

**Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen
eingereicht von Prof. Dr. med U. Fischer**

**Vergleich zweier verschiedener Computer-assistierter- Diagnose-Systeme
in der Magnetresonanz-Mammografie
in der klinischen Anwendung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät
der Georg- August- Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Constance Koch, geborene Köhler

aus

Heiligenstadt

Göttingen 2011

Diese Dissertation wurde erstellt unter Anleitung von Prof. Dr.med U. Fischer von 2005-2010 am Südharzkrankenhaus Nordhausen in der Radiologie.

Dekan: Prof. Dr. med C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. Fischer

II. Berichterstatter/in: Dr.med. Emons

III. Berichterstatter/in: Dr. med., Dr. rer.nat. Crozier

Tag der mündlichen Prüfung: 15.02.2012

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1 Einleitung	6
1.1 Die weibliche Brust	6
1.2 Gutartige Veränderungen	6
1.2.1 Entzündliche Veränderungen	6
1.2.2 Gutartige nicht entzündliche Veränderungen	7
1.2.2.1 Mastopathie	7
1.2.2.2 Adenose	8
1.2.2.3 Fibroadenome	8
1.2.2.4 Seltene gutartige Tumore	9
1.3 Maligne Erkrankungen der Brustdrüse	10
1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie	10
1.3.2 Ursachen und Risikofaktoren	11
1.3.3 Pathologie	12
1.3.4 Klassifikation	13
1.3.4.1 In-situ-Tumore	13
1.3.4.2 Invasive Tumore	15
1.4 Diagnostische Verfahren	16
1.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung	16
1.4.2 Die Röntgen-Mammographie	17
1.4.3 Die Sonographie	23
1.4.4 Die MR-Mammographie	26
2 Fragestellung	40
3 Material und Methoden	41
3.1 Studienanlage und Patientenauswahl	41
3.2 Methoden	42
3.2.1 MR-Messtechnik	42

3.2.2	CADstream™(Confirma)/CAD-System 1 mit der Three-Time– Point Analyse	43
3.2.3	Cadsciences™/CAD- System 2	45
3.2.3.1	Die Full-Time–Point (fTP)- Analyse und das Tofts Modell	45
3.2.3.2	Optionen des CAD-Systems 2	48
3.2.4	CAD-System1 und CAD-System 2 im Vergleich	50
3.2.5	Histologische Sicherung	52
3.2.6	Statistik	52
4	Ergebnisse	53
4.1	Charakterisierung des Studienkollektives	53
4.2	Untersuchbarkeit der Fälle	56
4.3	Ergebnisse Confirma (CAD-System 1)	57
4.3.1	Kurventypanalyse der Läsionen anhand des suspektsten Anteils des Herdes	57
4.3.1.1	Maligne Läsionen	58
4.3.1.2	Benigne Läsionen	58
4.3.2	Fischer-Score	58
4.3.3.	Gesamtkinetikanalyse des Herdes	59
4.3.3.1	Maligne Läsionen	59
4.3.3.2	Benigne Läsionen	59
4.4	Ergebnisse CAD-System 2	61
4.4.1	Kurventypanalyse der Läsionen anhand des suspektsten Anteils des Herdes	61
4.4.1.1	Maligne Läsionen	61
4.4.1.2	Benigne Läsionen	62
4.4.2	Fischer- Score	62
4.4.3	Gesamtkinetikanalyse des Herdes	62
4.4.3.1	Maligne Läsionen	62
4.4.3.2	Benigne Läsionen	63
4.5	Vergleich Sensitivität und Spezifität beider CAD-Systeme	65
5	Diskussion	68
5.1	Radiologische Diagnostik der Brust	68

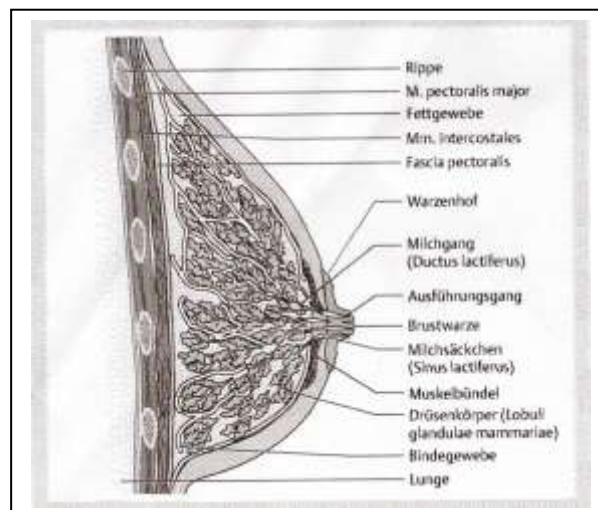
5.2	CAD-Systeme und ihre Limitationen	69
5.3	CAD-Systeme	72
5.4	Wertigkeit der quantitativen Analyse	75
5.5	Weitere diagnostische Kriterien in der Beurteilung suspekter Läsionen	77
5.6	Abklärung von suspekten Herdbefunden	79
5.7	Therapie des Mammakarzinoms	80
5.8	Psychologische Aspekte	83
5.9	Ökonomische Aspekte	84
5.10	Perspektive	86
6	Zusammenfassung	88
7	Anhang	90
7.1	Tabellenverzeichnis	90
7.2	Abbildungsverzeichnis	91
7.3	Abkürzungsverzeichnis	92
8	Literaturverzeichnis	93

1. Einleitung

1.1 Die weibliche Brust

Die Brust ist ektodermalen Ursprungs und besteht aus 3 Gewebearten: dem Drüsengewebe, dem Fettgewebe und dem umgebenden Bindegewebe. Sie weist 10-20 Lobi (Einzeldrüsen) auf, welche sich zusammen mit ihren großen Milchgängen sternförmig um die Brustwarze gruppieren. Den größten Anteil am Brustvolumen machen mit 80% Fett- und Bindegewebe aus. Die Hauptblutversorgung erfolgt über die A. thoracica interna, A. thoracica lateralis und Aa. intercostales. Weitere Zuflüsse kommen aus der A. thoracoacromialis und der A. thoracodorsalis. Bis zu 75% der Lymphe werden über die axillären Lymphknoten drainiert. Weitere Abflusswege verlaufen über die parasternalen Lymphknoten entlang der V. thoracica interna und parallel zu den oberflächlichen Hautvenen (Fellner et al. 2008).

Abb. 1 (Fellner et al. 2008, S.11) Aufbau der weiblichen Brustdrüse



Im Folgendem soll auf die einzelnen Tumorentitäten der Brustdrüse näher eingegangen werden.

1.2. Gutartige Veränderungen

1.2.1 Entzündliche Veränderungen

Akute Entzündungen der Brust treten sehr selten auf und können alle Altersgruppen betreffen (Fischer U 2000, Renz et al. 2008 a). Zu den häufigsten entzündlichen Veränderungen der Brustdrüse zählt die Mastitis puerperalis, eine in 94% durch Staphylococcus aureus

ausgelöste, kanalikulär fortgeleitete, bakterielle Entzündung der stillenden Wöchnerin. Sie ist durch die Symptomtrias: Schmerz, Fieber und Rötung gekennzeichnet (Fischer U 2000, Renz et al. 2008 a, Schulz-Wendtland 2005). Die chronische Mastitis nonpuerperalis ist eine primär abakterielle Entzündung der nicht stillenden Brust. Ätiologisch finden sich chronische Entzündungen des Drüsenparenchyms im Zusammenhang mit Gangektasien und Sekretretention (Fischer U 2000, Renz et al. 2008 a). Betroffen sind circa 5-25% aller Frauen mit einem Altersgipfel von 30-90 Jahren. Schwierigkeiten bereitet bei klinisch blandem Verlauf die Unterscheidung von einem inflammatorischen Mammakarzinom (Schulz-Wendtland 2005). Eine therapierefraktäre Antibiotikabehandlung sollte daher durch bildgebende Verfahren oder bioptisch abgeklärt werden (Delorme 2004, Fischer U 2000, Renz et al. 2008 a, Schulz-Wendtland 2005).

1.2.2 Gutartige nicht entzündliche Veränderungen

Basierend auf einer Konsensuskonferenz-Empfehlung werden benigne Brusterkrankungen in 3 Kategorien unterteilt (Bani et al. 2006, Bani et al. 2007):

- nicht proliferative fibrozystische Veränderungen

- fibrozystische Mastopathie mit oder ohne apokrine Metaplasie oder einfache Epithelhyperplasie
- altersphysiologische Veränderungen des Mammaparenchyms
- Adenose
- Fibroadenome

- proliferative fibrozystische Veränderungen ohne Atypien

- ausgeprägte Epithelhyperplasien
- Papillome
- radiäre Narben, komplexe sklerosierende Läsionen
- sklerosierende Adenosen

- proliferativ zystische Veränderungen mit Atypien

- atypische duktale oder lobuläre Hyperplasien.

1.2.2.1 Mastopathie

Unter dem Begriff Mastopathie oder auch Mammadysplasie wird eine Proliferation der hormonabhängigen, mesenchymalen und epithelialen Mammastrukturen verstanden, die mit Zystenbildung und regressiven Veränderungen einhergehen (Fischer U 2000). Sie ist die häufigste Brusterkrankung, die ca. 30-50% aller Frauen, mit einem Häufigkeitsgipfel

zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, betrifft (Fischer U 2000, Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003). Bei der nicht proliferativen Mastopathie findet sich histologisch keine Hyperplasie. Sie verursacht ca. 70% der Fälle und geht nicht mit einem erhöhten Karzinomrisiko einher. Kommt es zu lobulären oder duktalem Hyperplasien des Epithels, spricht man von einer proliferierenden oder hyperplastischen Mastopathie, die mit einem erhöhten Karzinomrisiko verbunden ist. In Abhängigkeit von dem Vorliegen von Zellatypien ist dieses gering 1,5-2 –fach (ohne Zellatypien) oder bis zu 5-fach (mit Zellatypien) erhöht (Fellner et al. 2008, Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003). In der noch weitläufig gebräuchlichen Gradeinteilung der Mastopathie nach Prechtel (1991), erfolgt eine Untergliederung in 3 Schwerestufen. Dabei wird ein ca. 3-4fach erhöhtes Entartungsrisiko für die Mastopathie Grad III angegeben. (Tab. 1)

Grad I	Einfache Mastopathie ohne Epithelproliferationen (70% d.F.)
Grad II	Mastopathie mit Epithelproliferationen, aber ohne Zellatypien (20% d.F.)
Grad III	Mastopathie mit atypischer Epithelhyperplasie (=Präkanzerose), aber ohne die als Carcinoma in situ definierten Zeichen (ca. 10% d.F.)

Tab. 1 Graduierung der Mastopathie nach Prechtel (1991)

In der Klinik kommt es zu variablen Befundbildern von unauffälligen über klein- bis mittelknotigen bis zu diffusen meist seitensymmetrischen Konsistenzvermehrungen mit zyklusabhängiger Beschwerdesymptomatik (Fischer U 2000).

1.2.2.2 Adenose

Die häufig bei Frauen mit fibrozystischen Veränderungen vorkommende Adenose ist mit einem ca. 1,5-2fach erhöhten Karzinomrisiko assoziiert und kann alle Altersgruppen betreffen (Fischer U 2000, Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003). Histologisch wird eine Vermehrung und Vergrößerung duktulolobulärer Einheiten diskutiert. Unterschieden werden Sonderformen wie die mikrozystische, apokrine oder sklerosierende Adenose (Bani et al. 2006, Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003).

1.2.2.3 Fibroadenome

Das Fibroadenom, mit ca. 10% aller Frauen der häufigste benigne weibliche Brusttumor, geht mit einer gemischten fibroepithelialen Proliferation einher (Bani et al. 2006, Fellner et al.

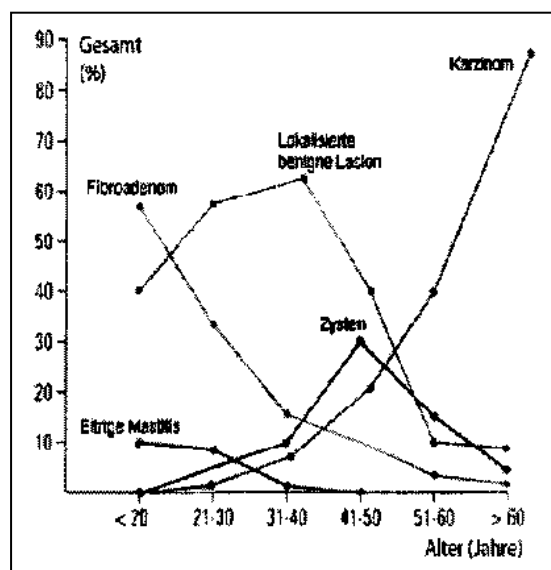
2008, Goel et al. 2005, Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003). Die isoliert aber auch multipel vorkommenden Läsionen treten in jedem Alter, besonders aber bei prämenopausalen Frauen auf (Bani et al. 2006, Goel et al. 2005). Der Altersgipfel liegt zwischen dem 20.-50. Lebensjahr. Das Risiko einer Entartung gegenüber dem normalen Drüsenparenchym ist um den Faktor 1,3-1,9 erhöht. In der klinischen Untersuchung imponiert typischerweise ein glatt begrenzter, mobiler und schmerzfreier Knoten, dabei kann der Befund aber Karzinomen, Lymphomen, Sarkomen oder Metastasen ähneln (Bani et al. 2006, Fischer U 2000, Goel et al. 2005, Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003).

1.2.2.4 Seltene gutartige Tumore

Der sehr selten vorkommende Phylloides tumor, in früheren Nomenklaturen auch als Cystosarcoma phylloides zusammengefasst, weist strukturell und histogenetisch enge Beziehungen zum Fibroadenom auf. Er verursacht 0,3%-1% aller Mammatumore mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 30.-50. Lebensjahr (Fischer U 2000, Irshad et al. 2008). Nahezu 60% entsprechen benignen, 20% borderline (uncertain malignant potential) und weitere 20 % malignen Läsionen. (67,53)

Weitere benigne Neoplasien sind u.a. das intraduktale Papillom, das tubuläre Adenom, die Duktectasie, das Lipom, Angiom und die Fettnekrosen (Bani et al. 2006, Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003, Irshad et al. 2008).

Abb. 2 (Duda und Schulz-Wendtland 2004, S.35) Häufigkeitsverteilung benigner und maligner Brustdrüsenenerkrankungen

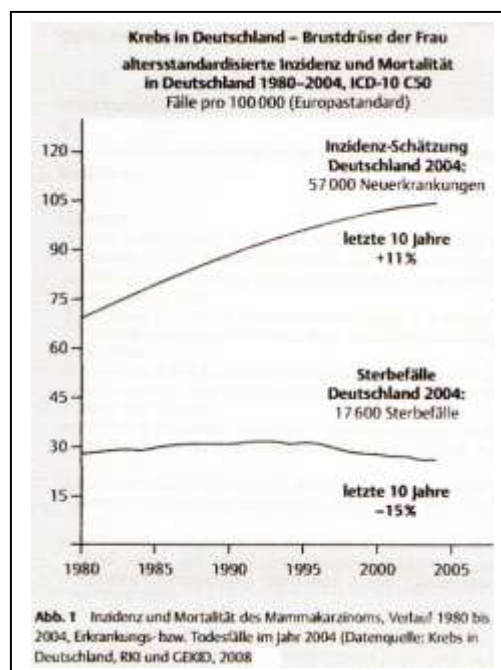


1.3 Maligne Erkrankungen der Brustdrüse

1.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

Maligne Erkrankungen der Brustdrüse stellen mit circa 57 000 Neuerkrankungen im Jahr und 17 600 Todesfällen in Deutschland die häufigste maligne Erkrankung der Frau und die häufigste Todesursache in der Altersgruppe der 30-60 jährigen weiblichen Patientinnen (westliche Welt) dar (Bani et al. 2006, Katalanic 2009, Kaufmann und Rody 2009, Viehweg 2006). Sie repräsentieren etwa 25% aller malignen Erkrankungen der Frau (Fellner et al. 2008). Das kumulative Risiko einer Brustkrebserkrankung beträgt 2% bis zum 50. Lebensjahr und steigt auf 10% bis zum 80. Lebensjahr (Funke und Villena 2008, Silva und Zurrada 2007). Bei Männern ist sie mit einem kumulativen Risiko von ca. 0,7 % eine Rarität. Innerhalb Deutschland sind ca. 400 Männer pro Jahr betroffen (Fellner et al. 2008, Mathew et al. 2008). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 63 Jahren, wobei sich eine signifikante Zunahme der Inzidenz bei jüngeren Frauen (<50 Jahre) zeigt (Malich et al. 2007, Nekolla et al. 2005). Insgesamt stieg in den letzten 10 Jahren die altersstandardisierte Inzidenz um etwa 11%, was auf eine Zunahme der typischen Risikofaktoren und intensivierete Früherkennung zurückzuführen sein dürfte (Abb. 3) (Katalanic 2009).

Abb. 3 (Katalanic 2009, S. 238) Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms



Die absolute Mortalität konnte in den letzten Jahren aufgrund verbesserter Diagnostik und Therapie um bis zu 20-30% gesenkt werden (Bani et al. 2007, Katalanic 2009). So stiegen die 5-Jahres-Überlebensraten für das lokalisierte Erkrankungsstadium (1973:85%, 2005:98%) als auch das lokoregionär metastasierte Stadium(1973:53%, 2005:80%) und das fernmetastasierte Stadium (1973:<10%, 2005:26%) (Kaufmann und Rody 2009). Mehr als die Hälfte der Brustkrebsfälle tritt in den Industrienationen auf, die höchste Inzidenz findet sich in Nordamerika. In Europa besteht ein deutliches Nord-Süd-Gefälle, mit dem höchsten Erkrankungsrisiko im Norden (Silva und Zurrída 2007).

1.3.2 Ursachen und Risikofaktoren

Der kontinuierliche Anstieg während der letzten 50 Jahre und die großen geografischen Unterschiede in der Inzidenz, deuten ätiologisch auf ein multifaktorielles Geschehen hin. In ungefähr 5-10% liegt eine genetische Disposition vor (Kuhl et al. 2005). Diese spielt sicherlich bei früh auftretenden Karzinomen eine Rolle (Fellner et al. 2008).

Die häufigste genetische Ursache stellen Mutationen im BRCA-1-Gen (Chromosom 17q) oder BRCA-2-Gen (Chromosom 13q) dar. Hier ist das Erkrankungsrisiko um das 10-bis 20 fache erhöht (Fellner et al. 2008). Seltener liegt eine Veränderung im Bereich des TP53-, CHEK2(Li-Fraumeni)- oder des PTEN-Gens (Cowden-Syndrom) u.a. vor (Kuhl et al. 2005, Nekolla et al. 2005, Schlossbauer et al. 2008, Silva und Zurrída 2007).

Als wichtigste Risikofaktoren gelten das Lebensalter und weibliche Geschlecht, weiterhin werden vorangegangene Brusterkrankungen in der Eigenanamnese, reproduktive hormonelle Faktoren, Dauer der ovariellen Aktivität, Adipositas, Alkoholkonsum, eine positive Familienanamnese und Umweltfaktoren (z.B. Nikotin, Pestizide) hinsichtlich ihrer potentiellen Risikoerhöhung diskutiert (Bani et al. 2006, Fellner et al. 2008, Kim et al. 2008, Nekolla et al. 2005, Silva und Zurrída 2007, Stuart et al. 2006, Venkatesan et al. 2009).

So führt der Genuss von Alkohol bei Frauen zu höheren Sexualhormonspiegeln. Bei einem Konsum von 20 g pro Tag soll das Risiko um das 2-3-fache steigen. Gesichert gilt weiterhin ein erhöhtes Risiko unter Hormonersatztherapie, während die Risikoerhöhung durch Einnahme von Ovulationshemmern bisher nicht ganz geklärt ist (Fellner et al. 2008).

Präventiv einzuschätzen sind eine frühe erste Geburt, mehrere Geburten vor dem 30. Lebensjahr, eine längere Stilldauer, sowie regelmäßige sportliche Aktivität in jungen Jahren und niedrig kalorische Ernährung (Silva und Zurrída 2007, Stuart et al. 2006).

Risikofaktoren	
Nichtgenetische Faktoren	Genetische Faktoren
frühe Menarche, späte Menopause	gehäuftes fam. Vorkommen
Kinderlosigkeit, Alter bei erster SS	Hochpenetranzgene (BRCA1, BRCA2, CHEK2)
Hoher Body Mass Index, Ernährung	Niedrigpenetranzgene
wenig Bewegung, Sport	modifizierende Gene
Mammographisch hohe Drüsenkörperdichte (Boyd et al. 2007)	
Reproduktive, hormonelle Faktoren	

Tab. 2 (Bani et al. 2006, Fellner et al. 2008, Kaufmann und Rody 2009, Nekolla et al. 2005)

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms

1.3.3 Pathologie

Das invasive Mammakarzinom ist bei weitem der häufigste maligne Tumor der weiblichen Brust (Fellner et al. 2008, Kaufmann und Rody 2009). Als klinisches Leitsymptom gilt ein derber palpabler Knoten. Weitere mögliche Veränderungen können sich in Form von neu aufgetretenen Größenveränderungen oder Verdickung der Brustdrüse, Einziehungen im Bereich der Haut oder Brustwarze, Absonderungen und blutigen Sekretionen, tastbaren Knoten in der Achselhöhle und plötzlich auftretender Rötung einer Brust bemerkbar machen (Fellner et al. 2008, Silva und Zurrida 2007).

Mammakarzinome neigen zu einer frühen Metastasierung. Bei einer 5mm großen Läsion hat bereits in 10% d.F. und bei einer 20mm großen bereits in 50 % d.F. eine Fernmetastasierung stattgefunden. Schätzungsweise besitzen bei der Primärbehandlung ungefähr die Hälfte der Patientinnen bereits Fernmetastasen, die klinisch oftmals noch nicht nachweisbar sind (Fellner et al. 2008) Die Metastasierung erfolgt bevorzugt in die Lymphknoten der ipsilateralen Axilla, seltener parasternal und in andere regionäre Lymphbahnen. Bei positivem Lymphknotenbefall ist eine stattgehabte hämatogene Metastasierung sehr wahrscheinlich. Diese erfolgt vornehmlich in das Skelettsystem, Lunge, Leber, Pleura und Gehirn (Lopez und Bassett 2009, Silva und Zurrida 2007, Stuart et al. 2006).

1.3.4 Klassifikation

Die histopathologische Einteilung orientiert sich an der aktuellen WHO-Klassifikation von 2003. Grundsätzlich werden Mammakarzinome in nicht invasive (Carcinoma in situ) und invasive Tumore differenziert und gemäß ihres Ursprungsortes benannt (Fellner et al. 2008, Funke und Villena 2008) .

1.3.4.1 In-situ-Tumore

Das gemeinsame histopathologische Merkmal der In-situ-Karzinome, also der nicht invasiven Formen, besteht in dem fehlenden Nachweis der Stromainvasion mit intakter Basalmembran (Bani et al. 2006, Fellner et al. 2008, Funke und Villena 2008, Mariano et al. 2005, Niendorf et al. 2007). Die 2 Subklassen der DCIS und der LCIS stellen zwei voneinander zu trennende Entitäten dar.

Das LCIS ist weder von seinem biologischen Verhalten noch bezüglich des therapeutischen Vorgehens mit dem DCIS vergleichbar und wird nach der aktuellen WHO-Klassifikation als lobuläre Neoplasie (LIN) bezeichnet. Darunter zusammengefasst sind Veränderungen im Sinne einer ALH (atypische lobuläre Hyperplasie) und eines LCIS (Bani et al. 2007, Niendorf et al. 2007, Sinn et al. 2006). Diese umfassen das gesamte Spektrum atypischer lobulärer (E-Cadherin-negativer) Epithelproliferationen in den Azini bzw. distalen Tubuli (Bani et al. 2006, Bani et al. 2007). Lobuläre Neoplasien treten deutlich seltener als die entsprechenden duktaalen Proliferationen auf und werden als Risikofaktor/Indikator mit einer langen Latenzzeit von ca. 10-20 Jahren für die Entstehung invasiv lobulärer oder duktaaler Mammakarzinome angesehen (Bani et al. 2007, Funke und Villena 2008, Niendorf et al. 2007, Sinn et al. 2006). Das relative Risiko hierfür ist um den Faktor 4,5-12 erhöht. Lobuläre intraepitheliale Neoplasien kommen häufig multifokal (ca.50%), multizentrisch (60-85%) und bilateral (ca.30%) vor (Bani et al. 2006,110, Funke und Villena 2008, Niendorf et al. 2007, Sinn et al. 2006). Meist werden sie zufällig im Rahmen von Probeexzisionen entdeckt, da sie selten Mikrokalk bilden und damit ihre mammographische Nachweisbarkeit deutlich reduziert ist (Bani et al. 2006, Fellner et al. 2008, Funke und Villena 2008, Sinn et al. 2006). Zur besseren Abschätzung des individuellen Risikos wurde die Einteilung in 3 LIN-Grade vorgeschlagen (Bani et al. 2006, Sinn et al. 2006).

Im Gegensatz dazu beschreibt das häufigere duktaale Carcinoma in situ eine heterogene Gruppe neoplastischer intraduktaaler Proliferationen und ist eine unmittelbare Vorläuferläsion (echte Präkanzerose) des invasiv duktaalen Karzinoms mit direkter Progression zur Invasion (Bani et al. 2006,110, Bani et al. 2007, Fellner et al. 2008, Niendorf et al. 2007). Das Risiko

für das Auftreten eines invasiven Mammakarzinoms erhöht sich auf das 8-11fache (Bani et al. 2006). Abzugrenzen ist es von der atypischen duktalem Hyperplasie (ADH), der flachen Epithelatyple (FEA) und der gewöhnlichen Epithelhyperplasie (Böcker et al. 2009 a,b; Niendorf et al. 2007). Die zentralen Anteile neigen zu Nekrosen mit Ausbildung degenerativer Verkalkungen. Dadurch weisen circa 70-95% der mammografisch darstellbaren Läsionen Mikrokalzifikationen auf und werden durch den zunehmenden Einsatz der Mammographie verstärkt entdeckt (Fellner et al. 2008, Fischer U 2008, Heywang-Köbrunner und Schreer 2003). Circa 15-25% der Brustkrebsfälle sind heute auf ein DCIS zurückzuführen (Mariano et al. 2005). Üblicherweise tritt es unizentrisch (98%) mit einem diskontinuierlichen Ausbreitungsmuster auf. Die Graduierung korreliert mit dem Rezidivrisiko, derzeit besteht über die Nomenklatur kein einheitlicher Konsens (Niendorf et al. 2007). Nach neuster WHO-Klassifikation wird eine Graduierung nach zytologischen Kriterien und dem Vorhandensein von Nekrosen empfohlen (Bani et al. 2007). Eine Hilfestellung für das Ausmaß der operativen Therapie bietet u.a. der Van-Nuys-Prognostic-Index (Niendorf et al. 2007).

Van-Nuys-Gruppe I	Non-high-Grade ohne Komedonekrosen
Van-Nuys-Gruppe II	Non-high-Grade mit Komedonekrosen
Van-Nuys-Gruppe III	High-Grade ohne/mit Komedonekrosen

Tab. 3 Van-Nuys-Prognostic-Index

Nach einer neuen Einteilung werden proliferative Läsionen, die eine duktalem Differenzierung zeigen, als duktalem intraepitheliale Neoplasien (DIN) bezeichnet. Eine allgemeine Anerkennung dieser steht jedoch noch aus. In der aktualisierten WHO-Klassifikation wurde die traditionelle Terminologie nicht durch den Begriff DIN ersetzt (Bani et al. 2006, Bani et al. 2007, Niendorf et al. 2007). In der folgenden Tabelle werden die wichtigsten Entitäten gegenübergestellt.

Traditionell	Neu(DIN)
Intraduktale Epithelhyperplasie (IDH)	DIN 1a
Zylinderepithel-Hyperplasie	DIN 1a
Flache epitheliale Atypie (FEA)	DIN 1b
Atypische duktale Hyperplasie (ADH)	DIN 1c
Duktales carcinoma in situ (DCIS)	
Grad 1	DIN1c
Grad 2	DIN 2
Grad 3	DIN 3

Tab. 4 (Bani et al. 2006, Bani et al. 2007) traditionelle und DIN-Klassifikation proliferativer Läsionen mit duktaler Differenzierung

1.3.4.2 Invasive Tumore

Erfolgt eine Infiltration in das umliegende Gewebe, spricht man von einem invasiven Karzinom. Im Wesentlichen unterscheidet man zwei maligne Hauptformen: das invasiv-lobuläre und das invasiv duktale Mammakarzinom, die zusammen über 90% aller Mammakarzinome ausmachen (Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003, Silva und Zurrida 2007).

Die höchste Inzidenz mit circa 60-80% aller Karzinome weist dabei das invasiv duktale Mammakarzinom (Synonym: Karzinom vom NOS-Typ) auf (Fellner et al. 2008, Funke und Villena 2008, Niendorf et al. 2007). Es beinhaltet alle invasiven Formen ohne eine besondere Tumordifferenzierung und neigt zu Nekrosen und Kalzifikationen (30-40%) (Fischer U 2008, Niendorf et al. 2007). Betroffen können alle Altersgruppen sein mit einem Gipfel zwischen dem 50-60. Lebensjahr (Fischer U 2000). Das histologische Grading korreliert eng mit der Prognose, dabei ist sie bei G1-Tumoren am günstigsten und bei G3-Tumoren am ungünstigsten (Silva und Zurrida 2007).

Das invasiv lobuläre Mammakarzinom (ILC) stellt mit circa 10-15% die häufigste besondere Differenzierungsform des invasiven Mammakarzinoms und ist nicht selten mit einer LIN 3 assoziiert. Auch hier können alle Altersgruppen betroffen sein mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40-60. Lebensjahr (Brem et al.2009, Funke und Villena 2008, Lopez und Bassett 2009). Durch die typische diffuse Infiltration kommt es seltener zur Knotenbildung und wird häufig später als das invasiv duktale Karzinom entdeckt (Funke und Villena 2008, Lopez und Bassett 2009, Viehweg 2006). Die Histologie ist durch eine geringe desmoplastische Stromareaktion und lineare oder perlschnurartige, zirkuläre

Tumorzellanordnung charakterisiert (Brem et al.2009, Fischer U 2000, Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003, Lopez und Bassett 2009). Mikrokalk bildet das invasiv lobuläre Karzinom selten (Brem et al.2009, Fischer U 2000, Lopez und Bassett 2009).

Im Vergleich zu anderen histologischen Entitäten wächst es besonders häufig multifokal, multizentrisch und bilateral (Fischer U 2000, Funke und Villena 2008, Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003, Lopez und Bassett 2009).

Mit einer relativ günstigen Prognose im Vergleich zum NOS gehen spezielle Formen wie z.B. das muzinöse (ca. 3%), medulläre (3-5%), papilläre (2%), kribriforme und tubuläre (ca. 2-3%) Karzinom einher (Funke und Villena 2008, Niendorf et al. 2007). Weitere Sonderformen stellen u.a. das inflammatorische Karzinom, das Paget-Karzinom und das Mammaskom dar (Funke und Villena 2008).

Hinsichtlich Prognose und Therapie werden die verschiedenen Tumorentitäten im klinischen Alltag aufgrund ihrer Tumorgroße, der Anzahl befallener Lymphknoten, des Rezeptorstatus, dem Grading und dem Vorliegen von Fernmetastasen klassifiziert. Dabei gilt der Lymphknotenstatus als wichtigstes prognostisches Kriterium (Niendorf et al. 2007). Das sogenannte Grading von G1-G3 liefert Informationen über die Bösartigkeit eines Tumors. Je höher dieses ausfällt, umso maligner verhält sich das Karzinom (Fellner et al. 2008).

Zur Diagnostik und Differentialdiagnostik der oben genannten Brustläsionen haben sich in den vergangenen Jahren folgende Techniken in dem klinischen Gebrauch etabliert:

1.4 Diagnostische Verfahren

1.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Am Anfang der Diagnostik steht eine ausführliche Anamnese im Rahmen des ärztlichen Gespräches, neben den Fragen nach Risikofaktoren ist vor allem auf jegliche von der Patientin bemerkte Änderung (Tastbefund, neu auftretende Schmerzen, Sekretion, Mamillenveränderungen) zu achten. Die klinische Untersuchung der Brust sollte ab dem 30. Lebensjahr jährlich durchgeführt werden, und besteht neben der Palpation aus der Inspektion im Seitenvergleich (Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003).

Hier sollte ein besonderes Augenmerk auf Auffälligkeiten wie Seitendifferenz, „Orangenhaut“ (Kutisödem), Hauteinziehungen, Mamillenretraktion, Ekzem und Entzündungszeichen gelegt werden (Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003, Silva und Zurrida 2007). Wichtig ist, dass Mammakarzinome nicht immer als isolierte Knoten

imponieren. Oft findet sich lediglich eine diffuse, zähe (gummiartige) Konsistenzvermehrung und schlechtere Verschieblichkeit des Gewebes (Silva und Zurrida 2007). Dabei können Tastuntersuchungen keine sichere spezifische Aussagen zur Dignität treffen (Bick 2006, Schulz-Wendtland et al. 2007 a, Silva und Zurrida 2007). Auch entziehen sich die meisten DCIS der Palpation und können erst im Rahmen einer Mammographieuntersuchung detektiert werden (Bick 2006, Silva und Zurrida 2007).

Die Selbstuntersuchung der Brust durch die Frau trägt wesentlich zur individuellen Motivation und Bewusstseinsförderung für präventive Maßnahmen bei. Ihre Wirksamkeit in der Entdeckung von Karzinomen sollte jedoch nicht überschätzt werden (Bick 2006).

Da in den meisten Fällen ein bösartiger Tumor asymptomatisch und nur mit bildgebenden Verfahren nachweisbar ist, kommt der Bildgebung hier ein besonders hoher Stellenwert zu (Fellner et al. 2008). Für die möglichst genaue und frühzeitige Diagnostik der zahlreichen Mammatumoren mit ihrer unterschiedlichen Dignität und ihren verschiedenen morphologischen Charakteristika stehen derzeit verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung, die im Folgenden näher vorgestellt werden sollen.

1.4.2 Die Röntgen-Mammografie

Die Mammografie gilt nach wie vor als Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik der weiblichen Brust und wird als eine der schwierigsten Untersuchungen in der konventionellen Röntgendiagnostik angesehen (Brem et al. 2009, Fellner et al. 2008, Nekolla et al. 2005).

Ihre Bedeutung liegt in erster Linie in der Erkennung präinvasiver Vorstufen und kleiner Mammakarzinome, bevor sie durch klinische Symptome diagnostizierbar sind (Funke und Villena 2008, Schulz-Wendtland 2005, Weigel et al. 2007). Mit ihrer zunehmenden Verbreitung wurden nicht-invasive Läsionen der Brust häufiger diagnostiziert und gleichzeitig die Mortalität um ein Drittel reduziert (Diekmann S und Diekmann F 2008, Duffy und Gabe 2005, Fellner et al. 2008, Funke und Villena 2008, Kaufmann und Rody 2009, Schulz-Wendtland et al. 2007 a).

Standard ist die Aufnahmetechnik beider Mammae in 2 Ebenen (Schulz-Wendtland 2005). Hierbei kommen der kranio-kaudale (cc) und der medio-lateral-oblique (mlo) Strahlengang zur Anwendung (Fellner et al. 2008, Fischer U 2008, Funke und Villena 2008).

Indikationen zur Mammographie ergeben sich bei folgenden Befunden/ Fragestellungen:

- pathologische Veränderungen bei der Inspektion und/oder Palpation (z.B. Mamillenretraktion, suspekter Tastbefund)
- unklare oder suspekte Befunde/ V.a. Neoplasie
- als Krebsvorsorge,- früherkennung bei Frauen ohne Risikofaktoren zwischen dem 50.-69. Lebensjahr alle 2 Jahre (Screeningmammographie)
- Kontrolle bei Frauen mit Risikofaktoren wie Brustkrebs in der Eigenanamnese, erbliche Disposition, familiäre Belastung, fibrozystische Mastopathie, histologisch gesicherte Präkanzerosen
- Nachsorgeuntersuchungen und Mammakarzinomnachsorge nach BET (Fischer U 2008, Funke und Villena 2008, Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003 Schulz-Wendtland et al. 2007 a).

Nach Möglichkeit sollte die Mammographieuntersuchung nach stattgehabter Menstruation vorgenommen werden, da die Mammæ prämenstruell druckempfindlicher sind und hormonell bedingte Wassereinlagerungen pathologische Veränderungen vortäuschen können (Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003, Müller-Schimpfle et al. 1997). Die Beurteilung eines mammographischen Rundherdes erfolgt unter Berücksichtigung von 4 Hauptkriterien: Randbegrenzung, Dichte, Form und Verkalkungen (Fischer U 2008, Saleh et al. 2005).

Um eine verbesserte Vergleichbarkeit und einheitliche Dokumentation in der Mammographie zu initiieren, entwickelte das American College of Radiology (ACR) mit einer Vielzahl weiterer Fachschaften die sogenannte BI-RADS®- Klassifikation. Die Einteilung erfolgt in sechs Gruppen (Ballgeyguier et al. 2007 a, Saleh et al. 2005). (Tab. 5)

BI-RADS®- Kategorie	Bedeutung	Karzinomrisiko
0	nicht beurteilbar= weitere Diagnostik erforderlich	unklar
I	negatives Mammogramm, kein beschreibenswerter Befund	0%
II	typisch benigner Befund	0%
III	Wahrscheinlich benigner Befund-Verlaufskontrolle im kurzem Intervall (typischerweise 6 Monate) ratsam	bis 2%
IV	suspekter Befund-Biopsie sollte durchgeführt werden	2-95%
IVa	relativ geringe Wahrscheinlichkeit, bösartig zu sein, bei durch minimal invasive Verfahren histologisch gesicherten benignen Veränderungen Kontrolle in 6 Monaten	
IVb	mittlere Wahrscheinlichkeit, bösartig zu sein, sehr enge Korrelation zwischen Histologie und Bildgebung ist notwendig, ggf. offene Biopsie	
IVc	höhere Wahrscheinlichkeit, bösartig zu sein, besondere Beachtung des Pathologen notwendig und ggf. weitere histologische Spezialuntersuchungen	
V	Hochgradiger Verdacht auf Bösartigkeit, Notwendigkeit angemessener Behandlungsmaßnahmen	≥ 95%
VI	Histologisch als maligne gesichert, aber bisher noch keine operative Therapie	100%

Tab. 5 (Ballgeyguier et al. 2007 a,b; Fischer U 2008, Hauth et al. 2008 c, Saleh et al. 2005, Silva und Zurrída 2007) Beurteilungskategorien nach ACR BI- RADS®- Mammografie

Die Wertigkeit der Mammographie stellt sich in Abhängigkeit von anamnestischen und klinischen Kriterien als auch der Drüsenparenchymdichte (Brem et al.2005a,b) unterschiedlich dar (Bick 2006, Boehm et al.2008, Funke und Villena 2008, Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003). Die Sensitivität ist bei involutiertem fettreichem Drüsenkörper besonders hoch. Bei mastopathischen Brüsten, Mammae mit einem dichten Binde- und Drüsengewebe (Nicholson et al. 2006), narbigen Veränderungen nach Voroperationen sowie röntgendichten Implantaten ist die Sensitivität jedoch deutlich herabgesetzt (Ballgeyguier et al. 2007 a, Bird et al.1992, Chérel et al.2008, Fellner et al. 2008, Fischer U 2008, Funke und Villena 2008, Silva und Zurrída 2007, Viehweg 2006). Weiterhin nimmt nicht nur die Sensitivität mit zunehmender Brustdichte ab (Chérel et al.2008), sondern auch die Spezifität, durch vermehrt falsch positive Befunde (Fischer DR et al. 2004, Saleh et al. 2005). Als Ausdruck davon ist das Risiko für ein Intervallkarzinom bei Frauen mit hoher Brustdichte stark erhöht (Chérel et al.2008, Saleh et al. 2005). Die Angabe der mammographischen Dichte des Drüsenkörpers wird unter Berücksichtigung der ACR-Klassifikation empfohlen (Ballgeyguier et al. 2007 a). Tabelle 6 gibt einen Überblick über die ACR-Kriterien und das neue Konzept der Einteilung der mammographischen Dichte in Abhängigkeit von der zu erwarteten detektierbaren Tumorgröße.

ACR-Typ Beschreibung		Anteil Drüsenparenchym	Sensitivität der Mammographie	Detektierbare Tumorgröße(mm)
ACR 1	fast vollständig fettreich	<25%	>98%	ab 5
ACR 2	locker verteilte fibroglanduläre Strukturen	20-50%	ca.90%	ab 10
ACR 3	inhomogen dicht	51-75%	ca.70%	ab 15
ACR 4	extrem dicht	>75%	<50%	ab 20

Tab. 6 (Ballgeyguier et al. 2007 a, Brem et al.2005 a, Fischer U 2008, Funke und Villena 2008, Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003, Nicholson et al. 2006, Saleh et al. 2005)

Übersicht über die ACR-Klassifikation

Weisen Karzinome Mikrokalk auf, was in ungefähr 30-50% der Fälle vorkommt, wird durch die Röntgenmammographie, relativ wenig abhängig von der Röntgendichte, eine gute Sensitivität erreicht (Fellner et al. 2008, Fischer U 2008, Schulz-Wendtland 2005). Nur in wenigen Fällen ist sie spezifisch (Fellner et al. 2008, Schulz-Wendtland 2005).

Weiterhin wird die Aussagekraft durch die technische Qualität und besonders durch die Erfahrung und Ausbildung des Untersuchers beeinflusst (Bird et al.1992, Fellner et al. 2008, Schulz-Wendtland et al. 2007 a).

So lag die Rate der von Untersuchern übersehenen Mammakarzinome in mehreren Studien mit 15-31% der retrospektiv erkennbaren Tumoren sehr hoch (Bird et al.1992, Boyer et al.2009, Jackson et al. 1993). Für die Mammographie werden in der Literatur eine Sensitivität von bis zu 95% und eine Spezifität bis zu 67% angegeben (Brem et al.2005 a,b; Funke und Villena 2008, Malich et al. 2006 a). Durch unabhängige Doppelbefundung gelang es, die Sensitivität um bis zu 15% zu steigern (Bick 2006, Georgian-Smith et al. 2007, Gilbert et al. 2008, Malich et al. 2007,Obenauer et al. 2005, Teifke et al. 2006). Zu beachten ist weiterhin, dass aufgrund des strahlensensiblen Gewebes der Brustdrüse eine mögliche Kanzerogenität bei wiederholter Strahlenexposition nicht auszuschließen ist (Bick 2006, Diekmann S und Diekmann F 2008, Law et al. 2007,Schulz-Wendtland et al. 2007 a, Yakabe et al. 2009). Einen weiteren Nachteil stellt der notwendige Kompromiss zwischen Bildkontrast und Belichtungsumfang dar, aus dem eine geringe Quantenausnutzung resultiert („detective quantum efficiency“ (DQE) (Schulz-Wendtland et al. 2005). Stärken der konventionellen Film-Folien-Mammographie liegen in der relativ kostengünstigen Technik und einer hohen Ortsauflösung im Hochkontrastbereich (bis 20 Lp/mm) (Schulz-Wendtland et al. 2005).

Gegenüber der konventionellen Mammographie bietet die digitale Mammographie Unabhängigkeit von Bildakquisition und Bildwiedergabe (Funke und Villena 2008, Schulz-Wendtland et al. 2005). Aufgrund vereinfachter Arbeitsabläufe konnte sie sich in den letzten Jahren weltweit zunehmend durchsetzen (Bick et al. 2008).

Durch die digitale Technik kann im Vergleich zu FF-Systemen eine durchschnittliche Dosisreduktion von bis zu 27% erreicht werden (Funke und Villena 2008, Gennaro und Di Maggio 2006, Schulz-Wendtland et al. 2007 a, Schulz-Wendtland et al. 2005, Weigel et al. 2007). In einer Studie von Yakabe et al. (2009) gelang eine Dosisreduktion von 50% bei gleich bleibender Sensitivität für simulierte Mikrokalzifikationen.

Weitere Vorteile liegen in der besseren Beurteilung von dichtem Drüsengewebe, der günstigeren Kontrastauflösung, kürzeren Untersuchungsdauer, der Möglichkeit der digitalen Bildarchivierung und–bearbeitung, sowie der Option der kontrastmittelverstärkten Bildgebung und Tomosynthese, sowie einer besseren Beurteilung bei radiologisch dichtem Brustdrüsengewebe (Bick et al. 2008, Demartini et al.2009, Dromain et al. 2009, Funke und Villena 2008, Gennaro und Di Maggio 2006, Schulz-Wendtland et al. 2005, Schulz-

Wendtland et al. 2008, The et al. 2009, Yakabe et al. 2009). Sie erreicht jedoch nicht die hohe räumliche Auflösung (nur 5-12,5Lp/mm) der Film-Folien- Aufnahmen und verursacht im Vergleich höhere Kosten (Funke und Villena 2008, Schulz-Wendtland et al. 2005, Schulz-Wendtland et al. 2008, Schulz-Wendtland et al. 2007 b).

Durch die Option der Darstellung der Bilder auf Computerbildschirmen erlaubt die digitale Mammographie die Anwendung von computergestützter Erkennungs- und Diagnosesoftware (Funke und Villena 2008, Schulz-Wendtland et al. 2008, The et al. 2009, Yakabe et al. 2009). Konventionelle Film- Folien Mammographieaufnahmen können durch sekundäre Digitalisierung der computergestützten Analyse zugänglich gemacht werden, verursachen aber eine schlechte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (Boyer et al.2009, Malich et al. 2007, Obenauer et al. 2005, Schulz-Wendtland et al. 2005).

Die Bildanalyse durch CAD-Systeme beruht auf Bildakquisition, Segmentation, Bildnachverarbeitung, Befunddetektion und -ausgabe (Duffy und Gabe 2005, Schulz-Wendtland et al. 2005). Dabei können diese CAD Systeme in der Mammographie zur Diagnosesicherheit beitragen. Durch ihren Gebrauch gelang in bisherigen Studien eine Steigerung der Sensitivität um bis zu 20%, bei jedoch nur leichter Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit (Ballgeyguier et al. 2007 a,b; Brem et al.2005 a,b; Georgian-Smith et al. 2007, Gormet 2008, Harvey et al. 2008, Malich et al. 2007, Malich et al. 2009, Schulz-Wendtland et al. 2005). Im Rahmen der automatischen Bildanalyse werden suspekter Verdichtungsbezirke und Mikroverkalkungen unabhängig voneinander markiert (Boyer et al.2009, Hukkinen und Pamilo 2005, Malich et al. 2006 a, Malich et al. 2009, Schulz-Wendtland et al. 2005). Im Ergebnis erfolgt dann die separate Hervorhebung suspekter Mikroverkalkungen, Herdbefunde und Architekturstörungen (Boyer et al.2009, Schulz-Wendtland et al. 2005).

Mikrokalzifikationen werden mit einer Sensitivität von 80-100% und Herdbefunde von 67-92% identifiziert. CAD-Systeme weisen jedoch mit bis zu 95% eine hohe Rate falsch-positiver Marker und ein geringe Spezifität auf (50% für Läsionen, 75,5% für Mikrokalzifikationen) (Boyer et al.2009, Malich et al. 2007, Malich et al. 2009, Obenauer et al. 2005, Schulz-Wendtland et al. 2005, The et al. 2009). Diese Rate hängt entscheidend von der Auswahl der Studienkriterien, wie der verwendeten Softwareversion, der Wahl des CAD-Systems, der Hintergrunddichte, der Erfahrung des Radiologen, der Brustdichte (Brem et al.2005 a , Malich et al. 2005 a), der Tumorgröße (Brem et al.2005 a) und anderen Aspekten ab (Boyer et al.2009, Brem et al.2005 a,b; Malich et al. 2007, Malich et al. 2006 a, Malich et al. 2003). Sie beträgt im Schnitt 30-56% und steigt mit sinkendem Prozentsatz an malignen

Läsionen (Malich et al. 2006 a). Durch Softwareaktualisierungen der CAD-Systeme gelang es in der Vergangenheit, die Spezifität zu verbessern (Bick et al. 2008, Boyer et al. 2009, Malich et al. 2006 a, Malich et al. 2005 a, Schulz-Wendtland et al. 2008). Zu beachten ist, dass es der computerunterstützten Analyse gelingt, eine nicht unrelevante Anzahl an Intervallkarzinomen aufzudecken (Boyer et al. 2009, Hukkinen und Pamilo 2005, Malich et al. 2005 a). Frühere Studien lassen eine Abhängigkeit von CAD-Systemen in Bezug auf die Histologie und Tumorgroße vermuten. Hier erreichten sie die besten Ergebnisse bei invasiv duktalem Karzinomen (Sensitivität von 96,6%) und die schlechtesten bei muzinösen (Sensitivität von 75%) und invasiv tubulären (Sensitivität von 80%). Bei den benignen Läsionen wies die Adenose mit etwa 38% die niedrigste Spezifität auf. Betrachtet man die Tumorgroße, wurde die niedrigste Detektionsrate bei Läsionen über 40 mm und die beste bei Läsionen zwischen 10 und 30 mm erzielt (Boyer et al. 2009, Malich et al. 2006a, Malich et al. 2003). Andere Publikationen fanden jedoch keinen signifikanten Einfluss von Tumorgroße und Histologie (The et al. 2009). Architekturstörungen oder Asymmetrien werden von bisherigen CAD-Systemen nicht markiert (Boyer et al. 2009). Die Tatsache, dass bis zu 15% der palpablen Tumoren und circa 10-30% aller Karzinome mammographisch nicht detektierbar sind oder vom Befunder übersehen werden und die Mammographie lediglich einen positiven Vorhersagewert von 15-38% bietet, ebneten in der Vergangenheit additiven bildgebenden Verfahren, wie der Sonographie und der Magnetresonanztomographie, den Weg. (Ballgeguier et al. 2007a,b; Bick 2006, Brem et al. 2005a,b; Fellner et al. 2008, Gormet 2008, Obenauer et al. 2005, Silva und Zurrida 2007).

1.4.3 Die Sonographie

Angewandt wurde der Brustultraschall erstmalig von Wild und Reid 1953, denen es unter der Verwendung eines 15-MHz-Schallkopfs gelang, ein 7mm großes Mammakarzinom zu detektieren (Athanasίου et al. 2009).

Die Sonografie kann als komplementäre Methode parallel zur Mammographie zusätzliche Informationen zur Dignitätsbestimmung erbringen und circa 10-40% der mammographisch occulten Karzinome aufdecken. (Athanasίου et al. 2009, Delorme 2004, Kim et al. 2008, Leconte und Fellah 2008, Lorenzen et al. 2005, Saleh et al. 2005). Insbesondere bei dichtem Brustdrüsengewebe findet sich ein Benefit. Dabei steigt die Sensitivität der Sonographie gegenläufig zum Abfall der Sensitivität der Mammographie mit zunehmender Dichte der Brust an und ist so im Falle einer fibrozystischen Mastopathie und bei prämenopausalen Frauen besonders hilfreich (Kim et al. 2008, Kotsianos-Hermle et al. 2009 b, Lorenzen et al.

2005, Wenkel et al. 2008). Während die Sonographie in der Differenzierung zystischer und solider Raumforderungen eine Spezifität von nahezu 100% erreicht (Sittek et al. 2005), zeigen neuere Studien, dass sie auch kleinere nicht palpierbare, invasive Läsionen zu detektieren vermag (Athanasίου et al. 2009, Demartini et al. 2009, Kotsianos-Hermle et al. 2005) Durch den additiven Einsatz der Sonographie zur Mammographie kann die Sensitivität des Nachweises mammographisch und klinisch okkulten Karzinome deutlich gesteigert werden, bei einem vertretbaren Anteil an falsch positiven Befunden (Fischer DR et al. 2004, Fischer T et al. 2006, Kotsianos-Hermle et al. 2009 a Lorenzen et al. 2005).

Ein Schwachpunkt liegt in der untersucherabhängig geringen Spezifität, die zu einer hohen Rate histologisch gesicherter benignen Resultate führt (Leconte und Fella 2008, Wiener et al. 2005). So entsprechen nur etwa 30% der sonographisch suspekten Läsionen histologisch einem Malignom (Sittek et al. 2005).

Als Zusatzdiagnostikum ist die Sonographie indiziert bei folgenden Fragestellungen:

- Abgrenzung von gutartigen Zysten gegenüber tumorösen Befunden (Athanasίου et al. 2009, Delorme 2004, Fellner et al. 2008, Wenkel et al. 2008)
- jeder palpatorisch und mammographisch detektierte Herdbefund (Delorme 2004, Funke und Villena 2008)
- weitere Abklärung mammographisch unklarer Tastbefunde (Athanasίου et al. 2009, Delorme 2004, Funke und Villena 2008, Lorenzen et al. 2005)
- weitere Abklärung mammographischer Befunde, die klinisch nicht erfassbar waren (Funke und Villena 2008, Lorenzen et al. 2005)
- ergänzende Beurteilung/Differentialdiagnose mammographisch dichter Drüsenkörper (ACR 3 und 4) (Athanasίου et al. 2009, Lorenzen et al. 2005)
- Differentialdiagnose mammographisch sichtbarer Herde (Delorme 2004, Heywang-Köbrunner und Schreer 2003)
- als Zusatzuntersuchung nach Implantat- und Augmentationsrekonstruktion (Funke und Villena 2008)
- unterstützende Methode bei interventionellen Techniken (z.B. Jet-Biopsie, Feinnadelaspiration, Vakuumbiopsie etc.) (Athanasίου et al. 2009, Heywang-Köbrunner und Schreer 2003, Wenkel et al. 2008)
- Verlaufskontrolle benignen Veränderungen (Heywang-Köbrunner und Schreer 2003)
- Präoperative Drahtmarkierung (Delorme 2004, Fellner et al. 2008)

- Untersuchung von Hochrisikopatientinnen (Athanasίου et al. 2009, Funke und Villena 2008, Heywang-Köbrunnber und Schreer 2003)
- Ergänzend bei Befunden der Kategorie 4 und 5 (Lorenzen et al. 2005).

Primär kommt sie im Rahmen der Lymphknotendiagnostik, bei Thoraxwandbefunden (z.B. Z.n. ablatio mammae) oder bei einem Tastbefund bei jungen (< 35 Jahre), schwangeren oder stillenden Frauen zum Einsatz (Athanasίου et al. 2009, Fellner et al. 2008, Funke und Villena 2008, Viehweg 2006). Technische Voraussetzungen für die Mammasonographie sind vor allem ein Hochfrequenzschallkopf und eine optimierbare Nachfokussierung. Optimal sind 7-13 MHz- Linearschallköpfe mit einer Baulänge des Schallkopfes von mindestens 5 cm (Athanasίου et al. 2009, Delorme 2004, Funke und Villena 2008, Kotsianos-Hermle et al. 2009 b). Die Diagnostik solider Herdbefunde erfolgt in der Regel in Kenntnis der Mammographie. In die Beurteilung fließen dabei Kriterien wie Form, Begrenzung, Echostruktur, Schallvertärkung/abschwächung, Elastizität, Beweglichkeit, räumliche Ausrichtung sowie Destruktion und Verlagerung der normalen Gewebestrukturen ein (Delorme 2004, Fischer T et al. 2006, Hong et al. 2005, Kim et al. 2008, Levrini et al. 2006, Saleh et al. 2005).

Die Charakterisierung nach Form, Begrenzung und dem umgebenden Gewebe von Herdbefunden ähnelt dem BI-RADS der Röntgenmammographie. Dabei sind die Beurteilungskategorien von BI-RADS 0-6 identisch zur Röntgenmammographie und Kernspintomographie (Levrini et al. 2006, Saleh et al. 2005).

Abb. 4 (Kotsianos-Hermle et al. 2005, S. 241) BI-RADS®-Einteilung sonographischer Herdbefunde

BI-RADS-Einteilung							
Form	Oval	Rund	Irregulär	--	--	--	--
Orientierung	Parallel - breiter als höher	Nichtparallel - höher als breiter	--	--	--	--	--
Rand	Unschreibbar	Nicht unbeschrieben	--	--	--	--	--
Grenzfläche	Deutlich	Haar	--	--	--	--	--
Echomuster	Echofrei	Hyperechoisch	Komplex	Hypoechoisch	Ischoechoisch	--	--
Dorsales Schallschatten	Keine Änderung	Schallverstärkung	Schallschatten	Kombiniertes Muster: Schallschatten u. -verstärkung	--	--	--
Umgebungsreaktion	Gang	Cooper-Ligamente	Ödem	Achselströmung	Hautverdükung	Hautreaktion	--

BI-RADS 1: ohne Befund, BI-RADS 2: benigner Befund, BI-RADS 3: wahrscheinlich benigner Befund, BI-RADS 4: suspekter Befund, BI-RADS 5: maligner Befund

Infiltrativ oder diffus wachsende Malignome lassen sich mitunter schwer und In-situ-Karzinome oder Karzinome unter 1cm nur in circa 50% der Fälle mittels Ultraschall darstellen (Delorme 2004, Wenkel et al. 2008). Bei der Bestimmung der Tumorausdehnung wird die Größe fast immer unterschätzt (Delorme 2004, Kim et al. 2008). Als

Screeningmethode konnte sich die Sonographie bisher nicht durchsetzen, da sie sehr untersucherabhängig, zeitintensiv und unzureichend standardisiert ist, viel Erfahrung erfordert, feine Mikroverkalkungen unzuverlässig/unzureichend nachweist und eine lückenlose Dokumentation nicht gewährleistet (Bani et al. 2006, Delorme 2004, Demartini et al. 2009, Saleh et al. 2005, Schulz-Wendtland et al. 2007 a, Wenkel et al. 2008, Wiener et al. 2005). Vorteilhaft ist jedoch, dass diese Echtzeituntersuchung risikofrei und schmerzlos in kurzen Zeitabständen durchgeführt werden kann (Funke und Villena 2008).

Einzelne Autoren berichten über die Möglichkeit mittels der Dopplersonographie, über den Nachweis einer vermehrten Vaskularisation auch kleiner, mammographisch nicht erkennbarer Karzinome innerhalb des Drüsengewebes (Delorme 2004, Funke und Villena 2008, Leconte und Fella 2008). Ihre Wertigkeit ist jedoch umstritten (Athanasίου et al. 2009, Fischer T et al. 2006). So lassen sich dopplersonographisch bei ca. 10-30% der Karzinome keine oder nur wenige Gefäße nachweisen (Delorme 2004, Fischer T et al. 2006). Weitere Techniken, wie die kontrastgestützte oder 3D-Sonographie oder die Elastographie sind Gegenstand aktueller Untersuchungen (Athanasίου et al. 2009, Chang et al. 2007, Fischer T et al. 2006, Kotsianos-Hermle et al. 2009 a, Leconte und Fella 2008).

1.4.4 MR-Mammographie

Das dynamische MRT wird seit etwa 20 Jahren in Deutschland eingesetzt und hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen (Funke und Villena 2008, Hellerhoff et al. 2008, Kurz et al. 2006 Renz et al. 2008 b).

Sie stellt damit ein relativ junges diagnostisches Verfahren dar und zeichnet sich durch einen hohen Weichteilkontrast aus (Kaiser 1999).

Das diagnostische Prinzip beruht auf dem Phänomen, dass im Verlauf des Karzinomwachstums ab einer Größe von etwa 2-3mm eine verstärkte Tumorneoangiogenese einsetzt, bei der Blutgefäße mit einer erhöhten Permeabilität für hydrophile, leichte Substanzen erzeugt werden. Aufgrund dessen dringt Kontrastmittel schneller in den Extrazellularraum maligner Tumoren, als bei normalen Körperzellen ein. Es resultiert eine intensive Kontrastmittelanreicherung (Delorme 2004, 117, Funke und Villena 2008, Kaiser 1999, Kuhl 2007, Malich et al. 2005 b, Raatschen et al. 2008, Renz et al. 2008 b). Diese kann bereits bei den nicht invasiven In-situ-Karzinomen einsetzen, ist jedoch häufiger erst bei den invasiven Stadien zu verzeichnen (Delorme 2004, Hauth et al. 2008 b).

Die neu gebildeten Blutgefäße weisen eine Reihe struktureller und funktioneller Besonderheiten auf:

- pathologisches Aufzweigungsmuster (Delorme 2004)
- Kaliberschwankungen (Delorme 2004)
- Elongierte Abschnitte und Gefäßbrünge (Delorme 2004)
- großlumige Sinusoide (Delorme 2004)
- arteriovenöse Shunts (Delorme 2004, Kuhl 2007, Renz et al. 2008 b)
- Basalmembran- und Endotheldefekte die eine höhere Permeabilität bedingen (Delorme 2004, Fischer U 2000, Kuhl 2007)
- Muskularis (und damit Regulationsfähigkeit) fehlt fast immer (Delorme 2004, Kuhl 2007)
- stark beschleunigter Blutfluss (Delorme 2004)
- erhöhte Gefäßdichte im Vergleich zu normalen Mammagewebe (Delorme 2004, Fischer DR et al. 2006, Kaiser 1999).

Daraus resultieren eine abnorme Hämodynamik mit teilweise beschleunigten Fluss, teils Stase sowie eine erhöhte Gefäßpermeabilität und ein erhöhter interstitieller Druck. Eine erhöhte Gefäßpermeabilität kommt besonders bei malignen Tumoren vor, tritt aber auch aufgrund ihrer ausgeprägten Vaskularisation bei benignen Veränderungen wie z.B. bei Fibroadenomen mit Epitheldysplasien oder proliferativen Arealen einer Mastopathie auf (Delorme 2004, Hauth et al. 2008 b, Viehweg 2006).

Aufgrund der oben genannten Besonderheiten gelingt es im MRT durch die Verwendung eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels eine Zunahme der Signalintensität, d.h. eine Kontrastmittelanreicherung, zu erzielen (Delorme 2004, Kuhl 2007).

Üblicherweise kommt dabei Gd-DTPA in einer Konzentration von 0,1 mmol zur Anwendung, welches konzentrationsabhängig durch charakteristische Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen den ungepaarten Elektronen und Protonen zu einer Verkürzung der T1 und T2 Relaxationszeit führt (Delorme 2004, Fischer U 2000, Kuhl 2007, Macura et al. 2006, Marklund et al. 2009, Marklund et al. 2008, Viehweg 2006).

In den letzten Jahren ist es gelungen, die Untersuchungsmethodik des Kontrastmittel-MRT zunehmend zu standardisieren (Funke und Villena 2008, Viehweg 2006).

Abb. 5 (Viehweg 2006, S. 34) technische und methodische Anforderungen an die KM-MRT der Brust

Feldstärke	1 – 1,5 Tesla
Oberflächenpole	Bilateral
Brustföderung	adäquate Brustkompression (Kompressionskum, Sport-BH, Ausprobieren mit Schaumstoffkissen)
Untersuchungszeitpunkt	2., 3., 2. Zykluswoche
Hormonstatus	primäres Absetzen der Hormone oder Wiederholung der Untersuchung 4–6 Wochen nach Absetzen bei ständiger Mehrfachschwangerschaft
OH-Erfahrung	Abstand MRM PE > 6 Monate, Abstand MRM BE/T-Technik > 12 Monate
Technik	2D oder 3D
Angulierung	transversal oder koronar
Sequenz	T1 GE, T2 Sequenz (SE, TSE, R)
Dynamik	1 Messung vor KM-Gabe, post KM > 6 Minuten
KM-paramagnetisch	0,1 mmol/kgKG für 2D-Technik; 0,1 – 0,2 mmol/kgKG für 3D-Technik
KM-injektion	Kühllat, Nachinjektion von mindestens 20 ml physiologischer NaCl-Lösung (manuell oder maschinell (Flow 20, 2–3 ml/s))
Räumliche Auflösung	≤ 4 mm pro Schicht
Zeitliche Auflösung	< 2,5 Minuten/Sequenz
Abwischen	Zeitraum von > 6 Minuten nach KM-Gabe
KV	200–250
Matrix	mindestens 256 × 256
Repetitionszeit	typische Karstellzeiten für 2D/3D-Technik
Extrakt	geeignete Extraktoren für in-phase-Bildgebung
Postprocessing	Subtraktion (Subtrahiert KM (in) minus outin), Zeit-Signalintensitäts-Kurven (hilft bei unsicherem Befund) Größtmögliche ROI (innerhalb der maximalen Anreicherung über Läsion, MP (akkumulativ) empfohlen)
Befundbeurteilung	* morphologische Kriterien * dynamische Kriterien * multimodale Anwertekonzepte * Informationsgehalt der T2-Bilder

Allgemein üblich ist die Untersuchung in Bauchlage im MR-Scanner, dadurch werden Artefakte und Auswirkungen der Atembewegungen minimiert (Orel und Schnall 2001, Viehweg 2006). In der klinischen Routine werden für die Diagnostik Geräte mit einem Hochfeld-System von 1,5 bzw 3 Tesla empfohlen (Bassett et al. 2008, Macura et al. 2006, Viehweg 2006). Von vielen Herstellern werden heute Mammaspulen angeboten, die eine gleichzeitige Untersuchung beider Brüste erlauben und ein günstiges Signal-Rausch-Verhältnis gewährleisten (Bassett et al. 2008, Delorme 2004, Kaiser 1999, Macura et al. 2006, Viehweg 2006). Für die dynamischen kontrastmittelunterstützten Serien werden häufig neben einer T2-gewichteten Sequenz schnelle 2D- oder 3D Gradientenechos in T1-Wichtung eingesetzt, dabei zeichnen sich besonders 3D-Gradientenechosequenzen durch ihre hervorragende Kontrastmittelempfindlichkeit, ausreichende Schnelligkeit und hohe räumliche Auflösung aus (Delorme 2004, Fischer U 1993, Funke und Villena 2008, Macura et al. 2006, Marklund et al. 2008, Viehweg 2006). 2-D Gradientenechos hingegen ermöglichen eine hohe zeitliche Auflösung bei geringerer Artefaktanfälligkeit (Fischer U 2000, Fischer U 1993). Eine andere Möglichkeit besteht in der Verwendung einer T1-gewichteten, 2D-Turbo-Flash-Sequenz, bei der sich die Signalintensität proportional zur Kontrastmittelkonzentration

verhält. Durch ihre hohe Zeitauflösung sind Aussagen auch bei diffuser KM-Anreicherung (z.B. bei Mastopathie) möglich. Weiterhin ermöglicht die Turbo-Flash-Sequenz die Anwendung pharmakokinetischer Modelle zur verlässlichen Charakterisierung der Kontrastmittelanreicherung. Ihr Nachteil liegt in einer schlechteren Ortsauflösung (Delorme 2004). Auch gebräuchlich sind kurze T1 Inversions-Recovery (STIR) oder Inversion Recovery Turbo Spin Echo (IRTSE) Sequenzen um z.B: Fettgewebe zu unterdrücken, sowie seit einiger Zeit diffusionsgewichtete Sequenzen (Marklund et al. 2008).

Die Messungen bestehen aus mehreren identisch aufeinander folgenden Echosequenzen in transversaler oder koronarer Schichtorientierung. Hier wird jeweils die gesamte Brust schichtweise mit einer Schichtdicke von 3mm zunächst nativ und anschließend durch mehrere kontrastverstärkte Aufnahmen in minütlicher Folge abgebildet. Da Fettgewebe ebenso wie anreichernde Befunde ein hohes Signal aufweist, werden Subtraktionsaufnahmen der korrespondierenden Aufnahmen vor und nach Kontrastmittelinjektion im Postprocessing angefertigt (Delorme 2004, Funke und Villena 2008, Kuhl 2007, Orel und Schnell 2001, Viehweg 2006). So gelingt es, das An- und Abfluten des Kontrastmittels in einer Läsion mit einer hohen räumlichen Auflösung darzustellen (Delorme 2004, Kuhl et al. 1996, Viehweg 2006). Auch ist es möglich durch den primären Einsatz von fettunterdrückenden oder wasseranregenden Pulssequenzen das Fettsignal zu eliminieren (Kuhl 2007, Viehweg 2006). Die Anfertigung von Maximum-Intensitäts-Projektionen (MIP) der Subtraktionsaufnahmen ermöglicht eine dreidimensionale Gesamtansicht der Brust in verschiedenen Angulierungen sowie eine rasche räumliche Lagezuordnung von anreichernden Befunden (Viehweg 2006). Um Läsionen hinsichtlich ihrer Dignität möglichst zuverlässig einstufen zu können, basiert die Auswertung der MR-Daten auf der Beurteilung morphologischer Kriterien und der Analyse des Kontrastmittelanreicherungsverhaltens (Blatzer et al. 2009, Ertas et al. 2008, Funke und Villena 2008, Hauth et al. 2008 a, Marklund et al. 2008, Renz et al. 2008 b, Schnell et al. 2006, Viehweg 2006, Williams et al. 2007). Eine pathologische Kontrastmittelanreicherung in der MRM kann als Fokus, Herdbefund oder als nicht herdbefundartige Anreicherung beschrieben werden. Ein Fokus ist in der Regel ein kleiner als 5mm große Anreicherung ohne Korrelat auf den nativen Bildern. Ein anreichernder Herdbefund erscheint als eine dreidimensionale raumfordernde Läsion. Wenn eine pathologische Anreicherung weder einem Fokus, noch einem Herdbefund entspricht, dann wird sie als nicht herdbefundartige Anreicherung beschrieben (Funke und Villena 2008, Kuhl 2007, Macura et al. 2006, Schnell et al. 2006).

Einen Überblick über die Systematik des Breast-Imaging-Lexikon der Kernspinnmammographie bietet die folgende Abbildung.

Abb. 6 (Saleh et al. 2005, S. 287) Systematik des Breast-Imaging-Lexikon der MRT

Veränderungen	Veränderungen
Fokus (focus)	Fleckig-konfluierende Anreicherung(clumped enhancement)
Herdbefunde(masses)	Retikuläre Anreicherung (reticular/dentritic enhancement)
Form (shape)	Symmetrisch/Asymmetrische (symmetric or asymmetric)
Rund (round)	Symmetrisch (symmetric)
Oval (oval)	Asymmetrisch (asymmetric)
Lobuliert (lobulated)	Zusatzbefunde(associated findings)
Irregulär (irregular)	Mamillenretraktion oder –inversion nipple retraction or inversion)
Begrenzung (margin)	Hauteinziehungen(skin retraction)
Glatt (smooth)	Cutisverdickung (skin thickening)
Irregulär (irregular)	Cutisinfiltration (skin invasion)
Spikuliert (spiculated)	Nativ hohe Signalintensität der Milchgänge (pre-contrast high duct signal)
Binnenanreicherung (internal enhancement characteristics)	Ödem (edema)
Homogen (homogenous)	Lymphadenopathie (lymphadenopathy)
Heterogen (heterogenous)	Infiltration des M.pectoralis (pectoralis muscle invasion)
Ringanreicherung (rim enhancement)	Infiltration der Thoraxwand (chest wall invasion)
Nicht anreichernde interne Septierung (dark internal septations)	Einblutung (hematoma /blood)
Anreichernde interne Septierung (enhancing internal septations)	Zysten (cyst)
Zentral (central enhancement)	Artefakte (abnormal signal void)
Nicht herdbefundartige Anreicherung (non-mass-like enhancement)	Kontrastmittelkinetik (kinetic curve assessment)
Verteilung (distribution)	Initialphase (initial slope)
Fokale Region (focal area)	Langsam (slow)
Linear Anreicherung (ductal enhancement)	Mittel (medium)
Duktale Anreicherung (ductal enhancement)	Schnell (rapid)
Segmentale Anreicherung (segmental enhancement)	Postinitialphase (delayed slope)
Regionale Anreicherung (regional enhancement)	Persistent (persistent)
Multiple anreichernde Regionen (multiple region of enhancement)	Plateau (plateau)
Diffuse Anreicherung (diffuse enhancement)	Washout (washout)
Binnenanreicherung (internal enhancement patters)	
Homogene Anreicherung (homogenous enhancement)	
Heterogene Anreicherung (heterogenous enhancement)	
Punktierte Anreicherung (stippled/punctate enhancement)	

Die Beurteilungskategorien des BI-RADS sind identisch zur Röntgenmammographie und Sonographie (Saleh et al. 2005).

Bei suspekten Läsionen mit einem KM-Enhancement wird im Postprocessing durch Definition größtmöglicher meist runder Meßgebiete (ROI), innerhalb der am stärksten anreichernden Areale, die Signalintensität über die Zeit (Kontrastmittelkinetik/Dynamik) gemessen. Diese dient als wichtiges diagnostisches Kriterium zur Differenzierung zwischen

benignen und malignen Läsionen (Delorme 2004, Hauth et al. 2008 a, Huang et al. 2004, Kuhl 2007, Renz et al. 2008 b, Saleh et al. 2005, Viehweg 2006, Williams et al. 2007). Die ROI sollte in der Regel nicht kleiner als 3x3 Pixel sein (Kuhl 2007, Renz et al. 2008 b, Saleh et al. 2005).

Die Signalintensitäts-Zeit-Kurve wird in eine Initialphase (bis 2 min nach KM-Injektion) und in eine Postinitialphase (ab 2 min nach KM-Injektion) unterteilt (Kuhl 2007, Saleh et al. 2005). Um nicht nur ausgewählte Anteile einer Kontrastmittelanreicherung, sondern den gesamten dynamischen Verlauf einer Läsion repräsentativ erfassen zu können, wurden zusätzlich zu den üblichen Subtraktionsaufnahmen Parameterbilder entwickelt (Kuhl et al. 1996, Renz et al. 2008 b). Hier werden diejenigen Bildpunkte, deren initiales Kontrastmittelenhancement einen bestimmten Schwellenwert überschreitet, entsprechend ihres initialen und postinitialen Anreicherungsverhaltens durch bestimmte Farbtöne markiert (Kuhl et al. 1996, Renz et al. 2008 b).

Als bedeutendes MR-Merkmal wird die maximale Signalintensität innerhalb der ersten zwei Minuten angesehen (Ballesio et al. 2009, Kaiser 1999, Marklund et al. 2008, Schnall et al. 2006, Van Goethem et al. 2007). So fanden Williams et al. (2007) ähnlich zu anderen Autoren einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen malignen und benignen Läsionen im Bezug auf eine über 100% ige Kontrastmittelanreicherung (Raatschen et al. 2008, Williams et al. 2007). Da aber nicht nur Karzinome, sondern auch benigne Herdbefunde und normales Drüsenparenchym unter hormoneller Stimulation, eine Signalintensitätszunahme nach Kontrastmittelinjektion aufweisen können, werden neben Ausmaß und zeitlichen Verlauf der Kontrastmittelanreicherung zusätzlich eine Fülle morphologischer Kriterien wie Begrenzung und Randschärfe und Signalverhalten auf T2-gewichteten Sequenzen beurteilt (Ballesio et al. 2009, Bartella et al. 2006, Delorme 2004, Macura et al. 2006, Orel und Schnall 2001, Pfeleiderer et al. 2004). Allgemein sprechen glatt begrenzte, homogen und rundliche Herde für einen gutartigen Prozess (Ballesio et al. 2009, Ertas et al. 2008, Saleh et al. 2005). Typisch für benigne Veränderungen sind ein geringer initialer Signalanstieg mit einem kontinuierlichen Kurvenverlauf (Ballesio et al. 2009, Kuhl 2007, Macura et al. 2006, Renz et al. 2008 b, Vomweg et al. 2005, Williams et al. 2007).

Eine zuverlässige Differenzierung einzelner Mastopathieformen ist nicht möglich, allerdings können Adenosebereiche zu einem deutlichen fokalen Enhancement führen (Kuhl 2007). Karzinome imponieren nativ häufig isointens zum Drüsenparenchym mit irregulärer oder spikulärer Begrenzung, können aber aufgrund der begrenzten räumlichen Auflösung des Kernspins auch glatt begrenzt erscheinen (Ballesio et al. 2009, Bartella et al. 2006, Delorme

2004, Saleh et al. 2005). Im Gegensatz zur Röntgenmammographie und zum Brustultraschall ist die glatte Begrenzung kein starker Prediktor für Gutartigkeit. Bis zu 17% der kernspintomographisch glatt begrenzten Herde entsprechen Karzinomen (Saleh et al. 2005). Weit über 95% der invasiven Karzinome zeigen innerhalb der 1. Minute nach Kontrastmittelinjektion eine rasche Intensitätszunahme, die ihr Maximum in den ersten 2-3 Minuten nach KM-Gabe erreicht. Dieses Phänomen wird als Wash-in-Phase bezeichnet und beruht auf einer erhöhten Gefäßpermeabilität und -dichte maligner Tumorzellen. In den darauf folgenden Minuten bleibt die Signalintensität konstant auf einem hohen Niveau ($\pm 10\%$) („Plateauphase“) oder nimmt um $>10\%$ ab („Washout“), da durch die erhöhte Zellteilung bedingt der Extrazellularraum von Tumorzellen kleiner ist (Ballesio et al. 2009, Delorme 2004, Fischer DR et al. 2004, Huang et al. 2004, Kuhl 2007, Kurz et al. 2006, Macura et al. 2006, Renz et al. 2008 b, Schnall et al. 2006, Vomweg et al. 2005, Wiener et al. 2005). Als weitere Malignitätszeichen gelten ein heterogenes oder Ringenhancement sowie ein Fortschreiten der Kontrastmittelanreicherung von peripher nach zentral (Ballesio et al. 2009, Bartella et al. 2006, Ertas et al. 2008, Kuhl 2007, Macura et al. 2006, Marklund et al. 2008, Schnall et al. 2006, Viehweg 2006). Zu beachten ist allerdings, dass auch infizierte Zysten, Abszesse oder Fettgewebsnekrosen ein Ringenhancement aufweisen können (Fischer U 2000, Saleh et al. 2005, Viehweg 2006).

Fibroadenome unterscheiden sich dagegen von den Karzinomen in der Mehrzahl der Fälle durch ihre glatte Begrenzung. Das Ausmaß und der zeitliche Verlauf der Signalintensität verläuft jedoch variabel, von geringer Signalzunahme bis zu einem intensiven Anreicherungsmuster mit karzinomtypischen zeitlichen Verlauf der Signalintensität (Ballesio et al. 2009, Delorme 2004, Huang et al. 2004, Kim et al. 2008, Kuhl 2007). Ungefähr 5-10% der Malignome zeigen ein atypisches Anreicherungsverhalten. So kann die Anreicherungscharakteristik bei dem lobulär invasiven Karzinom, aufgrund der diffusen Infiltration des Drüsenparenchyms, variabel mit diffusen verzögerten Enhancement ausfallen (Brem et al. 2009, Delorme 2004, Fischer DR et al. 2005, Hauth et al. 2006, Kuhl 2007, Levrini et al. 2006, Lopez und Bassett 2009, Marklund et al. 2008, Viehweg 2006). Infolgedessen ist die Detektion besonders beim gleichzeitigen Vorliegen einer Proliferativen Mastopathie erschwert (Delorme 2004, Hauth et al. 2006). Hier wurden in der Literatur auch schon falsch negative Kasuistiken publiziert (Fischer DR et al. 2005, Ghai et al. 2005, Levrini et al. 2006, Macura et al. 2006, Orel und Schnall 2001). Neben einem schnellen initialen Washin, Plateau- und Washout-Phänomenen, lassen sich additiv morphologische MR-Merkmale bei unsicheren Befunden zur Differentialdiagnose hinzuziehen.

Für einen malignen Befund sprechen:

- spikuläre Ausläufer der Läsion zum Musculus pectoralis (Hook-Zeichen) (Fischer DR et al. 2005, Malich et al. 2005 b)
- eine initial scharf begrenzte Läsion mit zunehmend unscharfer Berandung 7 Minuten nach Kontrastmittelinjektion (Blooming-Zeichen) (Fischer DR et al. 2004)
- unifokales oder perifokales Ödem (Fischer DR et al. 2005, Malich et al. 2005 b)
- Lymphknoten im Querdurchmesser größer als 10 mm (Fischer DR et al. 2005)
- Hypo- und Isointensität von vitalen Tumoranteilen in T2-gewichteten Bildern (Fischer DR et al. 2005, Malich et al. 2005 b)
- prominente sowie zuführende Gefäße und einseitig erhöhte Vaskularisation der Brust (Fischer DR et al. 2006, Fischer DR et al. 2005, Pedocini et al. 2007)
- Cutisverdickung und Mamillenveränderungen (Fischer DR et al. 2005)
- Inhomogenität auch in den nativen T1-gewichteten Aufnahmen (wahrscheinlich durch kleine Nekroseareale bedingt) (Fischer DR et al. 2005, Macura et al. 2006, Renz et al. 2008 a,b).

Dagegen deutet eine hyperintense T2-gewichtete Signalintensität der vitalen Tumoranteile und eine Septierung ohne Enhancement auf Benignität hin (Bartella et al. 2006, Ertas et al. 2008, Fischer DR et al. 2005, Macura et al. 2006, Malich et al. 2005 b, Renz et al. 2008 a). Eine aktuelle Studie von Ballesio et al. (2009) fand zudem signifikante Unterschiede zwischen benignen und malignen Läsionen in dem Vergleich der Signalintensität zwischen Muskel und Läsion in T2-gewichteten Bildern.

Zur differentialdiagnostischen Klärung der Dignität einer Läsion hat sich die Verwendung multimodaler Auswerteprogramme erwiesen (Funke und Villena 2008, Siegmann et al. 2009). Hier bietet das von Fischer et al. entwickelte Scoresystem eine wichtige Hilfestellung zur Einschätzung anreichernder Läsionen (Fischer U et al. 1999, Malich et al. 2005 b, Siegmann et al. 2009). Dem System liegen die in der Tabelle aufgeführten Kriterien zugrunde:

Morphologie		Punkte
Form	rund	0
	oval	0
	polygonal	0
	linear	0
	dentritisch	1
	sternförmig	1
Begrenzung	scharf	0
	unscharf	1
Anreicherungsmuster	homogen	0
	septiert	0
	inhomogen	1
	randständig	2
Dynamik		Punkte
Initialer Signalanstieg	<50%	0
	50-100%	1
	>100%	2
Postinitialer Signalverlauf	kontinuierlich	0
	Plateau	1
	Washout	2

Tab. 7 (Fischer DR et al. 2005, Fischer U 2000, Fischer U et al. 1999) Multifaktorielles Protokoll zur Auswertung der MR-Mammographie

In der Auswertung kann eine Läsion einen maximalen Punktwert von 8 aufweisen. Dabei sprechen Werte unter 3 Punkte eher für eine benigne Läsion, Punktzahlen über 4 eher für maligne Raumforderungen (Fischer U 2000, Siegmann et al. 2009). Dabei korrelierten in einer Studie von Siegmann et al. (2009) die nach dem Göttinger Score zugeordnete BI-RADS®-Kategorien signifikant mit dem Malignomrisiko. Als Zusatzuntersuchung findet das dynamische MRT bei speziellen Indikationsstellungen ihre Anwendung:

- Methode der Wahl nach brusterhaltender Therapie oder Wiederaufbau-Op zur Differenzierung Narbe versus Rezidiv (mind. 6 Monate post OP) (Delorme 2004, Fellner et al. 2008, Hellerhoff et al. 2008, Tourel et al. 2008, Viehweg 2006)

- Klinisch und in der konventionellen Bildgebung nicht eindeutig bzw. schwer beurteilbare Befunde, wie z.B bei dichter Brust, Dichteasymmetrien, unklare Mikroverkalkungen (Kaiser 1999, Tourel et al. 2008, Viehweg 2006)
- präoperatives lokales Staging und Therapieplanung bei histologisch gesicherten Mammakarzinom (Tumorausdehnung, Ausschluss oder Nachweis von Multizentrität, Multifokalität oder Bilateralität) (Fellner et al. 2008, Harvey et al. 2008, Hellerhoff et al. 2008, Lehmann et al. 2007, Pedocini et al. 2007, Renz et al. 2008, Tourel et al. 2008, Viehweg 2006, Williams et al. 2007)
- Monitoring vor, während und nach neoadjuvanter Therapie (Belli et al. 2006, Hellerhoff et al. 2008, Rosen et al. 2003, Tourel et al. 2008, Viehweg 2006)
- Primärtumorsuche bei axillären Karzinometastasen ohne Hinweis auf Primärtumor (CUP-Syndrom) (Fellner et al. 2008, Harvey et al. 2008, Hellerhoff et al. 2008, Tourel et al. 2008, Viehweg 2006, Williams et al. 2007)
- jährliche Vorsorge bei Hochrisikopatientinnen ab dem 25. Lebensjahr (z.B. BRCA1-2) (Fellner et al. 2008, Bassett et al. 2008, Tourel et al. 2008, Viehweg 2006, Williams et al. 2007)
- Abklärung von verdächtigen Befunden nach Prothesenimplantation bzw. Implantatdefekten (Fellner et al. 2008, Viehweg 2006, Williams et al. 2007)
- BI- RADS 0+3 (derzeit umstritten, Modellversuche einzelner Krankenkassen, z.B. Techniker Krankenkasse Deutschland).

Diskutiert wird auch der Einsatz des dynamischen MRT zum Monitoring während einer antiangiogenetischen Therapie (Raatschen et al. 2008, Yeh et al. 2005) und zur Diagnostik des Duktalen Carcinoma in situ. Hier spielt vor allem die Morphologie mit einer duktalem oder segmentalen Verteilung des KM und einer Asymmetrie zur Gegenseite eine Rolle (Ertas et al. 2008, Funke und Villena 2008, Kuhl 2007, Kurz et al. 2006, Macura et al. 2006, Mariano et al. 2005, Schnall et al. 2006, Van Goethem et al. 2007, Viehweg 2006). Nach Möglichkeit sollte die MR-Mammographie in der ersten Zyklushälfte (7-15. Zyklustag) durchgeführt werden, da in der zweiten Hälfte aufgrund größerer parenchymaler Kontrastmittelaufnahme durch die hormonelle Regulation des Drüsengewebes mit einer höheren Rate falsch positiver und negativer Befunde zu rechnen ist (Chen et al. 2008, Delorme 2004, Hellerhoff et al. 2008, Huang et al. 2004, Macura et al. 2006, Müller-Schimpfle et al. 1997, Orel und Schnall 2001, Pfeleiderer et al. 2004, Sharma et al. 2009, Viehweg 2006). Auch eine Hormonersatztherapie in der Menopause sollte, falls die Klinik es

erlaubt, 4-6 Wochen vor der Untersuchung pausiert werden, da unter HRT bei bis zu 50% der Patientinnen unspezifische Anreicherungen auftreten (Hellerhoff et al. 2008, Marklund et al. 2009, Pfeleiderer et al. 2004, Viehweg 2006).

Bei der Detektion von invasiven Karzinomen gilt das dynamische MRT von allen bildgebenden Verfahren als das sensitivste (Fischer DR et al. 2005, Kuhl 2007, Renz et al. 2008 b) und erreicht dabei Werte von 94% -100%, mit einem sehr hohen negativen Vorhersagewert (Ballesio et al. 2009, Bartella et al. 2006, Fischer DR et al. 2005, Funke und Villena 2008, Huang et al. 2004, Kuhl 2007, Warren et al. 2005, Yeh et al. 2005). Eine fehlende Signalanreicherung kommt nahezu einem sicheren Karzinomausschluß gleich (Kaiser 1999, Macura et al. 2006, Viehweg 2006). Das anreichernde Areal korreliert sehr gut mit der histologisch nachgewiesenen TumorgroÙe (Hellerhoff et al. 2008, Van Goethem et al. 2007, Viehweg 2006). Auch im Nachweis kleiner noch nicht tastbarer Karzinome mit einer GröÙe von 3-5mm erzielt sie eine hohe Sensitivität (Ertas et al. 2008, Kaiser 1999). Im Vergleich zur Mammographie und zum Ultraschall erwies sich das dynamische MR in der Detektion von kontralateralem Brustkrebs, der in bis zu 10% bei Frauen mit kürzlich diagnostiziertem Mammakarzinom vorkommt, als überlegen. So ermittelten aktuelle Studien negative Vorhersagewerte von 99-100% (Bartella et al. 2006, Lehmann et al. 2007, Lopez und Bassett 2009, Pedocini et al. 2007). Schwachpunkt bildet hingegen die variable Spezifität zwischen 30-100%, mit der Gefahr zu vieler falsch positiver Befunde, die zu einer Vielzahl weiterer Abklärungen führen (Bartella et al. 2006, Bluemke et al. 2004, Fischer DR et al. 2005, Granader et al. 2008, Huang et al. 2004, Macura et al. 2006, Schnall et al. 2006, Viehweg 2006, Warren et al. 2005, Yeh et al. 2005). Dies scheint begründet im Überlappen kinetischer und morphologischer Anreicherungsmerkmale benigner und maligner Tumore (Demartini et al. 2009, Ertas et al. 2008, Hauth et al. 2008 b, Huang et al. 2004, Lehmann et al. 2006, Renz et al. 2008 a). Die Differentialdiagnose zwischen Tumorrezidiv und Narbengewebe kann in der frühen postoperativen Phase bis 6-18 Monate nach der Operation schwierig sein, da inflammatorische Prozesse und Fettnekrosen einen karzinomtypischen Befund imitieren können (Macura et al. 2006, Niendorf et al. 2007, Renz et al. 2008 a, Taboada et al. 2009).

Im Gegensatz zur Mammographie weist das MR einige Vorteile auf :

- suffiziente Bildgebung ohne Anwendung ionisierender Strahlung und schmerzhafter Kompression (Diekmann S und Diekmann F 2008, Ertas et al. 2008, Hall 2008)
- Nachweis von BI-RADS4 in mehr Details (Malich et al. 2005 b)

- Entdeckung von Metastasen in der Brust mit unklarem Primum (Malich et al. 2005 b)
- Sensitivität ist nicht durch dichtes Drüsengewebe, Narbenbildung oder Implantate beeinflusst (Bluemke et al.2004, Kuhl 2007, Pedocini et al. 2007)
- Beurteilung der Ausdehnung eines invasiven Karzinoms vor brusterhaltener Therapie (Delorme 2004,91, Hellerhoff et al. 2008, Lopez und Bassett 2009)
- Entdeckung von wesentlich mehr und kleineren Karzinomen als mit der Mammographie (Hall 2008, Kaiser 1999, Pedocini et al. 2007)
- sensitiver im Nachweis von Multifokalität und Multizentrität (Kaiser 1999, Kuhl 2007, Lopez und Bassett 2009)
- im Gegensatz zur Mammographie Nachweis eines tumorspezifischen Zeichens, der Tumorangiose (Hall 2008, Kaiser 1999)
- ist in der posttherapeutischen Bestimmung der Tumorgröße nach neoadjuvanter Chemotherapie gegenüber der Mammographie, dem Ultraschall und der körperlichen Untersuchung überlegen (Belli et al. 2006, Kuhl 2007, Wasser et al. 2007, Yeh et al. 2005)
- MR im Vergleich zu Ultraschall oder Röntgenmammographie in der Früherkennung von Frauen mit familiärem bzw. hereditärem Mammakarzinom überlegen (Granader et al. 2008, Kim et al. 2008, Kuhl et al. 2005, Malich et al. 2005 b, Schlossbauer et al. 2008).

Zu den Nachteilen/ Nebenwirkungen gehören :

- Lärmbelastung (65-115dB)
- räumliche Enge des Magnetresonanztomographen (Klaustrophobie)
- hohe finanzielle Kosten (Diekmann S und Diekmann F 2008, Hall 2008, Kuhl und Braun 2008, Lehmann et al. 2006, Schmitt et al. 2001)
Kosten nach Tarif der Deutschen Krankenhausgesellschaft vom 01.01.2005 etwa 455 Euro (Kurz et al. 2006)
- zeitintensive Auswertung und Untersuchung (Hall 2008, Kurz et al. 2006, Lehmann et al. 2006, Schmitt et al. 2001)
- mögliche Lageveränderungen metallischer Fremdkörper (z.B. Metallsplitter) (Fischer U 2000)
- Verfügbarkeit minimal-invasiver Biopsieverfahren unter MR-Steuerung (Bassett et al. 2008, Kuhl 2008).

Die Interpretation der gebräuchlichen Charakteristika sind wenigstens teilweise subjektiv und können von verschiedenen Betrachtern unterschiedlich bewertet werden. Durch die zeitintensive manuelle Platzierung verschiedener ROI's besteht die Gefahr der Markierung von weniger vitalen und damit geringer anreichernden Gewebeanteilen mit einer hohen Interobservervariabilität. Hier gelingt es, wie bei der Analyse der Röntgenmammographie durch computerassistierten Programme die Reliabilität zu erhöhen (Blatzer et al. 2009, Fischer DR et al. 2005, Hauth et al. 2008 a, Hauth et al. 2006, Malich et al. 2005 b Marklund et al. 2008, Renz et al. 2008 b, Schnall et al. 2006, Van Goethem et al. 2007).

Erstmalig wurde die computerassistierte Analyse 1967 für den Einsatz bei der mammographischen Diagnostik von Brustkrebs diskutiert und in den letzten Jahrzehnten immer weiterentwickelt, sodass sie inzwischen auch in anderen radiologischen Gebieten ihren Einsatz findet, z.B. beim MS-Lungen-CT oder der virtuellen Kolografie (Renz et al. 2008 b). Sie unterstützt den Radiologen bei Analyse und Auswertung der MR-Mammographien, indem sie die Wahrnehmungsfehlrate minimiert, verfügt jedoch bislang nicht über das Potential die berufliche Erfahrung des Radiologen zu ersetzen (Malich et al. 2006 a,b; Renz et al. 2008 b). Bereits circa 50% aller Mamma-MRT in den USA steht ein CAD-System zur Verfügung (Bassett et al. 2008).

Die Aufmerksamkeit des befundenen Radiologen wird bei der computerunterstützten Bildanalyse auf Gebiete gelenkt, die möglicherweise übersehen worden wären. Grauwertbilder werden entsprechend ihrer Kontrastmitteldynamik farbkodiert überlagert. Dadurch gelingt es dem Radiologen die Malignomwahrscheinlichkeit von Strukturen abzuschätzen. Durch bestimmte Farbtöne- und intensitäten werden in der Regel die Höhe der initialen Kontrastmittelanreicherung sowie der postinitialen Änderung der Kinetik wiedergegeben. Dabei heben sich maligne Tumore gut vom normalen Parenchym und, aufgrund der verschiedenen Kinetik, von mastopathischem Gewebe ab. Durch die Anwendung der computerunterstützten Analyse gelingt es alle Pixeldaten der gesamten Läsion zu erfassen und für jedes Pixel eine separate Zeit-Intensitätskurve zu berechnen, während die manuelle Bewertung nur teilweise die kinetische Information wiedergibt (Blatzer et al. 2009, Delorme 2004, Hauth et al. 2008 a,b; Kim et al. 2008, Lehmann et al. 2006, Renz et al. 2008 b, Wiener et al. 2005, Williams et al. 2007). Dabei wird nicht nur die Kontrastmitteldynamik einer ausgewählten Läsion in einer Parameterkarte präsentiert, sondern zudem eine automatische Übersicht über die prozentuale Verteilung der verschiedenen Signalintensitätskurven der Läsion in einer sogenannten Reportkarte geliefert (Hauth et al. 2008 b, Hauth et al. 2006, Renz et al. 2008 b). Durch die farbkodierte Analyse

der Kontrastkinetik aller Areale einer Läsion entfällt die subjektive Auswahl durch den Radiologen. Die Analyse der ausgewählten ROI's unterliegt damit nicht mehr einer Schwankungsbreite zwischen den Untersuchern und wird objektiviert (Hauth et al. 2008 a, Hauth et al. 2006, Kuhl et al. 1996). Zudem gelingt es durch die Anwendung von CAD-Systemem, zusätzliche Informationen zu generieren, wie den suspektesten Kurvenverlauf der Anreicherung in einem sich anreichernden Volumen („volume of interest“, VOI) und die automatische Korrektur von Bewegungsartefakten (Ertas et al. 2008, Hauth et al. 2008 b, Renz et al. 2008 b). Es bietet dem Radiologen eine zusätzliche Zweitmeinung und verbessert die Unterscheidung von benignen und malignen Läsionen, im Vergleich zum Erstbefund des Radiologen (Williams et al. 2007). Zeitaufwendige und benutzerabhängige Post-Processing-Funktionen, wie Bildsubtraktionen, Kinetikanalysen, Tumorgröße u. a. werden unter Nutzung der CAD-Analyse automatisch erstellt (Hauth et al. 2008 a, Lehmann et al. 2006, Williams et al. 2007).

Das Ergebnis ist abhängig von der Erfahrung des Radiologen in der Auswertung und der Auswahl des CAD-Systems, des Kontrastmittels, seiner Post-Processing Algorithmen und der Methodik der MR-Bildgebung (Blatzer et al.2009, Fischer DR et al. 2005, Kuhl 2007, Lehmann et al. 2006, Malich et al. 2006 a). So fanden Renz et al. (2008) zwar einen höheren Prozentsatz richtig als suspekt eingestuften Läsionen bei Radiologen, die in ihrer Befundung durch 2 verschiedene CAD-Systeme unterstützt wurden. Statistisch signifikant stieg dabei jedoch im Vergleich zum erfahrenen Kollegen nur die Sensitivität des jungen Radiologen auf Kosten dessen Spezifität (Renz et al. 2008 b). Durch die Anwendung verschiedener CAD-Systeme gelang es früheren Untersuchungen eine Sensitivität von 93-100% für maligne Läsionen hinsichtlich des initialen Kontrastmittelenhancement zu erzielen. Die meisten falsch negativen Befunde wurden dabei durch DCIS verursacht (Lehmann et al. 2006, Wiener et al. 2005, Williams et al. 2007). Im Vergleich zur Erstbeurteilung des Radiologen gelang es mit Hilfe der computergestützten Analyse unter der Beurteilung der initialen Kontrastmittelenhancement ab 100% die Rate falsch positiver Befunde um 23-50% zu reduzieren (Lehmann et al. 2006, Williams et al. 2007). Die Wertigkeit der anschließenden Beurteilung der postinitialen Kontrastmittelkinetik zur Differenzierung von malignen und benignen Läsionen wird in den bislang vorliegenden Studien heterogen wiedergegeben (Blatzer et al.2009, Bluemke et al.2004, Lehmann et al. 2006, Williams et al. 2007). Ergänzend zur Verlaufskontrolle bei neoadjuvanter Chemotherapie können sie hilfreich bei der Erfassung veränderter Anreicherungsprofile sein (reduzierter Spitzenfluss), bergen aber die Gefahr falsch negativer Ergebnisse für Resttumore und geben die Tumorgröße des

verbliebenen Karzinoms häufig ungenauer wieder als die Vergleichsmessung des Radiologen (Belli et al. 2006, Demartini et al. 2005, Rosen et al. 2003, Wasser et al. 2007). Trotzdem lässt der Gebrauch von CAD-Systemen einige positive Aspekte erwarten, wie eine bessere Zuverlässigkeit, einen vereinfachten effektiveren Arbeitsfluss, eine höhere Genauigkeit und eine potentiell niedrigere Rate an Biopsien (Hauth et al. 2008 b, Hauth et al. 2006, Lehmann et al. 2006, Wiener et al. 2005). Die Rolle von CAD-Techniken, als primär diagnostische Methode oder im Rahmen von Zweitbefundung, sind aktuell umstritten und wird kontrovers diskutiert (Hauth et al. 2008 b, Kim et al. 2008, Renz et al. 2008 b).

2 Fragestellung

Die Anwendung von CAD-Systemen in der MR-Mammographie verspricht, ähnlich wie in der konventionellen Mammographie, die diagnostische Aussagekraft zu verbessern.

Durch den Vergleich zweier verschiedener CAD-Systeme, deren pharmakokinetische Analysen auf zwei verschiedenen Modellen beruhen, soll ein Beitrag zur Klärung des potentiellen Nutzens dieser Systeme geleistet werden.

Hierfür wurden folgende Aspekte untersucht:

1. Wie hoch liegt die Sensitivität und Spezifität beider CAD-Systeme entsprechend dem Fischer-Score und Enhancement-Typ?
2. Wie hoch ist die Genauigkeit beider CAD-Systeme in der Differenzierung benigner von malignen Läsionen?
3. Gibt es Unterschiede in der quantitativen Kurventypverteilung?
4. Ergeben sich aus den ermittelten Resultaten Konsequenzen in der klinischen Praxis?

Ziel der Arbeit ist ein Vergleich der beiden CAD-Systeme in Bezug auf Spezifität und Sensitivität. Dabei wurde untersucht mit welcher Genauigkeit Tumoren überhaupt erkannt und mit welcher Genauigkeit maligne von benignen Veränderungen differenziert werden können. Um diese Vergleiche anstellen zu können, wurde analysiert, wie viele histologisch gesicherte maligne Tumore ein Kontrastmittelenhancement aufwiesen, wie viele davon ein carcinomtypisches Enhancement zeigten, und wie viele keine malignomtypische (als falsch benigne klassifizierte) Kontrastmittelaufnahme aufwiesen. Gleiches wurde bei den benignen Veränderungen untersucht.

3 Material und Methoden

3.1 Studienanlage und Patientenauswahl

Es handelt sich um eine prospektiv angelegte Studie. Die Studiengruppe umfasst insgesamt 117 Patienten, die sich im Zeitraum von September 2005 bis zum Juni 2007 in der Radiologischen Abteilung des Südharz-Krankenhauses in Nordhausen einer MR-Mammographie der Brust unterzogen. Bei allen Patienten erfolgte eine histologische Untersuchung des fraglichen Befundes. Indikationen zum MRT ergaben sich nach dem Erhalt eines suspekten Befundes aus Röntgenmammographie oder Brustultraschall. Weiterhin erfolgte ein MR-Mammographie unter der Fragestellung nach Multifokalität oder Multizentrität, sowie bei Verdacht eines Tumorrezidives.

Es galten folgende Ausschlusskriterien:

-Vorliegen einer allgemeinen Kontraindikation für das dynamische MRT:

- Kontrastmittelallergie gegen gadoliniumhaltiges KM
- Klaustrophobie
- Adipositas per magna
- Vorhandensein eines metallischen Fremdkörpers, wie z.B. Herzschrittmacher
- Schwangerschaft und Stillzeit

- fehlende Einverständniserklärung

- fehlende histologische Sicherung

- zum Zeitpunkt der Untersuchung eingeleitete Chemotherapie

- unzureichende/inkomplette Untersuchung

- inkompatible MRT-Datensätze und damit fehlende Analysierbarkeit durch eines der CAD-Systeme

- unzureichende Speicherung der MRT Datensätze

- schwere Bewegungsartefakte

- schwere Suszeptibilitätsartefakte.

3.2 Methoden

3.2.1 MR-Messtechnik

Vor jeder Untersuchung erfolgte eine Unterweisung der Patientinnen, in der sie aufgefordert wurden, eine ruhige Position in Bauchlage einzunehmen, um eine optimale Bildqualität zu erzielen. Zur Kontrastmittelapplikation bekam jede eine Flexüle intravenös am Handrücken oder in der Ellenbeuge appliziert. Beide Mammae wurden ohne Kompression in einer Doppelbrustspule gelagert. Die Untersuchung erfolgte in einem 1,5 Tesla Magnetresonanz Tomographen Philips Intera Achiva (Hamburg). Es wurden bei allen Messungen Aufnahmen in transversaler Orientierung angefertigt. Die Schichtdicke wurde mit 3 mm gewählt. Der Untersuchungszeitraum lag pro Messung durchschnittlich bei insgesamt circa 35 Minuten. Die Messung begann mit der Anfertigung einer T1-gewichteten 3D/FFE (Fast Field Echo) Sequenz in sagittaler Schnittführung zur Untersuchungsplanung und Lageüberprüfung der MR-Mamma-Doppelspule. Dabei betrug die Repetitionszeit (TR) 7,1ms, die Echozeit (TE) 3,5ms, der Flipwinkel 50° und das field over view (FOV) 450mm. Die Bildmatrix umfasste 256x128 Pixel. Anschließend folgten 2 weitere T1-gewichtete 2D/FFE Sequenzen in sagittaler Orientierung, die erste der linken und die zweite der rechten Mamma zur Untersuchungsplanung. Dabei wurden die gleichen Parameter der ersten Messung angewandt. Die in diesen beiden Sequenzen ermittelten Messparameter wurden während der folgenden Messungen beibehalten. Danach erfolgte ein für das Ergebnis unabhängiger Referenzscan des Rechners. Die eigentliche Messung begann mit der Anfertigung einer T2-gewichteten TSE (turbo Spin Echo) Sequenz in transversaler Ebene. Hierbei wurden folgende Parameter angewandt: TR= 7845ms, TE= 110ms, Flipwinkel= 90° , FOV=440 mm, Bildmatrix 544x514 Pixel. Danach erfolgte eine T2-gewichtete TSE Sequenz mit Fettunterdrückung mit folgenden Größen: TR= 8760 ms, TE= 110 ms, Flipwinkel 90° , FOV=440 mm und Bildmatrix von 544x514 Pixel. Die native T1-gewichtete Sequenz wurde in transversaler Wichtung in 3 mm Schichtdicke in 3D FEE Technik durchgeführt. Anschließend wurde 0,1 mmol/kg/KG Gadolinium-DTPA (Magnevist, Schering Berlin) durch eine Kanüle in einer Flußrate von 3ml/s injiziert. Nach KM-Injektion wurde physiologische Kochsalzlösung injiziert (20 ml NaCl bei Zugang über eine Kubitalvene, 30 ml NaCl bei Zugang über eine Vene des Handrückens). Unmittelbar nach 20 Sekunden starteten die Postkontrastaufnahmen, mit minütlichem Abstand. Es erfolgte eine dynamische T1-gewichtete 3D/FFE-Sequenz in transversaler Orientierung mit folgenden Parametern: TR= 9,3ms, TE= 5ms, Flipwinkel= 25° , FOV=440mm und einer Bildmatrix von 256x227 Pixel. Es erfolgten insgesamt 7 Dynamiken

in einem Zeitraum von 7 Minuten, sodass die Dynamiken in Minutenabstand generiert wurden. In der folgenden Tabelle ist das Untersuchungsprotokoll tabellarisch zusammengefasst:

	1.	2.	3.	4.*	5.	6.	7.	8-15
Wichtung	T1-W	T1-W	T1-W		T2-W	T2-W	T1-W	T1-W
Sequenz	FFE	FFE	FFE		TSE	TSE	FFE	FFE
Repetitionszeit TR(ms)	7,1	7,1	7,1		7845	8760	9,3	9,3
Echozeit TE(ms)	3,5	3,5	3,5		110	110	5	5
Flipwinkel(°)	50	50	50		90	90	25	25
Schichtdicke (mm)	10	10	10		3	3	3	3
Schichtdickenabstand (mm)	8	8	8		0	0	0	0
Field of View (mm)	450	450	450		440	440	440	440
Anzahl der Schichten	20	20	20		52	52	52	52
Bildmatrix (Pixel)	256x128	256x128	256x128		544x514	544x514	256x227	256x227

Tab. 8 Untersuchungsprotokoll einer MR- Messung * Referenzscan zusätzlich mit Feldunterdrückung

Die MR- Untersuchungen wurden direkt vom Scanner an die CAD-Systemen- Konsole versandt, die diese automatisch analysierten.

3.2.2 CADstream™(Confirma)/CAD-System 1 mit der Three-Time-Point-Analyse

Bei dieser Methode erfolgt die Farbkodierung durch prozentuale Berechnung der Signalintensitäts-Veränderung während der Kontrastmittelaufnahme und dem nachfolgenden Kontrastmittelverhalten (Wash-In/Wash-Out) der dynamischen Serien. Die Berechnung bezieht dabei Daten von 3 verschiedenen Zeitpunkten mit ein. Die Änderung der Signalintensität zwischen diesen 3 Zeitpunkten wird pixelbasiert durch verschiedene Farben kodiert. Andere Daten wie gewebephysiologische Parameter und Permeabilität werden hierbei nicht berücksichtigt. In der vorliegenden Studie erfolgte eine Voreinstellung, die sich an den BI-RADS®-Kriterien des ACR orientieren. Diese schreiben ein initiales Mindestuptake von 50% vor. Insgesamt lassen sich 6 verschiedene Kurventypen unterscheiden:

- initialer Kontrastmittelanstieg von 50-100% mit nachfolgenden kontinuierlichen KM-uptake
- initialer 50-100% Kontrastmittelanstieg mit anschließender Plateauphase
- initiale 50-100%ige Kontrastmittelaufnahme mit nachfolgendem Washout-Phänomen
- initial über 100%iger Kontrastmittelanstieg mit anschließendem weiteren kontinuierlichen KM-uptake
- initial über 100%ige Kontrastmittelaufnahme mit nachfolgender Plateau-Phase
- über 100%iger Kontrastmittelanstieg mit anschließendem Washout-Phänomen

Entsprechend des Dynamikverhaltens lassen sich in den markierten Arealen der Brust 6 verschiedene Farbkodierungen unterscheiden:

Rot Kurventyp 1	> 100% Wash in + Wash out (10% Signalverlust) nach Fischer: 4 Punkte
Orange Kurventyp 2	50- 100% wash in + wash out nach Fischer: 3 Punkte
Gelb Kuventyp 3	>100% wash in + Plateau (+/- 10% nach 7 Minuten) nach Fischer: 3 Punkte
Grün Kurventyp 4	50-100% wash in + Plateau nach Fischer: 2 Punkte
Blau Kurventyp 5	> 100% wash in + weiterer uptake (nach 7 Minuten > 10% zusätzlicher Zuwachs) nach Fischer: 2 Punkte
Lila Kurventyp 6	50-100% wash in + weiterer uptake nach Fischer: 1 Punkt

Tab. 9 Bedeutung der Farbkodierung CAD 1

Darüber hinaus ist im CADstream™-System eine 3D Darstellung des suspekten Herdes verfügbar. In den weiteren Arbeitsschritten werden die Eigenschaften der Läsion objektiviert. Das Kontrastmittelaufnahme und- abflutungsverhalten, das Volumen (cm³), die Länge (cm) und die Breite (cm) des KM- aufnehmenden Areals werden analysiert. Auch errechnet das

System das maximale KM-Enhancement in Prozent (%) und mittels der verschiedenen Farbkodierungen die prozentualen Anteile der jeweiligen Kurventypen.

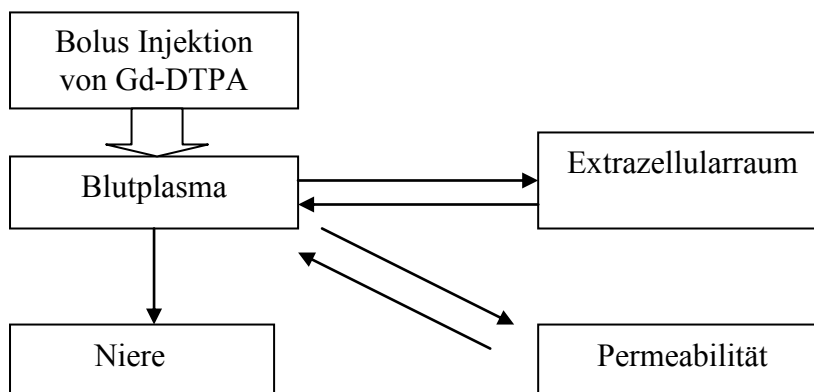
3.2.3 Cadsciences™/ CAD-System 2

3.2.3.1 Die Full-Time-Point (fTP)-Analyse und das Tofts Modell

Im Gegensatz zur 3TP-Analyse erfolgt hier die Berechnung der Farbkodierung durch die Untersuchung aller dynamischen Zeitpunkte unter der Anwendung eines modifizierten 4-Kompartiment-Modells. Dabei werden auch die physiologischen Gewebsparameter Permeabilität und Extrazellularräum berechnet. Bei der Analyse wird die Kontrastmitteldynamik das Diffusionsverhalten des KM's vom Blut zum Tumor und zurück und dessen Ausscheidung über die Niere simuliert.

Diese Abläufe veranschaulicht das so genannte Tofts Modell:

Abb. 7 Tofts Modell



Mit Hilfe des Tofts Modells lassen sich in Kenntnis aller Zeitpunkte der dynamischen Kurve die zwei fehlenden physiologischen Parameter Permeabilität und Extrazellularräum berechnen, welche wichtige Gewebeeigenschaften darstellen. So weisen maligne Läsionen aufgrund der Neoangiogenese eine größere Permeabilität und infolge der sehr raschen Zellteilung, einen kleineren Extrazellularräum auf, als gutartige Tumore.

Die eigentliche Farbkodierung erfolgt in der "Calibration Map", einem Koordinationssystem dessen Achsen die aus dem Tofts Modell errechneten Parameter Gefäßpermeabilität und das Extrazellularräum bilden. Auf deren Grundlage kann für jeden markierten Pixel (ROI) Farbton und Farbintensität zugeordnet werden. Dies ermöglicht die Quantifizierung von

biologischen Faktoren, sodass Veränderungen in der Permeabilität beispielsweise zur Therapiekontrolle in der Strahlen- oder Chemotherapie herangezogen werden können. Bei erfolgreichem Einsatz einer Chemotherapie vermindert sich die Permeabilität bereits innerhalb von 2 Wochen, weitaus früher als eine Größenveränderung mit konventionellen radiologischen Methoden zu erfassen ist.

Abb. 8 Bsp. eines gewebephysiologischen Histogramms und fTP-Farbkodierung

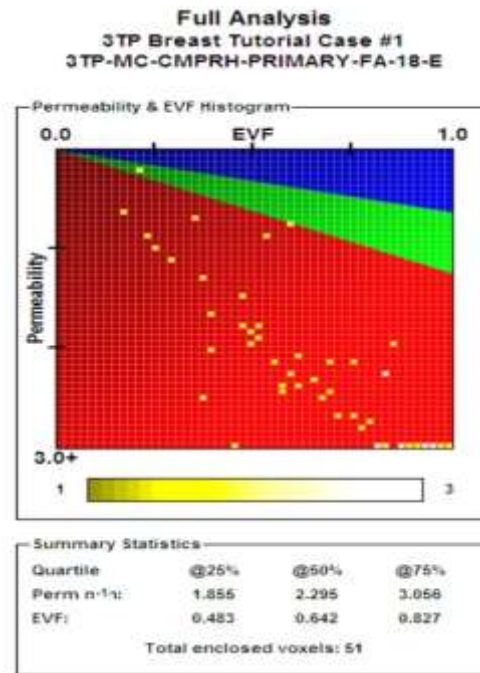
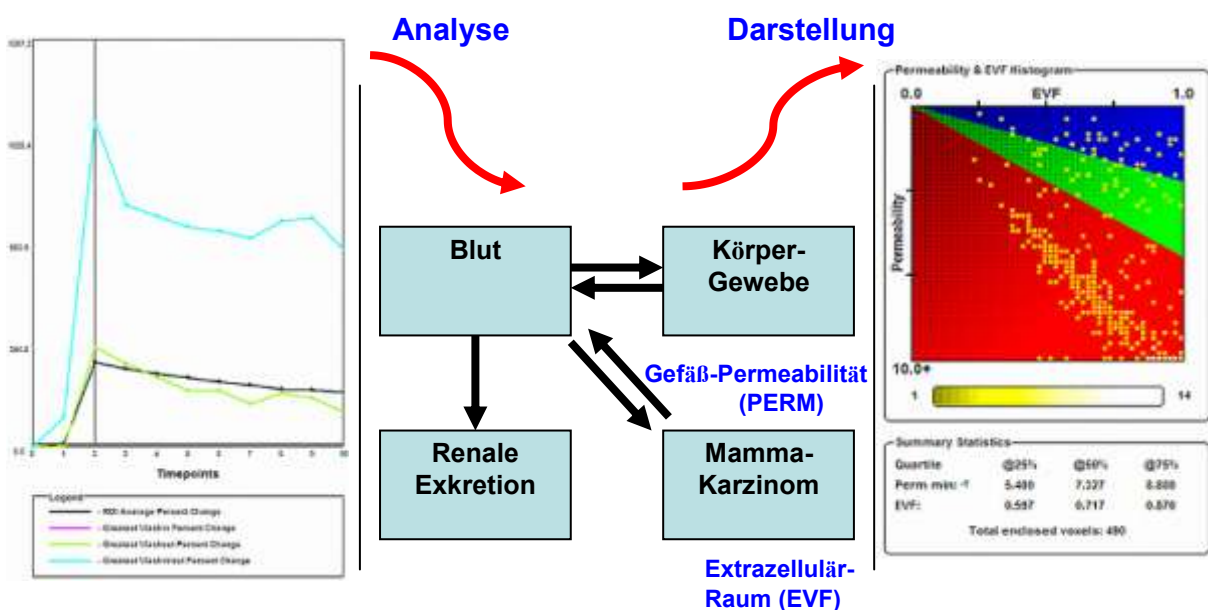


Abb.9 Auswertung der MRT-Daten



Anhand von Ergebnissen aus Untersuchungen histologisch gesicherter benigner und maligner Brustbefunde konnten Gebiete in der Kalibrierungslandkarte definiert und bestimmten Farbkodierungen zugeordnet werden. Hieraus ergaben sich für bösartige Bildelemente ein roter Farbton, für gutartige ein blauer Farbton und für Bildelemente mit Überschneidungen ein grüner Farbton. Entsprechend den bereits oben beschriebenen 6 verschiedenen Kurventypen mit ihrem Dynamikverhalten wurden die folgenden 9 Farbkodierungen benutzt:

Hellrot Kurventyp 1	Wash in > 100% + washout > 10% Nach Fischer: 4 Punkte
Rot Kurventyp 2	Wash in = 50-100% + washout >10% Nach Fischer: 3 Punkte
Hellgrün Kurventyp 3	Wash in > 100% + Plateau Nach Fischer: 3 Punkte
Dunkelrot Kurventyp 4	Initiales Enhancement < 50% + wash out Nach Fischer: 2 Punkte
Grün Kurventyp 5	Wash in 50-100% + Plateau Nach Fischer: 2 Punkte
Hellblau Kurventyp 6	Rapid wash in + weiterer uptake Nach Fischer: 2 Punkte
Dunkelgrün Kurventyp 7	Wash in <50% + Plateau Nach Fischer: 1 Punkt
Blau Kurventyp 8	Wash in 50-100% + weiterer Uptake Nach Fischer: 1 Punkt
Dunkelblau Kurventyp 9	Wash in <50% + weiterer Uptake Nach Fischer: 0 Punkte

Tab. 10 Bedeutung der Farbcodierung CAD 2

Aufgrund des angewandtem mathematischen Modells, ist das Ergebnis unabhängig vom Zeitpunkt des Abbildungsprotokolls/verwendeten Scan-Protokolls, da das Kontrastmittel seine gewebsabhängige Diffusionsgeschwindigkeit nicht ändert.

Durch den Einbezug aller Punkte des dynamischen Scans, wird mehr oder weniger die Kurvenform, nicht eine Signalintensität errechnet, was auch eine Korrektur von z.B. Bewegungsartefakten oder bei ungleichmäßiger Fettsättigung erlaubt. Durch die höhere

zeitliche Auflösung der Kontrastmittel-Kinetik können die Enhancement-Kurven verfolgt und Gewebedifferenzierungen vorgenommen werden.

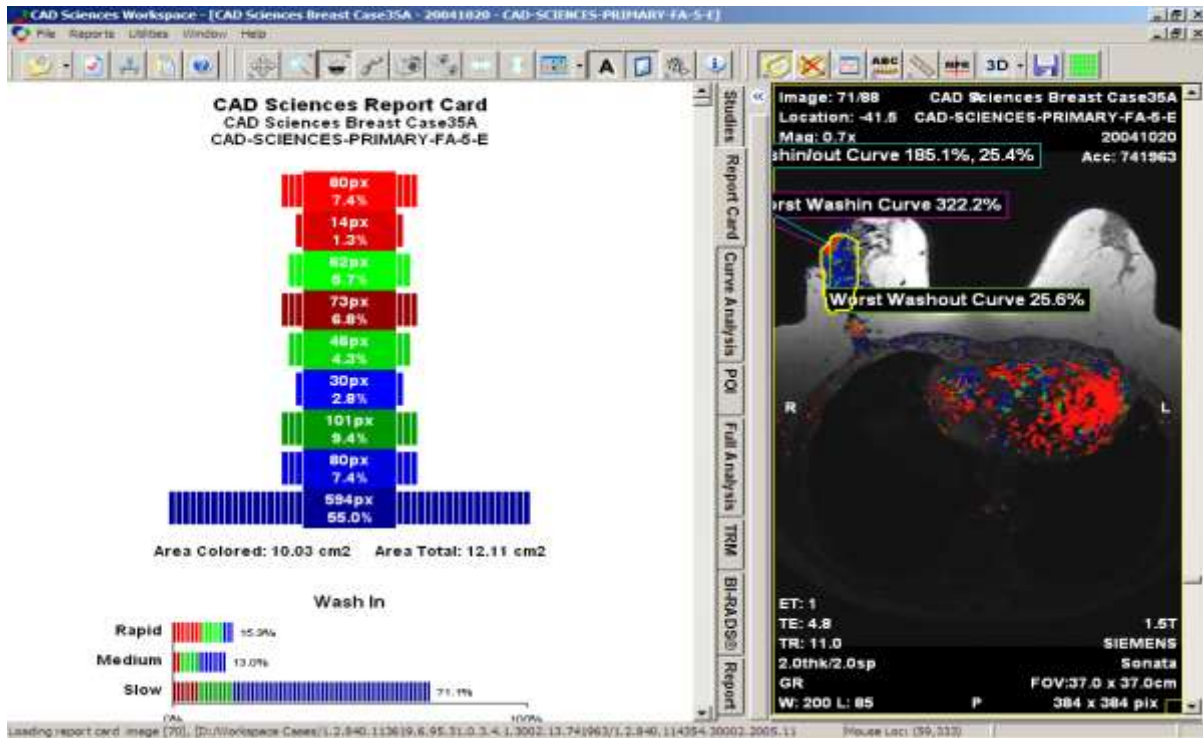
3.2.3.2 Optionen des CAD-Systems 2

Nach der Akquisition der MRT-Bilder werden die Daten auf dem Server2™ nachbearbeitet. Dabei erfolgt die Verarbeitung durch einen Multi-Processor-Server im Hintergrund. Sie werden automatisch, ohne manuelle Intervention, entsprechend der Full-Time-Point Methode analysiert und bewegungskorrigiert. Alle Serien, einschließlich aller Bilder und Reports, werden im DICOM 3.0 Format erstellt und automatisch im PACS gespeichert. Von dort können sie über das Netzwerk an Kollegen oder Überweiser gesandt werden.

Die weitere Analyse erfolgt anschließend im Workspace™, einem multifunktionellen DICOM Image Viewer zur Auswertung und Betrachtung der parametrischen Bilder und Original MRT-Aufnahmen. Dieser bietet dem befundenden Radiologen u.a. folgende Softwareelemente:

- Report Card™
- ROI Analyse
- Full Time Point Analyse™ (Histogramm PERM/EVF)
- Permeabilität/Extrazellularraum-Messung
- MRI BI-RADS
- Zusammenfassung für den Überweiser (inklusive Bilder)
- 3D Volumenbestimmung
- Maximum Intensity Projections (MIP).

Abb. 10 Beispiel einer Report Card



In der Report Card™ werden die verschiedenen Enhancementstypen zusammengefasst, wodurch eine bessere Tumorklassifikation vorgenommen werden kann.

Eine Analyse von suspekten Bereichen mit einer befunderdefinierten ROI ist durch 2 Methoden möglich, einmal wie oben beschrieben durch die Ermittlung von EVF und PERM mit dem fTP™ Histogramm und zum anderen durch die Bestimmung der „Schlimmsten Enhancement-Kurve“ (wash-in/wash-out).

Für die Befundung der Mamma-MRT-Bilder steht dem Radiologen ein kompletter Atlas mit BI-RADS® Kriterien zur Verfügung. Auch erleichtert eine große Auswahl an gewünschten Zusatzserien (Subtraktion, MIP, Permeabilität) dem Untersucher die Diagnosefindung.

Die Volumenberechnung unterstützt Folge- und Kontrolluntersuchungen.

Für die Beurteilung der Untersuchungen verfügt das Workspace™ weiterhin über abgestimmte Diagnose- und Befundprotokolle. Zahlreiche benutzerdefinierte Hanging-Protokolle erleichtern die Selektion von Bildserien.

Der Studienmanager organisiert den Import und Transfer von Patientenstudien, dabei besteht die Möglichkeit zu Anonymisierung und Export von Bilddaten als Datei oder CD.

Abb. 12 Subtraktionsaufnahme der gleichen Patientin

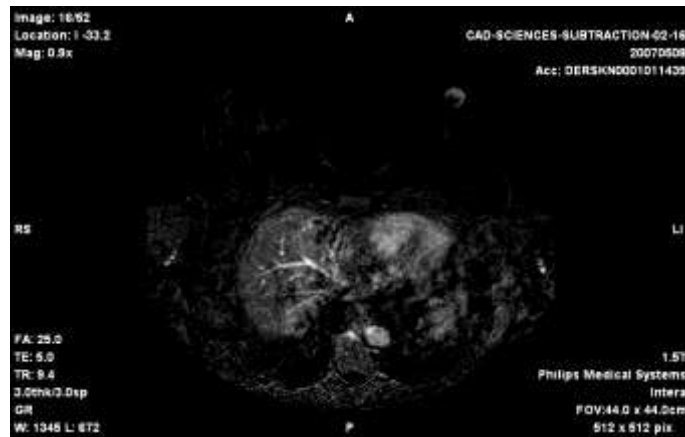


Abb. 13 MIP-Darstellung desselben Herdes mit CAD-System 1 in sagittaler und axialer Rekonstruktion

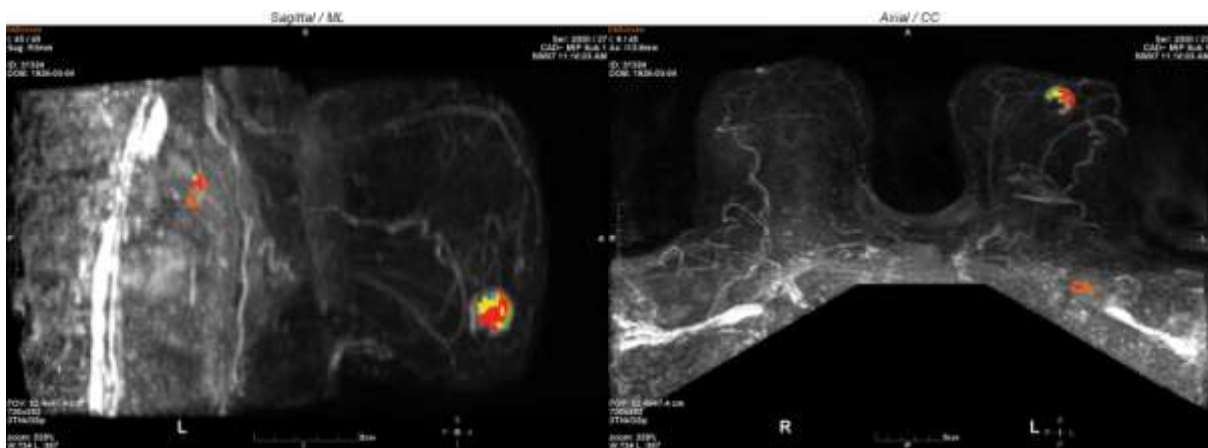
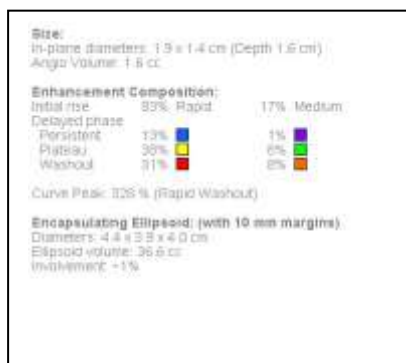


Abb. 14 entsprechende Angiomap der Läsion im CAD-System 1



3.2.5 Histologische Sicherung

Die Gewinnung von Gewebeproben zur histologischen Aufarbeitung und Diagnosesicherung erfolgte entweder im Rahmen einer Brustoperation oder durch stereotaktisch vakuumassoziierte, bzw. sonographisch durchgeführte Stanzbiopsie.

Diese wurden dann der pathologischen Abteilung des Südharzkrankenhauses in Nordhausen zugeführt und untersucht.

3.2.6 Statistik

Entsprechend den Empfehlungen der Statistik der Georg-August-Universität-Göttingen wurde pro Patient nur 1 Herd analysiert. Ausgewählt wurde die größte, am suspektesten imponierende Läsion. Die statistische Analyse wurde mit der freien Software R (Version 2.8, www.r-project.org) durchgeführt. Der Test zum Vergleich der AUC wurde mit Hilfe der Statistiksoftware SAS durchgeführt.

Es wurden die folgenden statistischen Methoden angewandt:

- ROC-Analyse
- McNemar-Test
- Adjustierung nach Bonferroni
- Wilcoxon-Test.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

Bei insgesamt 117 Patienten gelang eine vollständige Akquisition der MR-Bilddatensätze inklusive CAD-Analysen durch CAD-System 1 und CAD-System 2 und histologische Sicherung. Dabei wurden 61 maligne und 56 benigne histologische Befunde erhoben. In der Gruppe der bösartigen Neoplasien fanden sich die im Folgenden aufgeführten Histologien:

- 45 invasiv duktale Karzinome darunter:
 - 2 Karzinome mit tubulären Anteilen
 - 2 Karzinome mit Lymphangiosis carcinomatosa
 - 2 multizentrisch wachsende Karzinome
 - 1 Karzinom mit überwiegender tubulärer Differenzierung
- 6 invasiv lobuläre Karzinome, darunter:
 - 1 Karzinom vom pleomorphen Typ
- 3 invasive Karzinome ohne weitere Spezifizierung
- 2 intraduktale Karzinome, darunter:
 - 1 Carcinoma in situ
- 2 muzinöse Karzinome
- 2 Rezidive eines Mammakarzinoms
- 1 Kollisionstumor aus invasiv duktal und invasiv lobulärem Karzinom.

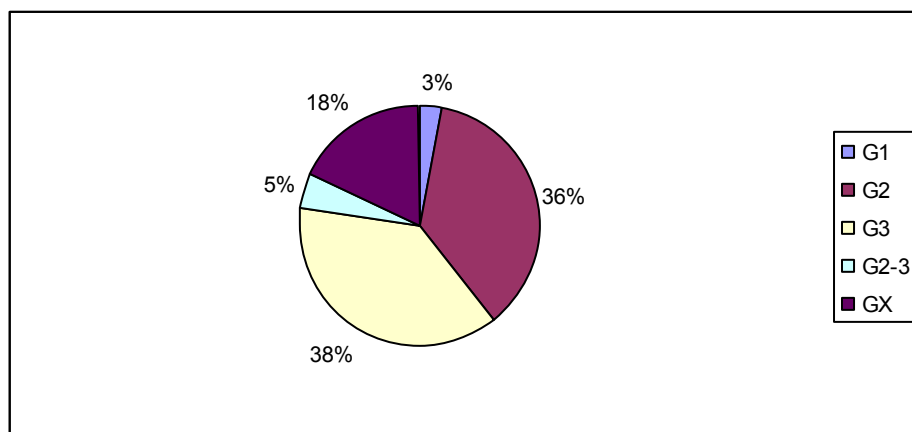
In der Gruppe der benignen Tumore fanden sich die aufgeführten Histologien:

- 22 fibrös-zystische Mastopathien, darunter:
 - 1 Fall mit tubulärer und sklerosierender Adenose
 - 1 Fall mit Papillomatose und apokriner Metaplasie
 - 1 Fall mit sklerosierender Adenose
 - 1 Fall mit streckenweise apokriner Metaplasie
 - 1 Fall mit duktaler Hyperplasie und duktaler Papillomatose
 - 1 Fall mit sklerosierender Adenose und intraduktaler Hyperplasie
 - 1 Fall mit herdförmiger einfacher duktaler Hyperplasie
 - 1 Fall mit sklerosierender Adenose und intraduktaler Papillomatose

- eine komplexe proliferative Läsion aus fibrös zystischer Mastopathie sklerosierender Adenose und intraduktaler Hyperplasie.
- 11 Fibroadenome, darunter:
 - 4 Fälle mit fibrös-zystischer Mastopathie
 - 1 Fall mit fibrozystischer Mastopathie und intraduktaler Papillomatose
 - 1 intrakanalikuläres Fibroadenom mit fibrozystischer Mastopathie und einfacher duktaler Hyperplasie
 - 3 Fälle mit Fibrosis Mammarum
 - 4 entzündliche Prozesse
 - 2 Epidermoidzysten
 - 1 Milchgangspapillom
 - 1 Pylloidentumor
 - 3 Fälle mit sklerosierender Adenose
 - 1 Tricholemmzyste
 - 2 intraduktale Papillomatosen
 - 6 weitere benigne Veränderungen.

Die Verteilung des Grading der 61 histologisch gesicherten Karzinome des Untersuchungskollektivs (Abb. 15), zeigte 2 (3,3%) Malignome mit einem G1-Grading, 22 (36,1%) Malignome mit einem G2-Grading und 23 (37,7%) Malignome mit einem G3-Grading. In 3 (4,9%) Fällen fand sich ein G2-3-Grading und in 11 (18%) Fällen, in der Abbildung als GX bezeichnet, fehlt die Angabe des Grading.

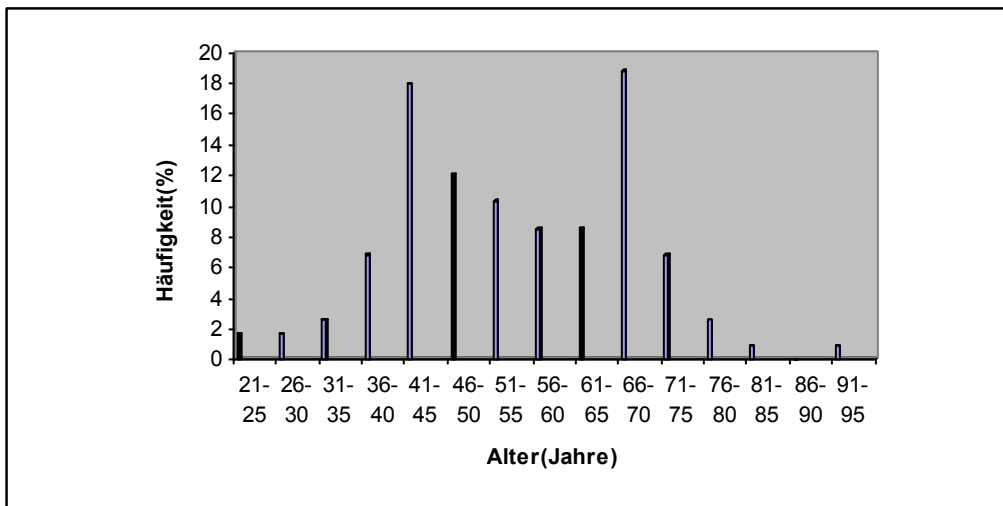
Abb. 15 Verteilung des Grading der histologisch verifizierten Karzinome



Das Alter der Patientinnen lag zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 21 und 91 Jahren, mit 2 Altersgipfeln zwischen 41 und 45 Jahren und 66 und 70 Jahren.

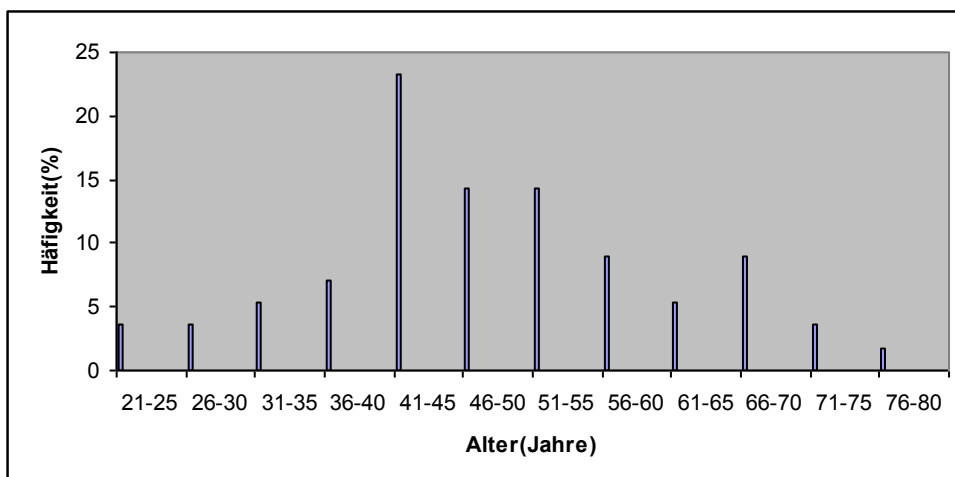
Der Mittelwert betrug 54,8 Jahre (Standardabweichung 35, Median 54, siehe Abbildung 16)

Abb. 16 Altersverteilung der 117 Patienten des gesamten Patientenkollektivs



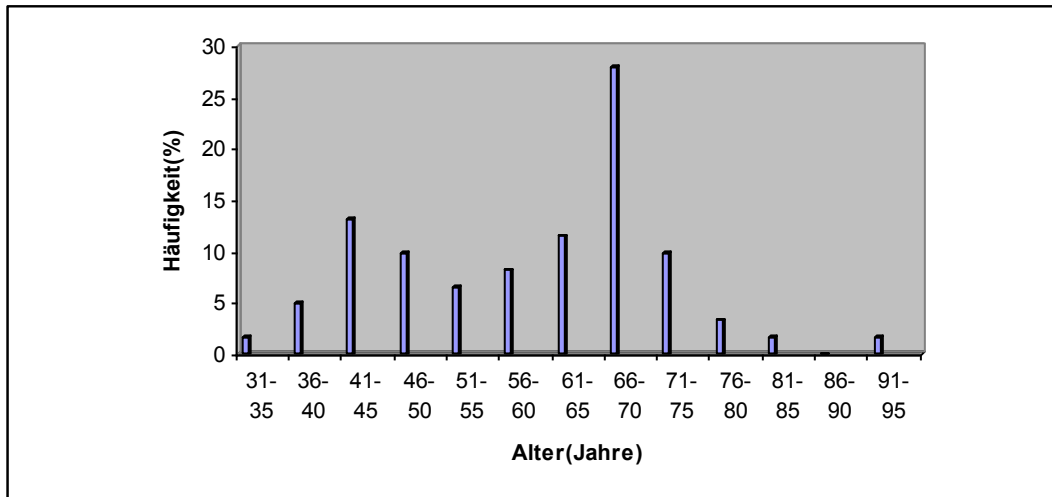
Das Alter der Patientinnen mit benignen Läsionen lag zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 21 und 77. Der Mittelwert betrug 49,4 Jahre (Standardabweichung 12,3; Median 47,5; siehe Abbildung 17)

Abb. 17 Altersverteilung der Patienten mit benignen Läsionen



Das Alter der Patienten mit malignen Tumoren lag zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 35 und 91 Jahren. Der Mittelwert betrug 59,8 Jahre (Standardabweichung 12,7; Median 65; siehe Abbildung 18)

Abb. 18 Altersverteilung der Patienten mit malignen Läsionen



4.2 Untersuchbarkeit der Fälle

Aus folgenden Gründen gelang keine vollständige Untersuchung von MR-Datensätzen:

a) technische Fehler:

- Datenverlust bei der Speicherung
- unvollständige Untersuchung

b) fehlerhafte Datenakquisition: durch erhebliche Bewegungsartefakte während der Dynamikserien kam es zu einer inadäquaten automatischen Zuordnung der Datensätze mit konsekutiv fehlerhafter Bewegungskorrektur und dadurch bedingter Undurchführbarkeit der CAD-Analyse.

4.3 Ergebnisse Confirma (CAD-System 1)

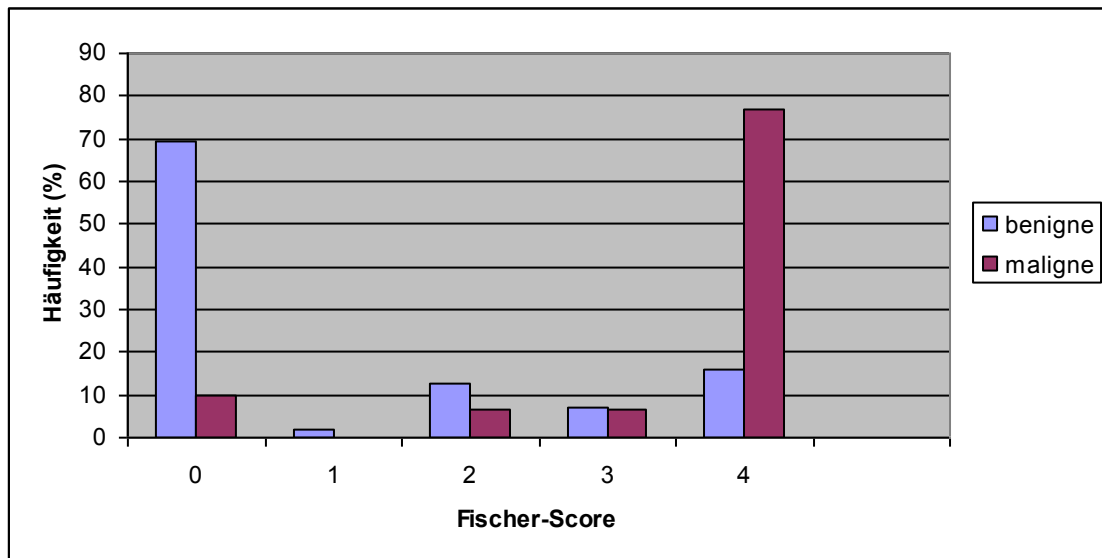
4.3.1 Kurventypanalyse der Läsionen anhand des suspektsten Anteils des Herdes

Die unten aufgeführte Tabelle und Abbildung gibt eine Übersicht der Beziehung zwischen Tumorhistologie und Fischer-Score.

Histologie	Fischer-Score					Gesamt
	0	1	2	3	4	
maligne	6 (9,8%)	0 (0%)	4 (6,6%)	4 (6,6%)	47 (77%)	61 (100%)
benigne	39 (69,6%)	1 (1,8%)	7 (12,5%)	4 (7,1%)	5 (8,9%)	56 (100%)
Gesamt	45 (38,5%)	1 (0,9%)	11 (9,4%)	8 (6,8%)	52 (44,4%)	117 (100%)

Tab. 11 Beziehung Fischer-Score zu Tumorhistologie CAD-System 1

Abb. 19 Häufigkeitsverteilung der Bewertung nach Fischer-Score CAD-System 1



Unter Betrachtung der 2 dynamischen Kriterien des Fischer-Scores sind Läsionen mit einer Gesamtpunktzahl unter 3 als benigne und Läsionen mit einer Gesamtpunktzahl ab 3 und höher als maligne einzuschätzen (Fischer U 2000, Fischer U et al. 1999, Siegmann et al. 2009).

4.3.1.1 Maligne Läsionen

Betrachtet man die Ergebnisse unter dem Gesichtspunkt des maximalen Kontrastmittelenhancement, ergeben sich für die 61 histologisch gesicherten Malignome die folgenden Ergebnisse: in 6 Fällen (9,8%) kam es zu keinem verifizierbares Farbsignal. Die verbleibenden 55 Karzinome (90,2%) wurden durchweg mit einem initiales Kontrastmitteluptake von >100% erfasst. Eine Plateauphase und ein Signalverlust >10% im Sinne eines Washout-Phänomen wurde in 51 Fällen (83,6%) farbkodiert. Von den 55 Karzinomen mit einem initialen Kontrastmittelanstieg von >100% zeigten insgesamt 4 Tumore (6,6%) weder ein Washout-Phänomen, noch eine Plateauphase.

4.3.1.2 Benigne Läsionen

Von 56 histologisch gesicherten benignen Läsionen, wiesen 39 Fälle (69,9%) kein initiales KM-Enhancement > 50% auf. In 16 Fällen (28,6%) wurde ein Kontrastmittelenhancement von initial >100% farbkodiert. Ein initialen Farbanstieg von mindestens 50-100% als maximale Kontrastmittelanreicherung wurde bei 1 von 56 Tumoren (1,8%) farbkodiert. Eine Plateauphase konnte in 11 Fällen (19,6%) farblich verifiziert werden. Weiterhin fanden sich 9 weitere Läsionen (16,1%) die Areale mit einem KM-Verhalten im Sinne von einem Washout-Phänomen aufwiesen.

4.3.2 Fischer-Score

Die Kodierung nach Fischer et al. (Fischer U 2000, Fischer U et al. 1999) ergab folgende Resultate für die 61 histologisch gesicherten malignen Fälle: 6 Fälle (9,8%) mit 0 Punkten, keine Fälle (0%) mit 1 Punkt, 4 Fälle (6,6%) mit 2 Punkten, weitere 4 Fälle (6,6%) mit 3 Punkten und 47 Fälle (77%) mit 4 Punkten.

Bei den 56 histologisch als benigne gesicherten Läsionen ergaben sich folgende Resultate: 39 Fälle (69,9%) mit 0 Punkten, 1 Fall (1,8%) mit 1 Punkt, 7 Fälle (12,5%) mit 2 Punkten, 4 Fälle (7,1%) mit 3 Punkten und 5 Fälle (16,1%) mit 4 Punkten.

Die Verteilung unterschied sich zwischen beiden Gruppen in der ROC-Analyse signifikant. (95% Konfidenzintervall der AUC 12,2)

4.3.3 Gesamtkinetikanalyse des Herdes

4.3.3.1 Maligne Läsionen

Im Mittel wiesen histologisch als maligne gesicherte Läsionen in 20,5% des Gesamtvolumens ein über 100%iges initiales Kontrastmitteluptake mit anschließendem mindestens 10%igem Signalverlust auf, welches dem Kurventyp 1 von CAD-System 1 entspricht. Dementsprechend wurden 13,7% des Gesamtvolumens der Herde durch ein 50-100%iges Wash in mit anschließenden Wash out (Kurventyp 2, CAD 1), 16% durch ein über 100%iges Wash in mit anschließenden Plateau (Kurventyp 3, CAD 1), 10,3% durch ein 50-100%iges Kontrastmitteluptake mit nachfolgender Plateuphase (Kurventyp 4, CAD 1), 18,4% durch ein über 100%iges Wash in mit anschließenden weiteren uptake (Kurventyp 5, CAD 1) und 11,5% durch ein 50-100%iges Kontrastmitteluptake mit anschließendem weiteren uptake (Kurventyp 6, CAD 1) charakterisiert. Keine verifizierbare Kontrastmittelaufnahme wiesen im Mittel 9,6% des Gesamtvolumens der malignen Läsionen auf.

Ein Washout-Phänomen fand sich durchschnittlich in 34,2% des Gesamtvolumens einer malignen Läsion.

Ein für das dynamische MRT als typisch maligne eingestuftes Dynamikverhalten mit initialen > 100% KM-uptake und anschließenden Washout-Phänomen zeigte sich im Mittel in 20,5% des Gesamtvolumens der Tumore.

Der Curve peak (die dynamische Kurvenspitze) lag durchschnittlich bei 270,4%.

4.3.3.2 Benigne Läsionen

Demgegenüber wiesen im Mittel histologisch als benigne gesicherte Läsionen in 1% des Gesamtvolumens ein über 100%iges initiales Kontrastmitteluptake mit anschließendem mindestens 10%igen Signalverlust auf, welches dem Kurventyp 1 von CAD-System 1 entspricht.

Dementsprechend wurden durchschnittlich 0,4% des Gesamtvolumens durch ein 50-100%iges Wash in mit anschließenden Wash out (Kurventyp 2, CAD 1), 2,5% durch ein über 100%iges Wash in mit anschließenden Plateau (Kurventyp 3, CAD 1), 1,9% durch ein 50-100%iges Kontrastmitteluptake mit nachfolgender Plateuphase (Kurventyp 4, CAD 1), 13,6% durch ein über 100%iges Wash in mit anschließendem weiteren uptake (Kurventyp 5, CAD 1) und 9,7% durch ein 50-100%iges Kontrastmitteluptake mit anschließendem weiteren uptake (Kurventyp 6, CAD 1) charakterisiert. Hingegen wiesen im Mittel 71% des Gesamtvolumens keine verifizierbare Kontrastmittelaufnahme auf.

Ein Washout-Phänomen zeigte sich durchschnittlich in 1,4% des Gesamtvolumens eines benignen Herdes. Ein für das dynamische MRT als typisch maligne eingestuftes Dynamikverhalten mit initialem Aufnahmeverhalten von > 100% KM-uptake und anschließendem Washout-Phänomen bot sich im Mittel in 1% des Gesamtvolumens einer Läsion. Der Curve peak (die dynamische Kurvenspitze) lag durchschnittlich bei 52,9%.

Es ergab sich eine auffällige Verteilung zwischen beiden Gruppen (Wilcoxon-Test)

Farbkodierung	benigne Histologie Anzahl in %	maligne Histologie Anzahl in %	p-Wert nach Wilcoxon
Kurventyp 1	1,04	20,5	0,000000
Kurventyp 2	0,40	13,7	0,000000
Kurventyp 3	2,46	16,04	0,000000
Kurventyp 4	1,85	10,27	0,000000
Kurventyp 5	13,6	18,4	0,0000113
Kurventyp 6	9,7	11,5	0,0000033
fehlende Farbkodierung	71	9,6	0,000000
Curve peak	52,9%	270,4%	0,000000

Tab. 12 durchschnittlich prozentuale Verteilung der Kurventypen eines Herdes CAD 1

Abb. 20 durchschnittlich prozentuale Farbverteilung benigner Herde CAD 1

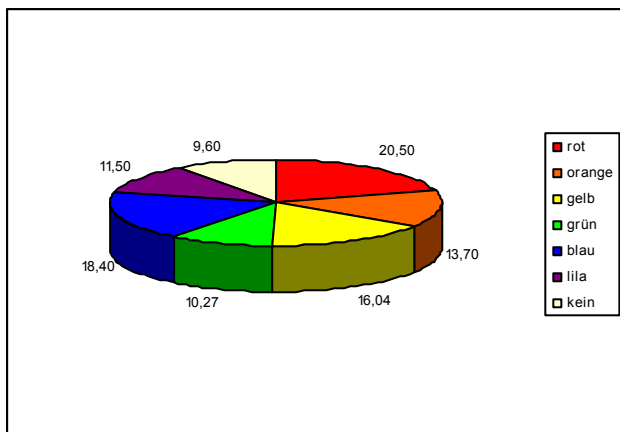
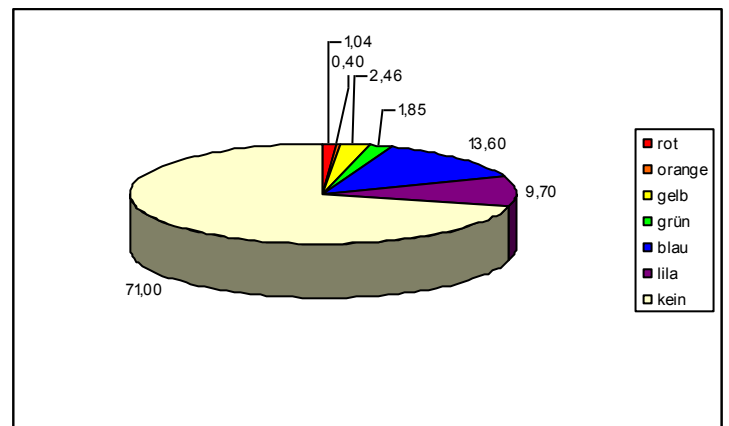


Abb. 21 durchschnittlich prozentuale Farbverteilung maligner Herde CAD 1



4.4 Ergebnisse CAD-System 2

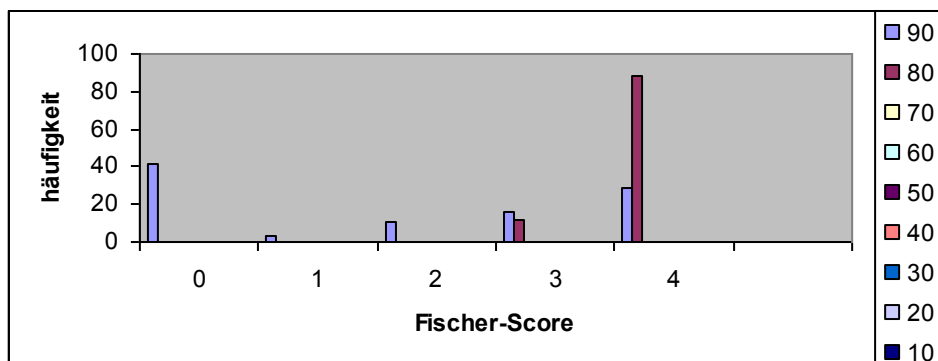
4.4.1 Kurventypanalyse der Läsionen anhand des suspektsten Anteils des Herdes

Die aufgeführte Tabelle und Abbildung gibt eine Übersicht der Beziehung zwischen Tumorhistologie und Fischer-Score.

Histologie	Fischer-Score					Gesamt
	0	1	2	3	4	
maligne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (11,5%)	54 (88,5%)	61 (100%)
benigne	23 (41,1%)	2 (3,6%)	6 (10,7%)	9 (16,1%)	16 (28,6%)	56 (100%)
Gesamt	23 (19,7%)	2 (1,7%)	6 (5,1%)	16 (13,7%)	70 (59,8%)	117 (100%)

Tab. 13 Beziehung Fischer-Score zu Tumorhistologie CAD-System 2

Abb. 22 Häufigkeitsverteilung der Bewertung nach Fischer-Score CAD-System 2



4.4.1.1 Maligne Läsionen

Unter Betrachtung des maximalen Kontrastmittelenhancement wurde jede Läsion farbmarkiert, es kam in keinem Fall (0%) zu einer initialen Kontrastmittelaufnahme unter 33%. Von den 61 malignen Läsionen wurden 3 (4,9%) mit einem initialen Anstieg von mindestens 50% farbmarkiert, während die restlichen 58 (95,1%) mit einem initialen Anstieg von >100% erfasst wurden.

Ein Signalverlust im Sinne eines Washout-Phänomens wiesen insgesamt 57 Fälle (93,4%) auf, während bei 4 Fällen (6,6%) eine Plateauphase vorlag. Zu einem weiteren Uptake kam es in keinem der Fälle.

4.4.1.2 Benigne Läsionen

Von den in der dynamischen Analyse 56 benignen nachweisbaren Läsionen wiesen 22 (39,3%) eine initiale Kontrastmittelaufnahme unter 33% auf und wurden somit nicht farbkodiert. In 23 Fällen (41,1%) wurde ein Kontrastmitteluptake von initial >100% farbkodiert, 4 Tumore (7,1%) zeigten einen initialen Anstieg von mindestens 50%, während 7 Läsionen (12,5%) eine Kontrastmittelaufnahme von unter 50% aufwiesen. Ein Signalverlust > 10% (Washout) als auffälligste Verlaufskurve wurde in 24 Fällen (42,9%) farbkodiert. Bei 7 Läsionen (12,5%) fand sich eine Plateau-Phase und bei weiteren 3 Läsionen ein weiterer Kontrastmitteluptake.

4.4.2 Fischer-Score

Entsprechend der Einteilung nach Fischer et al. (Fischer U 2000, Fischer U et al. 1999) ergaben sich folgende Resultate für die histologisch gesicherten Läsionen: keinen Fall (0%) mit 0, 1 oder 2 Punkten, 7 Fälle (11,5%) mit 3 Punkten und 54 Fälle (88,5%) mit 4 Punkten. Bei den histologisch gesicherten benignen Tumoren gestaltete sich die Einteilung folgendermaßen: 23 Fälle (41,1%) mit 0 Punkten, 2 Fälle (3,6%) mit 1 Punkt, 6 Fälle (10,7%) mit 2 Punkten, 9 Fälle (16,1%) mit 3 Punkten und 16 Fälle (28,6%) mit 4 Punkten. Die Verteilung unterschied sich zwischen den beiden Gruppen in der ROC-Analyse signifikant (95% Konfidenzintervall der AUC 13)

4.4.3 Gesamtkinetikanalyse des Herdes

4.4.3.1 Maligne Läsionen

Histologisch gesicherte maligne Läsionen wiesen im Gesamtvolumen durchschnittlich eine über 100%ige Kontrastmittelaufnahme mit anschließendem washout >10% (Kurventyp 1, CAD 2) in 11,5% des Herdes auf. Dementsprechend wurden 6,8% durch ein 50-100%iges Wash in mit einem washout >10% (Kurventyp 2, CAD 2), 7,1% durch ein Wash in von über 100% mit einer Plateauphase (Kurventyp 3, CAD 2), 21,1% durch ein initiales Enhancement unter 50% und anschließendem Washout (Kurventyp 4, CAD 2), 6,6% durch ein 50-100%iges Washin mit Plateauphase (Kurventyp 5, CAD 2), 1,9% durch ein Rapid wash in und weiter folgendem uptake (Kurventyp 6, CAD 2), 19,9% durch ein Kontrastmitteluptake unter 50% gefolgt von einer Plateauphase (Kurventyp 7, CAD 2), 3,9% durch ein 50-100%ige Kontrastmittelaufnahme mit weiteren uptake (Kurventyp 8, CAD 2) und 21,1% des Gesamtvolumens eines Herdes durch ein Wash in unter 50% gefolgt von weiteren uptake (Kurventyp 9, CAD 2) charakterisiert. Es gab keinen Fall, beim dem keine verifizierbare

Kontrastmittelaufnahme ermittelt wurde. Durch ein Washout-Phänomen wurden durchschnittlich 39,4% des Gesamtvolumens eines Herdes charakterisiert, während eine als malignomtypisch geltende Dynamik mit über 100%igen initialem KM-uptake und nachfolgendem Washout bei 11,5% des Volumens auftrat. Hinsichtlich der vaskulären Permeabilität (PERM) und des Extrazellulärvolumens/Zelldichte ergaben sich folgende Resultate: im Bereich des 25. Perzentils lag die Permeabilität der Tumore im Durchschnitt bei 23%, im Bereich des 50. Perzentils bei 42% und im Bereich des 75. Perzentils bei 91%. Die Extra-Zellulär-Volumen-Fraktion gestaltete sich entsprechend folgendermaßen: im Bereich des 25. Perzentils lag sie im Mittel der Tumore bei 24%, im Bereich des 50. Perzentils bei 36% und im Bereich des 75. Perzentils bei 54%. Die Kurvenspitze lag im Mittel der malignen Tumoren bei 780% worst Wash-in, d.h. 780% initiales Kontrastmitteluptake und -37% worst Wash-out, d.h. 37% Signalverlust.

4.4.3.2 Benigne Läsionen

Im Vergleich zeigten histologisch gesicherte benigne Läsionen im Mittel in 0,62% des Gesamtvolumens eine über 100%ige Kontrastmittelaufnahme mit anschließendem washout >10% (Kurventyp 1, CAD 2), in 1,2% ein 50-100%iges Wash in mit einem washout >10% (Kurventyp 2, CAD 2), in 2,2% ein Wash in von über 100% mit einer Plateauphase (Kurventyp 3, CAD 2), in 5,6% ein initiales Enhancement unter 50% und anschließendem Washout (Kurventyp 4, CAD 2), in 2,0% ein 50-100%iges Washin mit Plateauphase (Kurventyp 5, CAD 2), in 1,0% ein Rapid wash in und weiter folgendem uptake (Kurventyp 6, CAD 2), in 14,9% ein Kontrastmitteluptake unter 50% gefolgt von einer Plateauphase (Kurventyp 7, CAD 2), in 3,0% ein 50-100%ige Kontrastmittelaufnahme mit weiteren uptake (Kurventyp 8, CAD 2) und in 29,5% ein Wash in unter 50% gefolgt von weiterem uptake (Kurventyp 9, CAD 2). Demgegenüber wurde durchschnittlich bei 40% eines benignen Herdes eine nicht fassbare Kontrastmittelkinetik ermittelt.

Im Mittel wiesen 7,4% eines benignen Herdes ein Washout-Phänomen auf, während 0,6% des Volumens eine als typisch maligne charakterisierte Kontrastmitteldynamik mit >100%igen initialem Kontrastmittelanstieg und anschließendem Washout-Phänomen zeigten. Für die Parameter der vaskulären Permeabilität (PERM) und des Extrazellulärvolumen ergaben sich im Durchschnitt der benignen Tumore für die Permeabilität im Bereich des 25. Perzentils 9%, im Bereich des 50. Perzentils 12% und im Bereich des 75. Perzentils 20%.

Das Extrazellulärvolumen lag im Mittel im Bereich des 25. Perzentils bei 13%, im Bereich des 50. Perzentils bei 18% und im Bereich des 75. Perzentils bei 26%.

Die Kurvenspitze lag im Mittel der benignen Tumoren bei 411% worst Wash-in, d.h. 411% initiales Kontrastmitteluptake und 21% worst Wash-out, d.h. 21% Signalverlust.

Es ergab sich, außer für den Kurventyp 9, eine auffällige Verteilung zwischen beiden Gruppen (Wilcoxon-Test)

Farbkodierung	benigne Histologie Anzahl in %	maligne Histologie Anzahl in %	p-Wert nach Wilcoxon
Kurventyp 1	0,6	11,5	0,000000
Kurventyp 2	1,2	6,8	0,000000
Kurventyp 3	2,2	7,1	0,000000
Kurventyp 4	5,6	21,1	0,000000
Kurventyp 5	2,0	6,6	0,000000
Kurventyp 6	1,0	1,9	0,004629
Kurventyp 7	14,9	19,9	0,003331
Kurventyp 8	3,0	3,9	0,005961
Kurventyp 9	29,5	21,1	0,751654
keine	40	0	0,000000
Perm/min 25	9	23	0,000000
Perm/min 50	12	42	0,000000
Perm/min 75	20	91	0,000000
EVF:25	13	24	0,000092
EVF:50	18	36	0,000002
EVF:75	26	54	0,000000

Tab. 14 durchschnittlich prozentuale Verteilung der Kurventypen eines Herdes CAD 2

Abb.23 durchschnittlich prozentuale Farbverteilung benigner Herde CAD 2

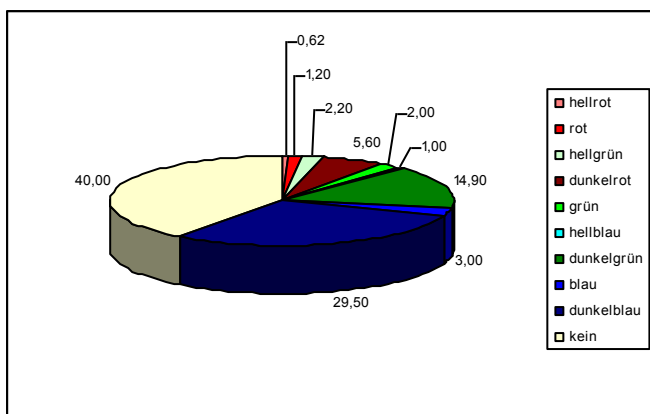
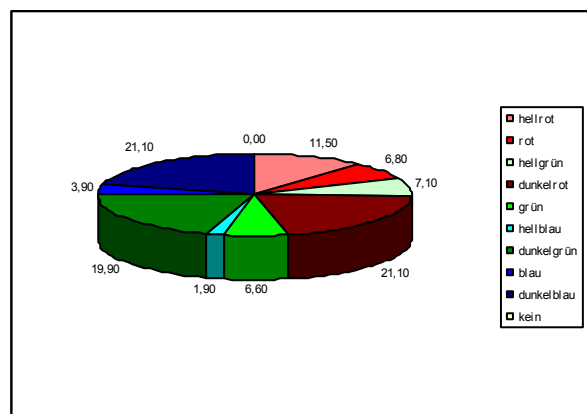


Abb.24 durchschnittlich prozentuale Farbverteilung maligner Herde CAD 2



4.5 Vergleich Sensitivität und Spezifität beider CAD-Systeme

Im Vergleich resultierte entsprechend des McNemar-Tests für verbundene Stichproben eine Sensitivität nach Fischer-Score für CAD 1 ein Ergebnis von 83,6% und für CAD 2 ein Ergebnis von 100%. Eine Aufschlüsselung der Werte nach jeglichem Enhancement erbrachte eine Sensitivität von 90,2% für CAD 1 und eine Sensitivität von 100% für CAD 2.

Betrachtet man die Spezifität beider Systeme resultiert für CAD 1 nach Fischer eine Spezifität von 83,9% und für CAD 2 eine von 55,4%. Gewerter nach jeglichen Enhancement ergab sich für CAD 1 eine Spezifität von 69,6% und für CAD 2 eine von 39,3%.

Hinsichtlich der Genauigkeit entsprechend des Fischer-Score resultierte damit bei einem gewählten Cut-Off von 0,4 für CAD 1 ein Wert von 83,8% und für CAD 2 ein Wert von 77,7%.

	Wahrscheinlichkeit falscher Diagnose CAD 1	Wahrscheinlichkeit falscher Diagnose CAD 2	Vergleich CAD 1 und CAD 2 (p-Wert)	Interpretation
<u>Fisherscore</u> Kollektiv der Kranken	0.1639	0	0.004427	signifikant
<u>Fisherscore</u> Kollektiv der Gesunden	0.1607	0.4464	0.001768	signifikant
<u>Enhancement</u> Kollektiv der Kranken	0.0984	0	0.04123	nicht signifikant
<u>Enhancement</u> Kollektiv der Gesunden	0.3035	0.6071	0,0001042	signifikant

Tab. 15 Vergleich Sensitivität und Spezifität beider CAD-Systeme

Sowohl für die Analyse nach Enhancement als auch für die nach Fischer-Score gilt: CAD 2 ist bei der Wahl des jeweiligen Cutt-Off sensitiver als CAD 1, CAD 1 ist hingegen spezifischer. Im Bereich der Sensitivität ist beim Enhancement der Unterschied zwischen CAD 1 und CAD 2 nicht signifikant, denn aufgrund des multiplen Testproblems müssen die p- Werte adjustiert werden, sodass nach Adjustierung nur p-Werte kleiner $5\%/4= 1,25\%$ signifikant sind (Adjustierung nach Bonferroni).

In der folgenden Abbildung sind die ROC-Kurven der CAD- und Scoring-Systeme graphisch dargestellt. Scoring-System 1 ist hierbei die Bewertung entsprechend des Fischer-Scores, Scoring-System 2 die Bewertung entsprechend des Kontrastmittelenhancements.

Abb. 25 ROC-Analyse: Vergleich der CAD- und Scoring-Systeme

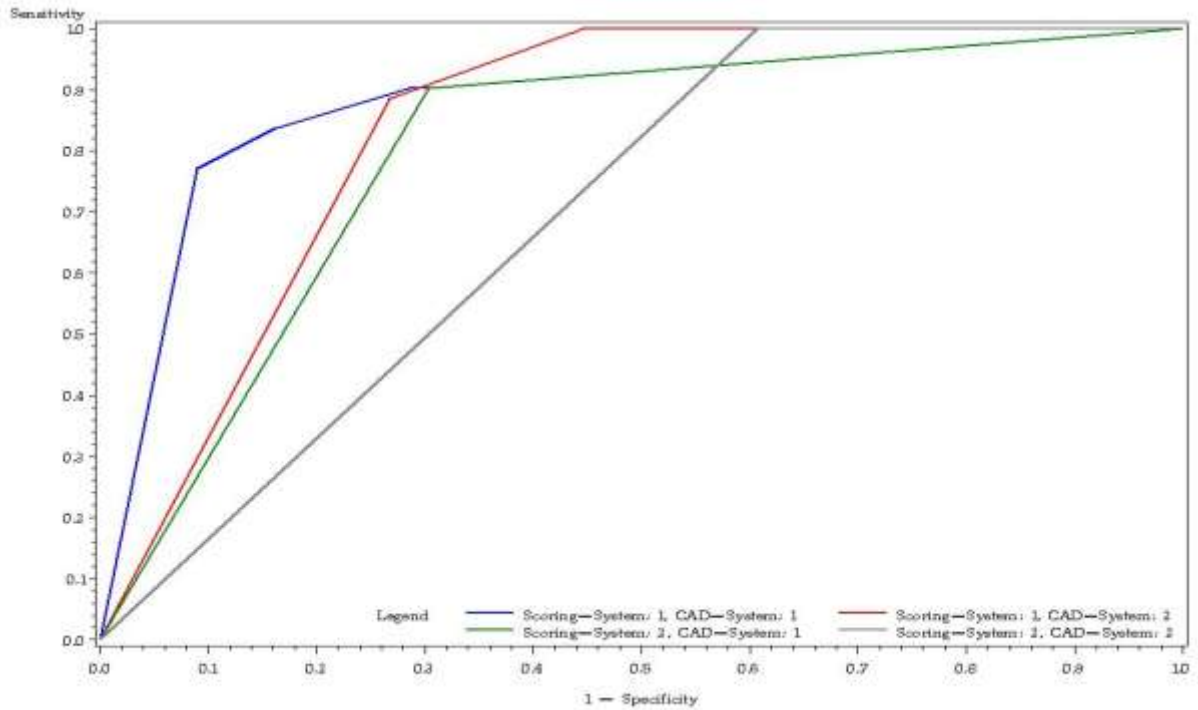
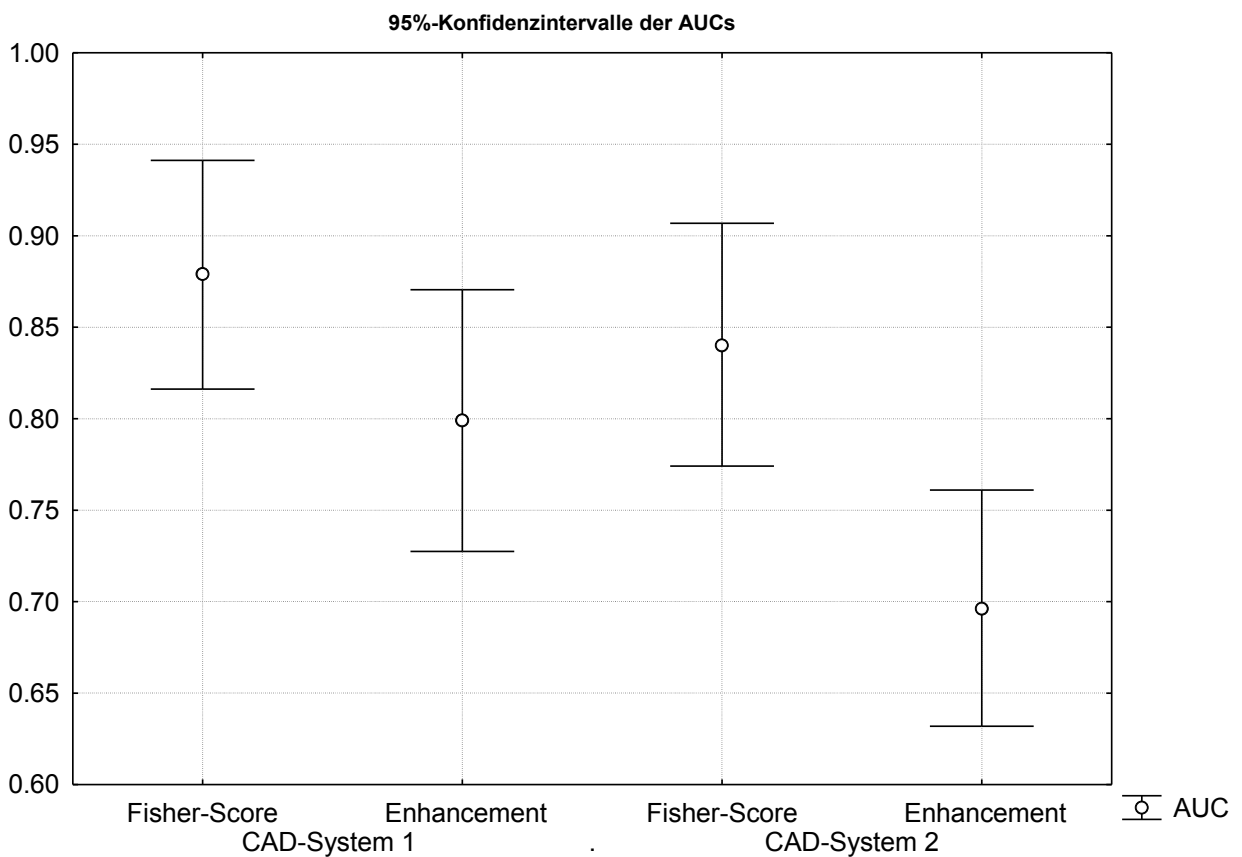


Abb. 26 Vergleich der Scoring-Systeme der beiden CAD-Analysen

Vergleich: Scoring-Systeme (Fisher vs. Enhancement) und CAD-Systeme



Die Analyse lieferte folgende p-Werte:

Effekt	p-Wert	Interpretation
CAD-System	0.0188	signifikant
Scoring-System	0	signifikant
CAD-System x Scoringssystem	0.0786	nicht signifikant

Tab. 16 p-Werte der Analyse

In der Abbildung 26 lässt sich erkennen, dass durch die Bewertung entsprechend des Kontrastmittelenhancements, unabhängig von der Wahl des CAD-Systems, die benignen Herde schlechter von den malignen unterschieden werden als durch die Bewertung entsprechend des Fischer-Scores. Dieses lässt sich zum Teil auch auf die dichotome Codierung (0,1) des Enhancement-Scores zurückführen. Weiterhin lässt sich erkennen, dass durch die Bewertung mit CAD-System 2 benigne gegenüber malignen Herde etwas schlechter unterscheiden lassen, als durch die Anwendung mit CAD-System 1. Der Unterschied scheint dabei beim Enhancement größer als beim Fischer-Score.

Wie in Tab. 16 dargestellt fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Bewertungssystemen, Die Bewertung entsprechend des Fischer-Scores erwies sich hier als exakter, als die nach Enhancement. Ebenso zeigte sich das CAD-System 1 signifikant genauer als das CAD-System 2. Die in der Graphik zu erkennende Wechselwirkung, die den Unterschied zwischen Fischer und Enhancement-Score beim ersten CAD-System geringer als beim zweiten erscheinen ließ, ist nicht signifikant. Hierbei ist folgendes zu beachten: die statistische Power zum Aufdecken der Wechselwirkung ist gering, d.h. dass hier die Effekte sehr groß sein müssen, um durch die statistische Analyse aufgedeckt zu werden.

5. Diskussion

5.1 Radiologische Diagnostik der Brust

Mit jährlich circa 57 000 Neuerkrankungen in Deutschland stellt Brustkrebs die häufigste maligne Erkrankung der Frau dar (Bani et al. 2006, Fellner et al. 2008, Katalanic 2009, Kaufmann und Rody 2009, Viehweg 2006). Eine frühzeitige Diagnosestellung und Behandlung sind dabei entscheidend für die Prognose (Funke und Villena 2008, Harvey et al. 2008, Levman et al. 2008). So konnte u.a. durch den Einsatz der Screeningmammographie die absolute Mortalität in den letzten Jahren um bis zu 20-30% gesenkt werden (Bani et al. 2007, Katalanic 2009). Dennoch lassen sich nach wie vor jährlich 17600 Todesfälle deutschlandweit auf eine Brustkrebserkrankung zurückführen, welche die häufigste Todesursache der 30-60 Jährigen stellt (Bani et al. 2006, Fellner et al. 2008, Katalanic 2009, Kaufmann und Rody 2009, Viehweg 2006). Eine Schlüsselrolle in der Früherkennung kam bislang der Röntgenmammographie zu. Ihre mangelnde Spezifität, mit einer falsch positiven Rate von 60-80% und insbesondere bei dichtem Brustdrüsengewebe eingeschränkte Sensitivität ebneten in der Vergangenheit weiteren diagnostischen Verfahren den Weg (Bartella et al. 2007, Huang et al. 2004, Saleh et al. 2005). Klinische Bedeutung erlangten dabei die Sonographie und die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie (Funke und Villena 2008, Viehweg 2006). Ihren Nutzen findet die Sonographie insbesondere in der Diagnostik bei dichtem Brustdrüsengewebe, welches besonders bei prämenopausalen Frauen und fibrozystischer Masthopathie vorkommt (Kim et al. 2008, Kotsianos-Hermle et al. 2009 b, Lorenzen et al. 2005, Wenkel et al. 2008). Allerdings entsprechen nur etwa 30% der sonographisch suspekten Läsionen histologisch einem Karzinom (Sittek et al. 2005). Infiltrativ oder diffus wachsende und kleine Karzinome können mittels Ultraschall nicht sicher erfasst werden (Delorme 2004, Wenkel et al. 2008). Hinsichtlich eines exakten präoperativen Stagings wird die Tumorgröße fast immer unterschätzt (Delorme 2004, Kim et al. 2008). Zudem erfordert sie viel Erfahrung, ist sehr untersucherabhängig, unzureichend standardisiert, zeitintensiv, mangelhaft im Nachweis von Mikrokalzifikationen und ermöglicht keine lückenhafte Dokumentation (Bani et al. 2006, Bartella et al. 2007, Delorme 2004, Demartini et al.2009, Funke und Villena 2008, Schulz-Wendtland et al. 2007 a, Wenkel et al. 2008, Wiener et al. 2005).

Schwächen weist auch die sensitivste bildgebende Methode, die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie, auf. Sie nutzt das Phänomen der Tumorneoangiogenese, welche verstärkt ab einer Tumorgröße von ca.2-3 mm einsetzt (Delorme 2004, Kaiser 1999, Kuhl

2007, Raatschen et al. 2008, Renz et al. 2008 b). Durch die Verwendung eines gadoliniumhaltiges Kontrastmittels gelingt zusätzlich zur Beurteilung morphologischer Kriterien, eine dynamische Analyse suspekter Läsionen. Diese beruhte in der Vergangenheit zunächst auf einer visuellen Beurteilung oder halbautomatisierten Analyse anhand einer manuell platzierten *region of interest* (ROI) (Delorme 2004, Hauth et al. 2008 a, Kaiser 1999, Kuhl 2007, Renz et al. 2008 b, Saleh et al. 2005, Viehweg 2006). Im Gegensatz zur ausgezeichnet dokumentierten Sensitivität, variierten die ermittelten Spezifitäten, abhängig von den verwendeten Studienprotokollen, mit Werten zwischen 30-100%, bislang stark (Bartella et al. 2006, Bluemke et al.2004, Fischer DR et al. 2005, Fischer U 1993, Granader et al. 2008, Huang et al. 2004, Macura et al. 2006, Schnall et al. 2006, Viehweg 2006, Warren et al. 2005, Yeh et al. 2005). Weitere Schwierigkeiten bereiteten bisher zusätzlich die hohen finanziellen Kosten (Schmitt et al. 2001), die zeitintensive Auswertung, die starke Untersucherabhängigkeit, die Bewegungsartefakte und die mangelnde Verfügbarkeit minimal-invasiver Biopsieverfahren unter MR-Steuerung (Bassett et al. 2008, Diekmann S und Diekmann F 2008, Hall 2008, Kuhl und Braun 2008, Kurz et al. 2006, Lehmann et al. 2006). Um die Aussagekraft der verschiedenen bildgebenden Methoden zu verbessern und Schwachstellen zu beheben, sind verschiedene Techniken und Protokolle aktuell Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. CAD-Systeme versprechen hierbei eine Objektivierung der Ergebnisse, Zeitersparnis, höhere Reliabilität, Quantifizierung der Daten und Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit. Aufgrund unterschiedlicher dynamischer Protokolle und technischer Voraussetzungen lassen sich allerdings die Ergebnisse verschiedener Studien nicht bedingungslos aufeinander übertragen.

5.2 CAD-Systeme und ihre Limitationen

Durch die beiden angewandten CAD-Systeme lassen sich derzeit lediglich die zwei im Fischer-Score implementierten dynamischen Charakteristika computerbasiert automatisch erfassen: das initiale Kontrastmittelenhancement und dessen postinitialer Verlauf.

Morphologische Kriterien, wie die Form, die Begrenzung und das Anreicherungsmuster werden in der Analyse nicht berücksichtigt. Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit liegt in der ausschließlichen Analyse von anreichernden Herdläsionen. Nicht herdförmige Kontrastmittelanreicherungen sind dadurch nicht analysiert wurden.

Somit erscheint z.B. eine zuverlässige Einordnung eines niedrig gradigen ductalen Carcinoma in situ mit Hilfe eines der beiden CAD-Systeme nicht möglich, da hier vor allem auch die

Morphologie mit einer duktalem oder segmentalem Verteilung des Kontrastmittels und einer Asymmetrie zur Gegenseite eine Rolle spielt (Morakkabati-Spitz et al. 2005, Saleh et al. 2005). Das Anreicherungsverhalten des Carcinoma in situ ist aufgrund der unvollständig ausgebildeten Tumorneoangiogenese eher unspezifisch (Kuhl 2007, Mariano et al. 2005, Morakkabati-Spitz et al. 2005, Saleh et al. 2005, Schnall et al. 2006, Viehweg 2006). Morakkabati-Spitz et al. (2005) ermittelten in ihrer Studie eine Spezifität von 96% für das Vorliegen eines duktalem oder segmentalem Enhancements. Dabei waren bei insgesamt 23% der DCIS keine Abnormalitäten in dem korrespondierenden Mammogramm ersichtlich. Weiterhin gelang es verschiedenen Autoren, den Nutzen zahlreicher morphologischer Kriterien in der Differentialdiagnose benigner und maligner Herde zu belegen (Ballesio et al. 2009, Bartella et al. 2006, Ertas et al. 2008, Fischer DR et al. 2004, Fischer DR et al. 2005, Fischer U et al. 1999, Macura et al. 2006, Malich et al. 2005 b, Marklund et al. 2008, Schnall et al. 2006, Siegmann et al. 2009). Durch die Einbindung sowohl kinetischer, als auch morphologischer Kriterien und die Bewertung von T2-Sequenzen steigt die Aussagekraft bezüglich maligner und benigner Läsionen, welches höhere Sensitivitäts- und Spezifitätswerte ermöglicht. Die Integration morphologischer Kriterien in die computergestützte Analyse ist aktuell Thema verschiedener Studien. Systeme, die diese berücksichtigen, sind allerdings noch nicht kommerziell und ubiquitär verfügbar (Malich et al. 2006 a,b; Renz et al. 2008 b). Derzeit sind, außer einer Volumenkalkulation einer Läsion, keine morphologischen Parameter ableitbar. Das Volumen errechnet sich aus einer zusammenhängenden Kontrastmittelaufnahme. Ist sie unterbrochen, wie es bei stark nekrotischen Läsionen und multifokalen Karzinomen vorkommt, ist eine Fehlkalkulation des Volumens zu erwarten. Auch bestehen erhebliche Limitationen der CAD-Systeme bezüglich weiterer diagnostischer relevanter Kriterien. So lässt die computerassistierte Farbkodierung bislang keinen Rückschluss auf ein zentrifugales Kontrastmittelenhancement oder Blooming-Zeichen zu.

Durch die Festlegung auf spezifische Schwellenwerte, weisen Läsionen mit einer Kontrastmittelaufnahme unterhalb desselben keine Farbkodierung auf und entgehen somit der CAD-basierten Analyse. Auch werden nicht kontrastmittelaufnehmende Herdläsionen nicht erfasst. Hier liegt eine potentielle Fehlerquelle, da u.a. die Anreicherungscharakteristik lobulär invasiver Karzinome, bedingt durch die diffuse Infiltration, variabel mit diffus verzögerten Enhancement ausfallen kann (Brem et al.2009, Delorme 2004, Fischer DR et al. 2005, Levrini et al. 2006, Lopez und Bassett 2009, Marklund et al. 2008, Viehweg 2006).

Eine Festlegung in der endgültigen Beurteilung einer Läsion wird von keinem der beiden Systeme vorgenommen, sie obliegt weiterhin der subjektiven Einschätzung des befundenden Radiologen.

In der Studie von Renz et al. (2008) bewerteten Radiologen durch die CAD-unterstützte Analyse einen prozentual höheren Prozentsatz von Karzinomen korrekt als maligne. Eine statistisch signifikante Verbesserung der Sensitivität ergab sich jedoch nur für den weniger erfahrenen Untersucher, bei gleichzeitiger Verschlechterung dessen Spezifität. Die subjektive Sicherheit steigerte sich bei allen 3 Radiologen durch die 3TP-Analyse und nur bei dem unerfahrenen Radiologen durch die fTP-Analyse (Renz et al. 2008 b). Die Ergebnisse dieser Studie belegen die oben genannten Ergebnisse. So weist CAD-System 1 mit 83,9% bzw. 69,6% eine signifikant höhere Spezifität auf, als das CAD-System 2 mit 55,4% bzw. 39,3% . Weiterhin bleibt offen, wie die mittels CAD-System markierten Läsionen durch den Radiologen gewertet werden, d.h. ob der subjektiven Bewertung einer Läsion mehr Beachtung gegeben wird, als der objektivierten durch die computerunterstützte Auswertung. Erfahrungen aus der CAD-basierten Analyse in der Röntgenmammographie warfen bereits diese Fragestellung auf (Malich et al. 2006 a). Einerseits werden zahlreiche Markierungen durch das CAD-System gesetzt, andererseits muss der befundende Radiologe falsch positive Markierungen eliminieren (Malich et al. 2006 a).

Somit stellen derzeit verfügbare CAD-Systeme zwar eine nützliche Hilfe des Radiologen dar, besitzen aber derzeit nicht das Potential, diesen zu ersetzen.

Weiterhin besteht derzeit keine vollständige Übereinstimmung bezüglich der verwendeten MR-Studienprotokolle. So variierten in den verschiedenen Studien die Daten über die angewandte Technik, die verwendete Kontrastmittelmenge, das Tempo der Aquisition, die Auswahl der Sequenzen, die verfügbare Hard-und Software, die klinische Indikationen, der personellen Erfahrung und die Interpretationskriterien einschließlich technisch unterschiedlicher CAD-Verfahren, sodass sich die vorliegenden Ergebnisse nicht ohne Einschränkungen auf andere Studien mit differierenden Protokollen übertragen lassen (Ballesio et al. 2009, Ertas et al. 2008, Hauth et al. 2008 a,b; Huang et al. 2004, Lehmann et al. 2006, Macura et al. 2006, Malich et al. 2005 b, Marklund et al. 2009, Marklund et al. 2008, Renz et al. 2008 b, Schnall et al. 2006, Sharma et al. 2009, Siegmann et al. 2009, Van Goethem et al. 2007, Vomweg et al. 2005, Wiener et al. 2005, Williams et al. 2007). Beispielsweise war das Outcome/die Performance verschiedener Untersuchungen von CAD-Systemen in der Röntgenmammographie abhängig von: der Anzahl der untersuchten Fälle, der Erfahrung der teilnehmenden Radiologen, der Erfahrung im Gebrauch von CAD-

Systemen, der Lernkurve, der Zahl der teilnehmenden Radiologen und Patienten, den Selektionskriterien, der Softwareversion und dem Studiendesign (Hukkinen und Pamilo 2005, Malich et al. 2003, Malich et al. 2006 a, Malich et al. 2005 a).

Diese Aspekte sollten, als mögliche Einflusskriterien in der Beurteilung der Wertigkeit und Vergleichbarkeit von Studien zur CAD- basierten Analyse in der MR-Mammographie, Beachtung finden. Aufgrund der Vorselektion durch suspekte Befunde in der primären Diagnostik der evaluierten Patienten, sind die Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf eine Normalpopulation übertragbar. Hier ist ein potentiell größerer Anteil an benignen Befunden zu erwarten, welches insbesondere Einfluss auf die Spezifität der CAD-Systeme haben könnte. Es bleibt anzumerken, dass nur kinetische Informationen der jeweils größten Läsion einer Brust verwertet wurden. Morphologische Kriterien werden noch nicht automatisiert mittels CAD analysiert.

5.3 CAD-Systeme

CAD-Systeme verfügen über das Potential, den Radiologen in der frühen Diagnose von Brustkrebs zu unterstützen (Levman et al. 2008, Wood 2005). Bisher existieren nur spärliche Daten bezüglich des Einflusses von CAD-Systemen auf die diagnostische Genauigkeit des Mamma-MRT (Blatzer et al.2009, Demartini et al.2005, Hauth et al. 2008 b, Lehmann et al. 2006, Renz et al. 2008 b, Williams et al. 2007).

In einer Studie von Pedocini et al. (2005) gelang es der computergestützten Analyse, im Vergleich zur manuellen ROI-Methode, die subjektive Sicherheit zweier Observer bei der Interpretation von MR-Mammographien signifikant zu erhöhen.

In der ausschließlichen Tumordetektion scheint die CAD-basierte Analyse besonders dem weniger erfahrenen Untersucher einen Benefit zu liefern (Renz et al. 2008 b).

Die Intention der vorliegenden Studie war der Vergleich zweier verschiedener CAD-Systeme, deren pharmakokinetische Analyse auf zwei verschiedenen Modellen beruht und somit einen Beitrag zur Klärung des potentiellen Nutzen von CAD-Systemen in der klinischen Anwendung zu leisten.

Während CAD-System 1 mit der 3TP-Analyse einen Schwellenwert von 50% und zur Bildanalyse Daten von 3 verschiedenen Zeitpunkten verwendet, berücksichtigt die fTP Bildanalyse durch CAD-System 2 alle dynamischen Messzeitpunkte unter der Verwendung der Permeabilität und des Extrazellulärvolumen, sowie einem vom Hersteller festgelegten Schwellenwert von 33%. Dabei nutzt die Full-Time-Point-Analyse physiologische

Unterschiede des Extrazellularraums und der Gefäßpermeabilität verschiedener Gewesentitäten. Maligne Tumore weisen aufgrund der Neoangiogenese und der hohen Zellteilungsrate eine größere Gefäßpermeabilität und einen kleineren Extrazellularraum als benigne Raumforderungen auf (Delorme 2004, Hauth et al. 2008 b, 119, Huang et al. 2004, Renz et al. 2008 b, Vomweg et al. 2005, Wiener et al. 2005). Die pharmakokinetische Analyse errechnet sich aus einem modifizierten 4-Kompartimentmodell unter der Berücksichtigung der Diffusion des KM vom Blut ins Gewebe und dessen Ausscheidung über die Niere (Hauth et al. 2008 b).

In der Datenauswertung erreichte CAD-System 1 eine mittels Fischer-Score ermittelte Sensitivität von 83,6% und nach jeglichen Enhancement betrachtet von 90,2%. Für CAD-System 2 wurde für die Bewertung entsprechend des Fischer-Scores sowie entsprechend des Enhancements eine Sensitivität von 100% ermittelt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich beider Systeme in der Auswertung der Sensitivität entsprechend des Fischer-Scores. Betrachtet man diese nach jeglichem Enhancement ergab sich hier kein signifikanter Unterschied, da aufgrund des multiplen Testproblems die p-Werte adjustiert werden müssen.

Signifikante Unterschiede ergaben sich für die Auswertung der Spezifität nach Fischer und nach jeglichen Enhancement zwischen beiden CAD-Systemen (CAD-System 1 Fischer: 83,9%; Enhancement 69,6% und CAD-System 2 Fischer: 55,4% und Enhancement: 39,3%).

Insgesamt erwies sich die Analyse durch CAD-System 1 als genauer, als durch CAD-System 2, und die Auswertung entsprechend des Fischer-Scores als spezifischer als die nach jeglichen Enhancement. Der Unterschied zwischen beiden Auswertoptionen ist zum Teil auf die dichotome Codierung nach jeglichem Enhancement und die semiquantitative entsprechend des Fischer-Score zurückzuführen, welche potentiell eine größere Streubreite zulässt.

So erwies sich auch in der Studie von Renz et al. (2008) die Analyse nach 3TP weniger sensitiv als die nach der fTP Methode. Auch in dieser Studie erreichte die fTP-Methode eine Sensitivität von 100%. Hier wurden die ermittelten Differenzen auf die unterschiedlich gelegten Schwellenwerte zurückgeführt (Renz et al. 2008 b).

Betrachtet man allerdings die 6 durch CAD-System 1 nicht farbmarkierten malignen Herde, wiesen diese in der Bewertung durch CAD-System 2 durchweg Areale mit einem über 100%igen initialen Kontrastmittelaufnahme auf. Folglich sollte man theoretisch erwarten können, dass diese auch durch CAD-System 1 markiert werden. Denkbar als mögliche Ursachen sind zum einen Fehler in der Software. So berichteten bereits Wiliam et al. (2007)

über falsch negative Ergebnisse bei Läsionen, die ein Enhancement über 100% aufwiesen und führte dieses auf technische Limitationen durch Filterungsprozesse zurück. Da dieses Problem augenscheinlich nur bei CAD-System 1 unter der Verwendung der 3TP-Analyse und nicht bei CAD-System 2 mit der fTP-Methode auftrat, ist zum anderen eine teils lückenhafte Erfassung der Kontrastmittelkinetik zu diskutieren, da nur Daten von 3 verschiedenen Messzeitpunkten und nicht durchgängig alle, wie bei CAD-System 2 erfasst werden. Dieser Umstand würde auch die geringere Spezifität des CAD-Systems 2 erklären, da sich bekanntermaßen die Zeit-Signal-Intensitätskurven von benignen und malignen Läsionen häufig überlappen, d.h, dass auch benigne Läsionen Areale mit einer karzinomtypischen Kontrastmittelanreicherung aufweisen können (Demartini et al.2009, Ertas et al. 2008, Hauth et al. 2008 b,112, Huang et al. 2004, Lehmann et al. 2006, Renz et al. 2008 a). Diese „Grauzonen“ werden durch die fTP-Methode sensitiver erfasst und mindern dadurch dessen Spezifität.

Betrachtet man die Sensitivitäten entsprechend des Enhancements erreichen diese in früheren Studien ermittelte Werte (Lehmann et al. 2006, Warren et al. 2005, Wiener et al. 2005, Williams et al. 2007). Die niedrigeren Sensitivitäten ermittelt nach dem Fischer-Score, lassen sich mit der primären Selektion anreichernder Herde, die einen vorgegebenen Punktwert nicht erreichen, erklären. Dadurch werden besonders maligne Läsionen die eine nicht karzinomtypische Anreicherungscharakteristik aufweisen nicht richtig klassifiziert. Mit einer Sensitivität von 90,2% gemessen durch CAD-System 1, geht diese mit bisherigen Ergebnissen in etwa konform. So ermittelten bereits Williams et al. eine Sensitivität von 93% (Williams et al. 2007). Durch Steigerung des Schwellenwertes von 50% auf 100% gelang es den Autoren die Rate der falsch positiven Markierungen um 8,8% bzw. 23% zu senken und damit die Spezifität zu erhöhen. Statistisch signifikant erwies sich in der zitierten Studie ein Kontrastmittelenhancement mit einem Schwellenwert von 100% und half damit die Diskrimination von benignen gegenüber malignen Läsionen im Vergleich zur initialen Interpretation des Radiologen signifikant zu verbessern. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Williams et al. (2007), der keinen signifikanten Unterschied in dem postinitialen Kontrastmittelverhalten sowie dem Curve peak benignen und malignen Tumore fand, konnte mit Hilfe der differenzierten Betrachtung des initialen und postinitialen Kontrastmittelverhaltens durch den Fischer-Score, die Spezifität beider Systeme im Vergleich zur Schwellenwertanalyse nach jeglichen Enhancement signifikant gesteigert werden. Zusätzlich fanden sich auffällige Unterschiede im Curve peak zwischen gutartigen und bösartigen Raumforderungen. Zu beachten ist dabei, dass bei Williams et al. nur Läsionen mit

einem über 100% igen Enhancement berücksichtigt wurden, während das Ergebnis des Fischer-Scores nicht dieser Limitation unterliegt. Auch wurde ein differierendes MR-Protokoll ohne standardisierte Zeitpunkte nach Kontrastmittelinjektion verwendet, welches langsam in einer fixen Dosierung (20ml zu 1ml/s) injiziert wurde, wohingegen in der vorliegenden Arbeit eine körporgewichtsadaptierte Bolusinjektion von 3ml/s vorgenommen wurde.

Im Gegensatz dazu fanden auch Hauth et al. und Baltzer et al. teilweise signifikante Unterschiede in der Kurventypverteilung maligner und benigner Läsionen und stützen damit vorliegende Ergebnisse (Hauth et al. 2006).

5.4 Wertigkeit der quantitativen Analyse

Erstmals ist mit der CAD-Anwendung für alle Pixel einer Läsion eine separate Analyse der Kontrastmittelkinetik verfügbar und somit ein Überblick der Kontrastmittelaufnahme des gesamten Herdes möglich. Dadurch entfällt die meist sehr zeitintensive und zudem subjektive manuelle Auswahl einer ROI. Bedingt durch die sehr heterogene Vaskularisation von Tumoren können die dynamischen Signalintensitäten unmittelbar benachbarter Areale sehr differieren. Infolge dessen schwanken die ermittelten Ergebnisse zwischen den Untersuchern stark. Mit Hilfe der parametrisch pixelbasierten Analyse gelang erstmalig in den 90iger Jahren eine objektivierte Darstellung der Kontrastkinetik der gesamten Läsion (Baltzer et al. 2009, Fischer DR et al. 2005, Hauth et al. 2008 a, Hauth et al. 2006, Kuhl et al. 1996, Malich et al. 2005 b, Marklund et al. 2008, Renz et al. 2008 b, Schnall et al. 2006, Van Goethem et al. 2007).

Eine Intention dieser Arbeit lag in der Evaluierung der quantitativen Analyse der dynamischen MR-Mammographie. Für beide CAD-Systeme ergaben sich, außer für den dunkelblau kodierten Kurventyp, im Wilcoxon-Test signifikante Ergebnisse für die quantitative parametrischen Analyse der verschiedenen Kurventypen.

So fanden bereits Hauth et al. (2008) statistisch signifikante Unterschiede in der quantitativen Farbverteilung zwischen malignen und benignen Läsionen in der CAD-basierten (CADsciences) Auswertung. Maligne Läsionen zeigten dabei einen statistisch signifikant größeren Anteil an hell-, mittel- und dunkelroten, sowie hell- und mittelgrünen Pixel als benigne Läsionen. Diese wiederum wiesen eine signifikant größere Anzahl an hell-, mittel- und dunkelblauen Pixel auf als maligne Läsionen (Hauth et al. 2008 a). Während in der Studie von Hauth et al. alle kontrastierte Läsionen analysiert und nur ein Teil davon histologisch abgeklärt wurden, erfolgte in der vorliegenden Studie die Analyse des größten kontrastierten

Herdes, welcher ausnahmslos histologisch abgeklärt wurde. Dadurch bedingt ist zum einen ein größerer prozentualer Anteil an erfassten Nekrosearealen bzw. fibrotischen Anteilen und zum anderen eine Verfälschung der Ergebnisse durch potentiell falsche Einordnung von Läsionen in die jeweiligen Gruppen aufgrund der fehlenden histologischen Sicherung. Konkordant zu den Ergebnissen von Hauth et al. lässt sich jedoch schlussfolgern, dass die Quantifizierung der kontrastkinetischen Parameter eine objektive Analyse des Kontrastmittelverhaltens maligner und benigner Läsionen und damit eine Verbesserung der Spezifität ermöglichen kann (Hauth et al. 2008 a,b).

Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kamen Hauth et al. auch in ihren Studien (Hauth et al. 2008 a,b). Hier ermittelten sie einen signifikanten Unterschied in der hellroten Farbverteilung benigner und maligner Läsionen. Wie auch in der vorliegenden Arbeit fand sich ein relativ großer Anteil an dunkelblauen und dunkelgrünen Pixel, sowie ein relativ kleiner Anteil an hellroten Pixel in der Farbgebung maligner Tumore (Hauth et al. 2008 a,b). Dies unterstützt die Folgerung, dass nicht alle Anteile eines Karzinoms eine für Malignome charakteristische Signalintensität zeigen, sondern nur ein begrenzter kleiner Anteil der Kontrastmittelkinetik typisch malignitätssuspekt ist. Dieser entspricht am ehesten dem biologisch aktivsten Tumoranteil und verdeutlicht die Gefahr der hohen Interobservervariabilität der manuell vorgenommenen ROI basierten Auswertung (Hauth et al. 2008 a,b). Wohingegen die quantitativ gestützte Pixel-für-Pixel-Analyse das unterschiedliche Kontrastmittelmuster der gesamten Läsion suffizienter erfasst.

Wie erwartet wiesen maligne Tumore in der vorliegenden Studie durchgängig eine höhere Gefäßpermeabilität als benigne Tumore auf. Dies untermauert das diagnostische Prinzip der kontrastmittelgestützten MR-Mammographie und ist konkordant mit Ergebnissen von Hauth et al. (Hauth et al. 2008 b).

Unerwartete Ergebnisse lieferte die Analyse der Extrazellulärfraktion. Hier finden sich bereits in der Literatur widersprüchliche Daten (Hauth et al. 2008 b). Es ergab sich ein prozentual größeres Extrazellulärvolumen maligner Läsionen im Vergleich zu benignen Herden. Hier besteht eine Diskrepanz der ermittelten Ergebnisse zu den erwarteten kleineren Extrazellulärvolumina maligner Tumore. Aufgrund der erhöhten Zellteilungsrate liegt im Vergleich zu benignen Herden ein kleineres Extrazellulärvolumen vor (Delorme 2004, Hauth et al. 2008 b, 119, Huang et al. 2004, Renz et al. 2008 b, Vomweg et al. 2005, Wiener et al. 2005). Erklärbar ist die Diskrepanz durch das Vorhandensein von Nekrosearealen, welche prozentual das Extrazellulärvolumen erhöhen. Denkbar ist auch, dass begründet durch die

erhöhte Gefäßpermeabilität von Karzinomen eine vermehrte Anreicherung des extrazellulären Kontrastmittels resultiert und dieses sich in einem scheinbar größeren Extrazellulärvolumen widerspiegelt.

5.5 Weitere diagnostische Kriterien in der Beurteilung suspekter Läsionen

In der vorliegenden Studie erreichte CAD-System 1 je nach Auswertmodus eine Sensitivität von 83,6% bzw. 90,2% und eine Spezifität von 83,9 bzw. 69,6% und liegt damit hinsichtlich der Sensitivität unterhalb der bisher erzielten Ergebnisse für das dynamische MRT.

Für CAD-System 2 konnte eine Sensitivität unabhängig vom Auswertmodus von 100% ermittelt werden. Seine Spezifität (55,4% bzw. 39,3%) lag jedoch deutlich niedriger als die von CAD-System 1.

Die beiden evaluierten CAD-Verfahren beruhen ausschließlich auf der Auswertung dynamischer Parameter, dem initialen Kontrastmittelenhancement und dem postinitialen Kurvenverlauf einer Läsion. Basierend auf bisherigen Veröffentlichungen sind diese Charakteristika als sensitive Zeichen zu werten (Ballesio et al. 2009, Delorme 2004, Fischer DR et al. 2004, 98,124, Fischer U 1993, Kuhl 2007, Macura et al. 2006, Malich et al. 2005 b, Renz et al. 2008 b, Schnall et al. 2006, Vomweg et al. 2005, Wiener et al. 2005, Wood 2005). Zur Verbesserung der Malignitätsvorhersage und Standardisierung wurde von Fischer et al. ein Score, der kinetische und morphologische Kriterien erfasst, entwickelt (46,42, Malich et al. 2005 b, Siegmann et al. 2009). Allerdings wurde in der vorliegenden Studie nur ein Teil der im Fischer-Score beinhalteten Kriterien berücksichtigt. Morphologische Merkmale und weitere Zeichen für die Differenzierung maligner und benigner Läsionen flossen, aufgrund fehlender technischer Voraussetzungen der beiden CAD-Systeme, nicht in die Analyse ein. In der Vergangenheit wurden zahlreiche Studien über verschiedenste Charakteristika benigner und maligner Läsionen veröffentlicht (Ballesio et al. 2009, Bartella et al. 2006, Ertas et al. 2008, Fischer DR et al. 2004, Fischer DR et al. 2005, Fischer U et al. 1999, Macura et al. 2006, Malich et al. 2005 b, Marklund et al. 2008, Schnall et al. 2006, Siegmann et al. 2009). Ihre Wertigkeit wurde bisher unterschiedlich beurteilt.

So gelang es Fischer DR et al. (2005) in ihrer Studie durch die zusätzliche Beurteilung weiterer Merkmale zum Fischer-Score, wie dem Signalverhalten auf T2 gewichteten Sequenzen, dem Blooming-Zeichen, dem Lymphknotenstatus, dem Hook-Zeichen u.a. die Sensitivität und Spezifität in unklaren Fällen auf 97% und 76,5% steigern, sodass in 9 von 15 Fällen eine unnötige Biopsie hätte vermieden werden können.

Hinsichtlich der morphologischen Kriterien wiesen in verschiedenen Studien eine irreguläre Form, eine spikulierte Begrenzung und eine Ringanreicherung den höchsten prädiktiven Wert für Malignität bei Herdbefunden auf (Macura et al. 2006, Saleh et al. 2005, Schnall et al. 2006, Siegmann et al. 2009).

Weitere Hilfestellung in der Differenzierung benigner gegenüber maligner Brustläsionen geben MR-Merkmale, wie das Blooming-Zeichen, das Hook-Zeichen, das Root-Zeichen, eine hypo- bzw. hyperintense Darstellung vitaler Herdanteile im T2-gewichteten Bild, ein perifokales Ödem, prominente zuführende Gefäße und benachbarte vergrößerte Lymphknoten (Fischer DR et al. 2005, Macura et al. 2006, Malich et al. 2005 b, Pedocini et al. 2007, Schnall et al. 2006). So gelang es Fischer et al. (2004) in ihrer Studie die Wertigkeit des Blooming-Zeichens mit einer ermittelten Spezifität von 85,3% und einem PPV von 88,8% als zusätzliches differentialdiagnostisches Kriterium zu belegen. Dabei ist innerhalb von 7 Minuten eine zunehmende Randunschärfe bei initial scharfer Berandung zu beobachten. Unter Umständen gelingt es aus der Farbkodierung der CAD-basierten Analyse auf das Vorliegen eines heterogenen oder Ringenhancements zu schließen. Durch die Farbkodierung lassen sich zentrale Nekrosen und fibrodysplastische Vitalitätsverluste visualisieren. So entsprechen in der vorliegenden Studie die Areale maligner Tumore mit einer fehlenden Kontrastmittelanreicherung am ehesten nekrotischen Anteilen.

Besonders Informationen von T2-gewichteten Aufnahmen offerieren einen zusätzlichen Informationsgewinn. Allgemein gelten ein hyperintensives Signal in der T2-Wichtung und eine Septierung ohne KM-Enhancement als typische Zeichen für eine benigne Läsion (Bartella et al. 2006, Ertas et al. 2008, Fischer DR et al. 2005, Macura et al. 2006, Malich et al. 2005 b, Renz et al. 2008 a, Saleh et al. 2005). Signifikante Unterschiede in der Signalintensität T2-gewichteter Bilder benigner und maligner Tumore, im Vergleich zwischen Muskel und Läsion, gelang es, der Studie von Ballesio et al. (2009) zu erfassen.

Dagegen stellt eine glatte Begrenzung keinen starken Prädiktor für Gutartigkeit dar. In bis zu 17% entsprechen kernspintomographisch glatt begrenzte Herde einem Karzinom (Saleh et al. 2005).

Weitere Bemühungen in der suffizienten Beurteilung morphologischer Kriterien unternahmen Ertas et al. und eruierten signifikant bessere Ergebnisse in der 3D-MIP-Analyse einer Läsion gegenüber der 2D-Analyse (Ertas et al. 2008).

Potentielle Fehlerquellen liegen unter anderem in der teilweise insuffizienten Darstellung morphologischer Merkmale kleiner Läsionen, dem Auftreten von Bewegungsartefakten sowie

in Missinterpretationen und Überschneidungen morphologischer Merkmale benigner und maligner Tumore.

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass durch die Verwendung zusätzlicher Kriterien in der computergestützten Analyse deren differentialdiagnostische Aussagekraft gesteigert werden könnte. Aufgrund überlappender Enhancementeigenschaften gutartiger und bösartiger Tumore scheint die Implementierung morphologischer Kriterien in die CAD-Analyse essentiell, um ein funktionstüchtiges Modell zu generieren. Zumal die Studie von Kuhl et al. belegt, dass im Gegensatz zu der auch in dieser Studie verwendeten allgemein üblichen Feldstärke von 1,5 Tesla, der Gebrauch eines 3T-MRM die Beurteilung morphologischer Eigenschaften verbessert. Dies liegt begründet in räumlich hoch auflösenden dynamischen Sequenzen (Kuhl et al. 2004). Aktuelle Entwicklungen berücksichtigen, dem Prinzip von CAD-Systemen in der Röntgenmammographie folgend, morphologische Parameter, befinden sich allerdings noch nicht in klinischer Anwendung (Malich et al. 2006 a,b). Vielversprechend erscheint auch die kombinierte Anwendung der kontrastmittelgestützten MR-Mammographie, der MR-Spektroskopie und der Perfusions-MRT. Während bei letzterer die erhöhte Perfusionsrate maligner Tumore nachgewiesen wird, erfolgt in der MR-Spektroskopie der Nachweis von Wasserstoffkernen Cholin-enthaltender Moleküle als Merkmal maligner Tumore. So konnte durch die kombinierte Anwendung in der Studie von Huang et al. bei einer 100%igen Sensitivität die Spezifität des KM-MR allein von 62,5% auf 87,5% durch den additiven Einsatz der MR-Spektroskopie und auf 100% durch den weiteren Einsatz der Perfusions-MRT gesteigert werden (Huang et al. 2004).

5.6 Abklärung von suspekten Herdbefunden

Lässt sich im Mammogramm ein Herdbefund nachweisen, sollte ausdrücklich zur Frage der Reproduzierbarkeit eine Mammasonographie erfolgen. Beim Vorliegen eines entsprechenden Korrelates ist primär die ultraschallgestützte Stanzbiopsie zur histologischen Abklärung indiziert. Ist diese nicht möglich, so kann die Abklärung durch eine stereotaktische Biopsie erfolgen. Alternativ dazu kann eine ergänzende MR-Mammographie zur Darstellung der Vaskularisation vorgenommen werden. Fehlt eine gesteigerte Durchblutung, bei magnetresonanztomographischer Reproduzierbarkeit des Befundes, ist ein zuwartendes Verhalten gerechtfertigt (Fischer U 2008).

Die Stereotaxie erreicht dabei in erfahrener Hand eine Sensitivität von bis zu 98,7% und eine Spezifität von bis zu 99,7% (Bartella et al. 2007, Funke und Villena 2008). Verglichen mit den vorliegenden Studienergebnissen erreicht das CAD-System 2 mit 100% eine

gleichwertige Sensitivität wie die stereotaktische Abklärung. Vorteile der Bewertung mittels dynamischer MR gegenüber biotischen Verfahren liegen zum einen in der fehlenden Invasivität des Verfahrens, wodurch sich weitere Komplikationen wie Abszessbildungen, Schmerzen und höhere psychische Belastung der Patientin vermeiden ließen. Weiterhin ermöglicht die CAD-Analyse, die gesamte Binnenstruktur zu analysieren und verdächtige Läsionen schnell zu detektieren, ohne zeitaufwendige ROI Platzierung.

Es können mehrere Läsionen gleichzeitig hinsichtlich ihrer Dignität beurteilt werden. Die untersucherunabhängige Verfahrensweise führt zu einer hohen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Demgegenüber kann aufgrund erfolgloser Primärbioptie mitunter eine weitere chirurgische Abklärung notwendig sein (Hellerhoff et al. 2008, Peter et al. 2008, Yasunaga et al. 2007). Durch die computergestützte Analyse erfolgt für jeden individuellen Voxel eines Herdes eine separate Analyse, biotische Verfahren dagegen spiegeln immer nur einen Teil der histologischen Entität wieder.

Durch die Implementierung des Fischer-Scores ließen sich theoretisch zusätzlich auch kontrastmittelaufnehmende Herde ausschließen ohne, dass mit einem Sensitivitätsverlust gerechnet werden müsste. Hinsichtlich der Spezifität erreichen jedoch beide CAD-Systeme nicht die Ergebnisse der stereotaktischen Biopsie. Dieses dürfte u.a. auf dem Überlappen kinetischer Anreicherungsmuster sowie auf die fehlende Beurteilung weiterer differentialdiagnostischer Merkmale benignen und malignen Tumore zurückzuführen sein (Delorme 2004, Demartini et al. 2009, Hauth et al. 2008 b, 119, Huang et al. 2004, Renz et al. 2008 b, Vomweg et al. 2005, Wiener et al. 2005). Hier bedarf es zukünftig weitere Fortschritte in der klinischen Entwicklung, um die Notwendigkeit interventioneller Eingriffe weiter zu reduzieren. Durch den zunehmenden Einsatz der kontrastmittelverstärkten MRT werden zunehmend kleinere Läsionen detektiert, die sich einer mammographischen und sonographischen Darstellung entziehen und eine weitere Abklärung erfordern (Hellerhoff et al. 2008).

5.7 Therapie des Mammakarzinoms

Bis in die 60iger Jahre des letzten Jahrhunderts galt das Mammakarzinom als eine in der Brust entstehende lokoregionäre Erkrankung, die primär in die Lymphbahnen metastasiert (Halsted Theorie). Dieses bestimmte während der 70iger Jahre die immer radikalere operative Behandlung, mit einer hohen operativen Mortalität (13%) und einer konstanten 10-Jahresüberlebensrate von 50%. Die meisten Patientinnen verstarben trotz der radikalen Operationsmethoden aufgrund ihrer Fernmetastasen. Fisher, der als erster den Brustkrebs als

systemische Erkrankung mit sehr früher hämatogener Metastasierung definierte, führte zusammen mit Veronesi die brusterhaltene OP ein. Die Bedeutung der lokoregionalen Sanierung geriet dadurch jedoch in den Hintergrund. Heute wird größtenteils die von Harris und Hellmann 1987 formulierte Theorie akzeptiert, die Brustkrebs als systemische Erkrankung mit lokaler Komponente versteht (Kaufmann und Rody 2009, Silva und Zurrada 2007). Es werden speziellen Situationen angepasste Therapieformen angewendet, was eine exakte Diagnostik voraussetzt. Die Betreuung der Patientinnen erfolgt inzwischen an den entsprechenden Zentren interdisziplinär durch Onkologen, Chirurgen, Radiologen und Pathologen (Fellner et al. 2008).

Im Staging ist das MRT der Röntgenmammographie und dem Brustultraschall in der Detektion multifokaler und multizentrischer Herde überlegen (Kuhl 2008, Kuhl und Braun 2008, Lopez und Bassett 2009, Tourel et al. 2008, Van Goethem et al. 2007). Der Einfluss des präoperativen MRT auf die nachfolgende Therapieentscheidung konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden. Im Mittel werden bei etwa 20% der Patienten zusätzliche Befunde erhoben (Fellner et al. 2008, Fischer U et al. 1999, Kuhl und Braun 2008, Lopez und Bassett 2009, Tourel et al. 2008, Wiener et al. 2005). So gelang es Wiener et al. (2005) durch den zusätzlichen Einsatz des dynamischen MRT zur klinischen Untersuchung, Mammographie und Sonographie weitere ipsilaterale Herde aufzudecken, welches in 18% eine Änderung des operativen Vorgehens nach sich zog, ohne eine signifikante Steigerung von Biopsien benignen Herde.

Frauen mit einem kürzlich diagnostizierten Brustkrebs besitzen ein 5-fach höheres Risiko für die Entwicklung eines Zweitumors mit meist differierender Histologie im Vergleich zu Frauen aus einer Normalpopulation (Fischer U et al. 1999, Pedocini et al. 2007). Davon führen 7% der sekundär auftretenden Tumore zu einer weiteren Prognoseverschlechterung. Hier belegt die Studie von Pedocini et al. (2007) die Wertigkeit und Überlegenheit der KM-MR mit einer 100%igen Detektionsrate gegenüber der konventionellen Röntgenmammographie und Sonographie in der sensitiven Erfassung kontralateraler Zweitumore, welche häufig eine weitere Therapiemodifikation notwendig machen (Pedocini et al. 2007). Zu ähnlichen Ergebnissen mit einer zusätzlichen Detektion von 3,1% mammographisch okkulten kontralateralen Karzinomen kamen auch Lehmann et al. (2007) und Wiener et al. (2005). In der Studie von Vilona et al. (Sperry 2005) konnten durch den Einsatz eines CAD-Systems zusätzliche Läsionen detektiert werden. Bei 10 von 36 Patientinnen führte dies zu einer Veränderung der Therapie (Ablatio statt BET).

Ein wichtiger Faktor zur Prognosebestimmung und Wahl der Therapie bildet der axilläre Lymphknotenstatus. Je nach Anzahl befallener Lymphknoten, kommen unterschiedliche Chemotherapiestrategien zum Einsatz. Hier gelang es der Studie von Malich et al. (2006) aufzuzeigen, dass das CAD prinzipiell einen Beitrag zur Unterscheidung zwischen befallenen und nicht befallenen Lymphknoten leisten kann (Malich et al. 2006 b). Somit scheint auch in diesem Fall ein wichtiger diagnostischer Informationsgewinn durch den Einsatz der computerunterstützten Analyse möglich. Besonders in der neoadjuvanten Situation wird damit einen weitem Baustein zur optimierten Therapieplanung geliefert.

Die Auswertung der Kontrastmittelkinetik kann bei der manuell basierten ROI-Analyse durch die erforderliche mehrfache Messung, insbesondere bei multifokalen Kontrastmittelanreicherungen, sehr zeitaufwendig sein. CAD-Systeme ermöglichen hierbei einen schnellen Überblick über verdächtige Läsionen ohne zeitaufwendige ROI-Platzierung. Auch ist ein möglichst exaktes lokales Staging für die Festlegung der Differentialtherapie von höchster Bedeutung (Fellner et al. 2008, Kuhl 2008). So wird in einigen Fällen eine neoadjuvante Therapie durchgeführt, um eine BET zu erreichen oder die Radikalität der Operation zu verringern (Fellner et al. 2008, Wasser et al. 2007). Besonders bei lokal fortgeschrittener Erkrankung findet sie immer häufiger ihre Anwendung (Belli et al. 2006, Rosen et al. 2003, Wasser et al. 2007). In der Studie von Rosen et al. (2003) wurde die diagnostische Überlegenheit der MR hinsichtlich der verbliebenen Tumorgröße im Vergleich zur körperlichen Untersuchung nachgewiesen, besonders bei Patienten die kein komplettes klinisches Ansprechen auf die Therapie zeigten. Ergebnisse anderer Studien unterstützend gelang es Wasser et al. (2007) die Überlegenheit der dynamischen MRT in der validen Größenbestimmung des Resttumors gegenüber der Röntgenmammographie und des Ultraschalls zu untermauern (Wasser et al. 2007, Yeh et al. 2005). Die Arbeitsgruppe um Wasser belegte, dass Veränderungen der Kontrastmitteldynamik mit den histologischen Zeichen der Tumorregression in Zusammenhang stehen und unabhängig von der Tumorgröße zur Beurteilung der Chemosensibilität von Mammakarzinomen *in vivo* geeignet sind (Wasser et al. 2007). Belli et al. (2006) ermittelten eine sehr hohe Korrelation zwischen magnetresonanztomographisch bestimmter Resttumorgröße und dem pathologischen Endergebnis.

In der Verlaufskontrolle der neoadjuvanter Therapie können CAD-Systeme wichtige Daten auf das Ansprechen eines Tumors liefern, indem sie veränderte Anreicherungsprofile sensitiv erfassen (Belli et al. 2006, Demartini et al. 2005, Rosen et al. 2003, Wasser et al. 2007). So

gelingt es den behandelnden Ärzten frühzeitig Informationen über die Effektivität der gewählten Therapie zu gewinnen und diese gegebenenfalls zu modifizieren (Yeh et al. 2005). In der Abschätzung der Tumorgröße birgt die computergestützte Analyse allerdings die Gefahr falsch negativer Ergebnisse für verbliebene Resttumore und gibt die Größe verbliebener Tumoranteile ungenauer wieder als Vergleichsbestimmungen des Radiologen (Belli et al. 2006, Demartini et al. 2005, Rosen et al. 2003, Wasser et al. 2007). Dies belegt u.a. die Studie von Demartini et al. (2005). Hier wurden Veränderungen im Kontrastmittelenhancement vor und nach Chemotherapie mit Hilfe eines CAD-Systems (Confirma) untersucht. Ein weiteres Augenmerk galt dem Vergleich der validen Bestimmung der Tumorgröße zwischen CAD-System und Radiologen zu der tatsächlich histopathologisch dokumentierten Tumorgröße. Die computerunterstützte Analyse erfasste sicher die Größen- und Vitalitätsabnahme der Malignome nach Chemotherapie und lieferte somit wichtige Informationen über die richtige Wahl des angewandten Chemotherapeutikums. Allerdings korrelierten die Größenbestimmungen verbliebener Resttumor durch das CAD-System weniger eng mit der histologisch ermittelten Tumorgröße als die Vergleichsmessungen der Radiologen. Dieses Erkenntnis sollte beim anschließenden operativen Vorgehen beachtet werden, da eine akurate Größenbestimmung essentiell für die gewählte OP-Strategie ist (Belli et al. 2006, Kuhl 2008).

5.8 Psychologische Aspekte

Es ist bekannt, dass ein Teil des Inzidenzanstiegs des Mammakarzinoms in der Diagnosevorverlegung im Rahmen des Brustkrebscreenings gründet. Dieser wird allerdings nicht durch einen entsprechenden Abfall in der Population der über 70ig Jährigen ausgeglichen, welches wiederum für einen teilweise verursachten Inzidenzanstieg durch Überdiagnose spricht (Bick 2006). Untermuert wird dies durch die Studie von Zahl et al. (2008), die im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine 1,22-mal höhere kumulative Inzidenz des Mammakarzinoms über 6 Jahre in der Screeninggruppe fanden. Die Autoren führen dieses Ergebnis auf eine spontane Regression früher Stadien zurück, welche vom Screening entdeckt werden.

Insbesondere ist das Ausmaß der daraus resultierenden Übertherapie schwierig abzuschätzen und liegt bei etwa 5-25% der im Screening detektierten Karzinome (Bartella et al. 2007, Bick 2006). Weiterhin zog die Röntgenmammographie mit 60-80% eine hohe Rate falsch positiver Befunden nach sich. Daraus resultierten in der Vergangenheit eine Vielzahl unnötig vorgenommener Biopsien, Zusatzuntersuchungen und Operationen (Bick 2006, Huang et al. 2004, Schulz-Wendtland et al. 2007 a). In einigen Fällen gründeten die invasiven Eingriffe in

Komplikationen wie Abszessbildung, Schmerz oder unnötig ausgelösten Ängsten (Huang et al. 2004). Nicht unterschätzt werden dürfen hierbei die psychologischen Auswirkungen. Von mancher Frau wird bereits die Einladung zum Mammographiescreening und das Warten auf den Befund als psychische Belastung empfunden (Bartella et al. 2007, Bick 2006). Frauen mit falsch positiven Befunden führen signifikant häufiger Selbstuntersuchungen der Brust durch und haben ein insgesamt höheres Angstniveau (Diekmann S und Diekmann F 2008). Bei positiver Tumordetektion besteht die Gefahr, dass das Karzinom nur früher detektiert wird ohne Beeinflussung des Krankheitsverlaufes. Die Krankheitsdauer sowie die allgemeine psychische Belastungssituation für Betroffene und Angehörige wird ohne nachweisbaren Benefit verlängert. Im Gegensatz dazu geben falsch negative Ergebnisse eine trügerische Sicherheit und führen zu einer Verzögerung der Mammakarzinomdiagnose (Bick 2006). Die in bisherigen Studien ermittelte variable Spezifität des dynamischen MR birgt die Gefahr einer hohen Anzahl falsch positiver Befunde. Durch die Anwendung der beiden evaluierten CAD-Systeme in der MR- Mammographie ließe sich die Zahl der falsch positiven Markierungen theoretisch reduzieren. Betrachtet man das Dynamikverhalten des Kontrastmittels entsprechend des Fischer-Scores, lag für CAD-System 1 die Wahrscheinlichkeit einer falsch positiven Markierung in der aktuellen Studie bei 16,1% und für CAD-System 2 bei 44,6%. Beachtenswert dabei ist, dass die Reduktion der falsch positiven Ergebnisse mit CAD-System 2 nicht zu Lasten der Sensitivität ging. Allgemein sollte nach Möglichkeit das dynamische MR in der 2. oder 3. Woche des Menstruationszyklus durchgeführt werden, da hier hormonell bedingte fibrozystische Veränderungen das geringste Kontrastmittelenhancement zeigen. Die Rate falsch positiver Ergebnisse kann dadurch reduziert und die Spezifität erhöht werden (Chen et al.2008, Kuhl et al. 2005). Anzumerken bleibt, dass vorliegende Ergebnisse sich aus einer Gruppe vorselektierter Patienten ergeben. Die Anwendung beider CAD-Systeme in einer Normalpopulation erhöht potentiell die Rate falsch positiver Befunde. Hier sind Studien zur Verifizierung der ausgeführten Überlegungen notwendig.

5.9 Ökonomische Aspekte

In der Behandlung des Mammakarzinoms kommt der frühzeitigen und exakten Diagnostik eine entscheidende Bedeutung zu. So gelang es in den letzten Jahren die absolute Mortalität aufgrund verbesserter Diagnostik und Therapie um bis zu 20-30% zu senken (Bani et al. 2007, Katalanic 2009). Anhand der vorliegenden Daten wäre theoretisch eine kombinierte Anwendung beider CAD-Systeme denkbar. Dabei könnten zunächst durch den primären

Einsatz des CAD-Systems 2 zuverlässig maligne Raumforderungen erfasst werden. Nicht anreichernde Herde und Läsionen mit einem Fischer-Score unter 3 ließen sich sicher als benigne beschreiben. Durch die anschließende Analyse mittels CAD-System 1 ließe sich die Spezifität erhöhen. Der zusätzliche Zeitaufwand dürfte im klinischen Alltag vernachlässigbar gering ausfallen, da die zeitaufwendige Datenakquisition bereits erfolgt ist und Post-Processing-Funktionen parallel ablaufen. Die nachfolgende Betrachtung einer farbkodierten Läsion benötigt anschließend nur noch einen Bruchteil des bisherig beanspruchten Zeitaufwandes. Für die klinische Praxis könnte dies perspektivisch eine niedrigere Rate an notwendigen Biopsien und exakten Detektionen prognostisch wichtiger Frühstadien des Mammakarzinoms bedeuten und somit zur Kostenreduktion beitragen.

Entsprechend schlussfolgerten bereits Lehmann et al. (2006) in ihrer Studie, dass die Zahl unnötiger Biopsien durch die Anwendung eines CAD-Systems reduziert werden könnte, ohne die Karzinomdetektionsrate zu verschlechtern.

Bereits 2001 gelang es Schmitt et al., die Wertigkeit der präoperativen Magnetresonanztomographie zu belegen. Trotz hoher Untersuchungskosten, begründet durch hohe Anschaffungskosten sowie eine verhältnismäßig lange Untersuchungs- und Interpretationszeit, offeriert der Einsatz der MRM Einsparmöglichkeiten in der Diagnose und Therapie suspekter Mammaläsionen, da unnötige Operationen vermieden werden können (Schmitt et al. 2001). Häufigen Argumentationen, dass die präoperative MRT zum Staging für alle Frauen mit neu diagnostiziertem Brustkrebs zu teuer sei, stehen regelmäßige magnetresonanztomographische Untersuchungen anderer Organe gegenüber. Beispielsweise werden täglich MRT's der Lendenwirbelsäule auf Kosten der Solidargemeinschaft durchgeführt, obwohl z.B. diverse Studien belegen konnten, dass dies praktisch nie Einfluss auf das therapeutische Management haben wird. Ähnlich verhält es sich bei Frauen mit atypischem Kopfschmerz, bei denen die Rate klinisch relevanter Befunde mit 0,02% sehr niedrig ist. Im Gegensatz dazu ergeben sich bei ca. 25% der Frauen bedeutende diagnostische Zusatzinformationen, welche die prognostisch wichtige operative Sanierung beeinflussen können (Kuhl und Braun 2008). Bei Frauen mit einem Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms von über 20% konnte die Studie von Taneja et al. bereits die Kosteneffektivität des Einsatzes des dynamischen Kontrastmittel-MRT's im Screening belegen (Taneja et al. 2009). Die zusätzliche Anwendung eines MRM-CAD-Systems ermöglicht eine weitere Option der Kostenreduktion, da der benötigte Zeitaufwand auf 5 Minuten relevant verringert werden kann (Setti et al. 2001, Sittek et al. 2005). Es bietet eine potentielle Zeitersparnis von durchschnittlich 7 Minuten pro CAD-Analyse einer Untersuchung (Sperry

2005.) Mit Hilfe der CAD-Technik gelingt es schneller und präziser die Größe und Lage eines Mammakarzinoms zu bestimmen und somit die Behandlung der Patientinnen zu optimieren (Blatzer et al.2009, Hauth et al. 2008 a,b; Kim et al. 2008, Lehmann et al. 2006, Renz et al. 2008 b, Sperry 2005, Wiener et al. 2005, Williams et al. 2007). Die Realisierung einer individuellen Diagnostik und Therapie bedeutet nicht nur für die Patientinnen einen prognostischen Vorteil, sondern liefert auch einen wichtigen Beitrag zur Ressourceneinsparung (Kaiser 1999). Durch die frühzeitige Detektion maligner Läsionen gelingt es Rezidive zu verhindern und kostenintensive Therapien zu vermeiden.

5.10 Perspektive

Die Evaluation computerassistierter Detektionssysteme hat sich in den vergangenen Jahren zu einem der Hauptforschungsgebiete der medizinischen Bildgebung entwickelt. Im Gegensatz zur Verwendung von CAD-Systemen in der Röntgenmammographie, existieren bislang nur wenige Daten zur computergestützten Auswertung in der MR-Mammographie (Blatzer et al.2009, Demartini et al.2005, Hauth et al. 2008 a, Lehmann et al. 2006, Malich et al. 2006 b, Pedocini et al. 2005, Renz et al. 2008 b, Williams et al. 2007). Ihr klinischer Nutzen wird derzeit kontrovers diskutiert und ist bisher nicht eindeutig belegt. Die computergestützte Analyse wird eingesetzt, um die Malignomwahrscheinlichkeit von Läsionen exakt abschätzen zu können, ohne dass unterschiedliche Untersuchungsbedingungen maßgeblich Einfluss nehmen. Die beiden evaluierten CAD-Systeme sind ein erster Schritt in dieser zukunftsweisenden Technologie und sollen einen Beitrag zur Entwicklung einer einheitlichen, reliablen und qualitativ hochwertigen CAD-Analyse liefern.

Das Prinzip derzeitig verfügbarer CAD-Systeme beruht in der Analyse von dynamischen Parametern. Probleme hinsichtlich der exakten Dignitätsbestimmung bereiten insbesondere Läsionen mit einem initialen Signalanstieg von 50-100% und einer plateauartigen Dynamik (Renz et al. 2008 b). Besonders in der korrekten Beurteilung detektierter Läsionen mittels CAD spielt wahrscheinlich die Erfahrung des Radiologen eine entscheidende Rolle, der zusätzlich morphologische Kriterien in die Bewertung einfließen lässt (Renz et al. 2008 b). Durch die Integration morphologischer Parameter bietet sich ein mögliches Verbesserungspotential hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit von CAD-Systemen (Malich et al. 2006 a,b). Der Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit bleibt abzuwarten. Weitere Bemühungen, die Genauigkeit des MRT zu verbessern, liegen in der Implementierung neuronaler Netzwerke, der MR-Spektroskopie und der Perfusions-MRT (Huang et al. 2004, Vomweg et al. 2005).

Ein weiteres großes Problem stellt die Heterogenität der bei der Mamma-MR verwendeten Studienprotokolle dar, sodass sich die Ergebnisse der verschiedenen Studien nicht uneingeschränkt aufeinander übertragen lassen (Kuhl 2007). Aufgrund nicht einheitlich formulierter technischer Parameter differieren die für Karzinome charakteristischen initialen Anreicherungs-werte in den publizierten Daten (Ballesio et al. 2009, Bartella et al. 2006, Bassett et al. 2008, Ertas et al. 2008, Fischer DR et al. 2004, Hauth et al. 2008 a,b; Kuhl 2007, Lehmann et al. 2007, Lehmann et al. 2006, Macura et al. 2006, Malich et al. 2005 b, Marklund et al. 2009, Marklund et al. 2008, Pedocini et al. 2007, Renz et al. 2008 b, Schnall et al. 2006, Sharma et al. 2009, Siegmann et al. 2009, Van Goethem et al. 2007, Vomweg et al. 2005, Wiener et al. 2005, Williams et al. 2007). Aus diesem Grund ist die Formulierung eines Gold-Standards in der magnetresonanztomographischen Bildgebung der Brust notwendig, um reliable Aussagen in Bezug auf zu erwartene Sensitivitäten und Spezifitäten sowie die Wertigkeit angewandter CAD-Systeme im klinischen Alltag treffen und diese auch untereinander vergleichbar machen zu können, als Grundlage für einen regelrechten klinischen Einsatz.

CAD-Systeme und technische Entwicklungen in der Computerbranche sind eine der am schnellsten wachsenden und vitalsten Teile in der Radiologie. Technologie und Softwareversionen unterliegen einem ständigen Wandel (Malich et al. 2006 a). Zusammenfassend belegen die vorliegenden Daten den Wert der CAD-Analyse als unterstützendes Diagnostikum in der Mamma-MRT bei der Diskrimination benignen gegenüber malignen Läsionen. Der alleinige Einsatz allerdings ist besonders hinsichtlich beschriebener Limitationen nicht empfehlenswert. Zur Einstufung eines Tumors sollten weiterhin anamnestische, klinische, histologische und radiologische Merkmale berücksichtigt, sowie im Zweifelsfall erhobene Befunde kritisch hinterfragt werden.

6 Zusammenfassung

Das diagnostische Prinzip der KM- Mammographie beruht auf dem unterschiedlichen Kontrastmittelverhalten benigner und maligner Herde. Durch die Platzierung einer *region of interest* (ROI) in eine kontrastmittelaufnehmende Läsion gelingt es anhand von Signalintensitätskurven im Zeitverlauf, das Kontrastmittelaufnehmeverhalten zu beurteilen. Zur zeitsparenden Optimierung einer standardisierten Auswertung in der MRM befinden sich derzeit verschiedene CAD-Systeme in der Entwicklung.

Die beiden evaluierten CAD-Systeme beruhen in der Analyse zweier dynamischer Charakteristika, morphologische Merkmale sind nicht bewertbar. Die Analyse der beiden CAD-Systeme basiert dabei auf zwei verschiedenen mathematischen Modellen. CAD-System 1 benutzt in der Berechnung der Kurvenverläufe mit der 3-TP-Analyse die Änderung der Signalintensität von 3 verschiedenen Messzeitpunkten mit einem Schwellenwert von 50%. Im Gegensatz dazu werden bei CAD-System 2 unter der Anwendung eines 4-Kompartiment-Modells, welches auch die physiologischen Gewebsparameter Permeabilität und Extrazellularräum berechnet, alle dynamischen Zeitpunkte ab einem Schwellenwert von 33% berücksichtigt.

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit galt dem Vergleich der Sensitivität und Spezifität beider CAD-Systeme. Dafür wurden 117 Patientinnen mit suspekten Herdläsionen analysiert und die klinische Aussagefähigkeit und Limitationen beider CAD-Systeme überprüft. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend der Kontrastmittelaufnahme und Klassifizierung des Aufnahmeverhaltens entsprechend den zwei im Fischer-Score hinterlegten dynamischen Charakteristika. Für CAD-System 1 ergab sich in der vorliegenden Arbeit eine Sensitivität nach Fischer-Score von 83,6% und nach jeglichem Enhancement von 90,2%, die Spezifität lag nach Fischer bei 83,9% sowie nach jeglichem Enhancement bei 69,6%. Die Genauigkeit wurde mit 83,8% ermittelt. CAD-System 2 wies eine Genauigkeit von 77,7% auf. Für die jeweiligen Sensitivitäten ergab sich ein Wert von 100% nach Fischer und nach jeglichem Enhancement. Die Spezifität konnte mit 55,4% nach Fischer und mit 39,3% nach jeglichem Enhancement datiert werden. Dabei unterschieden sich die beiden CAD-Systeme statistisch signifikant hinsichtlich ihrer Spezifität und Sensitivität nach Fischer (McNemar-Test, ROC-Analyse). Keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben sich in der Sensitivitätsanalyse betrachtet nach jeglichem Enhancement, da aufgrund des multiplen Testproblems die p-Werte adjustiert werden müssen (McNemar-Test, Adjustierung nach Bonferoni). Insgesamt erwies sich die Bewertung entsprechend dem Fischer-Score als exakter, als die nach jeglichem

Enhancement betrachtete (ROC-Analyse). Weiterhin zeigte sich CAD-System 1 signifikant genauer als CAD-System 2 (ROC-Analyse).

Für beide CAD-Systeme ergaben sich, außer für den dunkelblau kodierten Kurventyp, in der Wilcoxon-Testung signifikante Ergebnisse für die quantitative parametrischen Analyse der verschiedenen Kurventypen maligner und benigner Läsionen. Wobei maligne Herde insgesamt mehr kontrastmittelaufnehmende Areale aufwiesen als benigne. Bei gutartigen Raumforderungen dagegen ergaben sich prozentual deutlich mehr Tumoranteile ohne ein verifizierbares Farbsignal.

Somit bietet die Quantifizierung der kontrastkinetischen Parameter eine objektive Analyse des Kontrastmittelverhaltens maligner und benigner Läsionen und offeriert damit eine Verbesserung der Spezifität.

In der klinischen Praxis wäre anhand der erhobenen Ergebnisse theoretisch eine kombinierte Anwendung beider Systeme denkbar. Zunächst ließen sich durch den primären Einsatz von CAD-System 2 zuverlässig maligne Raumforderungen erfassen und durch die anschließende Analyse mit CAD-System 1 die Spezifität weiter erhöhen. Dies könnte eine niedrigere Rate an Biopsien und exakten Detektionen prognostisch wichtiger Frühstadien des Mammakarzinoms bedeuten und somit zur Kostenreduktion beitragen.

Limitationen der hier angewandten CAD-Technologie liegen vor allem in der fehlenden Berücksichtigung morphologischer Kriterien, wie Form, Begrenzung und Anreicherungsmuster, sowie nicht herdförmiger Kontrastmittelanreicherungen. Probleme hinsichtlich der exakten Dignitätsbestimmung bereiten insbesondere Läsionen mit einem initialen Signalanstieg von 50-100% und einer plateauartigen Dynamik. Hier bietet sich perspektivisch ein mögliches Verbesserungspotential hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit von CAD-Systemen an. Weiterhin ist, aufgrund der bisher bestehenden großen Heterogenität verwendeter Studienprotokolle, für reliable Aussagen im klinischen Einsatz von CAD-Systemen die Formulierung eines Gold-Standards in der MR-Bildgebung der Brust notwendig.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis		Seite
Tab. 1	Gradeinteilung der Mastopathie nach Prechtel (1991)	8
Tab. 2	Risikofaktoren für die Entwicklung eines Mammakarzinoms	12
Tab. 3	Van-Nuys-Prognostic-Index	14
Tab. 4	traditionelle und DIN-Klassifikation proliferativer Läsionen mit duktaler Differenzierung	15
Tab. 5	Beurteilungskategorien nach ACR BI-RADS®-Mammografie	19
Tab. 6	Übersicht über die ACR-Klassifikation und entsprechende Sensitivität der Röntgenmammographie	20
Tab. 7	Multifaktorielles Protokoll mit Punktwerten zur Auswertung der MR-Mammographie	34
Tab. 8	Untersuchungsprotokoll einer MR-Messung	43
Tab. 9	Bedeutung der Farbkodierungen CAD 1	44
Tab. 10	Bedeutung der Farbkodierung CAD 2	47
Tab. 11	Beziehung Fischer- Score zu Tumorhistologie CAD-System 1	57
Tab. 12	durchschnittlich prozentuale Verteilung der Kurventypen eines Herdes CAD 1	60
Tab. 13	Beziehung Fischer- Score zu Tumorhistologie CAD-System 2	61
Tab 14	durchschnittlich prozentuale Verteilung der Kurventypen eines Herdes CAD 2	64
Tab. 15	Vergleich Sensitivität und Spezifität beider CAD-Systeme	65
Tab. 16	p- Werte der Analyse	67

7.2 Abbildungsverzeichnis		Seite
Abb. 1	Aufbau der weiblichen Brustdrüse	6
Abb. 2	Häufigkeitsverteilung benigner und maliner Brustdrüsenerkrankungen	9
Abb. 3	Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms	10
Abb. 4	BIRADS- Einteilung sonographischer Herdbefunde	25
Abb. 5.	technische und methodische Anforderungen an die Kontrastmittel-MRT der Brust	28
Abb. 6	Systematik des Breast-Imaging-Lexikon der Kernspinmammographie	30
Abb. 7	Tofts Modell	45
Abb. 8	Beispiel eines gewebephysiologischen Histogramms und fTP- Farbkodierung	46
Abb. 9	Auswertung der MRT-Daten	46
Abb. 10	Beispiel einer Report Card	49
Abb. 11	Darstellung eines muzinösen Karzinoms und entsprechender Report Card im CAD-System 2	50
Abb.12	Subtraktionsaufnahme der gleichen Patientin	51
Abb. 13	MIP-Darstellung desselben Herdes mit CAD-System 1 in sagittaler und axialer Rekonstruktion	51
Abb. 14	entsprechende Angiomap der Läsion im CAD-System 1	51
Abb. 15	Verteilung des Gradings der histologisch verifizierten Karzinome	54
Abb. 16	Altersverteilung der 117 Patienten des gesamten Patientenkollektivs	55
Abb. 17	Altersverteilung der Patienten mit benignen Läsionen	55
Abb. 18	Altersverteilung der Patienten mit malignen Läsionen	56
Abb. 19	Häufigkeitsverteilung der Bewertung nach Fischer-Score CAD 1	57
Abb. 20	durchschnittlich prozentuale Farbverteilung benigner Herde CAD 1	60
Abb. 21	durchschnittlich prozentuale Farbverteilung maligner Herde CAD 1	60
Abb. 22	Häufigkeitsverteilung der Bewertung nach Fischer-Score CAD 2	61
Abb. 23	durchschnittlich prozentuale Farbverteilung benigner Herde CAD 2	64
Abb. 24	durchschnittlich prozentuale Farbverteilung maligner Herde CAD 2	64
Abb. 25	ROC-Analyse: Vergleich der CAD- und Scoring-Systeme	66
Abb. 26	Vergleich der Scoring- Systeme der beiden CAD-Analysen	66

7.3 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACR	American College of Radiology
AUCs	area under the curve
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS®	Breast Imaging Reporting and Data System
CAD	Computer-assistierte Diagnose
CUP	Cancer of unknown primary
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DIN	duktale intraepitheliale Neoplasie
d.h.	das heißt
E.coli	Escherichia coli
etc.	et cetera
EVF	Extrazellularraum
FFE	Fast field Echo
fTP	full time point
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethyltriaminpentaazetat
ggf.	gegebenenfalls
KM	Kontrastmittel
kV	Kilovolt
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
mGy	Milligray
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MRM	Magnet-Resonanz-Mammographie
NOS	Not otherwise specified
PERM	Permeabilität
RIO	region of interest
3TP	three time point
TSE	Turbo Spin Echo
u.a.	unter anderen
V.a.	Verdacht auf
z.B.	zum Beispiel

8 Literaturverzeichnis

- Athanasidou A, Tardivon A, Ollivier L, Thibault F, El Khoury C, Neuenschwander S (2009): How to optimize breast ultrasound. *Eur J Radiol* 69,1, 6-13
- Ballesio L, Savelli S, Angeletti M, Porfiri LM, D'Ambrosio I, Maggi C, Di Castro E, Bennati P, Fanelli GP, Vestri AR (2009): Breast MRI: Are T2 IR sequences useful in the evaluation of breast lesions? *Eur J Radiol* 71, 96-101
- Ballgeyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R (2007a): BIRADS classification in mammography. *Eur J Radiol* 61,2, 192-194
- Ballgeyguier C, Bidault F, Mathieu MC, Ayadi S, Couanet D, Sigal R (2007b): BIRADS mammography: Exercises. *Eur J Radiol* 61,2, 195-201
- Bani MR, Wenkel E, Dimmler A, Gerber B, Krainick-Strobel U, Schulz-Wendtland S, Fasching PA, Beckmann MW(2006): Gutartige und präinvasive Läsionen der Brust: Übersicht über Klassifikation, Biologie und Diagnostik. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 66, R121-R46
- Bani MR, Wenkel E, Dimmler A, Gerber B, Krainick-Strobel U, Schulz-Wendtland R, Fasching PA, Beckmann MW(2007): Gutartige und präinvasive Läsionen der Brust *Frauenheilkunde up2date*2, 129-145
- Bartella L, Liberman L, Morris EA, Dershaw DD (2006): Nonpalpable Mammographically Occult Invasive Breast Cancers Detected by MRI. *AJR Am J Roentgenol* 186,3, 865-870
- Bartella L, Smith CS, Dershaw DD, Libermann L (2007): Imaging breast cancer. *Radiol Clin North Am* 45,1, 45-67
- Bassett LW, Dhaliwal SG, Eradat J, Khan O, Farria DF, Brenner RJ, Sayre JW (2008): National Trends and Practises in Breast MRI. *AJR Am J Roentgenol* 191,2, 332-339
- Belli P, Costantini M, Malaspina C, Magistrelli A, Latorre G, Bonomo L (2006): MRI accuracy in residual disease evaluation in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Radiol* 61,11, 946-953
- Bick U (2006): Mammographie-Screening in Deutschland: Wie, wann und warum? *Rofo* 178,10, 957-969
- Bick U, Diekmann F, Fallenberg EM (2008): Workflow in der digitalen Screeninmammographie. *Radiologe* 48,4, 335-344
- Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC (1992): Analysis of Cancers Missed at Screening Mammography. *Radiology* 184, 613-617
- Blatzer PA, Renz DM, Kullning PE, Gajda M, Camara O, Kaiser WA (2009): Application of Computer-aided Diagnosis (CAD) in MR-Mammography (MRM). *Acad Radiol* 16,4, 435-442

Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, Heywang-Köbrunner SH, Hylton N, Kuhl CK, Lehman C (2004): Magnetic Resonance Imaging of the Breast Prior to Biopsy. *JAMA* 292,22, 2735-2742

Böcker W, Hungermann D, Tio J, Weigel S, Decker T (2009a): Flache epitheliale Atypie. *Pathologe* 30,1, 36-41

Böcker W, Hungermann D, Weigel S, Roteberg K, Decker T (2009b): Atypische duktale Hyperplasie und atypische epitheliale Proliferation vom duktalem Typ. *Pathologe* 30,1, 42-48

Boehm HF, Schneider T, Buhmann-Kirchhoff SM, Schlossbauer T, Rjosk-Dendorfer D, Britsch S, Reiser M (2008): Automated Classification of Breast Parenchymal Density: Topologic Analysis of X-Ray Attenuation Patterns Depicted with Digital Mammography. *AJR Am J Roentgenol* 191,6, W275-282

Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ (2007): Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *N Engl J Med* 356,3, 227-236

Boyer B, Balleyguier C, Granat O, Pharaboz C (2009): CAD in questions/answers Review of the literature. *Eur J Radiol* 69,1, 24-33

Brem RF, Hoffmeister JW, Rapelyea JA, Zisman G, Mohtashemi K, Jindal G, Disimio MP, Rogers SK (2005a): Impact of Breast Density on Computer-Aided Detection for Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 184,2, 439-444

Brem RF, Hoffmeister JW, Zisman G, DeSimio MP, Rogers SK (2005b): A Computer-Aided Detection System for the Evaluation of Breast Cancer by Mammographic Appearance and Lesion Size. *AJR Am J Roentgenol* 184,3, 893-896

Brem RF, Ioffe M, Rapelyea JA, Yost KG, Weigert JM, Bertrand ML, Stern LH (2009): Invasive Lobular Carcinoma: Detection with Mammography, Sonography, MRI, and Breast-Specific Gamma Imaging. *AJR Am J Roentgenol* 192,2, 379-383

Chang RF, Huang SF, Moon WK, Lee YH, Chen DR (2007): Solid Breast Masses: Neural Network Analysis of Vascular Features at Three-dimensional Power Doppler US for Benign or Malignant Classification. *Radiology* 243,1, 56-62

Chen JH, Liu H, Baek HM, Nalcioglu O, Su MY (2008): Magnetic resonance imaging features of fibrocystic change of the breast. *Magn Reson Imaging* 26,9, 1207-1214

Chérel P, Hagay C, Benaim B, De Maulmont C, Engerand S, Langer A, Talma V (2008): Mammographic evaluation of dense breast: techniques and limits. *J Radiol* 89, 1156-68

Delorme S (2004): Mammakarzinom: Sonographie und Magnetresonanzmammographie. *Radiologe* 6, 621-637

Demartini WB, Lehmann CD, Peacock S, Russel MT (2005): Computer-aided detection applied to breast MRI: assessment of CAD-generated enhancement and tumor sizes in breast cancers before and after neoadjuvant chemotherapy. *Acad Radiol* 12,7, 806-8

Demartini WB, Eby PR, Peacock S, Lehmann CD (2009): Utility of Targeted Sonography for Breast Lesions That Were Suspicious on MRI. *AJR Am J Roentgenol* 192,4, 1128-1134

Diekmann S, Diekmann F (2008): Mammographiescreening in Deutschland. *Radiologe* 48,1, 17-25

Dromain C, Ballgeyguier C, Adler G, Garbay JR, Delalogue S (2009): Contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol* 69,1, 34-42

Duda VF, Schulz-Wendtland R: Mammadiagnostik, 1. Auflage; Springer Verlag, Berlin 2004

Duffy SW, Gabe R (2005): What should the detection rates of cancers be in breast screening programmes? *Br J Cancer* 92, 597-600

Ertas G, Gulcur HO, Tunaci M (2008): Normalized maximum intensity time ratio maps and morphological descriptors for assessment of malignancy in MR mammography. *Med Phys* 35,5, 1893-1900

Fellner FA, Waldhör I, Grafinger-Witt E, Schrenk P (2008): Mammakarzinom. *Radiopraxis* 1, 11-26

Fischer DR, Baltzer P, Malich A, Wurdinger S, Freesmeyer MG, Marx C, Kaiser WA (2004): Is the "blooming sign" a promising additional tool to determine malignancy in MR mammography? *Eur Radiol* 14, 394-401

Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, Malich A, Kaiser WA (2005): Further Signs in the Evaluation of Magnetic Resonance Mammography. *Invest Radiol* 40,7, 430-435

Fischer DR, Malich A, Wurdinger S, Boettcher J, Dietzel M, Kaiser WA (2006): The Adjacent Vessel on Dynamic Contrast-Enhanced Breast MRI. *AJR Am J Roentgenol* 187, W147-W151

Fischer T, Filimonow S, Hamm B, Slowinski T, Thomas A (2006): Dignitätsbeurteilung mammasonographischer Herde mittels dreidimensionaler Darstellung. *Fortschr Röntgenstr* 178, 1224-1234

Fischer U: Lehratlas der MR-Mammographie, 1. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000

Fischer U (2008): Röntgenmammographie: Herdbefunde, Verkalkungen und Architekturstörungen. *Radiologe* 8, 785-797

Fischer U, v. Heyden D, Vosschenrich R, Viehweg I, Grabbe E (1993): Signalverhalten maligner und benigner Läsionen in der dynamischen 2D-MRT der Mamma. *Fortschr Röntgenstr* 158,4, 287-292

Fischer U, Kopka L, Grabbe E (1999): Breast Carcinoma: Effect of Preoperative Contrast-enhanced MR-Imaging on the Therapeutic Approach. *Radiology* 213, 881-888

- Funke M, Villena C (2008): Bildgebende Diagnostik des Mammakarzinoms. Radiologe 6, 601-614
- Gennaro G, di Maggio C (2006): Dose comparison between screen/film and full-field digital mammography. Eur Radiol 16,11, 2559-2566
- Georgian-Smith D, Moore RH, Halpern E, Yeh ED, Rafferty EA, D'Alessandro HA, Staffa M, Hall DA, Mc Cathy KA, Kopans DB (2007): Blinded Comparison of Computer-Aided Detection with Human Second Reading in Screening Mammography. AJR Am J Roentgenol 189,5, 1135-1141
- Ghai S, Muradali D, Bukhanov K, Kulkarni S (2005): Nonenhancing Breast Malignancies in MRI: Sonographic and Pathologic Correlation. AJR Am J Roentgenol 185,2, 481-487
- Gilbert FJ, Astley SM, Gillan MG, Agbaje OF, Wallis MG, James J, Boggis CR, Duffy SW, CADET II Group (2008): Single Reading with Computer-Aided Detection for Screening Mammography. N Engl J Med 359,16, 1675-1684
- Goel NB, Knight TE, Pandey S, Riddick-Young M, de Paredes ES, Trivedi A (2005): Fibrous Lesions of the Breast: Imaging-Pathologic Correlation. Radiographics 25,6, 1547-1559
- Gormet M (2008): Comparison of Computer-Aided Detection to Double Reading of Screening Mammograms : Review of 231,221 Mammograms. AJR Am J Roentgenol 190,4, 854-859
- Granader EJ, Dwamena B, Carlos RC (2008): MRI and Mammography Surveillance of Women at Increased Risk for Breast Cancer: Recommendations Using an Evidence-based Approach. Acad Radiol 15,12, 1590-1595
- Hall FM (2008): The Rise and Impending Decline of Screening Mammography. Radiology 247,3, 597-601
- Harvey JA, Nicholson BT, Cohen MA (2008): Finding Early Invasive Breast Cancers: A Practical Approach. Radiology, 248,1, 61-76
- Hauth EA, Jaeger H, Maderwald S, Stockamp C, Mühler A, Kimming R, Forsting M (2006): Evaluation of quantitative parametric analysis for characterization of breast lesions in contrast-enhanced MR mammography. Eur Radiol 16,12, 2834-2841
- Hauth EA, Jaeger H, Maderwald S, Mühler A, Kimmig R, Forsting M (2008a): Quantitative parametrische Analys der Kontrastmittelkinetik von Läsionen in der dynamischen MR-Mammographie. Radiologe 6, 593-600
- Hauth EA, Jaeger HJ, Maderwald S, Muehler A, Kimmig R, Forsting M (2008b): Quantitative 2- and 3-dimensional analysis of pharmacokinetic model-derived variables for breast lesions in dynamic, contrast-enhanced MR mammography. Eur J Radiol 66,2, 300-308
- Hauth EA, Khan K, Wolfgarten B, Betzler A, Kimming R, Forsting M (2008c): Ergebnisse nach Verwendung der BI-RADS Kategorien an 1777 klinischen Mammographien. Radiologe 48,3, 281-288

Hellerhoff K, Schlossbauer T, Herzog P, Reiser M (2008): MR-gestützte Interventionen in der Mammadiagnostik. *Radiologe* 48,4, 367-374

Heywang-Köbrunnber SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik, 2. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003

Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA (2005): BI-RADS for Sonography: Positive and Negative Predictive Values of Sonographic Features. *AJR Am Roentgenol* 184,4, 1260-1265

Huang W, Fisher PR, Dulaimy K, Tudorica LA, O'Hea B, Button TM (2004): Detection of Breast Malignancy: Diagnostic MR Protocol for Improved Specificity. *Radiology* 232, 585-591

Hukkinen K, Pamilo M (2005): Does Computer-aided Detection Assist in the Early Detection of Breast Cancer? *Acta Radiol* 46,2, 135-139

Irshad A, Ackerman SJ, Pope TL, Moses CK, Rumboldt T, Panzegrau B (2008): Rare Breast Lesions: Correlation of Imaging and Histologic Features with WHO Classification. *Radiographics* 28,5, 1399-1414

Jackson VP, Hendrick RE, Feig SA, Kopans DB (1993): Imaging of the Radiographically Dense Breast. *Radiology* 188, 297-301

Kaiser WA (1999): MR-Mammographie. *Radiologe* 33,292-299

Katalanic A(2009): Sinkend Mortalität bei steigender Inzidenz beim Mammakarzinom Geburtshilfe Frauenheilkd 69, 237-239

Kaufmann M, Rody A (2009): Brustkrebs: Mortalitätsreduktion durch Früherkennung und adjuvante Therapie Geburtshilfe Frauenheilkd 69, 218-232

Kim EK, Ko KH, Oh KK, Kwak JY, You JK, Kim MJ, Park BW (2008): Clinical Application of the BI-RADS final Assessment to Breast Sonography in Conjunction with Mammography. *AJR Am J Roentgenol* 190,5, 1209-1215

Kotsianos-Hermle D, Wirth S, Fischer T, Hiltawsky K, Sittek H, Reiser M (2005): 3D-Ultraschall (3D-US) in der Diagnostik von Mammaherdbefunden. *Radiologe* 45,3, 237-244

Kotsianos-Hermle D, Hiltawsky KM, Wirth S, Fischer T, Friese K, Reiser M (2009a): Analysis of 107 breast lesions with automated 3D ultrasound and comparison with mammography and manual ultrasound. *Eur J Radiol* 71,1, 109-115

Kotsianos-Hermle D, Wirth S, Fischer T, Hiltawsky KM, Reiser M (2009b): First clinical use of a standardized three-dimensional ultrasound for breast imaging. *Eur J Radiol* 71, 102-108

Kuhl C (2007): The Current Status of Breast MR Imaging Part I. Choice of Technique, Image, Interpretation, Diagnostic Accuracy, and Transfer to Clinical Practice. *Radiology* 244,2, 356-378

- Kuhl CK (2008): Präoperatives Staging mit der Mamma-MRT: Pro und Kontra. *Radiologe* 48,4, 358-366
- Kuhl CK, Braun M (2008): Präoperatives Staging mit der Mamma-MRT: Pro und Kontra. *Radiologe* 48,4, 358-366
- Kuhl CK, Bieling HB, Lutterbey G, Sommer T, Keller E, Schild HH (1996): Standardisierung und Beschleunigung der quantitativen Analyse dynamischer MR-Mammographien durch Parameterbilder und automatisierte ROI-Definition. *Fortschr Röntgenstr* 164,6, 475-482
- Kuhl CK, Gieseke J, von Falkenhausen M (2004): MR-Mammographie (MRM) am Hochfeld-System (3,0T): Sequenzentwicklung und klinische Evaluierung im Vergleich zur 1,5 T-MRM. *Rofo* 176, S41-S401
- Kuhl CK, Schrading S, Weigel S, Nüssle-Kügele K, Sittek H, Arand B, Morakkabati N, Leutner C, Tombach B, Nordhoff D (2005): Die „Eva“-Studie: Evaluierung der Leistungsfähigkeit diagnostischer Verfahren (Mammographie, Sonographie, MRT) zur sekundären und tertiären Prävention des familiären Mammakarzinoms- Zwischenergebnisse nach der ersten Hälfte der Förderungsperiode. *Rofo* 177,6, 818-827
- Kurz K, Hanstein B, Mödder U, Bender H (2006): MRT in der Mammadiagnostik. *Gynäkologie* 39,7, 524-532
- Law J, Faulkner K, Young KC (2007): Risk factors for induction of breast cancer by X-rays and their implications for breast screening. *Br J Radiol* 80,952, 261-266
- Leconte I, Fellah L (2008): US and dense breast: where do we stand? *J Radiol* 89, 1169-79
- Lehmann CD, Peacock S, Demartini WB, Chen X (2006): A New Automated Software System to Evaluate Breast MR Examinations: Improved Specificity Without Decreased Sensitivity. *AJR Am J Roentgenol* 187,1, 51-56
- Lehmann CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, Peacock S, Smazal SF, Maki DD, Julian TB (2007): MRI Evaluation of the Contralateral Breast in Women with Recently Diagnosed Breast Cancer. *N Engl J Med* 356,13, 1295-303
- Levman J, Leung T, Causer P, Plewes D, Martel AL (2008): Classification of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance breast lesions by support vector machines. *IEEE Trans Med Imaging* 25,5, 688-696
- Levrini G, Nicoli F, Borasi G, Mori CA, Zompatori M (2006): MRI patterns of invasive lobular breast cancer. *Eur J Radiol* 59,3, 472
- Levy L, Suissa M, Chiche JF, Teman G, Martin B (2007): BIRADS ultrasonography. *Eur J Radiol* 61,2, 202-211
- Lopez JK, Bassett LW (2009): Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Spectrum of Mammographics, US, and MR Imaging Findings. *Radiographics* 29,1, 165-176

- Lorenzen J, Wedel AK, Lisboa BW, Löning T, Adam G (2005): Diagnostische Mammographie und Sonographie: Korrelation von diagnostischer BI-RADS-Einstufung mit dem histologischen und klinischen Endbefund. *Rofo* 177,11, 1545-1551
- Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, Bluemke DA (2006): Patterns of Enhancement on Breast MR Images: Interpretation and Imaging Pitfalls. *Radiographics* 26,6, 1719-1734
- Malich A, Sauner D, Marx C, Facius M, Boehm T, Pfeleiderer SO, Fleck M, Kaiser WA (2003): Influence of Breast Lesion size and Histologic Findings on Tumor Detection Rate of a Computer-aided Detection System. *Radiology* 228, 851-856
- Malich A, Fischer DR, Facius M, Petrovitch A, Boettcher J, Marx C, Hansch A, Kaiser WA (2005a): Effect of Breast Density on Computer Aided Detection. *J Digit Imaging* 18, 227-233
- Malich A, Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, Marx C, Facius M, Kaiser WA (2005b): Potential MRI Interpretation Model: Differentiation of Benign from Malignant Breast Masses. *AJR Am J Roentgenol* 185, 964-970
- Malich A, Fischer DR, Böttcher J (2006a): CAD for mammography: the technique, results, current role and further developments. *Eur Radiol* 16, 1449-1460
- Malich A, Gorna A, Beier A, Schnor S (2006b): Computer assisted diagnosis of axillary lymph nodes during breast MRI: Does it offer the opportunity to discriminate malignant from benign nodes. 92nd Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America *Radiology (Suppl)* 241, 649
- Malich A, Beier A, Bank P, Gorna R (2007): Inwieweit verbessert der Einsatz eines CAD-Systems das Prüfungsergebnis bei der Beurteilung einer kassenärztlichen Mammographiesammlung? *Fortschr Röntgenstr* 179, 53-57
- Malich A, Schmidt S, Fischer DR, Facius M, Kaiser WA (2009): The performance of computer-aided detection when analyzing prior mammograms of newly detected breast cancers with special focus on the time interval from initial imaging to detection. *Eur J Radiol* 69,3, 574-578
- Mariano MN, van den Bosch MA, Daniel BL, Nowels KW, Birdwell RL, Fong KJ, Desmond PS, Plevritis S, Stables LA, Zakhour M (2005): Contrast-Enhanced MRI of Ductal Carcinoma In Situ: Characteristics of a New Intensity-Modulated Parametric Mapping Technique Correlated With Histopathologic Findings. *J Magn Reson Imaging* 22,4, 520-526
- Marklund M, Torp-Pedersen S, Bentzon N, Thomsen C, Roslind A, Nolsøe CP (2008): Contrast kinetics of the malignant breast tumour-Border versus centre enhancement on dynamic midfield MRI. *Eur J Radiol* 65,2, 279-285
- Marklund M, Christensen R, Torp-Pedersen S, Thomsen C, Nolsøe CP (2009): Signal intensity of normal breast tissue at MR mammography on midfield: applying a random coefficient model evaluating the effect of doubling the contrast dose. *Eur J Radiol* 69,1, 93-101

Mathew J, Perkins GH, Stephens T, Middleton LP, Yang WT (2008): Primary Breast Cancer in Men: Clinical, Imaging, and Pathologic Findings in 57 Patients. *AJR Am J Roentgenol* 191,6, 1631-1639

Morakkabati-Spitz N, Leutner C, Schild H, Traeber F, Kuhl C (2005): Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI. *Eur J Radiol* 15,9, 2010-7

Müller-Schimpfle M, Ohmenhäuser K, Claussen CD (1997): Einfluß von Alter und Menstruationszyklus auf Mammographie und MR-Mammographie. *Radiologe* 37,9, 718-725

Nekolla EA, Griebel J, Brix G (2005): Einführung eines Mammographiescreeningprogramms in Deutschland: Erwägung zu Nutzen und Risiko. *Radiologe* 45,3, 245-254

Nicholson BT, LoRusso AP, Smolkin M, Bovbjerg VE, Petroni GR, Harvey JA (2006): Accuracy of Assigned BI-RADS Breast Density Category Definitions. *Acad Radiol* 13,9, 1143-1149

Niendorf A, Lindner C, Friedrichs K(2007): Histopathologische Diagnostik des Mammakarzinoms. *Frauenheilkunde up2date*5, 415-428

Obenauer S, Sohns C, Werner C, Grabbe E (2005): Retrospektive Analyse eines computerassistierten Detektions-Systems (CAD) in der digitalen Vollfeldmammographie in Abhängigkeit von der Histologie. *Fortschr Röntgenstr* 177, 1103-1109

Orel SG, Schnall MD (2001): MR Imaging of the Breast for the Detection, Diagnosis, and Staging of Breast Cancer. *Radiology* 220, 13-30

Pedocini F, Catalano C, Venditti F (2005): Color-coded automated signal intensity curves for detection and characterization of breast lesions. Preliminary evaluation of a new software package for integrated magnetic resonance-based breast imaging. *Invest Radiol* 40, 448-457

Pedocini F, Catalano C, Roselli A, Padula S, Altomari F, Moriconi E, Pronio AM, Kirchin MA, Passariello R (2007): Contrast-enhanced MR Mammography for Evaluation of the Contralateral Breast in Patients with Diagnosed Unilateral Breast Cancer or High-Risk Lesions. *Radiology* 243,3, 670-680

Peter D, Grünhagen J, Wenke R, Schäfer FK, Schreier I (2008): False-negative results after stereotactically guided vacuum biopsy. *Eur Radiol* 18,1, 177-182

Pfleiderer SOR, Sachse S, Sauner D, Marx C, Malich A, Wurdinger S, Kaiser WA (2004): Changes in magnetic resonance mammography due to hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res* 6,3, R232-R238

Prechtel K (1991): Masthopathie. Histologische Formen und Langzeitbeobachtung. *Zbl Pathol* 137, 210-215

Raatschen HJ, Simon GH, Fu Y, Sennino B, Shames DM, Wendland MF, McDonald DM, Brasch RC (2008): Vascular Permeability during Antiangiogenesis Treatment: MR Imaging Assay Results as Biomarker for Subsequent Tumor Growth in Rats. *Radiology* 247,2, 391-399

Renz DM, Baltzer PA, Böttcher J, Thaher F, Gajda M, Camara O, Runnebaum IB, Kaiser WA (2008a): Magnetic resonance imaging of inflammatory breast carcinoma and acute mastitis. A comparative study. *Eur Radiol* 18,11, 2370-2380

Renz DM, Baltzer PAT, Kulling PE, Böttcher J, Vag T, Gajda M, Camara O, Runnebaum IB, Kaiser WA (2008b): Klinische Wertigkeit computerunterstützter Analysen in der MR-Mammographie. Ein Vergleich zwischen zwei Systemen und drei Untersuchern mit unterschiedlicher Erfahrung. *Fortschr Röntgenstr* 180, 968-976

Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, Soo MS, Bentley RC, Yu D, Samulski TV, Dewhirst MW (2003): Accuracy of MRI in the Detection of Residual Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 181, 1275-1282

Saleh A, Kurz KD, Mödder U (2005): BI-RADS update: Mammographie, Brustultraschall und Kernspinnmammographie. *Radiologie up2date* 4, 285-312

Schlossbauer T, Hellerhoff K, Reiser M (2008): Wertigkeit der Mamma-MRT als Ergänzung zu Mammographie und Sonographie bei Patientinnen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko. *Radiologie* 48,4, 351-357

Schmitt KP, Boehm T, Fleck M, Kaiser WA (2001): Kosten-Wirksamkeits-Analyse der präoperativen MR-Mammographie bei suspekten Mammaläsionen. *Fortschr Röntgenstr* 173, 898-901

Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, Heywang Köbrunner SH, Hylton N, Kuhl CK, Pisano ED (2006): Diagnostic architectural and Dynamic Features at Breast MR Imaging: Multicenter Study. *Radiology* 238,1, 42-53

Schulz-Wendtland R (2005): Risiko und Früherkennung des Mammakarzinoms Teil 2 Geburtshilfe Frauenheilkd 65, R61-R84

Schulz-Wendtland R, Hermann KP, Bautz W (2005): Digitale Mammographie: Klinische Ergebnisse. *Radiologie* 3, 255-263

Schulz-Wendtland R, Becker N, Bock K, Anders K, Bautz W (2007a): Mammographiescreening. *Radiologie* 47,4, 359-369

Schulz-Wendtland R, Hermann KP, Wenkel E, Adamietz B, Lell M, Böhner C, Uder M, Bautz WA (2007b): Vergleich der klinischen Wertigkeit von Zielaufnahmen mit reduzierter Pixelgröße des Detektors und digitalem Monitorzooming bei der Beurteilung von Mikrokalzifikationen in der digitalen Mammographie. *Fortschr Röntgenstr* 179, 492-496

Schulz-Wendtland R, Hermann KP, Wacker T, Bautz W (2008): Aktueller Stand und weitere Perspektiven der digitalen Mammographie. *Radiologie* 48,4, 324-334

Setti E, Trecate G, Ferrari M, Mainardi L, Musumeci R (2001): Breast magnetic resonance imaging: a computer-based analysis of enhancement curves. *J Digit Imaging* 14,1, 226-228

Sharma U, Kumar M, Sah RG, Jagannathan NR (2009): Study of normal breast tissue by in vivo volume localized proton MR Spectroscopy: variation of Water-Fat ratio in relation to the heterogeneity of the breast and the menstrual cycle. *Magn Reson Imaging* 27,6, 785-791

Siegmann KC, Moron HU, Baur A, Hahn M, Vogel U, Claussen CD, Bitzer M (2009): Diagnostische Wertigkeit des Göttinger Scores zur Malignitätsvorhersage von ausschließlich in der MRT darstellbaren Mammaläsionen. *Rofo* 181,6, 556-563

Silva OE, Zurrada S: *Brustkrebs Diagnostik und Therapie*, 1. Auflage; Urban&Fischer Verlag, München 2007

Sinn HP, Helmchen B, Aulmann S (2006): Konzept und Problematik der lobulären Neoplasie. *Pathologie* 27,5, 373-380

Sitteck H, Wieser A, Kessler M, Britsch S, Vick C, Untch M, Reiser M (2005): Sonographisch gesteuerte minimalinvasive Biopsie unklarer Mammaläsionen. *Radiologe* 45,3, 269-277

Sperry K (2005): CAD System Makes Breast MRI More Effective, Efficient. American Roentgen Ray Society. www.arrs.org

Stuart K, Brennan M, French J, Houssami N, Boyages J (2006): Life after breast cancer. *Aust Fam Physician* 35,4, 219-224

Taboada JL, Stephens TW, Krishnamurthy S, Brandt KR, Whitman GJ (2009): The Many Faces of Fat Necrosis in the Breast. *AJR Am J Roentgenol* 192,3, 815-825

Taneja C, Edelsberg J, Weycker D, Guo A, Oster G, Weinreb J (2009): Cost effectiveness of breast cancer screening with contrast-enhanced MRI in high-risk women. *J Am Coll Radiol* 6,3, 171-179

Teifke A, Vomweg TW, Hlawatsch A, Nasresfahani A, Kern A, Victor A, Schmidt M, Bittinger F, Düber C (2006): Mammadiagnostische Zweitbefundung in der Radiologischen Klinik: sinnvoller Mehraufwand oder Ressourcenverschwendung. *Fortschr Röntgenstr* 178, 330-336

The JS, Schilling KJ, Hoffmeister JW, Friedmann E, McGinnis R, Holcomb RG (2009): Detection of Breast Cancer with Full-Field Digital Mammography and Computer-Aided Detection. *AJR Am J Roentgenol* 192,2, 337-340

Tourel P, Hoquet-Devaux M, Curros-Doyon F, Merigeaud S, Prat X (2008): Does breast density have an impact on the indications for MRI? *J Radiol* 89, 1187-95

Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot E, Colpaert C, Verslegers I, Biltjes I, Tjalma WA, De Schepper A, Weyler J, Parizel PM (2007): MR mammography is useful in the preoperative locoregional staging of breast carcinomas with extensive intraductal component. *Eur J Radiol* 62,2, 273-282

Venkatesan A, Chu P, Kerlikowske K, Sickles EA, Smith-Bindman R (2009): Prospective predictive value of specific mammographic findings according to reader and patient variables. *Radiology* 250,3, 648-657

Viehweg P(2006): Einsatz der Kontrastmittel-MRT der Mamma bei diagnostischen Problemfällen. *Radiologie up2date* 1, 33-44

Vomweg TW, Teifje A, Kauczor HU, Achenbach T, Rieker O, Schreiber WG, Heitmann KR, Beier T, Thelen M (2005): Selbstorganisierende neuronale Netze zur automatischen Detektion und Klassifikation von Kontrast(mittel)-verstärkten Läsionen in der dynamischen MR-Mammographie. *Rofo* 177,5, 703-713

Warren RML, Pointon L, Thompson D, Hoff R, Gilbert FJ, Padhani A, Easton D, Lakhani SR, Leach MO, UK Magnetic Resonance Imaging in Breast Screening(MARIBS) study Group (2005): Reading Protocol for dynamic Contrast-enhanced MR Images of the Breast: Sensitivity and Specificity Analysis. *Radiology* 236, 779-788

Wasser K, Klein SK, Junkermann H, Sinn HP, Darai S, Neff W, Kauczor HU, Delorme S (2007): Neoadjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms: Welche posttherapeutischen (präoperativen) Informationen liefert die quantitative dynamische MRT? *Radiologe* 5, 421-429

Weigel S, Girnus R, Czwoydzinski J, Decker T, Spital S, Heindel W (2007): Digital Mammography Screening: Average Glandular Dose and First Performance Parameters. *Rofo* 179,9, 892-895

Wenkel E, Heckmann M, Heinrich M, Schwab SA, Uder M, Schulz-Wendtland R, Bautz WA, Janka R (2008): Automated Breast Ultrasound: Lesion Detection and BI-RADS Classification - a Pilot Study. *Fortschr Röntgenstr* 180, 804-808

Wiener JI, Schilling KJ, Adami C, Obuchowski NA (2005): Assessment of Suspected Breast Cancer by MRI: A Prospective Clinical Trail Using a Combined Kinetic and Morphologic Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 184,3, 878-886

Williams TC, Demartini WB, Partridge SC, Peacock S, Lehmann CD (2007): Breast MR Imaging: Copmuter aided Evaluation Program for Discriminating Benign from Malignant Lesions. *Radiology* 244,1, 94-103

Wood C (2005): Computer Aided Detection (CAD) for breast MRI. *Technol Cancer Res Treat* 4,1, 49-53

Yakabe M, Sakai S, Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Setoguchi T, Cho M, Masuda M, Sasaki M (2009): Effect of Dose Reduction on the Ability of Digital Mammography to Detect Simulated Microcalcifications. (*J Digit Imaging*, im Druck)

Yasunaga H, Ide H, Imamura T, Ohe K (2007): Women's anxieties caused by false positives in mammography screening: a contingent valuation survey. *Breast Cancer Res Treat* 101,1, 59-64

Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L, Halpern E, Moore R, Kuter I, Taghian A (2005) Prospective Comparison of Mammography, Sonography, and MRI in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Palpable Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 184,3, 868-877

Zahl PH, Maehlen J, Welch G (2008): The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography. *Arch Intern Med* 168, 2311-2316

Danksagung

Mein herzlicher Dank für das Gelingen dieser Arbeit gilt

- Herrn Prof. Dr. U. Fischer für seine Unterstützung bei der Bearbeitung dieses Themas
- Herrn PD Dr. med. A. Malich für die Vergabe des Promotionsthemas sowie seine freundliche Unterstützung und Betreuung
- den medizinisch-technischen Assistenten der Abteilung
- Frau Katharina Lange vom Institut für Medizinische Statistik für die Hilfestellung und Beratung bei der statistischen Auswertung

Lebenslauf

Mein Name ist Constance Koch, wohnhaft in 99974 Mühlhausen am Fichteweg 19. Am 06.05.1978 wurde ich in Heiligenstadt in der deutschen demokratischen Republik mit dem Familiennamen Köhler geboren. Meine Eltern sind Petra und Eberhardt Köhler. Seit dem 09.09. 2006 bin ich mit Sascha Koch (Facharzt für Unfallchirurgie/Orthopädie) verheiratet. Wir haben 2 Kinder: Lucas Koch geboren am 27.09. 2005 und Adrian Koch geboren am 09.12.2007.

Meine Schulzeit von 1984- 1992 verbrachte ich an der allgemeinbildenden Polytechnischen Oberschule „Theodor-Storm“ in Heiligenstadt. Anschließend besuchte ich von 1992-96 das staatliche Gymnasium in Heiligenstadt, mit dem Abschluss der allgemeinen Hochschulreife am 20.Juni 1996.

Von 1996- 2003 absolvierte ich das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen.

Im November 2003 bis Juli 2005 begann meine berufliche Laufbahn am Südharzkrankenhaus in Nordhausen in der allgemeinchirurgischen Klinik. Nach der Geburt meines ersten Kindes wechselte ich zunächst im Rahmen der Ausbildung zur Allgemeinmedizin von 10/06–01/07 in die Pädiatrie und anschließend bis 06/09 in die internistische Klinik am Südharzkrankenhaus Nordhausen. Seit Juli 2009 bin ich auf der internistisch/orthopädischen Station am Helios-Klinikum in Bleicherode tätig. Unterbrochen wurde meine berufliche Tätigkeit durch Mutterschutz und Elternzeit von 08/05- 09/06 und 11/07 bis 12/08.