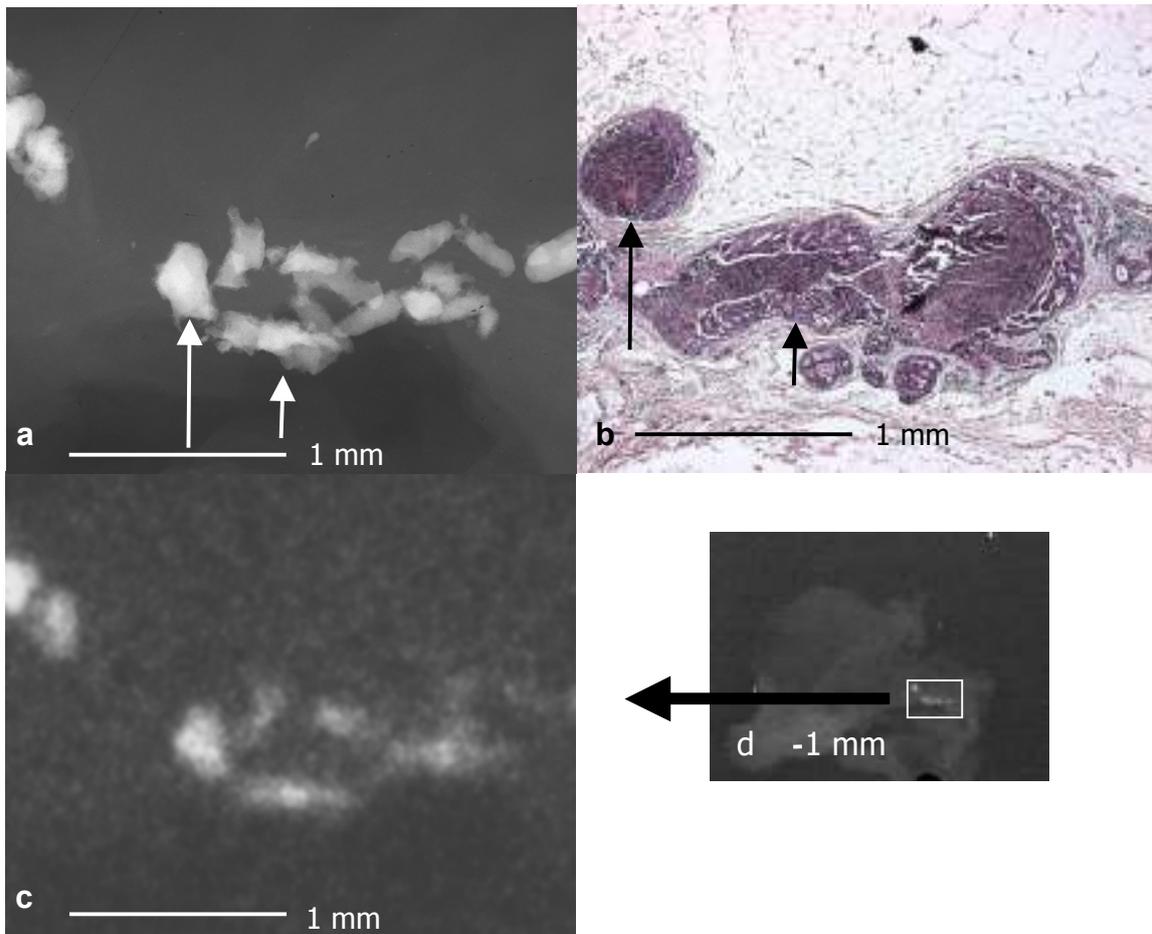
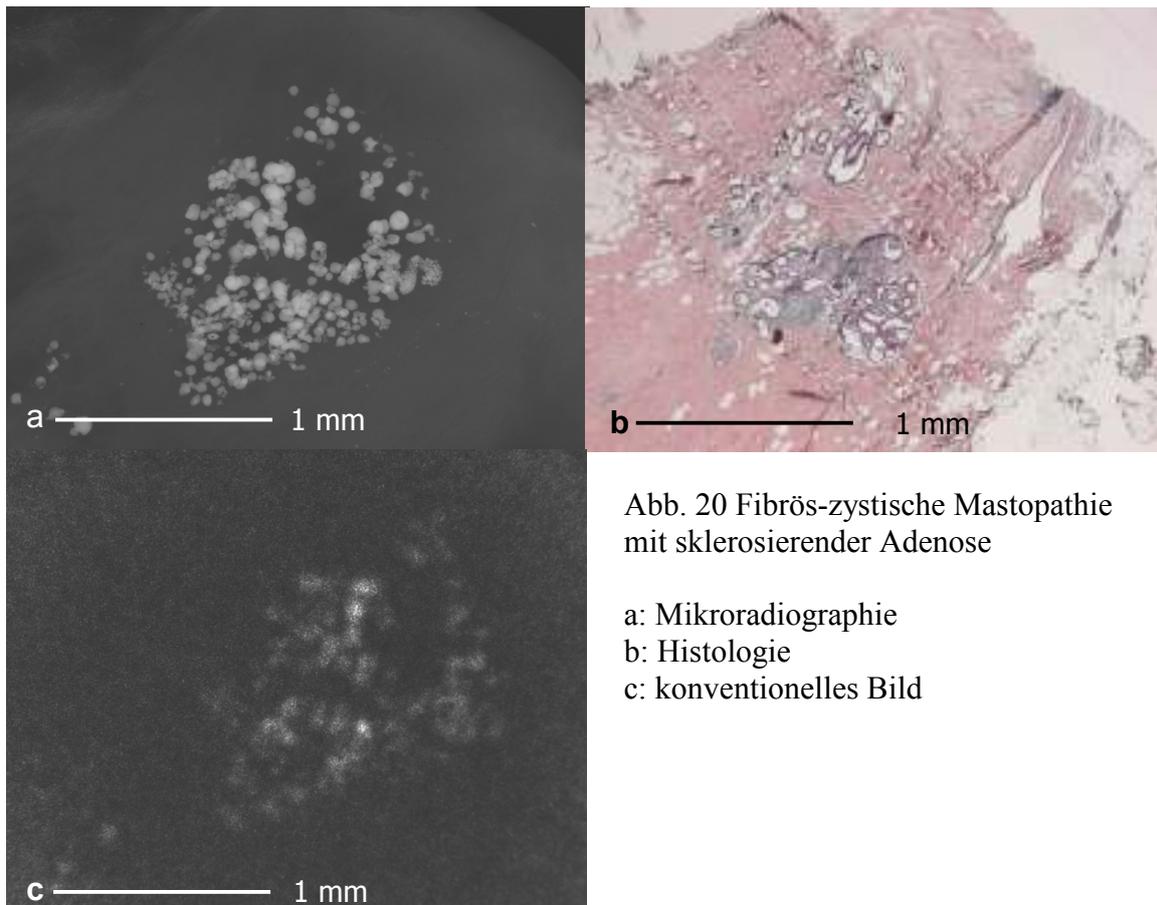


Abb. 19 Intraduktales Mammakarzinom vom Comedotyp (high grade)
a: Mikroradiographie, b: Histologie, c: vergrößertes konventionelles Bild
d: konventionelles Bild

Mikroradiographisch sichtbare tubuläre Verkalkungen, mit teils glatter, teils unscharfer Randbegrenzung (Abb. 19a) können histologisch verkalkten Tumornekrosen eines intraduktalen Mammakarzinom (high grade) vom Comedotyp zugeordnet werden. Im histologischen Bild kann man erkennen, dass im Bereich der mikroradiographisch glatten Begrenzung die verkalkte Tumormasse den gesamten Gang ausfüllt und nur von einer dünnen Schicht vitaler, intraduktal wachsender Tumorzellen umgeben wird (langer Pfeil). Daneben finden sich auch tubuläre Verkalkungen mit gezackter Randkontur. In diesen Arealen sind die verkalkten Tumornekrosen noch nicht so weit fortgeschritten, so dass nur ein Teil des Ganges ausgefüllt ist und die Schicht mit vitalen Tumorzellen deutlich größer ist (kurzer Pfeil). Diese mikroradiographischen Unterschiede sind im konventionellen Röntgenbild nicht zu erkennen (Abb. 19c). Dies spielte bei der vergleichenden Beurteilung zwischen konventioneller und

mikroradiographischer Methode jedoch keine Rolle bezüglich der diagnostischen Sicherheit. Die Untersucher trafen die Entscheidung in beiden Verfahren mit der gleichen Sicherheit. So wurden die malignen Verkalkungen von Fall 31 (Siehe Anhang, Tab. 19, Seite 60), (Abb. 19), von 4 der 5 Untersucher in beiden Verfahren richtig als maligne eingestuft.

3.3.1.2 Kugelige Verkalkungen bei fibrös-zystischer Mastopathie

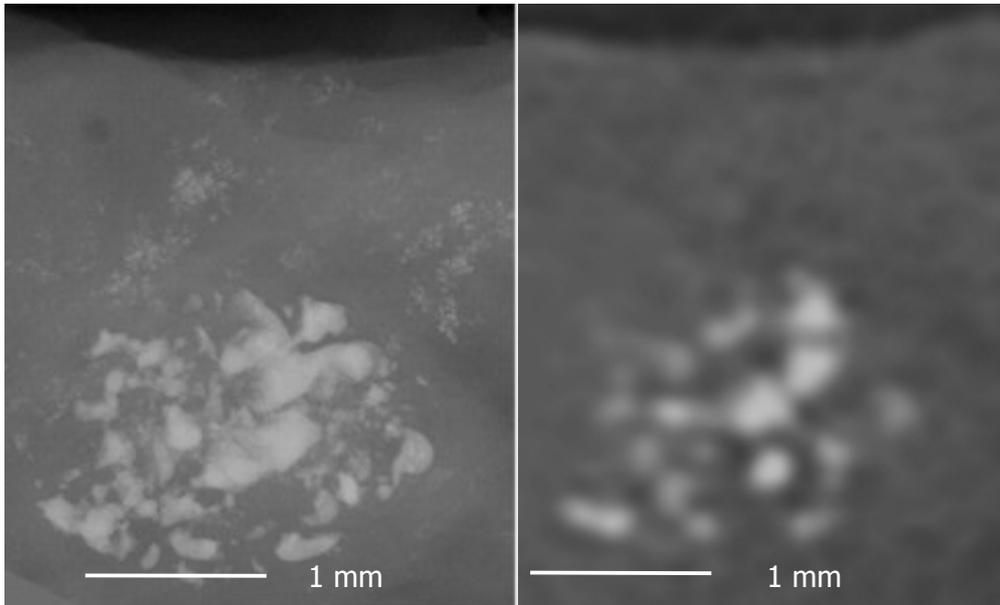


Gruppen von kugeligen, traubenförmigen Verkalkungen (Abb. 20) können histologisch einer fibrös-zystischen Mastopathie mit sklerosierender Adenose zugeordnet werden. Teils ist der runde, dunkelrote Kalk in der Histologie sichtbar, zum größten Teil ist er jedoch verloren gegangen. In dem geringer auflösenden konventionellen Verfahren erscheinen die mikroradiographisch runden, typisch benignen Verkalkungen durch Superposition tubulär.

Dieser Effekt führte dazu, dass Fall 1 (Siehe Anhang, Tab. 19, Seite 60) in beiden Verfahren unterschiedlich bewertet wurde. So wurde mikroradiographisch die Gruppe

mit kugeligem Kalk von 3 der 5 Untersuchern richtig als BI-RADS 2 oder 3 (benigne Gruppe) eingestuft, bei normaler Auflösung dagegen nur von einem Untersucher.

3.3.1.3 Irreguläre Verkalkungen bei fibrös-zystischer Mastopathie



Mikroradiographische (Abb. 21) und konventionelle (Abb. 22) Präparatradiographie einer fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose

Die Verkalkungen einer fibrös-zystischen Mastopathie können sich jedoch auch ganz anders darstellen. So wurden die Verkalkungen von Abb. 21, die sich als eine Gruppe von eher pleomorphen Verkalkungen zeigt, histologisch einer fibrös-zystischen Mastopathie zugeordnet, bei der die erweiterten Lobuli durch eine umgebende Adenose deformiert sind, so dass die Verkalkungen hier im Vergleich zum vorherigen Fall, Abb. 20, sehr irregulär erscheinen. Die unregelmäßige Kontur der Verkalkungen kommt in der Mikroradiographie deutlich besser zur Darstellung. Dieser Effekt schlägt sich auch in der Beurteilung von Mikroradiographie und konventionellen Verfahren nieder. So wurden die Kalkgruppen des Falles 16 (Siehe Anhang, Tab. 19, Seite 60) in der konventionellen Aufnahme (Abb. 22) in 3 von 5 Fällen und mikroradiographisch (Abb. 21) in keinem von 5 Fällen richtig als benigne beurteilt. In diesem Fall führte die hohe Detailauflösung dazu, dass sich der Mikrokalk unruhiger darstellte und als maligne eingeschätzt wurde. Der etwas andere Bildeindruck des konventionellen Bildes in Abb. 22 im Vergleich zu den konventionellen Beispielen in Abb. 19 und 20 kommt dadurch zustande, dass nach dem Abphotographieren der Kalkgruppe vom Röntgenfilm das Bild

elektronisch geglättet wurde. Dadurch ist die Körnung des Filmes nicht mehr erkennbar. Ansonsten kommt es zu keiner weiteren Veränderung des Bildeindrucks.

3.3.1.4 Grießförmige Verkalkungen bei DCIS vom cribriformen Typ

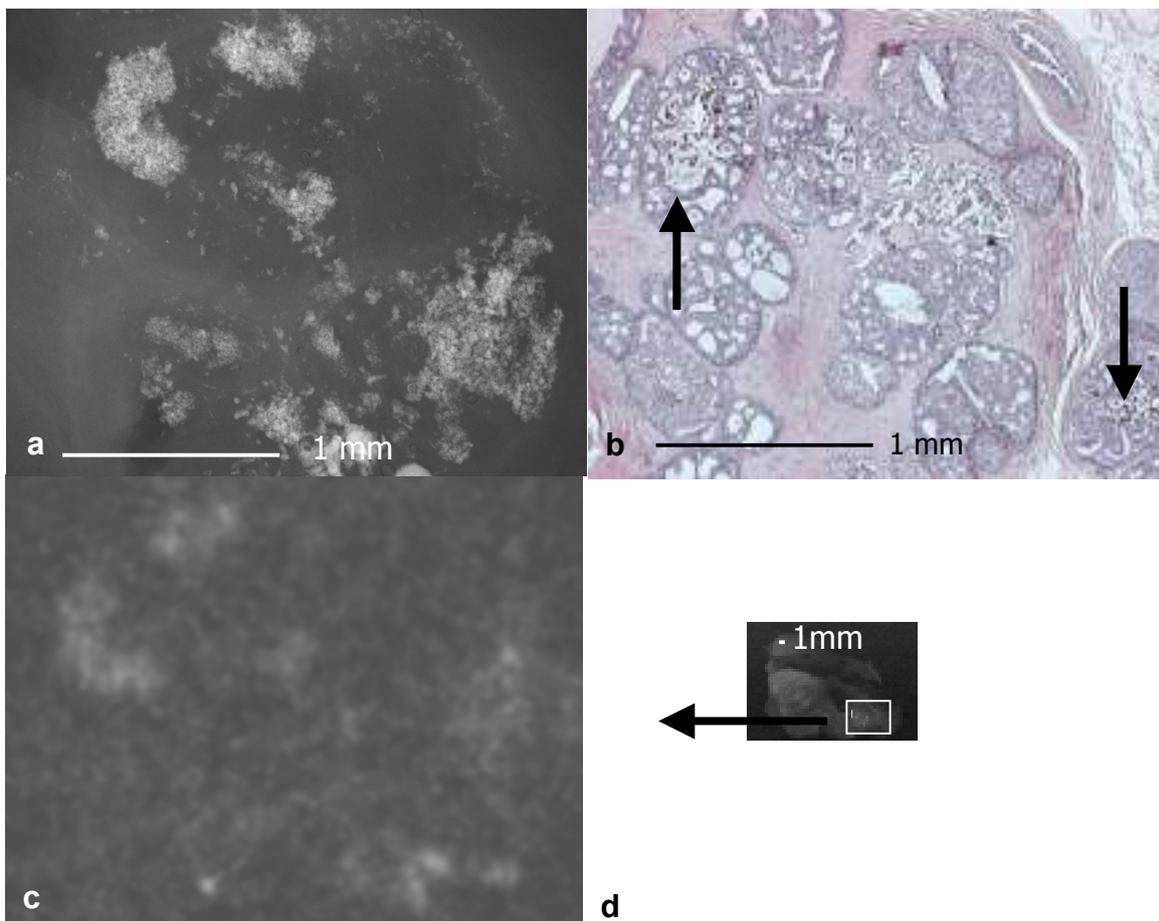


Abb. 23 DCIS vom cribriformen Typ

a: Mikroradiographie. b: Histologie. c: vergrößertes konventionelles Bild.

d: konventionelles Bild

Kompakte und verstreut liegende griefförmige Verkalkungen in Abb. 23a konnten in diesem Fall einem cribriformen DCIS zugeordnet werden, wobei die Verkalkungen in den Totwasserräumen zwischen den Tumorzellen entstanden und nicht zu einem tubulären Strang kondensiert sind. In der Histologie sind die kleinen Verkalkungen teilweise noch sichtbar (Pfeile). Die Zuordnung der flauen Verschattungen zu einer anatomischen Struktur ist auf dem konventionellen Röntgenbild schwierig. Die diagnostische Unsicherheit findet sich auch in der Einschätzung durch die Testpersonen. Im konventionellen Bild wurden die Verkalkungen des Falles 32 (Siehe Anhang, Tab.

19, Seite 60) in 3 von 5 Fällen und in der Mikroradiographie in 4 von 5 Fällen richtig als maligne gewertet. Die Mikroradiographie bewirkte hier eine leichte Verbesserung der Dignitätsbeurteilung.

3.3.1.5 Kugelige und grießförmige Verkalkungen bei fibrös-zystischer Mastopathie

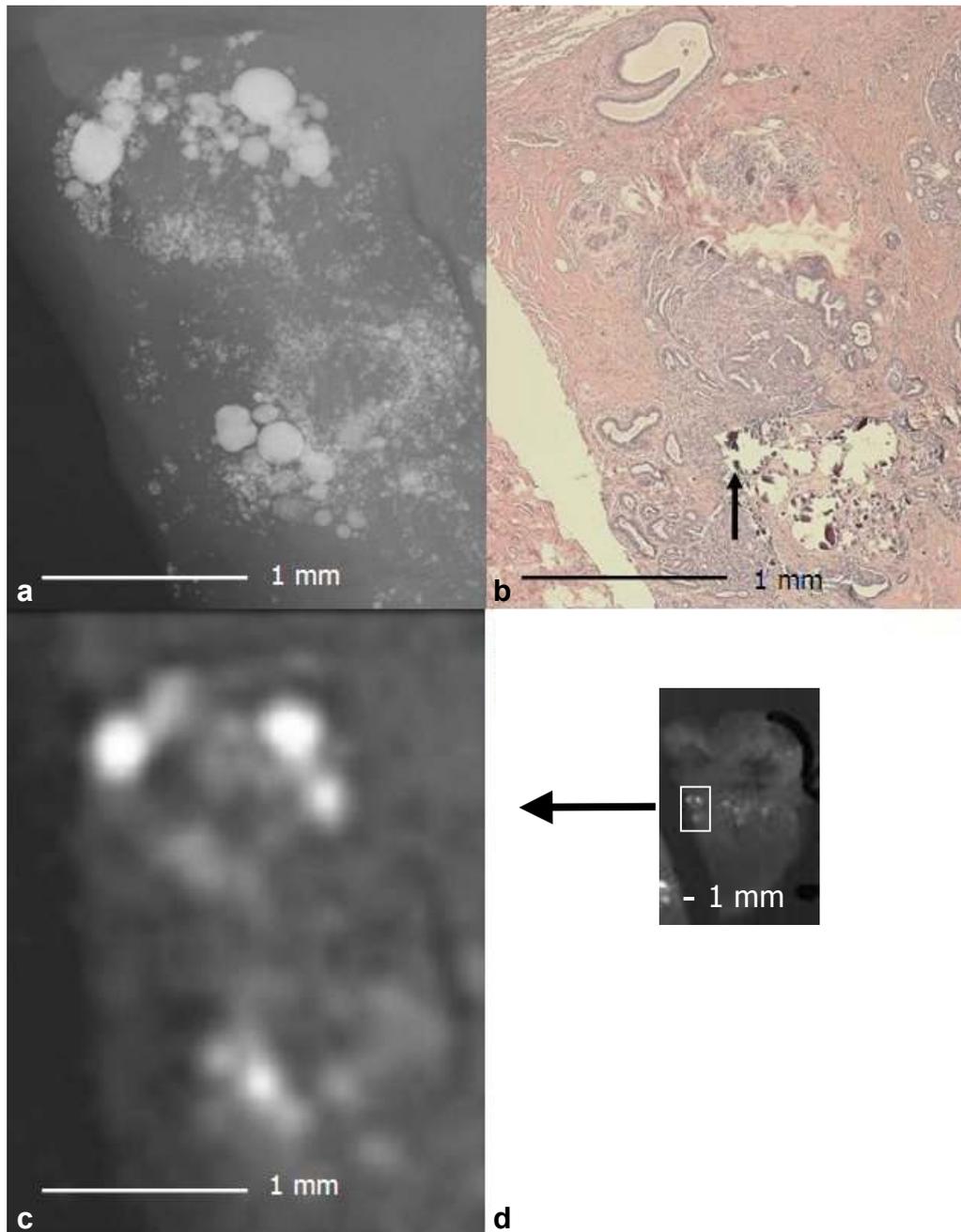


Abb. 24 Fibrös-zystische Mastopathie mit sklerosierender Adenose
a: Mikroradiographie. b: Histologie. c: vergrößertes konventionelles Bild.
d: konventionelles Bild.

Ähnliche grießförmige Verkalkungen, die in Abb. 23 (Fall 32, Siehe Anhang, Tab. 19, Seite 60) eine maligne Ursache haben, finden sich in Abb. 24 (Fall 11, Siehe Anhang, Tab. 19, Seite 60). Hier werden die Verkalkungen durch eine fibrös-zystische Mastopathie mit sklerosierender Adenose hervorgerufen. Die konventionelle Präparatradiographie zeigt einige runde und zum Teil tubuläre Verkalkungen sowie fleckige, schleierartige Verkalkungen. Auch in diesem Bild wurde nach dem Abphotographieren der Kalkgruppe vom Röntgenfilm das Bild elektronisch geglättet. Mikroradiographisch lösen sich die runden und tubulären Verkalkungen auf als ein Summationseffekt von unterschiedlich großen, glatten und runden Verkalkungen. Zusätzlich erkennt man diffuse grießartige Verkalkungen, die im Summationsbild die schleierartigen Verschattungen ergeben. Von den großen runden Verkalkungen sind histologisch in den zystisch erweiterten Lobuli nur einzelne zertrümmerte Fragmente erkennbar (Pfeil in Abb. 24b). Die grießartigen Verkalkungen sind bei der histologischen Aufarbeitung fast vollständig verloren gegangen. Anhand der Kalkformationen und der Form des Präparates lassen sich die Verkalkungen aber eindeutig der sklerosierenden Adenose zuordnen und es dürfte sich um intraluminale Verkalkungen handeln. Wohl aufgrund der ungewohnten zusätzlichen Menge an grießartigen Verkalkungen bei hoher Auflösung stuft nur einer von 5 Untersuchern die mikroradiographischen Befunde richtig als benigne ein. In der konventionellen Methode waren es 4 von 5 Untersuchern.

3.3.2 Sensitivität und Spezifität von mikroradiographischer und konventioneller Präparatradiographie

Die Dignitätsbewertungen in der konventionellen Präparatradiographie und in der Mikroradiographie sind für jeden einzelnen der 5 Probanden im Anhang in den Tabellen 14-18 (Seite 55-59) im Vergleich dargestellt und in Tabelle 19 (Seite 60) zusammengefasst.

Bereits die Einzelauswertung der Ergebnisbögen für die 5 Probanden zeigte, dass insgesamt die Verbesserung der mikroradiographischen Beurteilbarkeit infolge der höheren Auflösung (z.B. Abb. 20) durch die Nachteile bei einer für die Untersucher ungewohnten Darstellung der Verkalkungen (z.B. Abb. 21) und vermehrter Darstellung von Mikrokalk (z.B. Abb. 23, 24) aufgewogen wurde. So führte in den meisten Fällen die höhere Auflösung zu keiner verbesserten Beurteilung im Vergleich zum konventionellen Röntgenbild (Siehe Anhang, Tab. 14-18, Seite 55-59). Um doch noch

kleinere signifikante Unterschiede zwischen der konventionellen Präparatradiographie und der Mikroradiographie in Bezug auf die diagnostische Sicherheit nachzuweisen, wurden die Kategorien BI-RADS 2 und 3 als benigne Gruppe und die Kategorien BI-RADS 4 und 5 als maligne Gruppe zusammengefasst und mit den tatsächlichen histologischen Diagnosen verglichen (Siehe Anhang, Tab. 20, Seite 61). In Tab. 7 wurde zusammengefasst wie oft die Mikroradiographie einer Veränderung der Beurteilung bewirkte. Eine Änderung der Beurteilung durch die Mikroradiographie wurde nur gewertet wenn die Diagnose von der benignen Gruppe (BI-RADS 2 und 3) in die maligne Gruppe (BI-RADS 4 und 5) wechselte und umgekehrt (siehe Anhang, Tab. 14-18, Seite 55-59).

	Richtige Änderung	Keine Änderung	Falsche Änderung	Summe
Proband 1	2	23	7	32
Proband 2	2	23	7	32
Proband 3	5	20	7	32
Proband 4	4	16	12	32
Proband 5	9	16	7	32
Summe	22	98	40	160

Tab. 7: Anzahl der Beurteilsänderungen durch die Mikroradiographie

Insgesamt wurde die Diagnose durch die Mikroradiographie in 25,0% (40 von 160) der Fälle falsch geändert. Das heißt, eine in der konventionellen Präparatradiographie richtig gestellte benigne oder maligne Diagnose wurde in der Mikroradiographie falsch gestellt. Umgekehrt wurde ein in der konventionellen Präparatradiographie falsch gestellte Diagnose in der Mikroradiographie in 13,8% (22 von 160) der Fälle richtig gestellt.

Die richtige Diagnose, d.h. sowohl maligne als auch benigne Diagnosen (Tabelle 8) wurde mit der konventionellen Präparatradiographie in 54,4% (87 von 160 Fällen) und in der Mikroradiographie in 43,8% (70 von 160 Fällen) richtig gestellt (Trefferquote).

Kreuztabelle für richtige und falsche Radiologische Diagnose (Konventionell und Mikroradiographie)				
		falsche Diagnose	richtige Diagnose	Gesamt
Konventionelle- Radiographie	Anzahl	73	87	160
	% von konventionell	45,6%	54,4%	100%
Mikroradiographie	Anzahl	90	70	160
	% von Mikroradio.	56,3%	43,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	163	157	320
	% von Methode	50,9%	49,1%	100,0%

Tab. 8

Die Trefferquote war von der Tendenz in der Mikroradiographie schlechter als in der konventionellen Präparatradiographie. Die Unterschiede waren bei einem p-Wert = 0,057 aber nicht signifikant (Tabelle 9).

Chi-quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,614 ^b	1	0,057		
Kontinuitätskorrektur ^a	3,201	1	0,074		
Likelihood-Quotient	3,621	1	0,057		
Exakter Test nach Fisher				0,073	0,037
Zusammenhang linear-mit linear	3,602	1	0,058		
Anzahl der gültigen Fälle	320				

Tab. 9

Auch bezüglich Sensitivität und Spezifität waren die mikroradiographischen Beurteilungen von der Tendenz her schlechter als die Beurteilung am konventionellen Röntgenbild. Die Unterschiede waren aber nicht signifikant. So stuften die Untersucher den Mikrokalk im konventionellen Röntgen zu 55,5% (61 mal von 110 möglichen richtigen Antworten) als richtig benigne entsprechend einem BI-RADS 2 und 3 ein (Spezifität) gegenüber 46,4% (51 mal von 110 möglichen richtigen Antworten) in der Mikroradiographie (siehe Tabelle 10).

Kreuztabelle für benigne und maligne Radiologische Diagnose (Konventionell und Mikroradiographie) und benigner Histologie. (benigne Spalte = Spezifität)				
		Histologie benigne		Gesamt
		benigne	maligne	
Konventionelle-Radiographie	Anzahl	61	49	110
	% von histol. benigne	55,5%	44,5%	100%
Mikroradiographie	Anzahl	51	59	110
	% von histol. benigne	46,4%	53,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl	112	108	220
	% von histol. benigne	50,9%	49,1%	100,0%

Tab. 10

Die Unterschiede waren bei einem p-Wert von 0,177 nicht signifikant (Tabelle 11).

Chi-quadrat-Tests für Spezifität					
	Wert	df	Asymptomatische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,819 ^b	1	0,177		
Kontinuitätskorrektur ^a	1,473	1	0,225		
Likelihood-Quotient	1,821	1	0,177		
Exakter Test nach Fisher Zusammenhang linear-mit linear	1,811	1	0,178	0,225	0,112
Anzahl der gültigen Fälle	220				

Tab. 11

Als richtig maligne, entsprechend einem BI-RADS 4 und 5 (Sensitivität) wurde der Mikrokalk im konventionellen Röntgen in 52,0% (26 mal von 50 möglichen richtigen Antworten) der Fälle und in der Mikroradiographie in 38,0% (19 mal von 50 möglichen richtigen Antworten) der Fälle beurteilt (Tab. 12).

Kreuztabelle für benigne und maligne Radiologische Diagnose (Konventionell und Mikroradiographie) und maligner Histologie. (maligne Spalte = Sensitivität)				
		Histologie maligne		Gesamt
		benigne	maligne	
Konventionelle- Radiographie	Anzahl	24	26	50
	% histol. maligne	48,0%	52,0%	100%
Mikroradiographie	Anzahl	31	19	50
	% histol. maligne	62,0%	38,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	55	45	100
	% histol. maligne	55,0%	45,0%	100,0%

Tab. 12

Auch hier waren die Unterschiede bei einem p-Wert von 0,159 nicht signifikant (Tab. 13).

Chi-quadrat-Tests für Sensitivität					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,980 ^b	1	0,159	0,228	0,114
Kontinuitätskorrektur ^a	1,455	1	0,228		
Likelihood-Quotient	1,987	1	0,159		
Exakter Test nach Fisher Zusammenhang linear-mit linear	1,960	1	0,162		
Anzahl der gültigen Fälle	100				

Tab. 13

4 Diskussion

4.1 Korrelation Mikroradiographie – Histologie

Da Verkalkungen auch durch benigne Prozesse im Umfeld von Karzinomen, z.B. durch kalzifizierte Sekretverhalte, verursacht werden können [34], erfolgte in unserer Studie zunächst eine exakte Korrelation zwischen Mikroradiographie und Histologie, um jeder Verkalkungsgruppe eine histologische Ursache zuzuordnen. Die pathologische Ursache für verschiedene Verkalkungstypen konnte so verdeutlicht werden.

Viele Arbeiten korrelieren mammographische und histologische Bilder [11,33,35], mit dem Ziel mehr über Kalkmorphologie, Kalkverlust in der Histologie und Kalkentstehung herauszufinden. Nach unserem Wissen ist unsere Arbeit jedoch die erste, die Mammaverkalkungen mikroradiographisch darstellte und in dieser hohen Auflösung 1:1 mit der Histologie korrelierte.

4.1.1 Gründe für abweichende Kalkdarstellung in Histologie und Mikroradiographie

Es war nicht möglich jede einzelne mikroradiographisch nachgewiesene Verkalkung im histologischen Bild zu sehen. So waren in keinem Fall in der Histologie alle Verkalkungen angeschnitten, die im radiographischen Bild zu sehen waren. Dies hatte mehrere Gründe, die im Folgenden aufgeführt werden.

4.1.1.1 Verlust von Kalk bei der histologischen Aufarbeitung

In vielen Fällen war durch die pathologische Aufbereitung der Gewebe (Paraffinierung, Schneiden) der Kalk herausgelöst worden und daher histologisch nicht mehr erkennbar.

Die Ursachen des Kalkverlustes untersuchten d'Orsi et al. [35]. Sie fanden heraus, dass im pathologisch-histologischen Aufarbeitungsprozess von Operationspräparaten insgesamt 26,2% der Verkalkungen verloren gehen, 13,6% während der Einbettung und 12,6% während des Schneidens. In anderen Arbeiten konnte festgestellt werden, dass vor allem durch Lagerung und Fixierung in wässrigen Lösungen, wie z.B. Paraformaldehyd, der Mikrokalk aus den Präparaten ausgewaschen wird [34,36].

Den Verlust des Kalkes durch den Schneideprozess kann man in vielen unserer Fälle nachvollziehen. Man sieht beispielsweise histologisch größere Kalkpartikel, die ein durch den Schneideprozess verursachtes zertrümmertes, in viele Einzelteile zerfallenes Bild (Abb. 25) haben. Oft kann man auch Kratzspuren erkennen, entstanden durch das Mitziehen des Kalks durch die Microtome-Schneideklinge (Abb. 2, 20b).

4.1.1.2 Summationseffekt im mikroradiographischen Bild

Ein anderer Grund für die unvollständige histologische Kalkdarstellung, besteht darin, dass die radiographierten Präparate eine Dicke von 3-5mm haben und im Summationseffekt alle Verkalkungen in der gesamten Dicke des Blockes abgelichtet wurden. Dagegen wurde der histologische Schnitt von 2-3µm Dicke zunächst nur von der äußersten Ebene des Präparates hergestellt. Tiefer liegende Kalkpartikel wurden beim Schneideprozess nicht erfasst.

Auch durch die Anfertigung weiterer Serienschnitte gelang es lediglich einzelne zusätzliche Verkalkungen aus den Kalkgruppen, niemals jedoch jede mikroradiographisch sichtbare Verkalkung darzustellen, da der größte Teil aus den in 4.1.1.1 genannten Gründen erneut verloren gegangen oder nicht angeschnitten worden war.

4.1.2 Nachbarschaft verschiedener verkalkender histologischer Prozesse

Ein weiteres Problem der exakten Korrelation von Mikroradiographie und Histologie ergab sich darin, dass in vielen Fällen mehrere unterschiedliche pathologische Prozesse, in denen es zu Verkalkungen kommt, in enger Nachbarschaft lagen oder sich sogar mischten. So zeigten sich mastopathische Veränderungen meist zusammen mit sklerosierender Adenose oder benigne und maligne Prozesse traten nebeneinander auf. Wir werteten nur Verkalkungsgruppen aus, die eindeutig einer Diagnose zugeordnet werden konnten. Mastopathie und Adenose behandelten wir jedoch aufgrund der schwierigen Trennung zusammengefasst als benignen Fall.

Das Nebeneinander oder gemischte Vorkommen von Adenose und Mastopathie war bereits von Lanyi et al. beschrieben worden und auch sie konnten die beiden Diagnosen deswegen nicht voneinander trennen [2].

4.2 Morphologische Gesetzmäßigkeiten

Wesentlichen Komponenten bei der Beurteilung von Mikrokalk sind die Morphologie der einzelnen Verkalkungen und die Gruppenform [15,34]. Dabei ist die Kalkmorphologie der wichtigste unabhängige Parameter für die Einordnung einer Mikrokalkgruppe [31,32,34,37]. Viele Studien setzten sich mit der Frage auseinander, ob eine eindeutige Formanalyse des Mikrokalks hinsichtlich der Dignität möglich ist [4,5,6,8,11].

4.2.1 Kalkdarstellungen bei Pathologien der Mamma

Im Folgenden werden anhand einzelner Diagnosen Morphologiegesetzmäßigkeiten diskutiert.

4.2.1.1 Verkalkungen bei Adenose

Lanyi et al. [2,5,6] untersuchten Morphologiegesetzmäßigkeiten, indem sie Mammogramme bzw. Präparatradiographien mit einer Lupe betrachteten, die Verkalkungen abzeichneten und auf Papier vergrößerten. Die Zeichnungen und Filme wurden mit den histologischen Schnitten korreliert. Sie beschrieben, dass die Verkalkungen bei der Adenose in der Regel rundlich und punktförmig sind, teils aber auch durch den Druck benachbarter Verkalkungen oder Zysten auf einer oder mehreren Seiten abgeflacht bzw. „facettiert“ sein können [2].

Dagegen zeigten sich in den hochauflösenden Filmen unserer Studie, dass neben typisch rundlichem, glattbegrenztem Kalk in einzelnen Fällen die Verkalkungen bei der Adenose ausgesprochen irregulär (Abb. 5, 15, 21) erschienen. Der Befund war in der Mikroradiographie deutlich ausgeprägter als man nach den Ausführungen von Lanyi und auch unseren eigenen konventionellen Präparatradiographien erwarten würde. In diesen Fällen führte die hohe Auflösung dazu, dass die benignen Verkalkungen einen maligne Aspekt aufwiesen.

4.2.1.2 Verkalkungen beim intraduktalen Karzinom

Bei den intraduktalen Karzinomen fand Lanyi heraus [5], dass Tumoranteile zentral verkalken und zunächst punktförmige und bohnenförmige Verkalkungen aufweisen. Bei weiter fortgeschrittenen Tumoren kondensieren die Verkalkungen zu Wurm- und Astformen, während die Anzahl der Punkt- und Bohnenformen abnehmen.

Auch wir konnten diese Verkalkungstypen bei intraduktalen Karzinomen nachweisen, wobei sich die tubulären Verkalkungen teilweise glatt begrenzt und teils irregulär begrenzt darstellten (Abb. 19a). Wir führten die irreguläre Begrenzung der Verkalkungen auf ein frühes Stadium zurück, in dem intraduktal noch ein breiter Saum an vitalem Tumorgewebe bestand, während bei den glattbegrenzten Verkalkungen nur noch eine schmale Schicht an Tumorzellen vorhanden war.

4.2.1.3 Verkalkungen beim cribriformen intraduktalen Karzinom

Für das cribriforme intraduktale Karzinom wies Lanyi [5] nach, dass hier aufgrund der schwammartigen Struktur des Tumors Hohlräume entstehen, die ideale Voraussetzungen für die Ausfällung von Kalksalzen bieten. Die siebartigen Lichtungen haben runde Formen, so dass bei diesem Tumortyp die rundlichen Verkalkungen überwiegen.

Bei unserem Fall eines cribriformen Karzinoms (Abb. 23) erkennt man sehr kleine griesförmige Verkalkungen, die noch nicht zu runden Verkalkungen kondensiert sind, jedoch im konventionellen Bild schon rund erscheinen.

Insgesamt gelingt mit der Mikroradiographie eine deutlich brillantere Darstellung des Mikrokalks als mit der Methode von Lanyi, was eine optimale Formanalyse des Mikrokalkes ermöglicht und zusätzlich eine exakte histologische Korrelation bis auf Zellebene erlaubt.

4.2.2 Differenzierung von benignen und malignen Prozessen durch Strukturanalyse von Verkalkungen

Grunert et al. [4] führten eine computerassistierte Formanalyse durch. Sie digitalisierten Bilder von 2975 Mikroverkalkungen, die in 7facher Vergrößerung aufgenommen worden waren, und bestimmten durch Segmentierung und Erzeugung eines Binärbildes

die morphologischen Merkmale. Es wurden vor allem Objektumfang, Objektfläche, größter Radius (R_{max}) sowie kleinster Radius (R_{min}) gemessen. Benignität wurde hier durch kleine Rundformen, kleinen Umfang, großen R_{min} und kleinen R_{max} repräsentiert.

Nach der gängigen BI-RADS- und der Le Gal-Klassifikation und durch viele Studien bestätigt [13,31], sprechen gangartige Strukturen für Malignität und runde, glatt begrenzte für Benignität.

In unserer Studie ließen sich bei der Betrachtung der Verkalkungsformen aller Bilder einer Diagnose Tendenzen gemeinsamer Formen erkennen, wie das Überwiegen runder Formen bei Adenose und Mastopathie (Abb. 3, 4, 20) oder tubulärer Formen bei intraduktalem Karzinom oder DCIS (Abb. 9, 10, 12). Insgesamt konnte jedoch eine große Formvarianz innerhalb einer Krankheitsgruppe gesehen werden (Abschnitt 3.2.) und ähnliche Darstellungen kamen in unterschiedlichen Dignitäten vor. So traten runde, glatt begrenzte Verkalkungen auch bei malignen Diagnosen auf (Abb. 8, 11, 13). Möglicherweise wurde der pathologische Prozess hier lediglich zu einem frühen Zeitpunkte abgebildet, so dass sich die langen tubulären Strukturen noch nicht voll ausbilden konnten.

Auch ließen sich bei kurzen tubulären Verkalkungen benigne Diagnosen nachweisen (Abb. 5, 15, 16, 21), was darauf hindeutet, dass benigne Prozesse zumindest angedeutet tubulär verkalken können.

So zeigten unsere Ergebnisse eine breite Grauzone, in der die Verkalkungen auf Grund ihrer Struktur keiner eindeutigen Dignität zugeordnet werden konnten.

Das mögliche ähnliche Aussehen von benignen und malignen Verkalkungen war auch in anderen Studien festgestellt worden [11,25,33].

Vianna et al. [33] stellten fest, dass runde Verkalkungen bei malignen Diagnosen vorkommen können. In den 16 Fällen (DCIS vom cribriformen (42,9%), micropapillären (23,8%) und Comedo Typ (19%), invasives duktales Karzinom (9,5%)) die sie untersuchten, waren runde Verkalkungen in der Mammographie die einzige Auffälligkeit.

Egan et al. [25] fanden in ihrer Studie Ähnlichkeiten zwischen benignen und malignen Verkalkungen. Vor allem Kalk mit einer großen Varianz an Dichtewerten, von sehr schwach bis stark röntgendicht, fand sich regelmäßig in Karzinomen aber auch oft in benignen Läsionen. Da radiologisch nicht sicher zwischen benignen und malignen Kalkgruppierungen zu unterscheiden war, schlußfolgerten sie, dass das aktuelle Konzept, gruppierte Verkalkungen radiologisch zu beobachten, eine unsichere Methode darstelle und forderten in diesen Fällen eine histologische Sicherung.

Die Arbeitsgruppe um de Paredes [11] untersuchte 325 Biopsien von Geweben, die einzig aufgrund von Mikroverkalkungen bei fehlendem tastbaren Knoten durchgeführt worden waren. Sie stellten fest, dass runde Verkalkungen, die einen lobulären Ursprung andeuten, und irreguläre, die auf einen duktales Ursprung hinweisen, normalerweise mammographisch unterschieden werden können. Beide können jedoch sowohl mit benignen als auch mit malignen Veränderungen auftreten und sind somit keine verlässlichen Merkmale.

4.2.3 Differenzierung von benignen und malignen Prozessen durch die Anzahl der Verkalkungen

Fondrinier et al. [31] berichten, dass die Wahrscheinlichkeit für Malignität proportional mit der Anzahl der Verkalkungen ansteigt. Sie stellten dies in ihrer eigenen Arbeit und im Review von 7 anderen Arbeiten fest. Auch wenn sie einschränkend bemerkten, dass die die Malignität bestimmende Anzahl mit dem morphologischen Aspekt des Kalks variiert.

In unseren Ergebnissen war die Zahl der Verkalkungen bei malignen Tumoren im Vergleich zu denen bei benignen Läsionen verhältnismäßig gering. So war die geringste Anzahl, 4 Verkalkungen (Abb. 8), bei einem Duktalem Carcinoma in situ gefunden worden. In vielen Fällen vor allem benignen Diagnosen waren durch die hohe Auflösung Hunderte von Verkalkungen sichtbar geworden (z.B. Abb. 24), die jedoch im konventionellen Mammographiebild nicht erkennbar waren.

4.3 Vergleich der diagnostischen Sicherheit in konventioneller und mikroradiographischer Methode

Die Hypothese, durch eine höhere Auflösung und Vergrößerung von Mikrokalk eine bessere Beurteilbarkeit zu erlangen, besteht schon lange [6,8,13,14,17,28,32,38]. Routinemäßig durchgeführt wird dies im klinischen Alltag mit der Vergrößerungsmammographie.

Konventionelle Mammographie kann Mikroverkalkungen nur in 30-50% nachweisen, obwohl histologisch bei 60-70% der Karzinome Kalk nachgewiesen werden kann [13].

Bei fraglich suspekten Verkalkungen sind nach Diekmann et al. gezielte Vergrößerungsaufnahmen obligat [14].

Ob Vergrößerungsaufnahmen und bessere Auflösung jedoch immer einen Vorteil in der Beurteilbarkeit mit sich bringen oder zu vermehrt falsch positiven Ergebnissen und somit vermehrten unnötigen Biopsien führen, ist umstritten.

Sickles et al. [13] ließen bei 429 Patienten zusätzlich zu der konventionellen Aufnahme 1,5fache Vergrößerungsaufnahmen anfertigen und untersuchten ob sich dadurch eine Änderung der Diagnose ergab. Sie stellten erhebliche Verbesserungen durch die Vergrößerungsmethode fest. In fast jedem Fall konnten die Verkalkungen klarer dargestellt werden. Häufig fand sich die zwei- bis dreifache Menge an Verkalkungen. In einigen Fällen wurden bestimmte Verkalkungen erst durch die Vergrößerung sichtbar und führten zu einer Änderung der Diagnose. Die Ausdehnung des betroffenen Gebietes stellte sich in der Vergrößerung weiter dar als zuvor angenommen, was zu einer Änderung der Behandlungsstrategie führte. Sieben Karzinome wurden erst durch die Vergrößerungsaufnahme erkannt. Den wichtigsten Vorteil sahen Sickles et al. darin, dass die Form der einzelnen Verkalkung klarer aufgezeigt werden konnte, und dadurch vor allem unsichere Fälle besser beurteilbar waren. Sie betonen, dass relativ klare Regeln zur Befundung ja schon bestünden. Oft sei die Form der Verkalkungen im konventionellen Bild jedoch zu unscharf für eine genaue Betrachtung. In 117 unklaren Fällen führte die Vergrößerungsaufnahme zu 49 benignen und 33 malignen, später histologisch bestätigten Diagnosen. So konnte in über 70% der Fälle mit unsicherem Mammographiebefund durch Vergrößerungsmammographie eine definitive Diagnose gestellt werden.

Moritz et al. [32] verglichen zwei Präparatevergrößerungsmethoden, die High Magnification Specimen Radiography (HMSR) mit max. 20facher Vergrößerung (100 Lp/mm) mit dem konventionellen Specimen Radiography Mammography System (SRM) mit 1,8facher Vergrößerung. Untersucht wurden die Detektibilität von Einzelverkalkungen, kalzifizierte Läsionen und Gewebeläsionen. In allen Punkten war HMSR überlegen. In fünf Fällen führten ausschließlich durch HMSR sichtbare Kalkdarstellungen sogar zu zusätzlichen Resektionen, von denen in drei Fällen malignes Gewebe festgestellt werden konnte.

Holland et al. untersuchten die Einschätzung von Tumorgrenzen bei Betrachtung von Mammographiebildern und überprüften die tatsächlichen Ausmaße in histologischen Schnitten. In ihren Ergebnissen wurden die Grenzen mammographisch auch durch zusätzlichen Einsatz von Vergrößerungsaufnahmen oft unterschätzt [9].

Im Gegensatz dazu fanden Grunert et al. [39] andere Ergebnisse. Sie verglichen die 4fache DIMA-Vergrößerungspräparateradiographie mit der 1,5fachen konventionellen hinsichtlich der Fragestellung, ob die erhöhte Vergrößerung zu einer verbesserten Detektion des Mikrokalks in den operativ gewonnenen Mammaexzisionspräparaten führt und so eine verbesserte radiologische Beurteilbarkeit der Randbezirke von Mammaexzisionspräparaten hinsichtlich Karzinombefall und Vollständigkeit der Resektion des Karzinoms ermöglicht. Die 4fache Vergrößerung bewirkte zwar eine verbesserte Mikrokalkdetektion, die Tumorgrenzen wurden hierdurch aber deutlich überschätzt, was zu einer größeren Anzahl falsch positiver Befunde und schlechterer Spezifität führte. Es konnte keine Verbesserung der Aussage hinsichtlich der Vollständigkeit der Karzinomentfernung festgestellt werden.

Eine Studie, die der erhöhten Auflösung einen untergeordneten Wert zuschreibt, ist die Arbeit von Diekmann et al. [14]. Es wurde die Treffsicherheit zur Detektion von Mikroverkalkungen in drei unterschiedlichen Verfahren, zwei mal konventionell (1,8facher Vergrößerung, 12-16 Lp/mm und 7facher Vergrößerung, 30 Lp/mm) und digital (1,8fache Vergrößerung mit 5 Lp/mm) verglichen, wobei das digitale System überlegen war. Es wurde dem Kontrast, der digital besser steuerbar ist, ein höherer diagnostischer Stellenwert zugeschrieben als der Auflösung.

Auch in unserer Studie konnte durch die erhöhte Auflösung der Mikroradiographie keine Verbesserung der diagnostischen Sicherheit gegenüber der Beurteilung am konventionellen Röntgenbild nachgewiesen werden. Nur in einigen Fällen bei typisch rundem benignem Mikrokalk, der sich aufgrund der geringen Auflösung durch Superposition in der konventionellen Mammographie tubulär und somit maligne darstellte, fand sich eine Verbesserung der Beurteilbarkeit.

Von der Tendenz her waren die mikroradiographischen Beurteilungen bezüglich Sensitivität und Spezifität schlechter als die Beurteilung am konventionellen Röntgenbild. Ein Grund für die falsche Einschätzung der mikroradiographischen Darstellungen mag die fehlende Erfahrung der Untersucher mit der hochauflösenden Mikroradiographie sein. Durch die ungewohnte Vergrößerung und die zusätzlich sichtbaren Verkalkungen, ist anzunehmen, dass die Radiologen sich in einem Teil der Fälle verunsichern ließen und viele Verkalkungen falsch einstufte. Auch wurden wahrscheinlich einige Fälle falsch beurteilt, weil die geltenden, gängigen Diagnosekriterien angewandt wurden. So stellten sich in der hohen Auflösung benigne Prozesse häufig unruhig (Abb. 21, 24) dar und wurden als maligne eingestuft, und maligne Verkalkungen zeigten glatt begrenzte oder runde Randkonturen (Abb. 8) und wurden als benigne eingestuft.

Die alleinige Erhöhung der Auflösung in der Mammographie führte nicht zu einer korrekteren Beurteilung von Mikrokalk. Möglicherweise kann hier eine Optimierung erreicht werden, wenn die Untersucher im Vorfeld mit hochauflösenden Aufnahmen vertraut gemacht werden.

Darüber hinaus müsste die Fallzahl der zu beurteilenden Verkalkungen und die Anzahl der am Test teilnehmenden Radiologen erhöht werden, um die Aussagekraft unserer Studie zu verbessern.

4.4 Klinische Relevanz der Mikroradiographie

So beeindruckende Bilder die Mikroradiographie auch erzeugt, ist die Methode für einen klinischen Einsatz jedoch zu aufwendig.

Ein Schwachpunkt ist die umständliche Handhabung wie etwa die lange Belichtungszeit von 6 Stunden oder die Entwicklung in einer Dunkelkammer. Auch können nur Gewebepräparate radiographiert werden. Eine Operation hat dann bereits stattgefunden

und gängige diagnostische Methoden der Pathologie mit hoher diagnostischer Sicherheit stehen zur Verfügung.

Allerdings kann die Mikroradiographie durch die sehr hohe Auflösung von 2000 Lp/mm Mikroverkalkungen in beeindruckender Detailliertheit bis auf Zellebene darstellen und so in Korrelation mit der Histologie zu einem neuem Verständnis der Verkalkungen beitragen. In zukünftigen Studien könnte die Mikroradiographie dabei helfen, Grenzen auszuloten, bis zu welchem Grade höhere Auflösungen in der Mammographie sinnvoll sind.

Unsere Ergebnisse zeigen aber, dass es auch bei einer verbesserten Auflösung immer wieder Verkalkungsbefunde geben wird, die sich nicht eindeutig einer benignen oder malignen Ursache zuordnen lassen.

5 Zusammenfassung

5.1 Fragestellung

Ziel der Studie ist die Frage ob einzelne Mikroverkalkungen von Präparatradiogrammen der Mamma, die mit sehr hoher Auflösung (2000 Lp/mm) angefertigt wurden, exakt mit einem histologischen Bild korrelieren werden können und ob von der hohen Auflösung ein diagnostischer Wert zu erwarten ist.

5.2 Methode

Von 28 retrospektiv ausgesuchten Patientinnen, die bei Verdacht auf ein Mammakarzinom operiert worden waren (17 benigne, 11 maligne Diagnosen), wurden insgesamt 34 Mammapräparate mit Mikrokalk konventionell (12 Lp/mm), und mikroradiographisch mit hochauflösendem Film (2000 Lp/mm) geröntgt. Die Kalkgruppen wurden in drei Vergrößerungsstufen abphotographiert und mit dem histologischen Korrelat nebeneinander gestellt, so dass jede Verkalkung einer gutartigen oder bösartigen Ursache zugeordnet werden konnte. Teilweise wurden pro Präparat mehrere Kalkareale als eigenständige Fälle aufgenommen, so dass insgesamt von 53 Kalkgruppen ein Katalog von 413 Bilderpaaren entstand. Die Verkalkungen wurden auf morphologische Kriterien untersucht und es erfolgte eine Testung der diagnostischen Sicherheit durch fünf Radiologen, nachdem die Fälle, in denen die Kalkgruppen nicht ausreichend deutlich auf den konventionellen Filmen sichtbar waren, ausgeschlossen worden waren. Insgesamt wurden Kalkdarstellungen von 32 Fällen (22 benigne, 10 maligne) in beiden Verfahren (konventionellen und mikroradiographischen) von den Radiologen nach der BI-RADS-Klassifikation bewertet. Die Gruppen BI-RADS 2 und 3 wurden als benigne Gruppen und BI-RADS 4 und 5 als maligne Gruppen zusammengefasst und bezüglich Sensitivität und Spezifität ausgewertet.

5.3 Ergebnisse

Obwohl von den ausgewerteten Kalkgruppe jede eindeutig einer histologischen Diagnose zugeordnet werden konnte, so war in keinem Fall jede einzelne mikroradiographisch sichtbare Verkalkung histologisch erkennbar, da ein Großteil

während dem pathologischen Aufarbeitungsprozess verloren gegangen war oder nicht angeschnitten war.

Tendenziell bestätigten sich die aktuell gebräuchlichen Regeln wie runde und glatt begrenzte Verkalkungen bei gutartigen und tubulär geformte Verkalkungen bei bösartigen Läsionen. Es fand sich aber in allen Diagnosegruppen eine große Varianz an Kalkformen. Auch kamen glatte und runde Formen bei malignen Tumoren und tubulärer Kalk bei benignen vor. In den mikroradiographischen Bildern erhöhte sich die Anzahl sichtbarer Verkalkungen im Vergleich zu den konventionellen Aufnahmen deutlich.

In der experimentellen Testung konnte keine Verbesserung der diagnostischen Sicherheit durch die hochauflösende Methode im Vergleich zum konventionellen Verfahren gefunden werden. In einigen Fällen wurde die Beurteilung verbessert, in anderen wiederum führte die höhere Auflösung durch die größere Zahl erkennbaren Mikrokalks und die ungewohnte Darstellung der Verkalkungen zu vermehrt falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen. Von der Tendenz her waren die mikroradiographischen Beurteilungen bezüglich Sensitivität und Spezifität schlechter als die Beurteilung am konventionellen Röntgenbild. Die Unterschiede waren aber nicht signifikant. So stuften die Untersucher den Mikrokalk im konventionellen Röntgen zu 55,5% (61 mal von 110 möglichen richtigen Antworten) als richtig benigne, entsprechend einem BI-RADS 2 und 3 (Spezifität), ein gegenüber 46,4% (51 mal von 110 möglichen richtigen Antworten) in der Mikroradiographie. Die Unterschiede waren bei einem p-Wert von 0,177 nicht signifikant. Als richtig maligne, entsprechend einem BI-RADS 4 und 5 (Sensitivität), wurde der Mikrokalk im konventionellen Röntgen in 52,0% (26 mal von 50 möglichen richtigen Antworten) der Fälle und in der Mikroradiographie in 38,0% (19 mal von 50 möglichen richtigen Antworten) der Fälle beurteilt. Auch hier waren die Unterschiede bei einem p-Wert von 0,159 nicht signifikant.

5.4 Schlussfolgerungen

Insgesamt ist die Mikroradiographie eine Methode, die eine genaue Strukturanalyse von Mikrokalk einschließlich histopathologischer Korrelation erlaubt, die mit den derzeit gebräuchlichen Verfahren nicht erreicht wird. Die Kenntnis der mikroradiographischen

Darstellungen von Mikroverkalkungen der Mamma verbessert in einigen Fällen das Verständnis von Verkalkungsmustern in der Mammographie, die einem Summationsbild der Mikroradiographie entsprechen. Die alleinige Erhöhung der Auflösung in der Mammographie führt nicht notwendigerweise zu einer korrekteren Beurteilung von Mikrokalk. Möglicherweise kann hier eine Verbesserung erreicht werden, wenn Untersucher im Vorfeld mit hochauflösenden Aufnahmen vertraut gemacht würden. Dieser Effekt kann aber nur begrenzt sein, da unsere Ergebnisse auch eine Grauzone zeigen in der die Verkalkungen auf Grund ihrer Struktur keinem histologischen Prozess eindeutigen zugeordnet werden können. In zukünftigen Studien könnte die Mikroradiographie dabei helfen, Grenzen auszuloten, bis zu welchem Grad höhere Auflösungen in der Mammographie sinnvoll sind, auch wenn das Verfahren selbst nur an Präparaten eingesetzt werden kann.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Bastert G, (2003), Malignome der Mamma, In : Bender HG (Hrsg.): Spezielle gynäkologische Onkologie II , 4. Auflage , Urban & Fischer, München Jena, 108-152
- 2 Lanyi M, Citoler P, (1981) Differentialdiagnostik der Mikroverkalkungen: Die Kleinzystische (blunt duct-) Adenose. Fortschr Röntgenstr , 134:225-231
- 3 Leborgne R, (1951), Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography. AJR, 65:1-11
- 4 Grunert JH, Khalifa R, Gmelin E, (2004), Computerassistierte Segmentierung und Formanalyse von 2975 mammären Mikroverkalkungen mit Hilfe der 7fachen Vergrößerungspräparateradiographie. Fortschr Röntgenstr, 176:1759-1765
- 5 Lanyi M, (1983), Formanalyse von 5641 Mikroverkalkungen bei 100 Milchgangskarzinomen: Die Polymorphie. Fortschr Röntgenstr, 139:3(1983)240-248
- 6 Lanyi M, (1982), Formanalyse von 153 Mikroverkalkungsgruppen maligner Genese: Das Dreieckprinzip. Fortschr Röntgenstr, 136:1(1982)77-84
- 7 Bun PA, Muller JW, (1999), Mammographische Zeichen und ihre Interpretation, In: Dronkers D, Hendriks J, Holland R, Rosenbusch G (Hrsg.): Radiologische Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 186-236
- 8 Sickles EA, (1986), Breast calcifications: Mammographic evaluation. Radiology, 160:289-293
- 9 Holland R, Hendriks JH, Verbeek AL, (1990) Clinical Practice: Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. Lancet, 335:519-522

- 10 Grumbach Y, Baratte B, Douriez I, (1999), Mammographie und Sonographie der Mamma, Verlag Hans Huber, Bern Göttingen Toronto, 83-102
- 11 Shaw de Paredes E, Abbitt P, Tabbarah S, (1990), Mammographic and Histologic Correlations of Microcalcifications. *RadioGraphics*, 10:577-589
- 12 Tabar L, Tibor T, Dean PB, (2005), Breast Cancer. The art and science of early detection with mammography. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 202-215
- 13 Sickles EA, (1980), Further experience with microfocal spot magnification mammography in the assessment of clustered breast microcalcifications. *Radiology*, 137:9-14
- 14 Diekmann F, Diekmann S, Blick U, (2002), Vergleich der Visualisierung von Mikroverkalkungen durch Vergrößerungsaufnahmen in digitaler Vollfeldmammographie und konventioneller Mammographie. *Fortschr Röntgenstr*, 174:297-300
- 15 Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, (1996), Bildgebende Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 370-378
- 16 Duda VF, Schulz-Wendtland R, (2004), Mammadiagnostik, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 64-69
- 17 Kuzmiak CM, Pisano ED, Cole EB, (2005), Comparison of full-field digital mammography to screen-film mammography with respect to contrast and spatial resolution in tissue equivalent breast phantoms. *Med Phys*. 32:3144-3150
- 18 Teifke A, (2006), Mamma, In: Bücheler E, Lachner KJ, Thelen M (Hrsg.), Einführung in die Radiologie (Diagnostik und Intervention), 11.Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 612-625

- 19 Seifert M, (2001), Mammakarzinom, In: Husslein G, Bernaschel G, Huber JC (Hrsg.), Lehrbuch der Frauenheilkunde, Band 1, Verlag Wilhelm Mandrich, Wien München Bern, 79-84
- 20 Weyerstahl T, Genz T, (2005), Erkrankungen der Mamma, In: Staufer M, Weyerstahl T (Hrsg.), Gynäkologie und Geburtshilfe, 2. Auflage, MLP Duale Reihe Thieme, 348-383
- 21 Riede UN, Wittekind C, Sterry W, (2004), Epidermodermales System, In: Riede UN, Werner M , Schäfer HE (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pathologie, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 967-979
- 22 Nitz U, Schreer I, (2001), Vorsorgeuntersuchung der weiblichen Brust, In: Bender HG (Hrsg.): Spezielle gynäkologische Onkologie, Band 12, 4. Auflage, Urban & Fischer, München, Jena, 33-46
- 23 Pfleiderer A, (2000), Maligne Tumoren, In: Pfleiderer A, Breckwoldt M, Martius G (Hrsg.), Gynäkologie und Geburtshilfe, 3. Auflage, Stuttgart, 217-223
- 24 Steldinger R, Klosterhelfen T, (2005), Gynäkologische Anatomie und ihre Störungen, In: Staufer M, Weyerstahl T (Hrsg.), Gynäkologie und Geburtshilfe, 2. Auflage, MLP Duale Reihe Thieme, 19-21
- 25 Egan RL, McSweeney MB, Sewell CW, (1980), Intramammary Calcifications without an Associated Mass in Benign and Malignant Diseases, Radiology, 137:1-7
- 26 Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen , (Stand 21. Juni 2007), http://www.g-ba.de/downloads/62-492-141/RL_KFU_2007-06-21.pdf
- 27 Fischer U, (2003), Historische Entwicklung der Röntgenmammographie, In: Fischer U (Hrsg.): Röntgenmammographie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 1-2

- 28 Hendriks JH, Rosenbusch G, (1999), Vergrößerungsmammographie, In: Dronkers D, Hendriks JH, Holland R, Rosenbusch G (Hrsg.): Radiologische Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 126-129
- 29 Fischer U, (2003), Terminologie, In: Fischer U (Hrsg.): Röntgenmammographie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 70-88
- 30 Fischer U, Helbich T, (2006), ACR BI-RADS, Deutsche Ausgabe des Breast Imaging and Reporting Data System (BI-RADS) des American College of Radiology (ACR), 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 21-40
- 31 Fondrinier E, Lorimier G, (2002), Breast microcalcifications: multivariate analysis of radiologic and clinical factors for carcinoma. *World J Surg*, 26(3):290-6
- 32 Moritz JD, Mertens C, Westerhof JP, (2000), Role of high magnification specimen radiography in surgical and core biopsies of the breast. *The British Journal of Radiology*, 73:1170-1177
- 33 Vianna AD, Marchiori E, de Souza Vianna A, (2005), Calcificacoes arredondadas como unico achado mamografico no carcinoma da mama: correlacao mamografia-anatomia patologica. *Radiol Bras*, 38(3):163-167
- 34 Müller-Schimpfle M, Wesebe A, Fischmann A, (2002), Mikrokalk in der Mammographie. *Radiologie up2date 2002*, 4:369-385
- 35 D'Osi CJ, Reale FR, Davis MA, (1991), Breast specimen microcalcifications: radiographic validation and pathologic-radiologic correlation. *Radiology*, 180:397-401
- 36 Moritz JD, Luftner-Nagel S, Westerhof JP, (1996), Microcalcifications in breast core biopsy specimens: disappearance at radiography after storage in formaldehyde. *Radiology*, 200:361-363

- 37 Le Gal M, Durand JC, Laurent M, (1976), Management following mammography revealing grouped microcalcifications without palpable tumor. *Nouv Presse Med*, 5:1623-1627
- 38 Fischer U, (2003), Vergrößerungsmammographie, In: Fischer U (Hrsg.): *Röntgenmammographie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 43-44
- 39 Grunert JH, Borchert B, Farber A, (1999), Mikrokalknachweis in Mamma-Exzisionspräparaten mit Hilfe der DIMA-Vergrößerungspräparateradiographie vierfach im Vergleich zur konventionellen Vergrößerungsradiographie 1 1/2fach. *Fortschr Röntgenstr*, 171:302-306

Tab. 16: Dignitätsbewertungen in der konventionellen Präparatradiographie und in der Mikroradiographie. Einzelauswertung für Proband 3. Eine Änderung der Beurteilung durch die Mikroradiographie wurde nur gewertet wenn die Diagnose von der benignen Gruppe (BI-RADS 2 und 3) in die maligne Gruppe (BI-RADS 4 und 5) wechselte und umgekehrt.

Proband 3	Konventionelle Präparatradiographie				
	richtig/ falsch				
BIRADS	2	3	4	5	
Fälle					
Fall 1			x		falsch
Fall 2			x		falsch
Fall 3	x				richtig
Fall 4	x				richtig
Fall 5	x				richtig
Fall 6		x			richtig
Fall 7	x				richtig
Fall 8			x		falsch
Fall 9			x		falsch
Fall 10	x				richtig
Fall 11		x			richtig
Fall 12			x		falsch
Fall 13	x				falsch
Fall 14				x	richtig
Fall 15	x				falsch
Fall 16		x			richtig
Fall 17	x				richtig
Fall 18			x		falsch
Fall 19	x				richtig
Fall 20			x		falsch
Fall 21		x			falsch
Fall 22				x	richtig
Fall 23				x	richtig
Fall 24		x			richtig
Fall 25		x			falsch
Fall 26	x				richtig
Fall 27			x		falsch
Fall 28				x	falsch
Fall 29	x				richtig
Fall 30		x			falsch
Fall 31			x		richtig
Fall 32	x				falsch
Summe	12	7	9	4	17 15

Mikroradiographische Präparatradiographie				
richtig/ falsch				
2	3	4	5	
		x		falsch
		x		falsch
x				richtig
		x		falsch
	x			richtig
		x		falsch
			x	falsch
			x	falsch
	x			richtig
		x		falsch
		x		falsch
			x	falsch
	x			falsch
		x		richtig
x				falsch
			x	falsch
	x			richtig
		x		falsch
x				richtig
x				falsch
			x	richtig
			x	richtig
			x	richtig
	x			richtig
		x		richtig
x				richtig
		x		falsch
			x	falsch
x				falsch
		x		richtig
			x	richtig
7	6	11	8	15 17

Histologie		Änderung durch Mikro-	
benigne/ maligne		radiographie	
benigne		keine	
benigne		keine	
benigne		keine	
benigne		falsch	
benigne		keine	
benigne		falsch	
benigne		falsch	
benigne		keine	
benigne		richtig	
benigne		falsch	
benigne		falsch	
benigne		keine	
maligne		keine	
maligne		keine	
benigne		falsch	
benigne		keine	
benigne		keine	
benigne		richtig	
maligne		keine	
maligne		keine	
benigne		keine	
maligne		richtig	
benigne		keine	
benigne		richtig	
benigne		keine	
benigne		falsch	
maligne		keine	
maligne		keine	
maligne		richtig	
22	10	5	20 7

Tab. 18: Dignitätsbewertungen in der konventionellen Präparatradiographie und in der Mikroradiographie. Einzelauswertung für Proband 5. Eine Änderung der Beurteilung durch die Mikroradiographie wurde nur gewertet wenn die Diagnose von der benignen Gruppe (BI-RADS 2 und 3) in die maligne Gruppe (BI-RADS 4 und 5) wechselte und umgekehrt.

Proband 5	Konventionelle Präparatradiographie					richtig/ falsch	Mikroradiographische Präparatradiographie					richtig/ falsch	Histologie benigne/ maligne	Änderung durch Mikro- radiographie			
	BIRADS	2	3	4	5		2	3	4	5	falsch						
Fälle																	
Fall 1					x	falsch		x			richtig		benigne	richtig			
Fall 2					x	falsch				x	falsch		benigne	keine			
Fall 3				x		falsch		x			richtig		benigne	richtig			
Fall 4	x					richtig		x			richtig		benigne	keine			
Fall 5			x			richtig			x		falsch		benigne	falsch			
Fall 6					x	falsch		x			richtig		benigne	richtig			
Fall 7					x	falsch		x			richtig		benigne	richtig			
Fall 8					x	falsch		x			richtig		benigne	richtig			
Fall 9				x		falsch			x		falsch		benigne	keine			
Fall 10			x			richtig			x		falsch		benigne	falsch			
Fall 11					x	falsch			x		falsch		benigne	keine			
Fall 12				x		falsch		x			richtig		benigne	richtig			
Fall 13				x		richtig	x				falsch		maligne	falsch			
Fall 14					x	richtig			x		richtig		maligne	keine			
Fall 15	x					falsch	x				falsch		maligne	keine			
Fall 16					x	falsch			x		falsch		benigne	keine			
Fall 17			x			richtig		x			richtig		benigne	keine			
Fall 18				x		falsch				x	falsch		benigne	keine			
Fall 19			x			richtig	x				richtig		benigne	keine			
Fall 20				x		falsch	x				richtig		benigne	richtig			
Fall 21			x			falsch	x				falsch		maligne	keine			
Fall 22					x	richtig	x				falsch		maligne	falsch			
Fall 23					x	richtig		x			falsch		maligne	falsch			
Fall 24					x	falsch		x			richtig		benigne	richtig			
Fall 25	x					falsch	x				falsch		maligne	keine			
Fall 26			x			richtig	x				richtig		benigne	keine			
Fall 27				x		falsch	x				richtig		benigne	richtig			
Fall 28					x	falsch				x	falsch		benigne	keine			
Fall 29			x			richtig	x				richtig		benigne	keine			
Fall 30			x			falsch		x			falsch		maligne	keine			
Fall 31				x		richtig	x				falsch		maligne	falsch			
Fall 32					x	richtig	x				falsch		maligne	falsch			
Summe	3	8	8	13	13	19	12	11	6	3	15	17	22	10	9	16	7

Tab. 19: Zusammenfassung der Dignitätsbewertungen in der konventionellen Präparatradiographie und in der Mikroradiographie der fünf Untersucher nach der BIRADS Klassifikation

Zusammenfassung

Test Konventionelles Röntgen					Test Mikroradiographie				Histo	
BIRADS	2	3	4	5	2	3	4	5		
Fall 1		1	3	1	1	2	2		benigne	
Fall 2			3	2	1		2	2	benigne	
Fall 3	3	1	1		1	4			benigne	
Fall 4	3	2				1	3	1	benigne	
Fall 5	2	3				3	2		benigne	
Fall 6		3	1	1		1	4		benigne	
Fall 7	2	2		1		2	2	1	benigne	
Fall 8	1	1	2	1		2		3	benigne	
Fall 9			3	2		2	3		benigne	
Fall 10	2	3				1	4		benigne	
Fall 11	1	3		1		1	4		benigne	
Fall 12		1	4			1	2	2	benigne	
Fall 13	4		1		3	2			maligne	
Fall 14				5		1	4		maligne	
Fall 15	5				5				maligne	
Fall 16		3	1	1			2	3	benigne	
Fall 17	2	3			2	3			benigne	
Fall 18		1	2	2			4	1	benigne	
Fall 19	3	2			4	1			benigne	
Fall 20		2	3		3	2			benigne	
Fall 21	1	4			4	1			maligne	
Fall 22			1	4	1	1	2	1	maligne	
Fall 23			1	4		2	1	2	maligne	
Fall 24	1	2	1	1		2	2	1	benigne	
Fall 25	1	2	2		1	3	1		maligne	
Fall 26	1	3	1		2	3			benigne	
Fall 27			5		4	1			benigne	
Fall 28			2	3			2	3	benigne	
Fall 29	2	2	1		1		1	3	benigne	
Fall 30		4	1		3	2			maligne	
Fall 31		1	4		1		4		maligne	
Fall 32	2		2	1	1		2	2	maligne	
Summe	36	49	45	30	38	44	53	25	22	10

Tab. 20: Zusammenfassung der Dignitätsbewertungen in der konventionellen Präparatradiographie und in der Mikroradiographie der fünf Untersucher nach benigne und maligne

Fälle	Mammographie		Mikroradiographie		Histologie
	BIRADS 2 und 3	BIRADS 4 und 5	BIRADS 2 und 3	BIRADS 4 und 5	
Fall 1	1	4	3	2	benigne
Fall 2	0	5	1	4	benigne
Fall 3	4	1	5	0	benigne
Fall 4	5	0	1	4	benigne
Fall 5	5	0	3	2	benigne
Fall 6	2	3	1	4	benigne
Fall 7	4	1	2	3	benigne
Fall 8	2	3	2	3	benigne
Fall 9	0	5	2	3	benigne
Fall 10	5	0	1	4	benigne
Fall 11	4	1	1	4	benigne
Fall 12	1	4	1	4	benigne
Fall 13	4	1	5	0	maligne
Fall 14	0	5	1	4	maligne
Fall 15	5	0	5	0	maligne
Fall 16	3	2	0	5	benigne
Fall 17	5	0	5	0	benigne
Fall 18	1	4	0	5	benigne
Fall 19	5	0	5	0	benigne
Fall 20	2	3	5	0	benigne
Fall 21	5	0	5	0	maligne
Fall 22	0	5	2	3	maligne
Fall 23	0	5	2	3	maligne
Fall 24	3	2	2	3	benigne
Fall 25	3	2	4	1	maligne
Fall 26	4	1	5	0	benigne
Fall 27	0	5	5	0	benigne
Fall 28	0	5	0	5	benigne
Fall 29	4	1	1	4	benigne
Fall 30	4	1	5	0	maligne
Fall 31	1	4	1	4	maligne
Fall 32	2	3	1	4	maligne
Summe	84	76	82	78	

Tab. 21: Liste der Patientinnen mit Diagnose, Alter und Fallzuordnung

Patientin	Diagnose	Alter	Fall
1	Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	55	1,2
2	Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	65	3
3	Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	59	4,5
4	Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	54	6
5	Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	65	7
6	Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	47	8
7	Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	42	9,10,11,12
8	Intraduktales high grade Komedokarzinom	63	13
9	Duktales Carcinoma in situ (DCIS) von Comedotyp	63	14
10	Duktales Carcinoma in situ (DCIS) von Comedotyp	67	15
11	Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	54	16
12	Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	37	17
13	Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	59	18
14	Fettgewebsnekrose	68	19
15	Perikanalikuläres Fibroadenom	58	20
16	Duktales Carcinoma in situ (DCIS) von Comedotyp	53	21
17	Duktales Carcinoma in situ (DCIS) von Comedotyp	63	22,23
18	Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	41	24
19	Duktales Carcinoma in situ (DCIS) von Comedotyp	52	25
20	Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	60	26
21	Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	43	27
22	Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	43	28
23	Fibrös-zystische Mastopathie mit Adenose	46	29
24	Intraduktales high grade Komedokarzinom	48	30
25	Intraduktales high grade Komedokarzinom	59	31
26	Duktales Carcinoma in situ (DCIS) vom Cribriformen Typ	48	32

8 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med H.-J. Langen für die Überlassung des Doktorarbeitsthemas und für seine begleitende und freundliche Unterstützung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Müller und Herrn Prof. Dr. med. Ott von der Abteilung Pathologie der Universität Würzburg danke ich für die Kooperation im Akquirieren des Probenmaterials und für die Erläuterungen sowie die Durchsicht des histologischen Bildmaterials.

Herrn Prof. Dr. med. D. Hahn danke ich herzlich für seine Ratschläge und Tipps bei der Erstellung der Doktorarbeit und für die Übernahme der Aufgabe des Koreferenten.

Bei der statistischen Auswertung leistete mir Herr A. Spahn vom Rechenzentrum der Universität Würzburg große Hilfe.

Außerdem möchte ich mich bei den Radiologen Herrn Dr. Bielmeier, Frau Dr. Jocher, Herrn Dr. Treutlein, Herrn Dr. Wetzler und Herrn Jagusch dafür bedanken, dass sie sich als Probanden für die vergleichende Beurteilung von mikroradiographischen und konventionellen Präparatradiographien zur Verfügung gestellt haben.

Besonderer Dank geht an die Mitarbeiter der radiologischen Abteilung der Missionsärztlichen Abteilung für ihre Hilfe zur Erstellung des digitalen Bildmaterials.

Auch herzlichen Dank den MTAs und Sekretärinnen der Pathologie für ihre Hilfe bei der Orientierung im 10 Jahre umfassenden Archiv und für ihre Hilfe bei Bearbeitung des Probenmaterials.

Ohne die Bereitstellung des Röntgengeräts der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik der Universität Erlangen unter Leitung von Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Neukam und der hervorragenden Unterstützung durch Herrn Dr. dent. Safwan Srouf hätten die mikroradiographischen Aufnahmen und die Digitalisierung des Bildmaterials nicht erstellt werden können.

Herrn Treutlein und Herrn Wetzler und den MTAs ihrer Praxis vielen Dank für die Erstellung der konventionellen Bilder.

Für die Unterstützung durch meine Familie, Freunde und durch meinen Lebenspartner Salomon und für ihre Geduld möchte ich mich besonders bedanken. Ganz besonderen Dank an meine Mutter und an Salomon für das Korrekturlesen.

9 Lebenslauf

Name: Sara Marjaterstu Köhler
Geburtsdatum: 24.08.1979
Geburtsort: Würzburg
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet

Schulabschluss

06/ 1999: Abitur am Matthias-Grünwald-Gymnasium Würzburg

Hochschulbildung

10/ 2000: Studium der Humanmedizin an der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
09/ 2002: Ärztliche Vorprüfung
08/ 2003: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/ 2006: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/ 2007: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

04/ 2006 – 08/ 2006: **Pädiatrie**
Universitätsklinik Würzburg
08/ 2006 – 10/ 2006: **Innere Medizin**
Universitätsklinik Helsinki (HYKS), Finnland
10/ 2006 – 12/ 2006: **Innere Medizin**
Universitätsklinik Würzburg
12/ 2006 – 03/ 2007: **Chirurgie**
Hospital Universidade Evangélico de Curitiba, Brasilien

Berufsweg

03/ 2008 – 08/ 2008: **Innere Medizin, Gastroenterologie**
DRK Kliniken Berlin Westend
seit 12/ 2008: **Innere Medizin, Gastroenterologie**
Städtische Kliniken Frankfurt am Main Höchst