

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Mikrokalkdetektion in der Mammasonografie

zur Erlangung des wissenschaftlichen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin

von
Sophia Bossenz
aus
Berlin

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract	2
1 Einleitung	3
1.1 Mammakarzinom	3
1.2 Bildgebung in der Mammadiagnostik	5
1.2.1 Mammografie	5
1.2.2 Mammasonografie	7
1.2.3 Magnetresonanztomografie	8
1.2.4 Szintimammografie	9
1.2.5 Positronen-Emissions-Tomografie in Kombination mit einer Com- putertomografie	9
1.2.6 Galaktografie, Duktoskopie	9
1.3 Die Bedeutung von Mikroverkalkungen	10
1.4 Abklärung von unklaren und malignomverdächtigen Befunden	11
1.4.1 Vakuumstanzbiopsie	12
1.4.2 Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie	12
1.4.3 Feinnadelpunktion	13
1.5 Sonografische Techniken zum Nachweis von Mikroverkalkungen	13
2 Fragestellung	15
3 Methodik	17
3.1 Proben	17
3.2 Probengewinnung	17
3.3 Ultraschalluntersuchung	18
3.4 Bildbetrachtung	23
3.5 Histologie	24
3.6 Auswertung und Statistik	25

4	Ergebnisse	28
4.1	Vergleich der Easy Microcalcification Detection (EMD)-Stufen hinsichtlich der Darstellung von Mikroverkalkungen	28
4.2	Mikroverkalkungen: Sonografie und Mammografie im Vergleich	31
4.2.1	Häufigkeitsverteilung von detektierten Mikroverkalkungen	31
4.2.2	Korrelation zwischen sonografisch und mammografisch detektierten Mikroverkalkungen	32
4.2.3	Vorhersagegüte hinsichtlich des histologischen Befunds	36
5	Diskussion	39
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	39
5.2	Vergleich mit bisherigen Studien	40
5.3	Der Goldstandard der Mikrokalkdetektion	45
5.4	Grenzen der Easy Microcalcification Detection	46
5.5	Vorteile der Sonografie	46
5.6	Fehlerdiskussion	47
5.7	Weiterführende Studien	48
	Literaturverzeichnis	49
	Anhang	53
	Eidesstattliche Versicherung	53
	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	54
	Lebenslauf	55
	Danksagung	56

Tabellenverzeichnis

1.1	WHO-Klassifikation des Mammakarzinoms nach dem histologischen Bild	4
1.2	Routinemäßig durchgeführte radiologische Untersuchungen im Rahmen der Umfeld-Diagnostik bei Diagnosestellung von Brustkrebs	4
1.3	BI-RADS-Klassifikation der Brustdrüsenstruktur	7
1.4	Assessment-Kategorien des „American College of Radiology“	7
3.1	Easy Microcalcification Detection (EMD)-Stufen (aus [19])	21
3.2	Übersicht des Untersuchungsablaufs (Bilder aus [19])	22
4.1	Vierfeldertafel für Sonografie und Mammografie bezogen auf die Detektion von Mikrokalk	37
5.1	Vergleich von Studien mit hoher Sensitivität für sonografische Mikrokalkdetektion mit Daten der hier vorliegenden Arbeit	45

Abbildungsverzeichnis

1.1	Mammografische Darstellung von Mikroverkalkungen mit Malignitätskriterien	11
3.1	Stanzzylinder in einer Petrischale	18
3.2	Beispielhafte und schematische Darstellung (aus [19]) der sonografischen Untersuchung des Stanzzylinders	19
3.3	(aus [19]) A) Mikroverkalkungen (eingekreist) mittels optimierten B-Bild-Presets (14 MHz, THI, Frequenz- und räumliches Compounding), B) nicht optimiertes B-Bild, C) optimiertes B-Bild unter Anwendung der EMD-Methode Filter-Stufe 1, D) nicht optimiertes B-Bild unter Anwendung der EMD-Methode	23
3.4	(aus [19]) Sonografische Darstellung eines Stanzzylinders mit Hilfe der EMD-Technik in den Filtern 0 (A), 2 (B), 3 (C), 5 (D), 6 (E) und 8 (F) .	24
3.5	Mammografische Darstellung von Stanzzylindern in einer Petrischale und Vergrößerung eines Stanzzylinders	25
4.1	Auswahl der Stanzzylinder	29
4.2	Bewertung der EMD-Farbfilter	30
4.3	Durchschnittliche Bewertung der neun EMD-Farbfilter	30
4.4	Histogramm für sonografische Mikrokalkdetektion in histologisch positiven (a) und negativen (b) Proben	32
4.5	Histogramm für mammografische Mikrokalkdetektion in histologisch positiven (a) und negativen (b) Proben	33
4.6	Zusammenhang zwischen der Anzahl sonografisch und mammografisch detektierter Mikroverkalkungen in Proben mit histologisch nachgewiesenem und ohne histologisch nachgewiesenen Mikrokalk	34
4.7	Bland-Altman-Diagramm mit zwei möglichen Cut-Off-Werten ($a = 8$), ($b = 14$)	35

4.8	Darstellung der Anzahl verfügbarer Wertepaare auf der linken Achse sowie der Korrelation zwischen sonografisch und mammografisch detektierten Mikroverkalkungen (auf der rechten Achse) in Abhängigkeit von möglichen Cut-Off-Punkten	36
4.9	ROC-Kurven und AUC von Sonografie und Mammografie im Vergleich	38

Zusammenfassung

Die Entdeckung von Krebsvorstufen spielt eine wichtige Rolle im klinischen Alltag. Mikroverkalkungen der Brust können ein Hinweis für das Vorliegen eines duktales Carcinoma in situ (DCIS) sein. Die sonografische Detektion von Mikroverkalkungen unter Anwendung der Easy Microcalcification Detection (EMD)-Technik stellt den Mittelpunkt der hier vorgestellten Arbeit dar.

21 Fälle von mammografisch detektierten Mikroverkalkungen mit Malignitätskriterien wurden in der vorliegenden prospektiv randomisierten Studie betrachtet. 105 Stanzzyylinder wurden mammografisch, sonografisch und histologisch untersucht.

Die sonografische Untersuchung erfolgte mit Hilfe der EMD-Technik, integriert in ein High-end-Ultraschallsystem, unter Anwendung eines Linearschallkopfes mit einer Frequenz von 14 MHz. Neun EMD-Filter in den Farben blau (0-2), violett (3-5) und schwarz-weiß (6-8) waren Bestandteil der Untersuchung und wurden qualitativ bewertet.

Die Bewertungen der neun EMD-Filter erbrachte für den Filter 1 (blau) das beste Ergebnis mit einem Mittelwert von $1,5 \pm 0,7$ ($p < 0,001$ im Vergleich zu violett und schwarz-weiß). Die violett gefärbten EMD-Stufen 3, 4 und 5 schnitten am schlechtesten ab ($5,8 \pm 1,3$ (Stufe 3) bis $7,6 \pm 1,2$ (Stufe 5)).

Die Anzahl detektierter Mikroverkalkungen in Proben mit histologisch nachgewiesenem Mikrokalk lag für die Sonografie bei 4,47 (SD = 4,48) und für die Mammografie bei 8,66 (SD = 11,01), in Proben ohne histologisch nachgewiesenen Mikrokalk für die Sonografie bei 2,15 (SD = 2,24) und für die Mammografie bei 1,47 (SD = 2,56). Es ergibt sich für beide Verfahren ein signifikanter Unterschied.

Die ROC-Analysen für Sonografie und Mammografie mit anschließendem Vergleich der AUC (Sonografie 72,8%, Mammografie 83,7%) zeigen hinsichtlich der Vorhersagegüte des histologischen Befundes einen signifikanten Unterschied ($p = 0,014$). Die Mammografie weist eine signifikant bessere Vorhersagegüte des histologischen Nachweises von Mikroverkalkungen auf.

Die Ergebnisse unserer Studie und der Vergleich mit bisherigen Studien bestätigen die sonografische Darstellbarkeit von Mikroverkalkungen [1], [2], [3] und erweitern sie durch die Technik der EMD.

Schlussfolgernd zeigt sich, dass die Sonografie in der Lage ist Mikroverkalkungen zu detektieren. Sie löst die Mammografie als Goldstandard jedoch nicht ab.

Abstract

The discovery of precancerous lesions plays an important role in clinical practice. Microcalcifications of the breast may be an indicator of the presence of ductal carcinoma in situ (DCIS). The present study focusses on sonographic detection of microcalcifications using the Easy Microcalcification Detection (EMD) technology.

Within a prospective randomized study 21 cases of mammographically detected microcalcifications with malignancy were considered. 105 punch cylinders were mammographically, sonographically and histologically examined.

The ultrasound examination was carried out using the EMD technology, integrated into a high-end ultrasound system using a linear transducer with a frequency of 14 MHz. Nine EMD filter in shades of blue (0-2), purple (3-5), and black and white (6-8) were used and evaluated qualitatively.

The ratings of the nine EMD filter showed the best score for filter 1 (blue) with a mean of $1,5 \pm 0,7$ ($p < 0,001$ compared to purple and black and white). The purple colored EMD stages 3, 4 and 5 obtain the worst scores ($5,8 \pm 1,3$ (level 3) to $7,6 \pm 1,2$ (level 5)).

In samples with histologically confirmed microcalcifications, the amount of detected microcalcifications was 4,47 (SD = 4,48) for sonography and 8,66 (SD = 11,01) for mammography. In samples without histologically confirmed microcalcifications, 2,15 (SD = 2,24) for sonography and 1,47 (SD = 2,56) for mammography could be detected. For both techniques, the difference is statistically significant.

ROC analysis with respect to the predictive quality of the histological finding for ultrasound and mammography with subsequent comparison of AUC (72,8% ultrasound, mammography 83,7%) showed a significant difference ($p = 0,014$). Mammography has a significantly better predictive quality of the histological detection of microcalcifications.

The results of the study and the comparison with previous studies confirm the sonographic visualisation of microcalcifications [1], [2], [3] and extend it by the technique of EMD.

In conclusion, it appears that ultrasound is able to detect microcalcifications. However, it does not replace mammography as the gold standard for the detection of microcalcification.

1 Einleitung

Das Erkennen und Behandeln von bösartigen Tumorerkrankungen stellt einen bedeutenden Bereich im klinischen Alltag dar. Die möglichst frühzeitige Entdeckung dieser Erkrankungen ist von großer Wichtigkeit, da in den meisten Fällen die Heilungschancen oder die progressionsfreie Zeit maßgeblich vom Erkrankungsstadium abhängig sind. Je früher die Erkrankung erkannt wird, desto eher kann in kurativer Zielsetzung therapiert werden. Daher stellt die Entdeckung von Vorstufen einen wichtigen Forschungspunkt im Rahmen klinischer Studien dar. So auch in der vorliegenden Arbeit, die sich im weitesten Sinne mit der Detektion von Brustkrebsvorstufen befasst.

1.1 Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist die häufigste bösartige Tumorerkrankung der Frau mit über einer Million Neuerkrankungen pro Jahr weltweit [4]. In Deutschland rangiert das Mammakarzinom auf Platz 10 der häufigsten Todesursachen mit einem Anteil von 2,0% im Jahr 2013. Das entspricht einer Anzahl von 18000 Frauen, die an Brustkrebs verstorben sind. Betrachtet man nur die Todesfälle der weiblichen Bevölkerung, so findet sich die bösartige Neubildung der Brust (ICD-10: C50) auf Platz 5 mit einem Anteil von 3,8% [5]. Anhand dieser Zahlen wird deutlich, welches Gewicht der Früherkennung von Brustkrebs zukommt.

Das Mammakarzinom ist eine bösartige Neubildung der Brustdrüse. Die Diagnosestellung erfolgt üblicherweise auf der Grundlage des histologischen Befundes und die Stadieneinteilung erfolgt mit Hilfe der TNM-Klassifikation – klassisch (cTNM) und postoperativ (pTNM) nach Singletary et al. [6]. Die Einteilung des Mammakarzinoms nach dem histologischen Bild erfolgte durch die World Health Organization (WHO). In dieser Klassifikation werden die nicht-invasiven von den invasiven Karzinomen und vom Morbus Paget der Mamille unterschieden (Tabelle 1.1). Bei der TNM-Klassifikation, die der Stadieneinteilung – dem sogenannten Staging – dient, steht das T für das Wort Tumor und beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors. Das N steht für Nodus und gibt an, ob lokoregionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden sind. Das M steht für Metastase und beschreibt das Fehlen oder Vorliegen von Fernmetastasen. Hierzu erfolgen verschiedene bildgebende Verfahren im Rahmen einer Umfeld-Diagnostik (Tabelle 1.2).

Die Ursachen für die Entstehung von bösartigen Zellen sind vielfältig, häufig multifaktoriell und bisher nicht bis ins letzte Detail entschlüsselt. Allen bösartigen Zellen gemein

Tabelle 1.1: WHO-Klassifikation des Mammakarzinoms nach dem histologischen Bild

-
- Nicht-invasive Karzinome (durchbrechen nicht die Basalmembran)
 - Intraduktales Karzinom (DCIS) – Karzinom, welches vom Epithel der Milchgänge ausgeht
 - Carcinoma lobulare in situ (CLIS) – Karzinom, welches vom Epithel der Lobuli (Läppchen) ausgeht

 - Invasive Karzinome (durchbrechen die Basalmembran)
 - Invasives duktales Karzinom – von den Milchgängen ausgehend
 - Invasives duktales Karzinom mit dominierender intraduktaler Komponente
 - Invasives lobuläres Karzinom – von den Lobuli ausgehend
 - Muzinöses Karzinom
 - Papilläres Karzinom
 - Tubuläres Karzinom
 - Adenoid-zystisches Karzinom
 - Sekretorisches Karzinom
 - Apokrines Karzinom
 - Karzinom mit Metaplasie
 - Weitere Unterformen

 - Morbus Paget der Mamille (invasiv und nicht-invasiv)
-

Tabelle 1.2: Routinemäßig durchgeführte radiologische Untersuchungen im Rahmen der Umfeld-Diagnostik bei Diagnosestellung von Brustkrebs

Zu untersuchendes Organ	Bildgebung	Alternative Bildgebung
Leber	Abdomen-Sonografie	Computertomografie (CT)
Lunge	Röntgen-Thorax	CT
Knochen	Knochenszintigrafie	Röntgen, CT

ist ein verändertes Genom. Die normale Regulation zwischen Zelltod und Zellerneuerung ist nicht mehr im Gleichgewicht. Die veränderten Zellen besitzen die Fähigkeit, die Regulationsmechanismen, die für den Erhalt des notwendigen Gleichgewichts zuständig sind, zu umgehen.

Histopathologisch imponieren bösartig veränderte Zellen z.B. durch modifiziertes Aussehen oder abweichende Anzahl der Zellkerne. Als wichtiger Befund im Rahmen der histopathologischen Auswertung gilt die Untersuchung des Wachstumsmusters an Gefäßgrenzen. Ist die Basalmembran der Gefäßwandzellen bereits infiltriert, spricht man von einem invasiven Karzinom. D.h. die Tumorzellen sind an den Blutkreislauf angeschlossen und die Möglichkeit einer Fernmetastasierung über das Gefäßsystem ist gegeben.

Die Tumoren der Brust können von verschiedenen Zelltypen ausgehen. In den häufigsten Fällen entstehen die Tumoren durch veränderte Zellen der Milchgänge – die sogenannten invasiv-duktales Karzinome – und durch veränderte Zellen der Läppchen – die sogenannten invasiv-lobulären Karzinome. Bei diesen beiden Karzinomen sind nicht-invasive (präinvasive) Vorstufen bekannt – das DCIS (duktales Carcinoma in situ) und das CLIS (lobuläres Carcinoma in situ) (Tabelle 1.1). Während das CLIS weder klinisch noch durch Bildgebung zu diagnostizieren ist, sondern eher im Rahmen von Biopsien und der folgenden histopathologischen Auswertung entdeckt wird [7], gibt es bei dem DCIS die Möglichkeit der radiologischen Darstellung. In 70-95% der Fälle imponiert das DCIS mammografisch aufgrund des mit ihm einhergehenden Mikrokalks [8].

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht die Methode der sonografischen Detektion von Mikroverkalkungen im Zusammenhang mit der Entdeckung von präinvasiven Brustkrebsformen. Ihre Bedeutung, Handhabung, Grenzen und ihr möglicher zukünftiger Stellenwert sollen nachfolgend geklärt werden.

1.2 Bildgebung in der Mammadiagnostik

Zur Detektion von Auffälligkeiten der Mamma stehen zahlreiche bildgebende Verfahren zur Verfügung. Das sind im Folgenden die Mammografie, die Sonografie, die Magnetresonanztomografie (MRT), die Szintimammografie, die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) in Kombination mit Computertomografie (CT), die Galaktografie, die Duktoskopie.

1.2.1 Mammografie

Die *Mammografie* dient neben der Selbstuntersuchung und der ärztlichen Untersuchung der Brust der Früherkennung von Karzinomen und ihren Vorstufen. Sie stellt den Goldstandard in der Früherkennung und Abklärung auffälliger Befunde dar. Bisher ist ausschließlich für die Mammografie als Einzelmethode eine Mortalitätssenkung belegt. Seit

Anfang der 1960er Jahre wurden acht randomisierte und vier Fall-Kontroll-Studien durchgeführt. Aufgrund der vorliegenden Daten konnte bei Frauen zwischen dem 50. und dem 69. Lebensjahr, die Screening-Mammografien in Abständen von je zwei Jahren erhalten haben eine Mortalitätsreduktion von bis zu 30% nachgewiesen werden [9].

Mit dem Jahr 2004 wurde ein bundesweites Mammografie-Screening für Frauen zwischen dem 50. und dem 69. Lebensjahr eingeführt [10]. Mit diesem hat die Bedeutung der Mammografie weiter zugenommen. Ziel des Screenings ist die Entdeckung von Mammakarzinomen als präinvasive Form oder als frühes invasives Stadium. Bei der Entdeckung von Mammakarzinomen in frühen Stadien sind weniger radikale und somit geringer belastende Therapien vonnöten. Die Heilungschancen können verbessert sein und eine deutliche Senkung der Brustkrebssterblichkeit in der anspruchsberechtigten Bevölkerung ist zu erhoffen [10]. Der erste Qualitätsbericht zur Röntgenuntersuchung für die Brustkrebsfrüherkennung fällt positiv aus [11]. Insbesondere die Qualität des Screening-Programms wird durch die hohe Rate an präoperativ gesicherten Karzinomen deutlich. Diese liegt mit einem Anteil von 92% deutlich über den mindestens geforderten 70% (Referenzwerte für Screening-Untersuchungen BMV-Ä/EKV). Dieser Wert ergibt sich, wenn die Anzahl der Frauen mit präoperativ gesichertem Karzinom mit der Anzahl der untersuchten Frauen mit entdecktem Karzinom verglichen wird. Die bisherigen Zahlen zeigen, dass bei 8 von 1000 im Mammografie-Screening untersuchten Frauen Brustkrebs entdeckt wird [12]. Ob die Mammografie auch die Sterblichkeit senkt, wird sich frühestens im Jahr 2015 zeigen [11].

Die Grenzen der Mammografie zeigen sich bei zunehmender Dichte der Brust. Je dichter das Drüsengewebe desto geringer ist der Anteil der durchgelassenen Röntgenstrahlung. Bei der Bilddarstellung kann es zu Überlagerungen von Drüsengewebe und einem eventuell vorhandenen Tumor kommen. Damit sinkt die Sensitivität bei der Beurteilung von Herdbefunden mit zunehmender Dichte des Brustdrüsenkörpers. Die Sensitivität der Mammografie liegt insgesamt zwischen 85 und 90% [9], d.h. 85-90 von 100 Frauen, die an Brustkrebs erkrankt sind, werden durch die Mammografie erkannt. Das American College of Radiology hat eine entsprechende BI-RADS-Klassifikation entwickelt – Breast imaging reporting and data system [8]. In dieser wird die Drüsenstruktur der Brust und damit die einhergehende Drüsendichte in vier Typen eingeteilt (s. Tabelle 1.3). Typ a beschreibt die sogenannte Involution der Brust, bei der der Fettgewebsanteil größer ist als der Drüsengewebsanteil. Die Durchlässigkeit für Röntgenstrahlen ist besonders hoch und die Sensitivität der Mammografie kann nahezu 100% erreichen. Typ b beschreibt das verstreut fibroglanduläre Muster der Brustdrüse, Typ c heterogen dichtes Brustdrüsengewebe und Typ d extrem dichtes Brustdrüsengewebe. Bei den Typen c und d ist die Sensitivität der Mammografie zum Teil stark eingeschränkt, sodass Herdbefunde maskiert sein können [13].

Die Spezifität der Mammografie ist mit 42% relativ niedrig [14], d.h. dass nur 42 von 100 Frauen, die nicht an Brustkrebs erkrankt sind, mit Hilfe der Mammografie als

Tabelle 1.3: BI-RADS-Klassifikation der Brustdrüsenstruktur

Typ	Drüsenstruktur	Bemerkung
a	Involution	Sensitivität der Mammografie fast 100%
b	Verstreut fibroglanduläres Muster	-
c	Heterogen dichtes Gewebe	Sensitivität der Mammografie eingeschränkt
d	Extrem dichtes Gewebe	Herdbefunde häufig maskiert

Tabelle 1.4: Assessment-Kategorien des „American College of Radiology“

BI-RADS	Befund	Karzinom-Risiko	Konsequenz
0	Unklar (im Rahmen des Mammografie-Screenings)	Unklar	Weitere Diagnostik
1	Kein Befund	0%	Keine
2	Sicher benigne	0%	Keine
3	Wahrscheinlich benigne	<3%	Kontrolle
4	Möglicherweise maligne	~30%	Biopsie
5	hochsuspekt	~90%	Adäquate Therapie

nicht erkrankt erkannt werden. Entsprechend der beschriebenen radiologischen Befunde werden die Mammografien nach dem Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) in sechs Assessment-Kategorien eingeteilt (siehe Tabelle 1.4) und damit entsprechende diagnostische bzw. therapeutische Maßnahmen definiert [8]. Die Unterteilung der BI-RADS-Kategorie 4 erfolgt optional in 4A (Läsion mit relativ geringer Wahrscheinlichkeit, bösartig zu sein), 4B (Läsion mit mittlerer Wahrscheinlichkeit, bösartig zu sein), 4C (Läsion mit höherer Wahrscheinlichkeit, bösartig zu sein)[15].

Ein häufig beschriebener mammografischer Befund zeigt das Vorhandensein von Mikroverkalkungen, die benignen, aber auch malignen Veränderungen im Brustdrüsengewebe geschuldet sein können. Die Unterscheidung ist daher zentraler Bestandteil im Rahmen der mammografischen Bildgebung. Gelingt dies nicht eindeutig, so muss in solchen Fällen und bei allen anderen mammografisch unklaren Befunden (z.B. bei BI-RADS III und IV) immer eine weitere Diagnostik der Brust erfolgen. Das leistet in den meisten Fällen zunächst die Mammasonografie.

1.2.2 Mammasonografie

Mit der Einführung hochauflösender Schallköpfe und leistungsfähiger Computersysteme in den letzten 25 Jahren hat die Bedeutung der *Mammasonografie* stark zugenommen

[16]. Sie gilt als wichtigstes additives Untersuchungsverfahren zur klinischen Untersuchung und Mammografie. Klassischerweise wird die Sonografie im B-Mode-(brightness modulation)-Verfahren dargestellt. Dabei erscheint die Information, die eine ausgesendete Schallwelle bei Rückkehr zum Empfänger gibt, als Helligkeitspunkt. Der Grauwert eines Punktes gilt als Maß für die Größe der Amplitude eines Echos. Der Schall interagiert mit dem Gewebe. So kommt es bei zunehmender Eindringtiefe zur Schallabschwächung. Sie ist umso höher, je höher die Schallfrequenz ist [17].

Hauptsächlich findet die Mammasonografie Anwendung zur Abklärung eines Tastbefundes bei negativem Mammogramm und zur artdiagnostischen Unterscheidung eines mammografisch oder klinisch nachgewiesenen Befundes in benigne oder maligne [9]. Durch hochauflösenden Ultraschall sind zusätzlich 3 bis 4 Karzinome pro 1000 Frauen mit unauffälligem klinischen und mammografischen Befund zu detektieren [18]. Durch den kombinierten Einsatz von Mammografie und Mammasonografie kann die Sensitivität bei der Detektion und Charakterisierung von Herdbefunden auf 97% heraufgesetzt werden [19].

Die Sensitivität in der Detektion von Mammakarzinomen wird mit bis zu 90% angegeben [16]. Weitaus schwieriger erweist sich die Darstellung von Vorstufen invasiver Karzinome. Diese zeigen sich vor allem in Form von radiomorphologisch detektierbarem Mikrokalk, der mit einem Duktalen Carcinoma in situ (DCIS) assoziiert sein kann. Die sonografische Darstellung von Mikroverkalkungen wird im Rahmen dieser Arbeit ausführlich beleuchtet.

Die Durchführung einer Mammasonografie ist neben den schon benannten Fällen indiziert zur sicheren Diagnose der einfachen Zyste, als erste bildgebende Untersuchungstechnik zur Abklärung von Tastbefunden bei Frauen vor dem 40. Lebensjahr, in der Schwangerschaft und Laktationsperiode [9].

1.2.3 Magnetresonanztomografie

Die *Magnetresonanztomografie (MRT)* der Brust ist ein dynamisches Untersuchungsverfahren unter Zuhilfenahme intravenöser Kontrastmittelgabe [20]. Sie wird erst nach Ausschöpfung aller anderen diagnostischen Möglichkeiten eingesetzt. Bei zwar hoher Sensitivität (>90%) in Bezug auf die Detektion invasiver Karzinome ist die Spezifität mit ca. 60% zu gering, als dass die MRT als Screeningmethode Anwendung finden könnte [9]. Der im Vergleich zur Screeningmammografie erhöhte zeitliche Aufwand sowie Kosten, die dem Fünffachen entsprechen [7], bedürfen einer strengen Indikationsstellung zur Durchführung einer MRT. Als gesicherte Indikationen gelten derzeit: Die Differenzierung zwischen einer Narbe und einem Rezidiv, Primärtumorsuche im Rahmen eines CUP-Syndroms („cancer of unknown primary“), Abklärung verdächtiger Befunde nach Prothesenimplantation bzw. von Implantatdefekten, Ausschluss oder Nachweis multizentrischer Tumorherde bei mammografisch oder sonografisch unklarem Befund, Verlaufsbe-

urteilung der Tumorgroße vor, während und nach neoadjuvanter Therapie sowie jährliche MRT ab dem 25. Lebensjahr bei Hochrisikopatientinnen (BRCA-positive Frauen, familiäres Mammakarzinom) [9]. Betrachtet man das Kollektiv der Hochrisikopatientinnen gesondert, zeigt sich im Rahmen der Früherkennung die MRT der Mammografie und dem Ultraschall deutlich überlegen mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 98%. Dies zeigen die Ergebnisse der Bonner Arbeitsgruppe um Christiane Kuhl [21].

1.2.4 Szintimammografie

Die *Szintimammografie* ist ein nuklearmedizinisches Verfahren bei dem Tumoren aufgrund ihres abnormalen Gewebestoffwechsels identifiziert werden können. Die Möglichkeiten werden kontrovers diskutiert [22, 23]. Eine 2010 veröffentlichte Meta-Analyse von Pan et al. konnte zeigen, dass die durchschnittliche Sensitivität bei 90% und die durchschnittliche Spezifität bei 79,8% liegen [24]. In einer Studie von Ribeiro et al., deren Ergebnisse 2013 veröffentlicht wurden, konnte eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 85,7% ermittelt werden. Insgesamt kann die Szintimammografie aktuell als mögliche ergänzende nicht-invasive Methode in der Mammadiagnostik angesehen werden - insbesondere bei nicht tastbaren Befunden [25]. Sie spielt jedoch in Ländern mit Screeningprogrammen eine untergeordnete Rolle.

1.2.5 Positronen-Emissions-Tomografie in Kombination mit einer Computertomografie

Die *Positronen-Emissions-Tomografie* (PET) in Kombination mit einer Computertomografie (CT) finden zum Teil Anwendung in der Diagnostik und bei Staging-Untersuchungen beim fortgeschrittenen Mammakarzinom. Es ist kein diagnostisches Instrument im Rahmen der primären Diagnosestellung eines Mammakarzinoms, kann aber als additives Verfahren zur Detektion von axillären und weiteren Lymphknotenmetastasen in Frage kommen [26].

1.2.6 Galaktografie, Duktoskopie

Intraduktale Raumforderungen können mit einer pathologischen Sekretion einhergehen. Darunter versteht man eine spontane (im Gegensatz zur provozierten) ein- oder beidseitige, nicht milchige Sekretion [7]. Erster Schritt der Abklärung stellt die Entnahme eines Abstriches zur Anfertigung einer Sekretzytologie dar. Im Rahmen der weiteren Abklärung einer pathologischen Sekretion erhält die Galaktografie ihren Stellenwert. Dabei wird in einzelne Drüsenausführungsgänge mit Hilfe einer Kanüle ein jodhaltiges Röntgenkontrastmittel injiziert und anschließend mit Hilfe von Röntgenstrahlung

in zwei Ebenen dargestellt [27]. Die Beurteilung einer Raumforderung hinsichtlich ihrer Dignität kann durch die Galaktografie nicht erfolgen, sodass eine operative Abklärung erfolgen muss [7]. Gleiche Indikationsstellung findet man bei der Duktoskopie. Sie wird auch Milchgangsspiegelung genannt und ist ein Verfahren, bei dem mit Hilfe eines feinen Mini-Endoskops die Milchgänge optisch untersucht werden und gegebenenfalls verdächtige Gewebeteile entnommen werden [28]. Die Wertigkeit der Duktoskopie wurde im Rahmen einer multizentrischen klinischen Phase-II-Studie unter der Leitung der Universitäts-Frauenklinik Greifswald evaluiert [9]. Die Ergebnisse wurden im Jahr 2013 veröffentlicht. Zusammenfassend zeigt sich, dass die Duktoskopie eine wertvolle Untersuchungsmethode bei der Darstellung intraduktaler Läsionen im Zusammenhang mit pathologischen Mammillensekretionen ist [29].

1.3 Die Bedeutung von Mikroverkalkungen

Mikroverkalkungen sind Kalkpartikel, deren Größe zwischen 10 und 1000 μm liegen. Häufig geben sie den einzigen Anhaltspunkt für ein eventuell vorliegendes Karzinom oder einer Brustkrebsvorstufe, denn Mikroverkalkungen sind nicht palpabel [30]. So werden 70-95% der DCIS (Duktale carcinoma in situ) aufgrund des mit ihm einhergehenden Mikrokalks diagnostiziert [8, 30]. Wird ein erkanntes DCIS nicht behandelt, so liegt das Risiko für die Entstehung eines invasiven Karzinoms bei 30-50%. Dabei entstehen die meisten Karzinome in einem Zeitraum von zehn Jahren [8].

Auch bei der gutartigen Mastopathie, die durch hormonell, qualitativ und quantitativ gesteigerte Umbaureaktionen im Drüsengewebe gekennzeichnet ist, kommen Mikroverkalkungen vor. Die Häufigkeit der Mastopathie liegt nach Sektionsstatistiken bei 50-70%. Sowohl die Morphologie als auch das Verteilungsmuster der Mikroverkalkungen sind in diesen Fällen sehr variabel [7].

Anhand verschiedener Befundkriterien im Mammogramm kann eine Einteilung in eindeutig benigne, über kontroll- bzw. abklärungsbedürftig bis eindeutig maligne Verkalkungen erfolgen. Beschrieben werden die Verkalkungen anhand ihrer Anordnung, ihres Verteilungsmusters, ihrer Größe und Einzelform und ihrer Dichte [31]. So zeigen sich malignomverdächtige Verkalkungen gruppiert oder segmental [8]. Als typische duktale Muster gelten Dreiecks-, Schmetterlings- oder Propellerform, straßenförmig angeordnete Verkalkungsfiguren sowie Trapez- oder Rautenform [31]. Hochgradig karzinomverdächtig sind Mikroverkalkungen, die einem Ausgusspräparat des Milchgangsystems entsprechen und einen Hinweis für ein intraduktales Tumorgeschehen darstellen. Solche Verkalkungen zeigen sich in der Mammografie strich-, V- oder Y-förmig [15]. Ein Beispiel zeigt die Abbildung 1.1.

Die alleinige radiologische Untersuchung lässt nicht immer zuverlässig auf die Dignität der Mikroverkalkungen schließen. Dies zeigt eine retrospektive Studie von Kettritz (2006)

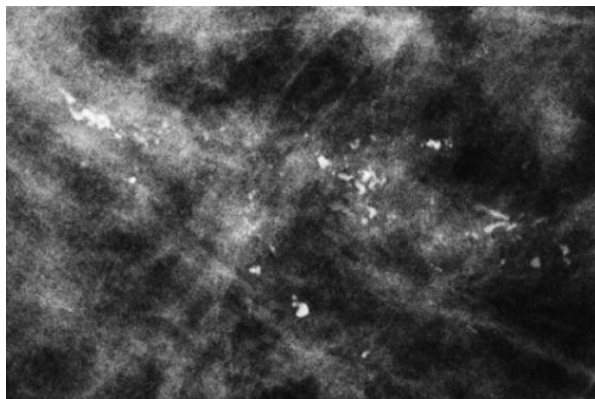


Abbildung 1.1: Mammografische Darstellung von Mikroverkalkungen mit Malignitätskriterien

[32]. Als besonders schwierig erweist sich hier die Einschätzung der Dignität bei alleinigen Mikroverkalkbefunden im Vergleich mit herdförmigen Befunden. 19% der als „wahrscheinlich benigne“ eingeschätzten Mikroverkalkungen – ohne Assoziation eines herdförmigen Befundes – erwiesen sich als maligne [32]. Daher muss in den meisten Fällen eine weitere Abklärung der Mikroverkalkungen erfolgen – meist im Rahmen einer invasiven Untersuchungsmethode.

1.4 Abklärung von unklaren und malignomverdächtigen Befunden

Derzeit ist die Mammografie das einzige bildgebende Verfahren, das bei der Detektion von Mikroverkalkungen Anwendung findet [33]. Wie vorhergehend beschrieben, muss häufig eine weitergehende Abklärung des Befundes erfolgen. Das BI-RADS-Lexikon empfiehlt bei Befunden der Kategorie 3 eine Follow-up-Mammografie nach sechs Monaten als gezielte Befundkontrolle. Bei unverändertem Befund ist die nächste Mammografie nach weiteren sechs Monaten sinnvoll. Es folgen engmaschige Kontrollen bei weiterhin unverändertem Befund. Diese Empfehlung wird von Erin Aiello Bowles der Group Health Cooperative und Kollegen untermauert. Eine Betrachtung von 45.007 Follow-up-Mammogrammen zeigte eine Sensitivität von 83% für Tumoren, die innerhalb von sechs Monaten diagnostiziert wurden und eine Sensitivität von 60% für Tumoren, die innerhalb von zwölf Monaten entdeckt wurden. Die Spezifität betrug in beiden Fällen 97% [34]. Da sich jedoch die alleinige Einschätzung der Dignität durch die Mammografie bei Mikroverkalkbefunden ohne tastbaren oder sonografisch und/oder mammografisch herdförmigen Befund als schwierig erweist [32], spielt die Anwendung der stereotaktischen Vakuumstanzbiopsie in diesen Fällen eine entscheidende Rolle.

1.4.1 Vakuumstanzbiopsie

Die *Vakuumstanzbiopsie* unter mammografischer Kontrolle hat sich international als Methode der Wahl zur Abklärung suspekter Mikroverkalkungen und kleinen sonografisch nicht darstellbaren Herdbefunden etabliert. In der Literatur findet sich für diese Untersuchungsmethode auch der Begriff der stereotaktischen Stanze. Die Vakuumstanzbiopsie wird häufig in Bauchlage der Patientin mit Hilfe eines speziellen Stanztisches durchgeführt. Dieser verfügt über eine Öffnung für die Brust, die nach unten hängend zwischen die gefensterten Kompressionsplatten gebracht und komprimiert wird. Dabei wird darauf geachtet, dass der zu punktierende Bereich durch das Fenster zugänglich ist. Es werden zwei mammografische Zielaufnahmen angefertigt. Die Berechnung der Lokalisation des Befundes erfolgt nach Eingabe verschiedener Parameter computergesteuert. Die Stanzbiopsie geschieht nach vorheriger Hautdesinfektion und Anwendung eines Lokalanästhetikums. Dabei wird nach dem ersten Stanzvorgang eine Kontrollaufnahme angefertigt. Erst bei korrekt liegender Nadel schließen sich weitere Punktionen des Areal an [7].

1.4.2 Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie

Die *Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie* erfolgt in der Regel in Rückenlage der Patientin unter sonografischer Kontrolle. Sie dient nicht als Standard Verfahren zur minimalinvasiven Abklärung von Mikroverkalkungen, sondern findet Anwendung bei sonografisch darstellbaren Befunden, die einer histologischen Abklärung bedürfen. Der zu untersuchende Bereich wird nach entsprechender Hautdesinfektion mit einem Lokalanästhetikum betäubt. Nach einem kleinen Hautschnitt, der mittels Skalpell gesetzt wird, erfolgen das Einführen der Stanznadel und das Verschieben unter sonografischer Sicht zu dem Bereich, der histologisch untersucht werden soll. Die Stanznadel besteht aus einer inneren Stanznadel mit einer Aussparung zum Auffangen des Gewebes und einer äußeren Nadel, die sich unmittelbar nach erfolgtem Stanzvorgang über die innere Nadel schiebt, sodass das Gewebe ausgestanzt und die Aussparung verschlossen wird. Die Stanznadel ist in eine Biopsie-„Pistole“ mit Federmechanismus eingespannt. Durch Betätigen des Auslösers wird die Stanznadel in Höchstgeschwindigkeit nach vorn befördert [7].

Im Gegensatz zur Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie lassen sich bei der Vakuumstanzbiopsie wesentlich größere Gewebsmengen gewinnen. Pro Stanzvorgang kann die Gewebsmenge bei der Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie bei bis zu 15mg liegen, bei der Vakuumstanzbiopsie hingegen bei bis zu 95mg [9].

1.4.3 Feinnadelpunktion

Die *Feinnadelpunktion* ist unterdessen fast ausschließlich der Abklärung symptomatischer Zysten vorbehalten [9]. Dabei werden durch Punktion mit einer dünnen Nadel Zellen aspiriert und zytologisch untersucht [7].

1.5 Sonografische Techniken zum Nachweis von Mikroverkalkungen

Die Möglichkeiten der sonografischen Darstellung von Mikroverkalkungen werden in der Literatur sehr gegensätzlich angegeben. So konnte eine Studie der Universität Rostock 75% der mammografisch detektierten Mikrokalkherde zusätzlich sonografisch darstellen. Die Detektionsrate lag sogar bei 100%, wenn der Mikrokalk mit einem invasiven Karzinom oder einem Carcinoma in situ assoziiert war [2]. In ähnlichen Studien lag die Rate mit 95-97% vergleichsweise hoch [1, 3]. Dem gegenüber fällt die Rate von 23% in einer Studie von Soo et. al wesentlich niedriger aus [35]. In dieser Studie wurden mammografisch sichtbare Mikroverkalkungen, die nicht mit einem Herdbefund einhergehen zusätzlich sonografisch untersucht. In der Studie von Yang et. al erfolgte eine mammografische und sonografische Untersuchung bei Vorliegen eines Herdbefundes. Die sonografische Auswertung erfolgte retrospektiv nachdem das histologische Ergebnis vorlag und sicher ein Karzinom diagnostiziert werden konnte [1].

Gelingt die sonografische Darstellung von Mikroverkalkungen, so zeigen sich diese im B-Bild als echoreiche Strukturen (sogenannte „white spots“), die sich vom umliegenden Brustdrüsengewebe abheben und im Durchmesser kleiner als 1mm sind [1].

Mit dem Einsatz von Hochfrequenzschallköpfen und speziellen Techniken zur Reduktion des sogenannten Bildrauschens konnten die Bildqualität der Sonografie und damit ihr Einsatzbereich gesteigert werden [35]. Unverändert ist die sonografische Darstellung von Mikroverkalkungen nicht ausreichend, um klinische Anwendung zu finden. Insbesondere im echoreichen, fibroglandulären Brustdrüsengewebe können Mikrokalkherde nur schwer sichtbar gemacht werden. Die echoreichen Mikroverkalkungen heben sich deutlicher vor einem echoarmen Hintergrund ab. Maligne bedingte Mikroverkalkungen lassen sich leichter darstellen als benigne [2]. Als mögliche Ursache kann ein echoärmerer Herdcharakter von malignen Veränderungen angesehen werden [36].

Im Jahr 2007 veröffentlichten Thomas et al. Ergebnisse zur sonografischen Darstellung von Mikroverkalkungen mit Hilfe des sogenannten optimierten B-Bildes. Dabei finden das sogenannte Tissue Harmonic Imaging (THI) und die Methode des Frequenz-Compounding (FC) Anwendung. Das Frequenz-Compounding beruht auf der simultanen Summation räumlicher und frequenzabhängiger Ultraschallsignale. Beim räumlichen Compounding werden die Echosignale aus unterschiedlichen Richtungen in Echtzeit auf-

genommen, digital nachverarbeitet und ein ortsrichtiges Gesamtbild berechnet. Gleichzeitig tragen unterschiedliche Frequenzen durch Frequenzsummation zur Bilderzeugung bei. Das so entstehende Bild ist gekennzeichnet durch eine höhere Bildschärfe, eine bessere Detailauflösung und eine deutliche Reduktion von inhärent auftretenden Artefakten, sogenannten Speckle [37]. Thomas et al. konnten zeigen, dass durch das optimierte B-Bild eine verbesserte Charakterisierung von mammografisch detektierten Herdläsionen mit zentraler Mikroverkalkung erfolgen kann [37].

Ein weiterer Entwicklungsschritt zur sonografischen Darstellung von Mikroverkalkungen ist die Technik der erleichterten Mikrokalkdetektion (EMD = Easy Microcalcification Detection). Sie beruht auf dem Grundprinzip des Frequenz-Compounding (FC) in Kombination mit einer speziellen Filtertechnik.

Die Anwendung der EMD stellt den Mittelpunkt der hier vorgestellten Studie dar.

2 Fragestellung

Wie bereits erwähnt, hat die Bedeutung der Sonografie in der Mammadiagnostik in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Eine weitere positive Entwicklung in diese Richtung ist vorstellbar. Ein wichtiger Forschungspunkt stellt das Überwinden derzeitiger Grenzen dar. Insbesondere die Detektion von Vorstufen invasiver Karzinome gilt es zu verbessern. Die bisherigen Ansatzpunkte der sonografischen Darstellung von Mikroverkalkungen [2, 1, 3, 35] sind nicht ausreichend, um in Ergänzung zur Mammografie Anwendung zu finden. In der vorliegenden Studie wurde ein Verfahren angewandt, welches die sonografische Detektion von Mikroverkalkungen verbessern soll. Es nennt sich erleichterte Mikrokalkdetektion (EMD = Easy Microcalcification Detection). Es galt die Frage zu beantworten, ob sich Mikroverkalkungen in stereotaktisch gewonnenen Mammastanzylindern sonografisch mittels EMD darstellen lassen und wie sich die Darstellbarkeit im konventionellen und optimiertem B-Bild unter Einsatz der EMD-Technik unterscheidet.

In Vorversuchen musste zunächst die Frage geklärt werden, wie und ob sich Mikroverkalkungen mit dem uns zur Verfügung stehenden Ultraschallsystem und dem Linear-schallkopf im konventionellen und optimierten B-Bild darstellen lassen. Welcher Effekt zeigt sich durch die Hinzunahme der EMD-Technik sowohl beim konventionellen als auch beim optimierten B-Bild?

Die Software der EMD bietet 9 verschiedene Filter in drei Farbkategorien – blau, violett und schwarz-weiß. Es musste geprüft werden, welche der verfügbaren Farbstufen der EMD-Technik die geeignetste ist, um Mikroverkalkungen darzustellen. Denn je höher die Bildqualität, d.h. in diesem Fall eine Bilddarstellung, die arm an Artefakten und reich an Kontrasten ist, desto höher erwartet man die mögliche Aussagekraft des erhobenen Befundes.

Anschließend wurden im Rahmen der Studie die histopathologischen Befunde und die mammografischen Bilder der entsprechenden Mammastanzylinder zum Vergleich herangezogen. Die Bedeutung und mögliche weitere Anwendung der EMD insbesondere im Vergleich zur Mammografie gilt es umfassend zu beleuchten. Hierzu galt es zu klären, wie die erhobenen Befunde in der Sonografie und Mammografie miteinander korrelieren. Inwiefern kann die Sonografie bei der Detektion von Mikroverkalkungen die Mammografie ergänzen oder ersetzen? Und wie hoch ist die Vorhersagekraft der erhobenen sonografischen und mammografischen Befunde bezogen auf den histologischen Befund?

Daraus leiteten sich folgende Detailfragen ab:

1. Vorversuche

- 1.1 Wie gelingt in Vorversuchen die sonografische Darstellung von Mikroverkalkungen im konventionellen und im optimierten B-Bild-Modus?
- 1.2 Wie gelingt die sonografische Darstellung von Mikroverkalkungen durch die Hinzunahme der EMD-Technik sowohl im konventionellen als auch im optimierten B-Bild-Modus?
- 1.3 Welche der 9 verfügbaren EMD-Stufen ist die geeignetste zur Darstellung von Mikroverkalkungen?

2. Studie

- 2.1 Wie verhält sich die Häufigkeitsverteilung bezogen auf die Anzahl detektierter Mikroverkalkungen für die mammografische und die sonografische Untersuchung in Proben mit und ohne Mikroverkalkungen?
- 2.2 Inwiefern stimmen die Sonografie und die Mammografie in der Detektion von Mikroverkalkungen überein?
- 2.3 Können Sonografie und Mammografie hinsichtlich der Vorhersagegüte des histologischen Befunds gleichgesetzt werden?

3 Methodik

3.1 Proben

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden insgesamt 105 Stanzzyylinder untersucht, die von 20 Frauen stammen. Die Frauen wurden im Rahmen einer Spezialsprechstunde eines senologischen Zentrums aufgrund von mammografisch detektierten Mikroverkalkungen untersucht. Eine Patientin hatte einen beidseitigen Befund. Somit ergaben sich 21 zu betrachtende Fälle.

Das Zentrum wurde nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Senologie zertifiziert. Bei den Frauen wurden Mikroverkalkungen gefunden, deren weitere Abklärung mit Hilfe einer stereotaktischen Vakuumstanzbiopsie erfolgen sollte. Der Einschluss in die Studie erfolgte, wenn gewährleistet werden konnte, dass die zu untersuchenden Mammastanzzyylinder innerhalb von 20 Minuten nach Gewinnung an den Pathologen übergeben werden konnten. So wurde ausgeschlossen, dass die histologische Untersuchung durch übermäßige Austrocknung beeinflusst wird. Der Zeitraum der Datengewinnung erstreckt sich von August 2007 bis Oktober 2008. Von jeder Patientin wurden 5 der 12 gewonnenen Stanzzyylinder - neben der standardisierten mammografischen und histologischen Untersuchung - sonografisch untersucht. Bei einer Patientin erfolgte eine Vakuumstanzbiopsie beidseits, sodass in diesem Fall 10 Stanzzyylinder untersucht wurden. Insgesamt liegt die Zahl der betrachteten Stanzzyylinder somit bei 105.

3.2 Probengewinnung

Zunächst wurden Mammografieaufnahmen der Mikroverkalkungen in den Ebenen kraniokaudal (CC), mediolateral oblique (MLO) und mediolateral (ML) angefertigt. Für die Gewinnung der Mammastanzzyylinder mit Hilfe der stereotaktischen Vakuumstanzbiopsie lagen die Patientinnen bäuchlings auf dem Stanztisch (Lorad Multicare Platinum Breast Biopsy System, Lorad/Hologic, Bedford, USA). Zur genauen Lagebestimmung der Mikroverkalkungen wurden jeweils drei mammografische Aufnahmen ($+15^\circ$, 0° , -15°) erstellt. Anschließend wurden sogenannte „pre-fire“-Aufnahmen bei liegender Nadel (11G-Vakuumsystem, Ethicon Endo Surgery, INC. ORT/LAND) mit $+15^\circ$ und -15° angefertigt. Bei korrekt liegender Nadel erfolgte die Gewinnung von 12 Stanzzyclindern und die



Abbildung 3.1: Stanzzyylinder in einer Petrischale

Platzierung dieser in Feldern einer Petrischale, die entsprechend dem Zifferblatt einer Uhr angeordnet sind (Abbildung 3.1).

Es erfolgten weitere mammografische Aufnahmen mit $+15^\circ$ und 15° bei etwas zurückgezogener Nadel. Die mammografische Kontrolle der Stanzzyylinder wurde mit 22kV, 35mAs, Anoden/Filterkombination Mo/Mo an einem digitalen Vollfeldmammografiegerät (GE Senografie 2000 D, GE Healthcare, Milwaukee, USA) in Vergrößerungstechnik durchgeführt, um die Mikroverkalkungen in den gewonnenen Stanzzyindern nachzuweisen.

Nach Durchführung der Vakuumstanzbiopsie wurden CC- und ML-Aufnahmen der Brust angefertigt. Handelte es sich um ein kleines Areal von Mikroverkalkungen, welches durch die Biopsie vollständig entfernt wurde, so wurde das Areal mit einem Clip markiert, um es zu einem späteren Zeitpunkt wiederauffinden zu können, z.B. im Rahmen eines operativen Eingriffs.

3.3 Ultraschalluntersuchung

Für die Ausbreitung der Ultraschallwellen im Gewebe gelten die Gesetze der Wellenoptik [38]. Zur Erzeugung eines Ultraschallbildes wird eine kurze Serie von Ultraschallwellen ausgesendet und die Dauer bis zum Eintreffen des von einer Grenzfläche reflektierten Echos gemessen. Technische Grundlage ist der sogenannte Piezoeffekt. Bei Anlegen einer Wechselspannung sind bestimmte Kristalle in der Lage durch ihre Verformung Schallwellen zu erzeugen. Nach Aussenden der Wellen arbeitet der Kristall als Empfänger und wandelt die zurückgesendeten Wellen in elektrische Energie um, die zu einem Bild verarbeitet wird [38]. Der Grad der Reflexion ist abhängig von der Dichte des Gewebes. Die Dichte beeinflusst den Schallwellenwiderstand, der auch Impedanz genannt wird

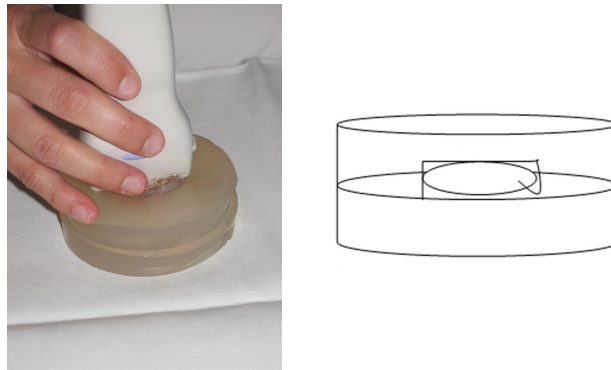


Abbildung 3.2: Beispielhafte und schematische Darstellung (aus [19]) der sonografischen Untersuchung des Stanzzylinders

[38]. Die Kenntnis dieser Grundlagen ist für das weitere Verständnis der durchgeführten Ultraschalluntersuchungen von Bedeutung.

Nach erfolgter stereotaktischer Vakuumstanzbiopsie wurden je fünf Proben nach einem vorher festgelegten Untersuchungsprotokoll sonografiert. Die Auswahl von fünf Stanzzylindern erfolgte mittels eines computerbasierten Zufallsgenerators ¹.

Vor der sonografischen Untersuchung wurde der jeweilige Stanzzylinder zwischen zwei Gelkissen (Aquaflex, Ultrasound Gel Pad, Parker Laboratories, Inc. Fairfield, USA) gebettet. Die Grundform der Gelkissen bildet einen Kreis mit einem Durchmesser von 5 cm, die Dicke liegt bei 1,5 cm. Zur vereinfachten Lokalisation des Zylinders zwischen den Gelkissen wurde dieser zwischen einer 2,5 cm langen, dünnen Metallklammer platziert (Abbildung 3.2). Im Bereich der Metallklammer prallen die Ultraschallwellen auf und es kommt zur Entstehung des sogenannten Resonanzartefaktes [38]. Der Impedanzsprung ist in diesem Bereich besonders groß, d.h. Ultraschallwellen laufen mehrfach hin und her, brechen sich an der Rückseite des Metalls, kehren zur Vorderseite zurück, werden dort zum kleineren Teil Richtung Empfänger zurückgesendet und zum größeren Teil zur Rückfläche reflektiert. Dieser Vorgang wiederholt sich. Es kommt zur Summation der Wiederholungsechos, die als Säule linearer Echos sichtbar ist [38]. Durch dieses durch die Metallklammer hervorgerufene typische Artefakt konnte der Stanzzylinder in seiner Gesamtlänge gut dargestellt werden.

Die Ultraschalluntersuchung erfolgte in allen Fällen durch einen qualifizierten Un-

¹Die Zufallsauswahl erfolgt in Analogie zu folgendem Befehl:
`zufall<-sample(c(rep(0,7),rep(1,5)),12,replace=FALSE)`

tersucher der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin)-Stufe III an einem High-end-Ultraschallsystem (Ap-lio XG, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan) mittels Linearschallkopf (PLT-120 4AX, Toshiba, Otawara, Japan). Zur Verbesserung der B-Bild-Qualität wurden das räumliche Compounding und Frequenz-Compounding (FC) sowie das differential Tissue Harmonic Imaging (THI) als Voreinstellung gespeichert, d.h. sie wurden im standardisierten Preset integriert. Die harmonische Bildgebung (THI) beruht auf der Nutzung sogenannter harmonischer Oberwellen. Wird beim konventionellen B-Bild das fundamentale Echo zur Bildgebung genutzt, so wird beim THI ausschließlich die zweite harmonische Schwingung zur Bildverarbeitung verwendet. Die Bildqualität wird gesteigert durch Verminderung des Rauschens und einer höheren Lateralauflösung [37]. Das so entstehende B-Bild wird im Weiteren auch als optimiertes B-Bild bezeichnet.

Die Technik der Easy Microcalcification Detection nutzt das Phänomen des Impedanzsprungs zur Darstellung von Mikroverkalkungen. Die physikalische Nachweisgrenze der Sonografie für die Zwei-Punkt-Diskrimination, die besagt, wie weit zwei zu identifizierende gleiche Strukturen auseinander liegen müssen, um als zwei Strukturen identifiziert zu werden, liegt frequenzabhängig bei 0,1mm und damit höher als die Größe von Mikroverkalkungen. So erfolgt die Darstellung der Mikroverkalkungen sonografisch aufgrund von Messungen der Impedanzsprünge an den Grenzflächen der Mikroverkalkungen [19].

Die Frequenz betrug 14 MHz (Fokus 1,5cm, 2D-MAP 1).

Die Darstellung erfolgte zunächst im konventionellen B-Bild, bevor die Untersuchung entsprechend dem Protokoll, welches in vier Schritte unterteilt ist, durchgeführt wurde.

In Schritt 1 erfolgte die B-Bilddarstellung mit differential Tissue Harmonic Imaging (THI) und Frequenz-Compounding (FC) im Vergleich zum einfachen B-Bild. Dabei erfolgte die vergleichende Darstellung mittels Split-Screen-Modus, wobei das einfache B-Bild auf der rechten Monitorseite zu sehen ist.

In Schritt 2 erfolgte die B-Bilddarstellung im Einzelbildmodus mit differential Tissue Harmonic Imaging (THI) und Frequenz-Compounding (FC) und Easy Microcalcification Detection (EMD) von Stufe 0 bis 8.

In Schritt 3 erfolgte die einfache B-Bilddarstellung im Einzelbildmodus und easy microcalcification detection (EMD) von Stufe 0 bis 8.

In Schritt 4 erfolgte das Abspeichern von 20 Bildern je Probe im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) auf der Festplatte des Ultraschallsystems und auf einer DVD.

Die verschiedenen Stufen der Darstellung mittels Easy Microcalcification Detection (EMD) sind durch unterschiedliche Farben gekennzeichnet und zusätzlich auf dem Touch Command Screen (TCS) als Zahl sichtbar. Die Darstellung in den Stufen 0, 1 und 2 ist blau, die Darstellung der Stufen 3, 4 und 5 violett und die der Stufen 6, 7 und 8 schwarz-weiß (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: Easy Microcalcification Detection (EMD)-Stufen (aus [19])

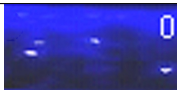








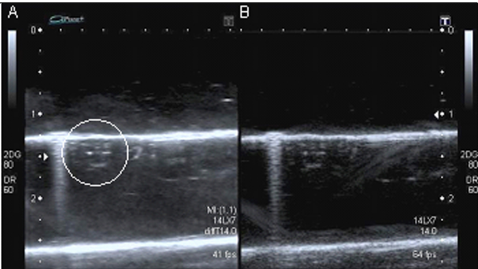
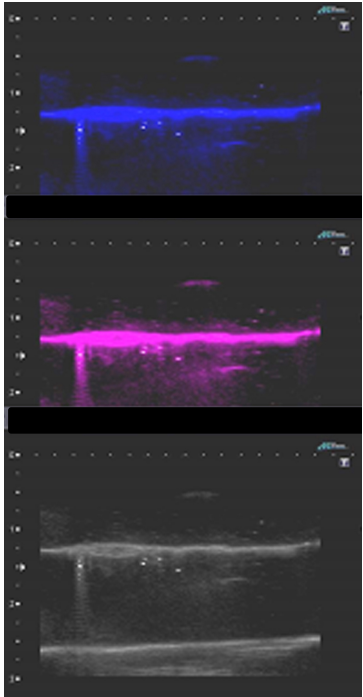
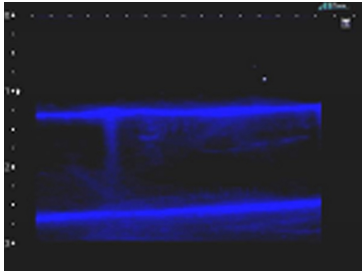
EMD-Stufe	Farbdarstellung	Beispielbild
0	Blau	
1	Blau	
2	Blau	
3	Violett	
4	Violett	
5	Violett	
6	Schwarz-Weiß	
7	Schwarz-Weiß	
8	Schwarz-Weiß	

Tabelle 3.2: Übersicht des Untersuchungsablaufs (Bilder aus [19])

Schritt	Kurzbeschreibung	Beispielbild
1	Darstellung im B-Bild und Darstellung im B-Bild mit THI und FC (Split-Screen-Modus)	
2	Darstellung im B-Bild mit THI, FC und EMD 0 bis 8	
3	Darstellung im B-Bild mit EMD 0 bis 8	
4	Abspeichern der Bilder im DICOM-Format	

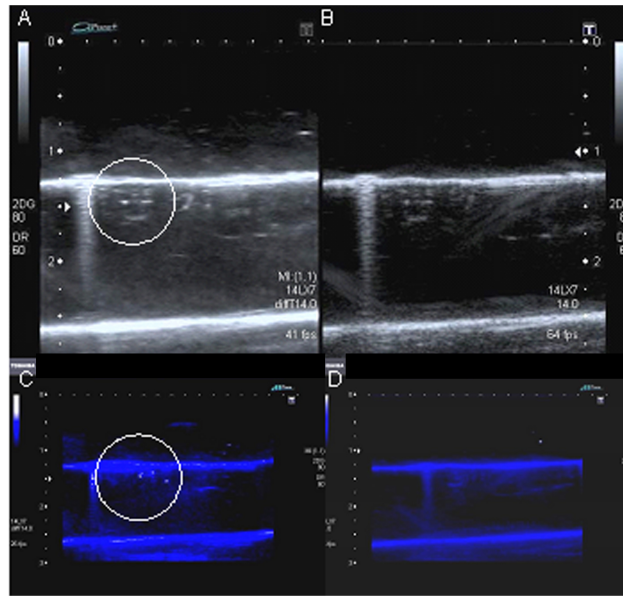


Abbildung 3.3: (aus [19]) A) Mikroverkalkungen (eingekreist) mittels optimierten B-Bild-Presets (14 MHz, THI, Frequenz- und räumliches Compounding), B) nicht optimiertes B-Bild, C) optimiertes B-Bild unter Anwendung der EMD-Methode Filter-Stufe 1, D) nicht optimiertes B-Bild unter Anwendung der EMD-Methode

3.4 Bildbetrachtung

Von jedem Stanzzyylinder wurden 20 Einzelaufnahmen angefertigt. Insgesamt beläuft sich die Zahl der gewonnenen Ultraschallbilder auf 2100. Zunächst wurde die Möglichkeit der Mikrokalkdetektion im konventionellen B-Bild mit dem optimierten B-Bild verglichen.

Die Abbildung 3.3 zeigt Mikroverkalkungen mittels optimierten B-Bild-Presets (14 MHz, THI, Frequenz- und räumliches Compounding) (A), im nicht optimierten B-Bild (B), im optimierten B-Bild unter Anwendung der EMD-Methode mit blauer Einfärbung der Stufe 1 (C) und im nicht optimierten B-Bild unter Anwendung der EMD-Methode. Die Mikroverkalkungen sind im optimierten B-Bild (A) ohne und mit Anwendung der EMD-Methode deutlich sichtbar und in der Abbildung mit Hilfe weißer Kreise markiert. Im nicht optimierten B-Bild (B) sind auch unter Anwendung der EMD-Methode keine Mikroverkalkungen abgrenzbar (D).

Anschließend erfolgt die Beurteilung der Mikrokalkdarstellung in den einzelnen EMD-Stufen, sowohl im konventionellen als auch im optimierten B-Bild. Das Auszählen der Mikroverkalkungen geschieht auf dem optimierten B-Bild mit der EMD-Stufe 1. In Vorversuchen und nach erneuter Überprüfung der Bildqualität der studienrelevanten Ultraschallbilder in den einzelnen EMD-Stufen hat sich die Darstellung in der EMD-Stufe 1 als sicher und artefaktfrei gezeigt.

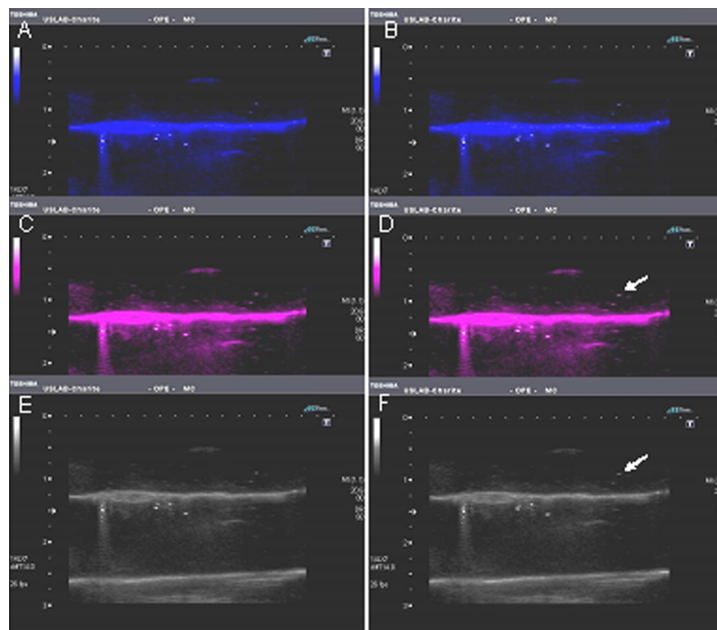


Abbildung 3.4: (aus [19]) Sonografische Darstellung eines Stanzzyinders mit Hilfe der EMD-Technik in den Filtern 0 (A), 2 (B), 3 (C), 5 (D), 6 (E) und 8 (F)

Abbildung 3.4 zeigt die sonografische Darstellung eines Stanzzyinders mit angewandter EMD-Methode in den drei unterschiedlichen Einfärbungen blau, violett und schwarz-weiß der Stufen 0 (A), 2 (B), 3 (C), 5 (D), 6 (E) und 8 (F). In der Vergrößerung lassen sich vier Mikroverkalkungen gut abgrenzen. Insbesondere in den Farbstufen 5 und 8 zeigen sich Artefakte durch Lufteinschlüsse. Diese sind in der Abbildung mit weißen Pfeilen gekennzeichnet.

Auch in der mammografischen Darstellung der Stanzzyylinder (Abbildung 3.5) erfolgten Auszählungen der Mikroverkalkungen und zusätzlich ein Vermerk über die Mikrokalzmorphologie bezogen auf die Anordnung. Es wurde unterschieden zwischen vereinzelt abgrenzbaren und gruppierten Mikroverkalkungen.

3.5 Histologie

Unmittelbar nach jeder sonografischen Untersuchung wurden alle gewonnenen Stanzzyylinder der jeweiligen Patientin dem ortsansässigen Institut für Pathologie übergeben, histopathologisch aufgearbeitet und auf das Vorliegen von Mikroverkalkungen, Krebsvorstufen und das Vorliegen eines invasiven Karzinoms hin beurteilt. Standardmäßig wurden die Stanzzyylinder mit Hämatoxylin Eosin (HE) gefärbt und anschließend durch einen Facharzt der Pathologie betrachtet und bewertet. Jene Stanzzyylinder, die mammografisch darstellbaren Mikrokalz enthielten, wurden vollständig ausgestuft und un-

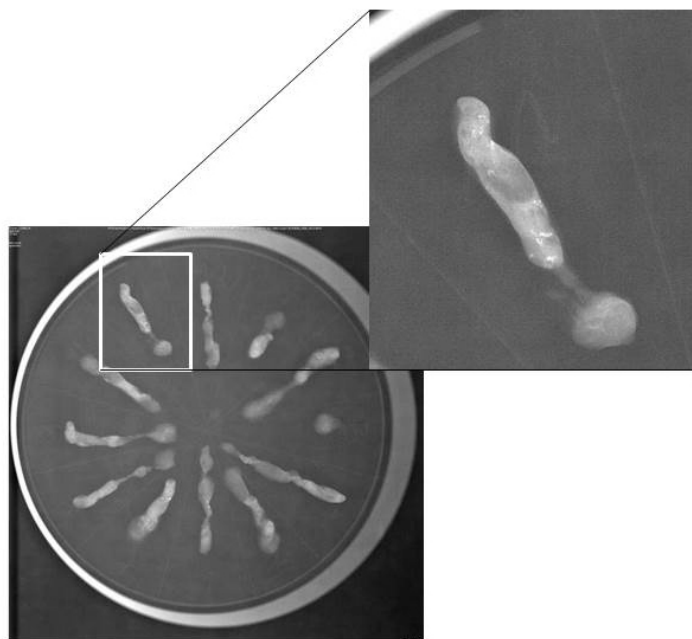


Abbildung 3.5: Mammografische Darstellung von Stanzzyclindern in einer Petrischale und Vergrößerung eines Stanzzyclinders

tersucht. Von allen 20 Patientinnen in den betrachteten 21 Fällen liegen die Ergebnisse der histologischen Untersuchung vor. So konnten sie vergleichend in die Auswertung der 105 sonografisch untersuchten Stanzzyclinder einbezogen werden.

3.6 Auswertung und Statistik

Zunächst galt es festzulegen, welche der 9 EMD-Stufen am besten geeignet für die Darstellung von Mikroverkalkungen sind. Hierzu wurden Ultraschallbilder der Stanzzyclinder im optimierten B-Bild und den unterschiedlichen EMD-Stufen auf Bildqualität und Artefaktanfälligkeit hin geprüft. Pro Bild wurde eine Bewertungsziffer von 1 bis 9 vergeben. Dabei entspricht die 1 der besten Note und die 9 der schlechtesten. Die Bewertung erfolgte subjektiv, vergleichbar mit der Anwendung einer Schmerzskala, in allen Fällen durch dieselben Personen. Basierend auf der Auswertung von 21 Proben in den 9 EMD-Stufen ergab sich nach Mittelwertberechnung für die Stufe 1 mit $M=1,5$ der niedrigste Mittelwert und damit die beste Bildqualität und geringste Artefaktanfälligkeit. Somit erfolgte im Rahmen der weiteren Auswertung das Auszählen der Mikroverkalkungen in allen Fällen in der Darstellung der EMD-Stufe 1.

Das Auszählen der Mikroverkalkungen erfolgte pro Stanzzyclinder sowohl sonografisch als auch mammografisch. Die Anordnung der Mikroverkalkungen in vereinzelt und grup-

piert zeigte Unterschiede in der Schwierigkeit des Auszählens. Sonografisch können dicht benachbarte Mikroverkalkungen kleinster Größen ($\leq 100\mu\text{m}$) nicht ausreichend unterschieden werden, um als einzelne Mikroverkalkungen ausgezählt zu werden. So zeigt sich lediglich das Signal des Impedanzsprungs als strichförmige Linie. Mammografisch gelang in Einzelfällen eine gruppierte Darstellung von bis zu 30 Einzelverkalkungen. Die Streuung der Anzahl von erkannten Mikroverkalkungen in den mammografischen Darstellungen der Stanzzyylinder wurde im ersten Schritt der Auswertung anhand eines Bland-Altman-Diagramms dargestellt.

Im zweiten Schritt wurde das Ergebnis der Histologie zum Vergleich herangezogen. Die Befunde gaben Auskunft darüber, ob Mikroverkalkungen in den Stanzzyindern histologisch diagnostiziert wurden oder nicht. Eine Angabe über die Anzahl der Mikroverkalkungen erfolgte histologisch nicht. Um in einem ersten Schritt zu prüfen, ob die Anzahl durch Sonografie und Mammografie detektierter Mikroverkalkungen in histologisch positiven Proben höher ist als in histologisch negativen, wurden die jeweiligen Mittelwerte mittels eines einseitigen studentischen t-Tests für unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft. Es ist zu erwarten, dass in histologisch positiven Proben mehr Mikroverkalkungen entdeckt werden als in histologisch negativen Proben. Ein signifikanter Unterschied deutet demzufolge darauf hin, dass die Anzahl sonografisch bzw. mammografisch detektierter Mikroverkalkungen prädiktiv für den histologischen Befund sein kann.

In einem dritten Schritt erfolgte eine vergleichende Betrachtung der erhobenen sonografischen und mammografischen Befunde. In diesem Fall wurden die Anzahl der ausgezählten Mikroverkalkungen der einzelnen Stanzzyylinder sonografisch und mammografisch miteinander korreliert. (Korrelationsanalyse nach Pearson und Rangkorrelation nach Spearman). Dies geschah sowohl für die Gesamtprobenanzahl als auch differenziert für Proben mit histologisch nachgewiesenem und ohne histologisch nachgewiesenen Mikrokalk.

Im vierten Schritt wurden Sonografie und Mammografie hinsichtlich Spezifität und Sensitivität bei der Vorhersage histologisch detektierter Mikrokalks verglichen. Hierfür wurden separate ROC-Kurven erstellt [39], welche visuell die Abhängigkeit der Entdeckungsrate mit der Fehlerrate der Detektion von Mikroverkalkungen darstellt. Zunächst werden die relativen Häufigkeitsverteilungen für die Anzahl der detektierten Mikroverkalkungen bei positivem histologischen Befund und negativem histologischen Befund berechnet. Dies erfolgt sowohl für die Sonografie als auch für die Mammografie. Aus diesen Werten können die Richtig-Positiv-Rate (Sensitivität), die Falsch-Positiv-Rate, die Falsch-Negativ-Rate und die Richtig-Negativ-Rate (Spezifität) ermittelt werden. Zur graphischen Darstellung werden die Sensitivität auf der Ordinate und die Falsch-Positiv-Rate auf der Abszisse eingetragen. Die ideale ROC-Kurve steigt zunächst senkrecht an, was für eine Entdeckungsrate von 100% und einer Fehlerquote von 0% spricht. Erst anschließend steigt die Falsch-Positiv-Rate an. Die Berechnung der Fläche zwischen Win-

kelhalbierender und tatsächlichem Verlauf, der sogenannten *Area under the curve*, gibt Aufschluss über die Güte des jeweiligen Verfahrens. Je größer der Abstand der Kurve von der Winkelhalbierenden ist, desto größer ist die Fläche und desto höher ist das Maß der Detektion von Mikrokalk.

Zur statistischen Analyse und grafischen Darstellung wurden die Programme PASW Statistics in der Version 18.0 (SPSS Inc, Chicago, USA), R Development Core Team 2011 (R: A Language and Environment for Statistical Computing, Vienna, Austria, R Foundation for Statistical Computing) [40] und Microsoft Excel 2010 (developed for Microsoft Corporation by Impressa Systems, Santa Rosa, California) angewandt.

4 Ergebnisse

Von den insgesamt 252 gewonnenen Stanzzyindern von 20 Patientinnen und 21 Fällen wurden 105 zufällig ausgewählt. 93 Stanzzyindern wurden für die Auswertung herangezogen (Abbildung 4.1). 12 Stanzzyindern konnten kein Ergebnis für die statistische Auswertung liefern. Diese wurden von den Untersuchern in ihrer Gesamtgröße und Parenchymmasse als zu gering gewertet. Damit stiegen das Risiko der raschen Austrocknung und damit eine mögliche Gefährdung der histologischen Auswertung. In diesen Fällen wurde auf die sonografische Untersuchung verzichtet.

Das mediane Alter der Frauen lag bei 56,5 Jahren (34-76 Jahre). Die Stanzzyindern wurden durch die sonografische Untersuchung nicht beschädigt und konnten histologisch aufgearbeitet werden. Es wurden 5 maligne und 16 benigne Befunde histologisch diagnostiziert. Es ist zu vermerken, dass es sich bei den malignen Diagnosen ausschließlich um ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) handelte. Ein invasives Karzinom wurde nicht diagnostiziert. Der Hauptteil der benignen Befunde stellt die fibrös-zystische Mastopathie dar mit einem Anteil von ca. 53%, gefolgt von der sklerosierenden Adenose mit einem Anteil von ca. 20% und der flachen epithelialen Atypie mit einem prozentualen Anteil von ca. 27%.

4.1 Vergleich der Easy Microcalcification Detection (EMD)-Stufen hinsichtlich der Darstellung von Mikroverkalkungen

Fragestellung 1.1: Wie gelingt in Vorversuchen die sonografische Darstellung von Mikroverkalkungen im konventionellen und im optimierten B-Bild?

Fragestellung 1.2: Wie gelingt die sonografische Darstellung von Mikroverkalkungen durch die Hinzunahme der EMD-Technik sowohl im konventionellen als auch im optimierten B-Bild-Modus?

Im Vorfeld der eigentlichen Studie wurde an Proben von insgesamt fünf Patientinnen die sonografische Darstellbarkeit von Mikroverkalkungen geprüft. Es zeigte sich in allen Fällen, dass im konventionellen B-Bild keine Mikroverkalkungen darstellbar sind. Auch unter der Zuhilfenahme der EMD-Technik gelang die Darstellung nur unwesentlich

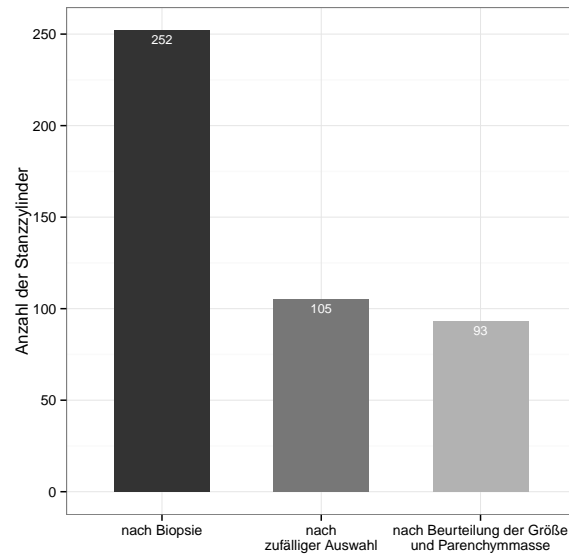


Abbildung 4.1: Auswahl der Stanzzyylinder

besser. In der Einstellung des optimierten Presets zeigten sich die Mikroverkalkungen schemenhaft als echoreiche Punkte. Durch Hinzunahme der EMD-Stufen verbesserte sich die Darstellung noch weiter. Eine Auswertung der Mikroverkalkungen ohne vorherige B-Bild-Optimierung erschien demnach nicht sinnvoll und wurde im Verlauf der Studie nicht berücksichtigt.

Fragestellung 1.3: Welche der 9 verfügbaren EMD-Stufen ist die geeignetste zur Darstellung von Mikroverkalkungen?

Es zeigte sich, dass die Darstellbarkeit der Mikroverkalkungen in den EMD-Stufen als unterschiedlich gut zu bewerten ist. Um festzulegen, welche EMD-Stufe am geeignetsten für die Darstellung von Mikroverkalkungen ist, wurden Stanzzyylinder in allen 21 Fällen und in jeder der 9 EMD-Stufen hinsichtlich ihrer Bildqualität und Artefaktanfälligkeit geprüft. Hierfür wurden die neun Bilder einer Probe in eine Rangreihenfolge gebracht. Rangplatz 1 entspricht der besten Bewertung (Abbildung 4.2). Insgesamt lagen 189 Bewertungen vor. Am besten wurde die EMD-Stufe 1 mit einem durchschnittlichen Rangplatz von $1,5 \pm 0,7$ sowohl in allen als auch innerhalb der blau gefärbten EMD-Stufen 0, 1 und 2 bewertet. Bei den schwarz-weiß-gefärbten EMD-Stufen 7, 8 und 9 lagen die mittleren Rangplätze bei $5,7 \pm 1,8$ (Stufe 7) bis $7,1 \pm 1,7$ (Stufe 6). Die violett gefärbten EMD-Stufen 3, 4 und 5 schnitten in der Bewertung am schlechtesten ab. Der mittlere Rangplatz lag bei $5,8 \pm 1,3$ (Stufe 3) bis $7,6 \pm 1,2$ (Stufe 5) (Abbildung 4.3).

Um die Unterschiede zwischen den EMD-Stufen statistisch abzusichern, wurde eine non-parametrische Varianzanalyse (Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis [41]) berechnet. Die Ergebnisse zeigen einen Haupteffekt sowohl hinsichtlich der EMD-Stufen 0

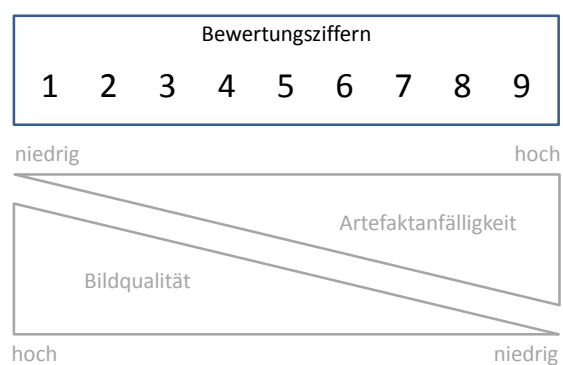


Abbildung 4.2: Bewertung der EMD-Farbfilter

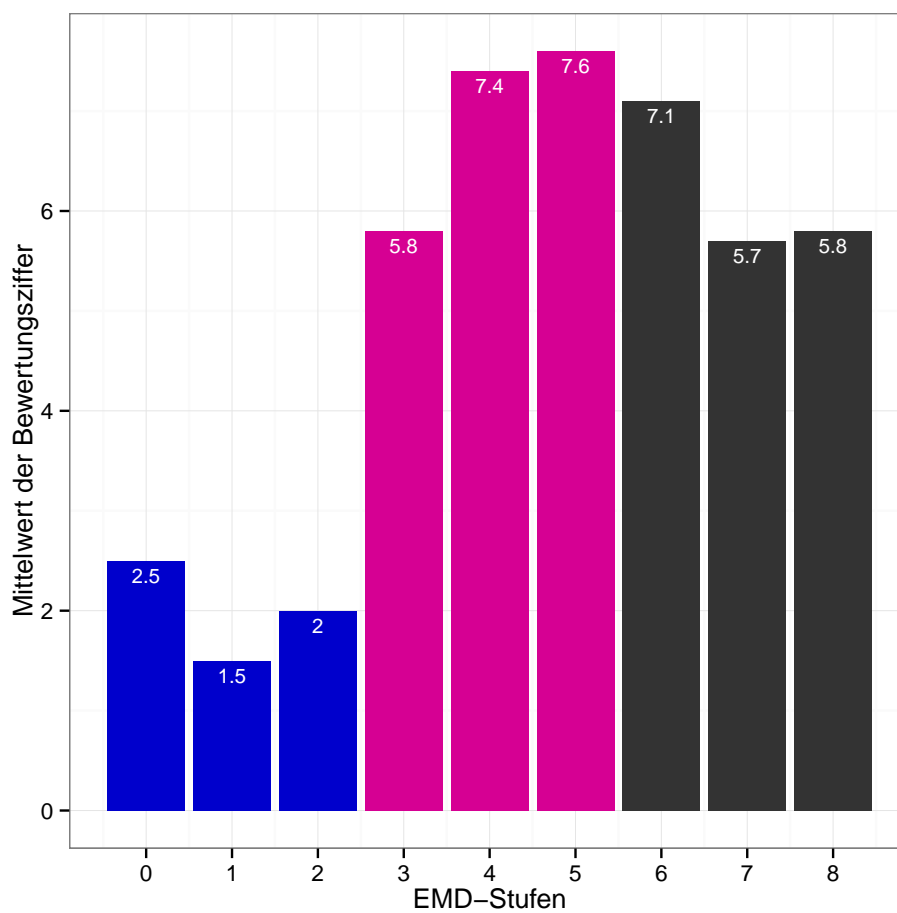


Abbildung 4.3: Durchschnittliche Bewertung der neun EMD-Farbfilter

bis 8 (Kruskal-Wallis chi-squared = 134,42, $df = 8$, $p < 0,001$), als auch einer gruppierten Analyse nach Farbmappen (Kruskal-Wallis chi-squared = 123,24, $df = 2$, $p < 0,001$). Die post-hoc Analysen ergaben einen signifikanten Unterschied zwischen den blauen EMD-Stufen 0 bis 2 und den restlichen EMD-Stufen. Sie zeigten allerdings keinerlei signifikante Unterschiede innerhalb der blauen Farbmappe.

Bei der subjektiven Betrachtung der unterschiedlichen Farbmappen wurden die violett gefärbten EMD-Stufen 3, 4 und 5 als am wenigsten angenehm empfunden. Die subjektive Wahrnehmung der blau und schwarz-weiß gefärbten EMD-Stufen ergab keinen Unterschied und wurde als gleich angenehm wahrgenommen. Jedoch traten in den schwarz-weiß gefärbten EMD-Stufen 6, 7 und 8 vermehrt Artefakte, wie Lufteinschlüsse und Aufleuchten von Bindegewebsanteilen auf. Demnach sind blaue Farbmappen der Stufe 1, gefolgt von Stufe 2 und 0 zu bevorzugen.

4.2 Mikroverkalkungen: Sonografie und Mammografie im Vergleich

4.2.1 Häufigkeitsverteilung von detektierten Mikroverkalkungen

Fragestellung 2.1: Wie verhält sich die Häufigkeitsverteilung bezogen auf die Anzahl detektierter Mikroverkalkungen für die mammografische und die sonografische Untersuchung in Proben mit und ohne Mikroverkalkungen?

Es folgte ein Vergleich der Proben, in denen Mikrokalk histologisch nachgewiesen wurde mit den Proben, in denen Mikrokalk histologisch nicht nachgewiesen wurde. Ziel war es, die Anzahl der detektierten Mikroverkalkungen der sonografischen mit der mammografischen Untersuchung gegenüberzustellen (Abbildung 4.4 und Abbildung 4.5) und zu vergleichen. Erwartungskonform ergaben sich für beide Verfahren systematische Unterschiede. In Proben mit histologisch nachgewiesenem Mikrokalk liegt die Anzahl der detektierten Mikroverkalkungen für die Sonografie bei 4,47 ($SD = 4,48$) und für die Mammografie bei 8,66 ($SD = 11,01$). Bei Proben ohne histologisch nachgewiesenen Mikrokalk konnten per Sonografie durchschnittlich 2,15 Mikroverkalkungen ($SD = 2,24$) und per Mammografie durchschnittlich 1,47 Mikroverkalkungen ($SD = 2,56$) identifiziert werden. Die Prüfung mittels studentischem t-Test für unabhängige Stichproben ergab für beide Verfahren einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$). Damit konnte gezeigt werden, dass mittels EMD-Technik in Proben mit histologisch nachgewiesenem Mikrokalk mehr Mikroverkalkungen entdeckt werden als in Proben ohne histologisch nachgewiesenen Mikrokalk. Die Histogramme in Abbildung 4.4 zeigen die Häufigkeitsverteilung der detektierten Anzahl an Mikroverkalkungen für die sonografischen Untersuchungen für Proben mit nachgewiesenem Mikrokalk (a) und ohne nachgewiesenen Mikrokalk (b).

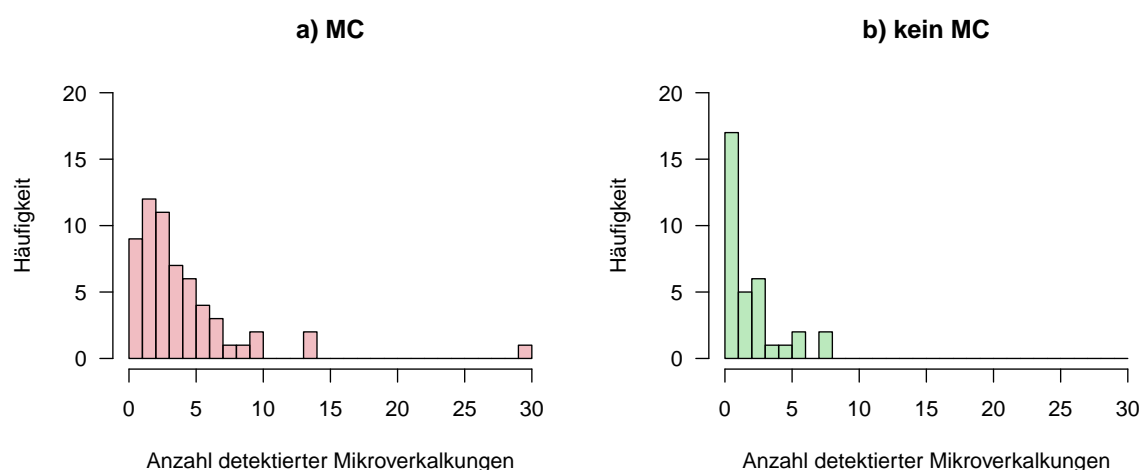


Abbildung 4.4: Histogramm für sonografische Mikroverkalkungsdetektion in histologisch positiven (a) und negativen (b) Proben

Die Histogramme in der Abbildung 4.5 beziehen sich auf die mammografischen Untersuchungen.

4.2.2 Korrelation zwischen sonografisch und mammografisch detektierten Mikroverkalkungen

Fragestellung 2.2: Inwiefern stimmen die Sonografie und die Mammografie in der Detektion von Mikroverkalkungen überein?

Bei der Auszählung der sonografisch ($M = 3,62$) und mammografisch ($M = 6,03$) detektierten Mikroverkalkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,01$). Um die beiden radiologischen Verfahren differenzierter hinsichtlich der Anzahl detektierter Mikroverkalkungen in den einzelnen Proben zu vergleichen, wurden Pearsons Produkt-Moment-Korrelationen sowohl für die gesamte Probenanzahl als auch getrennt für Proben mit histologisch nachgewiesenem Mikrokalk und Proben ohne histologisch nachgewiesenen Mikrokalk berechnet. Dabei zeigte sich ein mittlerer Zusammenhang von $r = 0,67$ ($p < 0,05$): Je mehr Verkalkungen in der Sonografie ausgezählt wurden, desto mehr fanden sich auch im mammografischen Bild. Für Proben ohne histologisch nachgewiesenen Mikrokalk hängen die Anzahl radiologisch identifizierter Mikroverkalkungen leicht stärker zusammen ($r = 0,72$, $p < 0,05$) als bei Befunden mit histologisch nachgewiesenem Mikrokalk ($r = 0,65$, $p < 0,05$). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (Fisher z-Transformation, $z = 0,63$, $p = 0,53$). Stellt man diesen Zusammenhang in einem Punktdiagramm dar (Abbildung 4.6), so wird einerseits

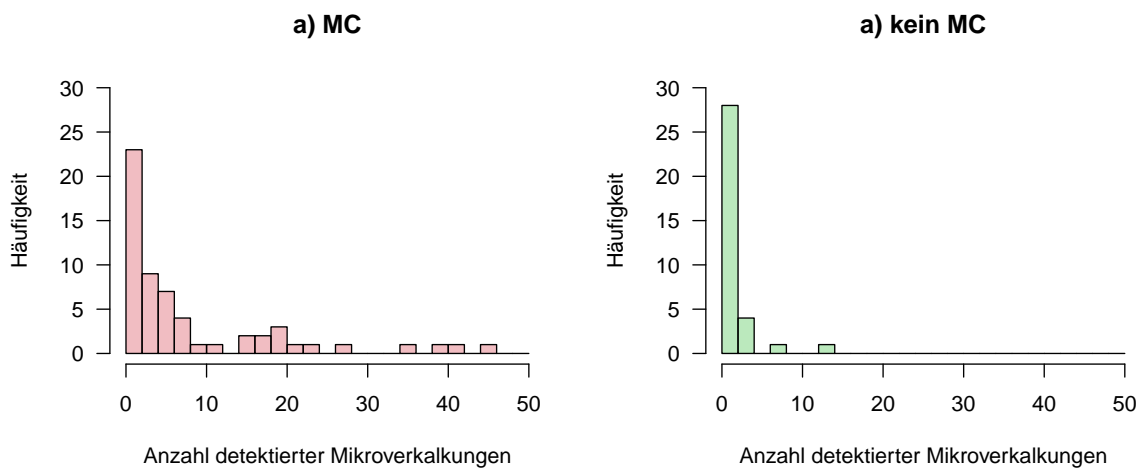


Abbildung 4.5: Histogramm für mammografische Mikrokalldetektion in histologisch positiven (a) und negativen (b) Proben

der positive Zusammenhang deutlich, andererseits jedoch auch die Existenz möglicher Ausreißer offensichtlich. So können einige Proben identifiziert werden, bei denen sich sonografisch wenig Mikrokalldarstellung lässt, die jedoch mammografisch eine Vielzahl Mikroverkalkungen aufweisen. Da es sich bei allen diesen Fällen um Proben mit histologisch nachgewiesenem Mikrokalld handelt, können diese Abweichungen maßgeblich durch den Impedanzsprung bei der sonografischen Untersuchung bei gruppierten Mikroverkalkungen erklärt werden.

Um zu verdeutlichen in welchen Bereichen – bezogen auf die Anzahl an Mikroverkalkungen – die beiden radiologischen Verfahren gute Übereinstimmungen zeigen, wurde zusätzlich ein Bland-Altman-Diagramm erstellt (Abbildung 4.7). Darin ist erkennbar, dass mit steigender mittlerer Anzahl der Mikroverkalkungen, die Differenz zwischen Sonografie und Mammografie mit deutlich mehr Mikroverkalkungen in der mammografischen Betrachtung zunimmt. Diese Differenz ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Impedanzsprünge zurückzuführen, die mit einer höheren Anzahl an Mikrokalldherden zunehmen. Um in weiteren Analysen auszuschließen, dass solche Ausreißer die Ergebnisse verzerren, können im Bland-Altman-Diagramm zwei Cut-Off-Punkte festgelegt werden. Der erste Cut-Off-Wert (a) liegt bei einem mittleren MC-Wert von 8. Bis zu diesem Wert ist die maximale Differenz zwischen sonografisch und mammografisch detektierten Mikroverkalkungen kleiner/gleich zehn. Beim zweiten Cut-Off-Punkt (b) ist diese Differenz kleiner/gleich 20.

Bei der Festsetzung von Cut-Off-Werten muss aus statistischer Sicht zusätzlich beachtet werden, dass eine zu restriktive Setzung – d.h. zu niedrige Werte – zu einer Varianzeinschränkung führen kann, die vor allem für die Berechnung des Zusammenhangs

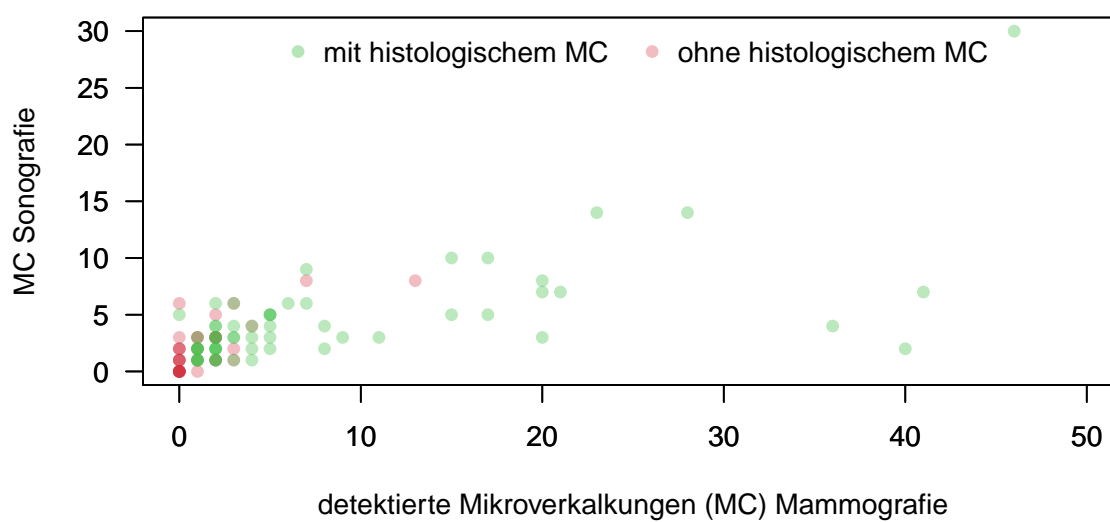


Abbildung 4.6: Zusammenhang zwischen der Anzahl sonografisch und mammografisch detektiierter Mikroverkalkungen in Proben mit histologisch nachgewiesenem und ohne histologisch nachgewiesenen Mikrokalk

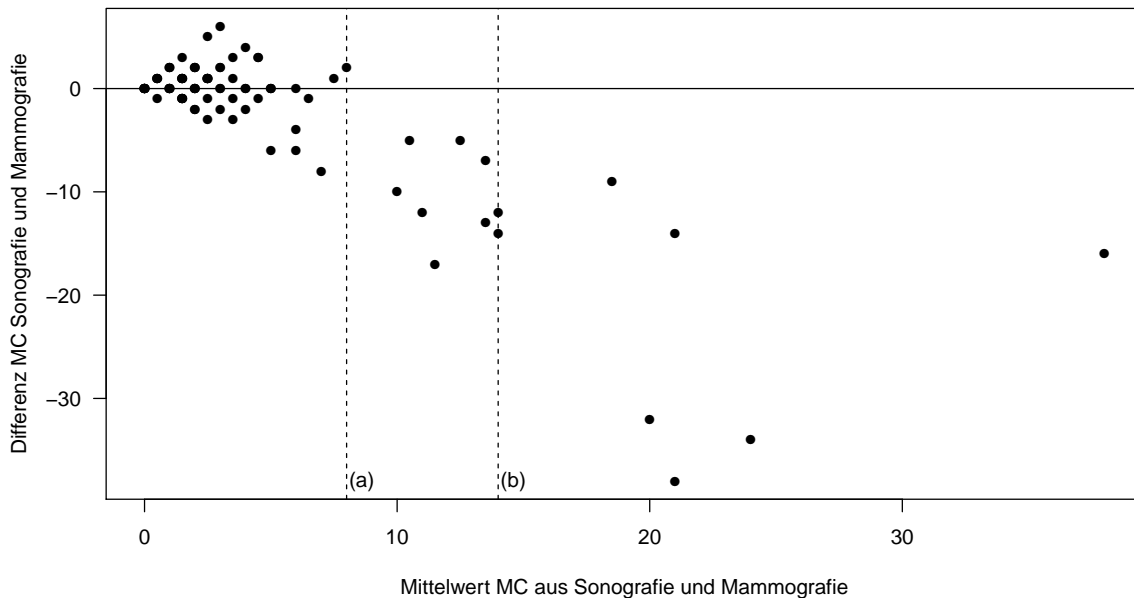


Abbildung 4.7: Bland-Altman-Diagramm mit zwei möglichen Cut-Off-Werten ($a = 8$), ($b = 14$)

zwischen sonografisch und mammografisch detektierten Mikroverkalkungen problematisch werden kann. Um dieses Phänomen bei der Wahl entsprechend zu berücksichtigen, wurden für verschiedene Cut-Off-Werte die jeweiligen Korrelationen zwischen der Anzahl sonografisch und mammografisch detektierter Mikroverkalkungen berechnet und in Abbildung 4.7 (schwarze Punkte) dargestellt. Auf Grund der Festlegung kritischer Werte entfallen zwangsläufig Werte. Die durchgezogene Linie stellt die Anzahl verbleibender Werte dar.

Erkennbar ist, dass mit steigendem Cut-Off-Wert sowohl die Anzahl an Wertepaaren als auch die Korrelation bis (a) = 8 ansteigt (Abbildung 4.8). Dieser Verlauf ist mit der beschriebenen Varianzeinschränkung zu erklären. Danach steigt zwar die Anzahl an verfügbaren Wertepaaren – nicht jedoch die Korrelation. Am Punkt (b) = 14 erreicht die Korrelation mit $r = 0,66$ ein Maximum. Ab einem Wert von 20 steigt die Anzahl verfügbarer Wertepaare bei einem gleichzeitigen Absinken der Korrelation. Dieser Effekt kann auf die zunehmende numerische Diskrepanz zwischen sonografisch und mammografisch detektierten Mikroverkalkungen auf Grund des Impedanzsprungs zurückgeführt werden. Möchte man also einen möglichen Cut-Off-Wert für die Verwendung von Proben festsetzen, so sprechen die Analysen für einen Mittelwert aus der Anzahl sonografisch und mammografisch detektierter Mikroverkalkungen von 14. Proben mit höheren Werten

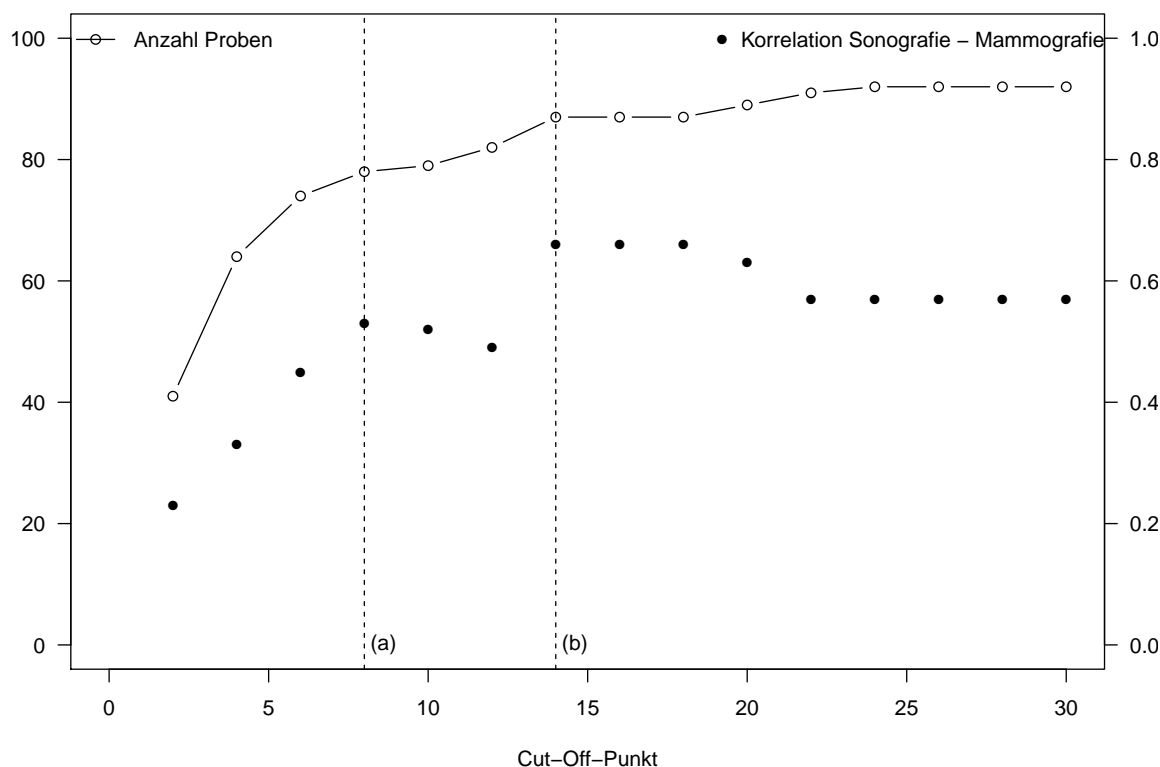


Abbildung 4.8: Darstellung der Anzahl verfügbarer Wertepaare auf der linken Achse sowie der Korrelation zwischen sonografisch und mammografisch detektierten Mikroverkalkungen (auf der rechten Achse) in Abhängigkeit von möglichen Cut-Off-Punkten

sollten entweder ausgeschlossen oder mit Vorsicht einbezogen werden.

4.2.3 Vorhersagegüte hinsichtlich des histologischen Befunds

Fragestellung 2.3: Können Sonografie und Mammografie hinsichtlich der Vorhersagegüte des histologischen Befunds gleichgesetzt werden?

Im letzten Schritt der statistischen Auswertung galt es zu zeigen, wie hoch die Vorhersagekraft der Sonografie und die Vorhersagekraft der Mammografie sind – bezogen auf den histologischen Befund. Als Berechnungsgrundlage dienen hierfür ROC-Kurven aus der Signalentdeckungstheorie [39, 42], die auf einem Vergleich von Spezifität und Sensitivität beruhen. Die Daten aus Tabelle 4.1 ergeben für die sonografische Detektion

Tabelle 4.1: Vierfeldertafel für Sonografie und Mammografie bezogen auf die Detektion von Mikrokalk

		Sonografie		Mammografie	
		MC (+)	Kein MC (-)	MC (+)	Kein MC (-)
histologisch	MC	59	0	58	1
(+)		richtig positiv	falsch negativ	richtig positiv	falsch negativ
histologisch	kein	25	9	17	17
MC (-)		falsch positiv	richtig negativ	falsch positiv	richtig negativ

von Mikrokalk eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 26,5%. Für die mammografische Detektion ergeben sich eine Sensitivität von 98,3% und eine Spezifität von 50%.

Das Ergebnis der ROC-Kurven-Analyse ist in Abbildung 4.9 dargestellt. Sowohl für die Mammografie als auch für die Sonografie ist der typische Verlauf oberhalb der Winkelhalbierenden erkennbar, d.h. mittels geeigneter Trennwerte kann es gelingen, den histologischen Befund (mit vs. ohne Mikroverkalkungen) anhand der Anzahl sonografisch bzw. mammografisch detektierter Mikroverkalkungen vorherzusagen. Ein Vergleich der Vorhersagegüte beider Verfahren erfolgt anhand der sogenannten Area under the curve (AUC): Je größer diese ist, desto geeigneter ist das jeweilige Verfahren für die Vorhersage. Für die Sonografie ergibt sich ein Wert von 72,8%. Im Vergleich dazu ist der Wert für die Mammografie mit 83,7% deutlich höher. DeLong, DeLong und Pearson beschreiben im Jahr 1988 ein statistisches Verfahren, das einen Vergleich zweier ROC-Kurven anhand deren AUCs erlaubt [43]. Im vorliegenden Fall konnte mittels dieses Verfahrens gezeigt werden, dass der Unterschied zwischen den beiden Verfahren hinsichtlich der AUCs signifikant ist ($p = 0,014$). Somit kann zusammenfassend festgestellt werden, dass in der vorliegenden Studie die Mammografie eine signifikant bessere Vorhersagegüte aufweist.

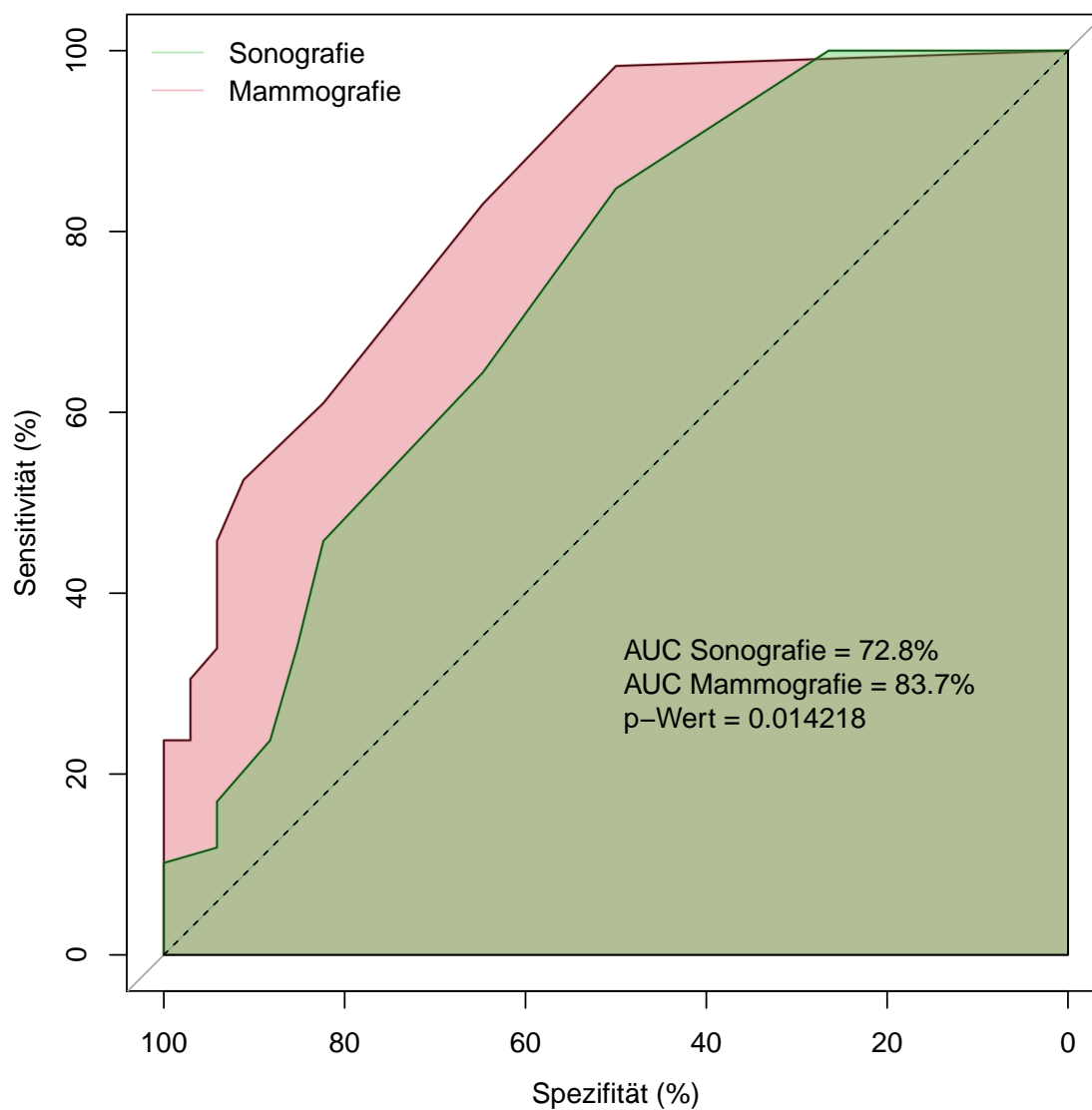


Abbildung 4.9: ROC-Kurven und AUC von Sonografie und Mammografie im Vergleich

5 Diskussion

Mikroverkalkungen in der Brust können auf das Vorliegen einer Brustkrebsvorstufe oder gar eines invasiven Karzinoms hinweisen. Da die frühzeitige Entdeckung von Brustkrebs das Gesamtüberleben prognostisch günstig beeinflusst [8], ist die Entdeckung von Mikroverkalkungen ein bedeutender Bestandteil in der Brustkrebsfrüherkennung.

Den Goldstandard für die Detektion von Mikroverkalkungen stellt aktuell die Mammografie dar [33]. Dass Mikrokalk auch sonografisch dargestellt werden kann, konnten sowohl Yang et al. [1], Gufler et al. [2] als auch Stöblen et al. [3] zeigen. Die vorliegende Studie bestätigt die sonografische Darstellbarkeit und erweitert die Möglichkeiten durch das neuartige Verfahren der EMD-Technik.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Fragestellung 1.1 und 1.2:

Der Fakt, dass die sonografische Darstellung von Mikroverkalkungen der Brustdrüse im konventionellen B-Bild bisher nicht ausreichend ist, um klinisch Anwendung zu finden, bildet die Grundlage der vorgestellten Studie. Die Erkenntnisse der Arbeitsgruppe Thomas et al. aus dem Jahr 2007 sind bei der Entwicklung des Studienablaufs mit eingeflossen. Thomas et al. konnten zeigen, dass durch die Anwendung der harmonischen Bildgebung, dem sogenannten Tissue Harmonic Imaging (THI) und der Methode des Frequenz-Compounding (FC), ein optimiertes B-Bild erzeugt wird und damit eine verbesserte Charakterisierung von mammografisch detektierten Herdläsionen mit zentraler Mikroverkalkung erfolgen kann [37]. Die EMD-Technik sollte demnach nur im optimierten B-Bild-Modus Anwendung finden.

Fragestellung 1.3:

Der Vergleich der Mikrokalkdarstellung in den unterschiedlichen Farbmappen der EMD-Methode ergab die beste Bewertung für die blau gefärbte EMD-Stufe 1. Subjektiv wurden die blau gefärbten und schwarz-weiß gefärbten Farbmappen als gleich angenehm empfunden. Vergleicht man die Ergebnisse mit den bekannten Erkenntnissen über das photopische und skotopische Sehen, so erklärt sich hiermit die bessere Darstellbarkeit in der blau gefärbten EMD-Mappe. Das photopische Sehen ermöglicht die

Verarbeitung Zehntausender Farbeindrücke in geringsten Sättigungsunterschieden. Demgegenüber steht das skotopische Sehen, das lediglich Abstufungen von 30-60 Grauwerten zulässt [19]. Der Vorteil des photopischen gegenüber dem skotopischen Sehen konnte von Fischer et al. bestätigt werden [44] und hat Eingang in die ultraschallkontrastmittelspezifische Bildgebung gefunden [45].

Fragestellung 2.1:

Der Vergleich der Proben mit histologisch diagnostiziertem und ohne histologisch diagnostizierten Mikrokalk erbrachte sowohl für die Mammografie als auch für die Sonografie signifikante Unterschiede. Hiermit konnte gezeigt werden, dass Mikrokalk mit Hilfe der EMD-Technik sonografisch zu detektieren ist und die detektierte Anzahl der Mikroverkalkungen in Proben mit histologisch gesichertem Mikrokalk höher ausfällt.

Fragestellung 2.2:

Die vergleichende Betrachtung der Mammografie und der Sonografie hinsichtlich ihrer Fähigkeit Mikrokalkläsionen zu detektieren, erbrachte eine gute Korrelation beider Verfahren. Da die Mammografie den aktuellen Goldstandard für die Detektion von Mikroverkalkungen darstellt [33], kann mit dieser Korrelation gezeigt werden, dass auch die Sonografie ein geeignetes Verfahren für die Darstellung von Mikroverkalkungen sein kann. Probleme bei der Identifikation stark gruppierter Verkalkungen führen teilweise zu verschiedenen Werten zwischen Sonografie und Mammografie.

Fragestellung 2.3:

Anhand der Berechnung von ROC-Kurven konnte differenzierter gezeigt werden, dass die Vorhersagekraft hinsichtlich des histologischen Befunds zwischen Mammografie und Sonografie signifikant unterschiedlich ist. Die Mammografie schnitt besser ab als die Sonografie.

5.2 Vergleich mit bisherigen Studien

Yang et al. veröffentlichten im Jahr 1997 die Ergebnisse ihrer Studie zur In-vivo-Darstellung von Mikroverkalkungen in der Brust mit Hilfe von hochauflösenden Ultraschalluntersuchungen [1]. Es wurden 84 Patientinnen im Alter von 28 bis 86 Jahren (bei einem mittleren Alter von 55 Jahren) in die Studie eingeschlossen. Bei den 84 Frauen wurden insgesamt 89 Brustkrebsherde mammografisch und sonografisch untersucht und histologisch gesichert. Die Ultraschalluntersuchungen zur Darstellbarkeit von Mikroverkalkungen im Bereich des Tumors wurden ohne das Wissen über den mammografischen Befund durchgeführt. Sie erfolgten mit einem 10-5 MHz Linearschallkopf. Die Kriterien

für die sonografische Darstellbarkeit von Mikroverkalkungen wurden retrospektiv definiert als helle Reflexionen, heller als das umliegende Brustdrüsenparenchym, und mit einer Größe von weniger als 1mm im Durchmesser, ohne das Vorhandensein von Schallschatten. Die Anzahl der Mikrokalkherde im Bereich des Tumors wurden gezählt und in Gruppen eingeteilt. Bei Gruppe 0 konnten keine Mikroverkalkungen sonografisch dargestellt werden, bei Gruppe + gelang die Darstellung von 1 bis 5 Mikrokalkherden, bei ++ von 6 bis 10 Herde und bei der Gruppe +++ von mehr als 10 Herden.

Die mammografischen Aufnahmen erfolgten in zwei Ebenen – lateral-oblique und cranio-caudal. Retrospektiv erfolgte durch einen Radiologen die Auszählung der mammografisch sichtbaren Mikroverkalkungen innerhalb des Tumors und anschließend deren Einteilung in die Gruppen von 0 bis +++.

In allen Fällen fand die operative Therapie als Tumorexzision oder als Mastektomie statt. Bei der anschließenden pathologischen Aufarbeitung des Operationspräparats erfolgte zudem die Dokumentation von Mikroverkalkungen und die Anzahl an Mikrokalkherden mit der Einteilung in die Gruppen von 0 bis +++.

Insgesamt wurden 89 Tumoren bei 84 Patienten gefunden. In 44 Brustkrebs-Fällen (49%) konnte die Sonografie Mikroverkalkungen darstellen, in 40 Brustkrebs-Fällen (45%) die Mammografie und in 46 Brustkrebs-Fällen (53%) die histologische Untersuchung. Die Mammografie gilt als Goldstandard in der Detektion von Mikroverkalkungen. So ergeben sich für die sonografische Detektion von Mikroverkalkungen innerhalb von Brustkrebsherden eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 87,8%. Die Sensitivität der histologischen Untersuchung wird mit 80%, die Spezifität mit 71,4% angegeben.

Die mammografische Darstellbarkeit von Mikroverkalkungen variiert mit der Dignität der histologischen Befunde. So gelang in 49% der invasiv-duktalem Karzinome, in 33% der DCIS, in 25% der muzinösen Karzinome und in keinem Fall bei lobulären Karzinomen die mammografische Darstellung von Mikroverkalkungen.

In 30 Fällen gelang der Nachweis von Mikroverkalkungen sowohl mammografisch als auch sonografisch als auch histologisch. In 38 Fällen gelang die Darstellung nur sonografisch und mammografisch. In 2 Fällen konnten Mikroverkalkungen mammografisch und histologisch nachgewiesen werden, jedoch nicht sonografisch. In 6 Fällen wurden Mikroverkalkungen sonografisch, aber nicht mammografisch dargestellt. Dabei konnten in 4 der 6 Fälle die Mikroverkalkungen auch histologisch nachgewiesen werden.

Dass Mikroverkalkungen der Brustdrüse sonografisch darstellbar sind, zeigen die Daten der Studie von Yang et al. und werden durch die Ergebnisse unserer Studie bestätigt. Vergleicht man die Sensitivitäten der beiden Studien hinsichtlich der sonografischen Detektion von Mikroverkalkungen (95%, 100%), so zeigen unsere Daten, dass die Zuhilfenahme der EMD-Technik die Darstellbarkeit von Mikroverkalkungen verbessert, und unabhängig vom histologischen Befund die Darstellbarkeit gelingt. Bei Yang et al. bezieht sich dieser Wert auf die Detektion von Mikroverkalkungen innerhalb von Brustkrebsherden. Das Vorliegen eines Herdbefundes gilt als Einschlusskriterium. In der vor-

liegenden Studie gilt der mammografische Nachweis von Mikroverkalkungen mit Malignitätskriterien ohne Herdbefund als Einschlusskriterium. Yang et al. konnten in zwölf von 89 Fällen Mikroverkalkungen sowohl innerhalb des Tumors als auch im umliegenden Gewebe mammografisch darstellen. Dies gelang sonografisch nur in zwei Fällen. Dies stützt die Aussage, dass die Sonografie im B-Bild-Modus unter Verwendung eines 10-5 MHz Linearschallkopfes keine ausreichende Vorhersage über das Vorhandensein von Mikroverkalkungen außerhalb von Herdbefunden machen kann.

Die Korrelation der Anzahl an Mikroverkalkungen für Sonografie und Mammografie zeigt bei Yang et al. einen hohen Zusammenhang. Die Daten unserer Studie konnten dieses Ergebnis bestätigen. Weiterhin ist zu betrachten, dass bei Yang et al. die Korrelation von Mammografie und Histologie zwar hoch ist, aber auch eine nicht unbeträchtliche Anzahl an Ausreißern aufweist. So konnten in 4 von 89 Fällen (4,5%) in der Mammografie mehr als 10 Mikroverkalkungen dargestellt werden, während die histologische Befundung keine Mikroverkalkungen diagnostizieren konnte. Der Anteil solch extremer Ausreißer liegt in unserer Studie bei 0,9% und damit deutlich niedriger.

Gufler et al. veröffentlichten im Jahr 2000 die Ergebnisse ihrer Studie zur sonografischen Darstellung von mammografisch detektierten Mikroverkalkungen [2]. 46 Patientinnen mit 49 Gruppierungen von Mikroverkalkungen wurden in die prospektive Studie eingeschlossen. Ein palpabler Tumor galt als Ausschlusskriterium. Es ergab sich ein mittleres Alter der Patientinnen von 54,7 Jahren (35 bis 74 Jahre).

Die Ultraschalluntersuchung übernahm ein erfahrener Radiologe mit einem 7,5 MHz Linearschallkopf. Die Darstellbarkeit der Mikroverkalkungen wurde in vier Gruppen eingeteilt – nicht sichtbar (score 0), sichtbar (score 1), gut sichtbar (score 2) und sehr gut sichtbar (score 3).

In allen Fällen erfolgten anschließend eine offene Biopsie und die histologische Aufarbeitung. Es wurden 9 DCIS, 2 CLIS, 11 invasive Karzinome und 27 gutartige Läsionen diagnostiziert. Bezogen auf alle 49 Gruppierungen von Mikrokalk ergab sich für die Sonografie eine Detektionsrate von 75%. Betrachtet man nur die invasiven Karzinome und die DCIS so liegt die Detektionsrate bei 100%, bei den gutartigen Läsionen bei 66,6%. Die mit invasiven Karzinomen einhergehenden Mikroverkalkungen konnten sonografisch in 10 Fällen gut (score 2) und sehr gut (score 3) dargestellt werden. Lediglich in einem Fall wurde die Sichtbarkeit nur mit score 1 beurteilt.

Die Einschlusskriterien der Studie von Gufler et al. sind vergleichbar mit denen unserer Studie. Die Ergebnisse zeigen eine sonografische Detektionsrate von Mikroverkalkungen bei malignen Befunden von 100% und in fast allen Fällen mit sehr guter und guter Sichtbarkeit. In unserer Studie wurde das Kriterium der Darstellbarkeit auf die unterschiedlichen Farbmappen angewandt, um den geeignetsten Filter zu identifizieren. Eine qualitative Bewertung der Sichtbarkeit von Mikroverkalkungen aller Proben unter Anwendung desselben Filters hätte in unserer Fragestellung zu keinem Mehrgewinn geführt. Die sonografische Darstellbarkeit von Mikroverkalkungen gelang sowohl bei be-

nigen als auch bei malignen Befunden mit einer Sensitivität von 100%. Die Anzahl von 9 Fällen eines DCIS bei Gufler et al. ist zu klein, um eine zuverlässige Aussage über den Zusammenhang zwischen der sonografischen Sichtbarkeit von Mikroverkalkungen und dem Vorliegen eines DCIS zu machen. In unserer Studie ist die Anzahl mit 5 Fällen eines DCIS vergleichbar niedrig. Studien mit einer wesentlich höheren Fallzahl an DCIS können Daten liefern, um eine Aussage über mögliche Unterschiede in der sonografischen Sichtbarkeit von Mikroverkalkungen bei benignen und malignen Befunden treffen zu können.

In der 2009 veröffentlichten Studie von Stöblen et al. [3] geht es um den Nachweis von Mikrokalk durch hochauflösende B-Mode-Sonografie bei BI-RADS-4a-Patientinnen. 40 Patientinnen mit einem neu diagnostizierten BI-RADS-4a-Befund in der Screeningmammografie wurden in die Studie eingeschlossen. Als Voraussetzung galten mammo-graphisch sichtbare Mikrokalkareale. Das mediane Alter wird mit 59,2 Jahren (50,5-70,0 Jahren) angegeben.

Die Ultraschalluntersuchung schloss sich der Mammografie an. Sie erfolgte durch einen erfahrenen Radiologen mit einem hochauflösenden Linearschallkopf und einer Frequenz von 13 MHz. Die sonografische Darstellbarkeit der Mikroverkalkungen erhielt eine Bewertung anhand verschiedener Parameter. Die Darstellbarkeit wurde in gut sichtbar, mäßig sichtbar, schlecht sichtbar und nicht sichtbar eingeteilt. Es erfolgten Angaben über die größte Ausdehnung des Mikrokalkareals in Millimetern und über die Sichtbarkeit von assoziierten Mammatumoren.

Bei allen Patientinnen wurde eine stereotaktische Vakuumbiopsie durchgeführt. Die Proben wurden anschließend histopathologisch untersucht. In 21 von 40 Fällen wurden histologische Brusttumoren diagnostiziert. In 10 Fällen lag ein DCIS vor, in einem Fall in Kombination mit einem invasiv-lobulären Mammakarzinom. In 30 Fällen lagen benigne Befunde vor, bei 11 davon handelte es sich um ein Fibroadenom, die restlichen 19 benignen Fälle zeigten keine assoziierten Tumoren.

Die Sensitivität der B-Mode-Sonografie zum Nachweis von Mikrokalk wird mit 100% angegeben, dabei diene die Mammografie als Referenzstandard. Die qualitative Darstellbarkeit wurde in 55% der Fälle als gut, in 37,5% der Fälle als mäßig und in 7,5% der Fälle als schlecht eingestuft. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen B-Mode-Sonografie (Sensitivität 14,3%) und Mammografie (Sensitivität 61,5%) in Bezug auf die Feststellung mikrokalkassoziierter mammärer Herdbefunde. Dies lässt sich durch die geringe Fallzahl von 40 erklären. Die große Differenz in Bezug auf die Sensitivität von 14,3% für die Sonografie und 61,5% für die Mammografie können jedoch ein Hinweis sein für eine praktische Relevanz, sodass in einer Studie mit wesentlich höherer Fallzahl diese Aussage überprüft werden sollte.

In ähnlichen [46][36] und den hier detailliert vorgestellten Studien [2][3][1] war der mammografische Befund von Mikroverkalkungen und die Lokalisation bekannt. Dieser wurde im Rahmen der Sonografie mit verwendet. In der vorliegenden Studie erfolgten der

mammografische Nachweis und das Auszählen von Mikroverkalkungen in den Stanzzy-
lindern in einem von der Sonografie unabhängigen Prozess, sodass der mammografische
Befund nicht als Grundlage für die sonografische Untersuchung diene. Im klinischen
Alltag ist die Sonografie der Mammografie, insbesondere der Screening-Mammografie,
hinten angestellt, sodass das Vorgehen in den bisherigen Studien berechtigt ist. Nimmt
die Bedeutung der sonografischen Mikrokalkdetektion jedoch zu, wird interessant, wie
sich das Verfahren an der weiblichen Brust ohne Vorkenntnis des mammografischen Be-
fundes beweist.

Stöblen et al. untersuchten neben der Möglichkeit der sonografischen Darstellbarkeit
von Mikroverkalkungen bei BI-RADS-4a-Patientinnen die Größe des Mikrokalkareals
mammografisch und sonografisch. Dabei zeigte sich in fast allen Fällen bei der sono-
grafischen Untersuchung ein signifikant kleineres Areal. Eine mögliche Erklärung liefert
die stärkere Kompression der Brust bei der Mammografie und die Projektionsart eines
dreidimensionalen Raums auf einen eindimensionalen Detektor. Die sonografische Dar-
stellung lässt lediglich zweidimensionale Bilder entstehen [3]. Diese Ergebnisse konnten
im Rahmen unserer Studie nicht untersucht werden, da eine sonografische Darstellung
nur an den Stanzzyindern und nicht an der weiblichen Brust und somit nicht am ge-
samten Mikrokalkareal erfolgte. In möglichen weiterführenden Studien, in der die EMD-
Technik Anwendung finden kann, sollte eine sonografische Untersuchung der Brust vor
einer geplanten Biopsie in Betracht gezogen werden. Denn möglicherweise kann durch
eine bessere sonografische Darstellung der Mikroverkalkungen gezeigt werden, dass sich
das Areal in seiner Größe mammografisch und sonografisch nicht unterscheidet, jedoch
der mögliche bisher festgestellte Größenunterschied aufgrund kleinster Mikroverkalkun-
gen in den Randgebieten des Areals zu erklären wäre [3].

Wurde die sonografische Darstellbarkeit der Mikroverkalkungen anhand ihrer Qua-
lität klassifiziert [46], so gelang die Darstellbarkeit besonders gut in Fällen mit maligner
Befunddiagnose [2][46]. Nicht alle Studiendaten unterstützen diese Erkenntnis [35]. Die
malignen Befunde im Rahmen unserer Studie sind ausschließlich DCIS. Es wurde kein
invasives Karzinom in den Stanzzyindern diagnostiziert. Daher können unsere Daten
keine Belege für die bisherige Annahme erbringen, dass Mikroverkalkungen in Zusam-
menhang mit malignen Befunden – insbesondere bei invasiven Karzinomen – sonografisch
in besserer Qualität darstellbar sind.

Neben dem möglichen Zusammenhang der qualitativ unterschiedlichen sonografischen
Darstellbarkeit von Mikroverkalkungen aufgrund des pathologischen Befundes, deuten
die Ergebnisse in der Literatur auf einen linearen Zusammenhang der sonografischen
Darstellbarkeit von Mikroverkalkungen von der Clustergröße und Dichte der Mikrover-
kalkungen pro Cluster hin. Je kleiner das Cluster und je weniger Mikroverkalkungen pro
Cluster vorhanden sind, desto geringer ist die Detektionsrate [3]. Unsere Daten ergaben
einen signifikanten Unterschied in der Anzahl der sonografisch und mammografisch de-
tektierten Mikroverkalkungen. Es konnte eine gute Korrelation beider Verfahren gezeigt

werden.

Tabelle 5.1: Vergleich von Studien mit hoher Sensitivität für sonografische Mikrokalkdetektion mit Daten der hier vorliegenden Arbeit

	Yang et al.	Gufler et al.	Stöblen et al.	Fischer et al.
Publikationsjahr	1997	2000	2009	2012
Fallzahl Patientinnen	84	46	40	20
Fallzahl Präparate	89	49	40	93
Alter in Jahren	Median	-	-	59,2
	Mittelwert	55	54,7	-
Histologie Absolut	benigne	-	27	30
	maligne	89	22	10
Qualitative Beurteilung der sonograf. Sichtbarkeit von MC	-	Ja	Ja	Ja*
Nummerische Erfassung der MC	Ja	Ja	Nein	Ja
Sensitivität für sonograf. Nachweis von MC	95%	100%	100%	100%
Linearschallkopf Mhz	10-5	7,5	13	14

*erfolgte im Rahmen der Bewertung der EMD-Filter, aber nicht im Vergleich mit den anderen Stanzzyindern

5.3 Der Goldstandard der Mikrokalkdetektion

Aktuell stellt die Mammografie den Goldstandard in der Diagnosestellung von Mikroverkalkungen dar [33]. Die Untersuchungen von Yang et al. zeigten für die sonografische Detektion von Mikroverkalkungen eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 88%, wobei die Mammografie auch hier als Goldstandard diene. Für die histologische Detektion der Mikroverkalkungen konnte eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 71% angegeben werden [1].

Bei der Aufarbeitung der Stanzzyylinder besteht die Gefahr, dass Mikroverkalkungen ausgewaschen und somit histologisch nicht identifiziert werden können [47]. Kritisch zu bemerken ist, dass im Rahmen unserer Untersuchungen und Berechnungen die histologische Befundung als Goldstandard gewertet wurde. Vergleicht man jedoch den Zu-

sammenhang der Mammografie mit der Histologie in unserer Studie und in der Studie von Yang et al., so zeigt sich bei beiden eine hohe Übereinstimmung. Die Betrachtung der Ausreißer bei mammografischer Detektion von mehr als 10 Mikroverkalkungen bei gleichzeitig histologisch negativem Befund weist bei uns eine geringere Anzahl auf (4,5%, 0,9%). Dies kann als Hinweis gewertet werden für eine qualitative Weiterentwicklung im Rahmen der histo-pathologischen Aufarbeitung von Gewebeproben. Aufgrund der relativ niedrigen Spezifität, Sensitivität und Genauigkeit der Histologie in der Mikrokalkdetektion [19] sind die Angaben zu den ROC-Kurven nur eingeschränkt verwertbar, jedoch ist ein Vergleich der Mammografie mit der Sonografie möglich.

5.4 Grenzen der Easy Microcalcification Detection

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die sonografische Darstellbarkeit von Mikroverkalkungen mit Hilfe der Technik der Easy Microcalcification Detection (EMD) gelingt, jedoch eine Weiterentwicklung zu wünschen ist, um insbesondere Form und Größe von Mikroverkalkungen – wie es in der Mammografie erfolgt – beurteilen zu können.

Bekanntermaßen geht mit dem Impedanzsprung eine begrenzte sonografische Diskriminierung von kleinsten Mikroverkalkungen ($\leq 100\mu\text{m}$) einher, damit ließe sich die zum Teil geringere Anzahl an Mikroverkalkungen bei der sonografischen Untersuchung im Vergleich zur mammografischen Untersuchung erklären. Die leicht geringere AUC der Sonografie kann eher durch den Impedanzsprung als durch eine Schwäche der EMD-Technik erklärt werden. Weiterführend sollte über ein sonografisches Filtersystem nachgedacht werden, das eine Unterscheidung zwischen Mikro- und Makroverkalkungen zulässt [19]. Hierfür sind technische Neuerungen notwendig, die die Impedanzsprünge an der Mikrokalkgrenzfläche auch an die Mikrokalkgröße anpassen. Dies und weitere Studien sind erforderlich, um die sonografische Darstellbarkeit von Mikroverkalkungen in den klinischen Alltag zu integrieren.

5.5 Vorteile der Sonografie

Dass die Darstellung von Mikroverkalkungen in der Brust möglich ist, konnte in unserer Studie und in verschiedenen anderen Studien gezeigt werden. Ein wichtiger Grund, die sonografische Detektion von Mikroverkalkungen weiter zu verbessern, sind die Vorteile, die eine sonografisch gestützte Biopsie gegenüber einer stereotaktischen Stanze mit sich bringt. An erster Stelle ist die fehlende Strahlenbelastung zu nennen. Die Strahlenbelastung bei einer Mammografie liegt bei 4 bis 6 Gy [23]. An zweiter Stelle ist die geringere psychologische Belastung durch eine angenehmere Körperposition bei der Sonografie im Vergleich zur Mammografie anzuführen [48]. Zusätzlich entfällt die massive Kompressi-

on der Brust, die für viele Frauen Schmerzen bedeutet. Die einfachere Handhabung und meist schnellere Verfügbarkeit stellen einen weiteren Vorteil für die Sonografie dar.

Bisher hat die Sonografie nicht den Stellenwert erreicht, um ergänzend oder sogar zum Teil ersetzend im Rahmen der nicht invasiven Diagnostik von verdächtigen oder malignen Mikroverkalkungen Anwendung zu finden. Weiterführende Untersuchungen unter Anwendung der EMD-Technik sollten in prospektiven Studien mit „In-vivo“-Mikroverkalkungen durchgeführt werden, um die Anwendbarkeit der EMD-Technik im klinischen Alltag zu überprüfen [19].

Dass die sonografische Darstellung von Mikroverkalkungen Einzug in den klinischen Alltag erhält, bestätigt das American College of Radiology, welches in der aktuellen, 2013 erschienenen fünften Ausgabe des BI-RADS-Atlas die sonografische Darstellung von Mikroverkalkungen in den Kriterienkatalog aufgenommen hat. Dabei wird unterschieden, ob sich Mikroverkalkungen innerhalb oder außerhalb einer Läsion oder intraduktal darstellen lassen.

Auch wenn es gelingt die sonografische Detektion von Mikroverkalkungen weiter zu verbessern, bleibt die Problematik der zum Teil unzureichenden Eindringtiefe erhalten, sodass die Gefahr besteht, tiefliegende Läsionen zu verkennen [2]. Daher ist die Sonografie weiterhin als zusätzliches diagnostisches Verfahren zur Mammografie anzusehen, um die Sensitivität bei der Detektion und Charakterisierung von Herdbefunden, aber auch im Rahmen von Mikroverkalkungen zu verbessern. Die Mammografie bleibt Goldstandard im Rahmen der Detektion von Mikroverkalkungen.

5.6 Fehlerdiskussion

Die Auswertung der von uns erhobenen Daten zeigt, dass Mikroverkalkungen mit Hilfe der EMD-Technik darstellbar sind. Gleichzeitig sind mögliche Schwächen der angewandten Techniken und Untersuchungen aufzuführen. Die von uns als Goldstandard gewählte histologische Auswertung der Stanzzyylinder ist als kritisch zu betrachten. Die Möglichkeit, dass Mikroverkalkungen bei der Aufarbeitung ausgewaschen werden und somit nicht diagnostiziert werden können, zeigt, dass diese Methode nicht die geeignetste ist, um als Goldstandard für die Mikrokalkdetektion Anwendung zu finden. Die bisherigen Daten bescheinigen der Mammografie den Goldstandard für die Mikrokalkdetektion. Um einen Vergleich der zwei radiologischen Verfahren Mammografie und Sonografie anstellen zu können, wurde dieses Vorgehen gewählt.

Ein weiterer Fakt ist die sonografische Zwei-Punkt-Diskrimination, die besagt, wie weit zwei zu identifizierende gleiche Strukturen auseinander liegen müssen, um als zwei Strukturen identifiziert zu werden. Die sonografische Zwei-Punkt-Diskrimination liegt frequenzabhängig bei 0,1mm. Dies spielt insbesondere in den Fällen von gruppierten Mikroverkalkungen eine bedeutende Rolle. Sonografisch ist dadurch die Beurteilung der

Größe und der Form der einzelnen Mikroverkalkungen stark eingeschränkt, sodass für diese Kriterien ein Vergleich mit dem mammografischen Befund nicht erfolgen kann.

5.7 Weiterführende Studien

Um einen Weg für das Verfahren der EMD und deren Integration in den klinischen Alltag zu bahnen, sind weiterführende, prospektive Studien notwendig. Sinnvoll wären In-vivo-Studien, damit genau belegt werden kann, inwiefern die EMD-Technik die Mikrokalkbefunde der Mammografie untermauert. Hier ist zum einen besonders die Größenausdehnung der Mikrokalkareale interessant, wie es bei Stöblen et al. betrachtet wurde [3]. Kann unter Anwendung der EMD-Technik eine Größenabschätzung des Areals vergleichbar mit der Mammografie erfolgen? Zum anderen gilt es zu beurteilen, auf welche Weise vorgelegertes dichtes Drüsenparenchym mit multiplen Grenzflächen die Darstellbarkeit mit Hilfe der EMD beeinflusst.

Desweiteren sollte gezielt untersucht werden, welche Aussagekraft die EMD-Technik bei Mikroverkalkungen hat, die mit einem malignen Befund einhergehen. Dies könnte durch eine deutliche Erhöhung der Probenzahl erreicht werden. Hiermit stiege die Wahrscheinlichkeit, dass Proben von invasiven Karzinomen vorliegen, die alleinig mit Mikroverkalkungen auftreten.

Zusätzlich ist vorstellbar, ein Studiendesign zu gestalten, in dem mammografische Herdbefunde mit Mikroverkalkungen mittels EMD-Technik untersucht werden können. Das entspräche einer Anlehnung an die Studie von Yang et. al [1] und könnte belastbare Antworten auf die Frage geben, ob die EMD-Technik – vor allem bei Mikroverkalkungen, die mit Karzinomen einhergehen – der Mammografie gleichwertig ist.

Literaturverzeichnis

- [1] Yang WT, Suen M, Ahuja A, Metreweli C. In vivo demonstration of microcalcification in breast cancer using high resolution ultrasound. *The British Journal of Radiology*. 1997;70:685–690.
- [2] Gufler H, Buitrago-Téllez CH, Madjar H, Allmann KH, Uhl M, Rohr-Reyes A. Ultrasound demonstration of mammographically detected microcalcifications. *Acta Radiologica*. 2000;41:217–221.
- [3] Stöblen F, Land S, Königer A, Hecktor J, Kimming R, Kümmel S. Nachweis von Mikrokalk durch hochauflösende B-Mode-Sonographie bei BI-RADS-4a-Patientinnen. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau*. 2009;49:292–298.
- [4] Engel J, Beinert T, Delius M, Hölzel D, Schubert-Fritschle G. Epidemiologie. In: Janni W, editor. *Mammakarzinome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 11th ed. W. Zuckerschwerdt Verlag; 2007. p. 1–11.
- [5] Statistisches Bundesamt. Die häufigsten Todesursachen 2013; 2015. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/-Todesursachen/Todesursachen.html>.
- [6] Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the american joint comitee on cancer staging system for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20:3628–3636.
- [7] Heywang-Köbrunner SH, Scheer I, Heindel W, Katalinic A. Bildgebung für die Brustkrebsfrüherkennung. *Deutsches Ärzteblatt*. 2008;105:541–547.
- [8] Janni W, editor. *Mammakarzinome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 11th ed. Muenchen: W. Zuckerschwerdt Verlag; 2007.
- [9] Perlet C, Artmann A, de Waal JC, Hellemann HP, Hölzel D, Imhoff K. Mammographie-Screening, bildgebende und minimal-invasive Diagnostik. In: Janni W, editor. *Mammakarzinome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. 11th ed. Muenchen: W. Zuckerschwerdt Verlag; 2007. p. 30–48.
- [10] Albert US, Fischbeck S. Wissenschaftlicher Bericht - Inanspruchnahme des qualitätsgesicherten Mammographie-Screenings - Follow-Up Studie 2012. Bundesministerium für Gesundheit; 2012.

- [11] Berg L. Gutes Zeugnis für die Mammografie. *Berliner Zeitung*. 2010 Aug;200:16.
- [12] Kooperationsgemeinschaft Mammographie, editor. Qualitätsbericht 2008-2009 Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland. Berlin: Kooperationsgemeinschaft Mammographie; 2012.
- [13] D’Orsi C, Sickles E, Mendelson E, Morris E, et al . ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. of Radiology AC, editor. Reston, VA; 2013.
- [14] Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, Maublant J, Prats E, Stegner HE, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective european multicentre trial. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1998;25:375–385.
- [15] Heywang-Köbrunner SH, Schreer I. Bildgebende Mammadiagnostik. 1st ed. Georg Thieme Verlag; 1996.
- [16] Sohn C, Blohmer JU, editors. Mammasonographie: Lehratlas zur Technik und Befundinterpretation. Georg Thieme Verlag; 2006.
- [17] Madjar H. Kursbuch Mammasonografie. Georg Thieme Verlag; 2011.
- [18] Madjar H. Role of breast ultrasound for the detection and differentiation of breast lesions. *Breast Care*. 2010 April;5:109–114.
- [19] Fischer T, Grigoryev M, Bossenz S, Diekmann F, Bick U, Slowinski T, et al. Sonografische Mikrokalkdetektion - Potenzial einer neuen Methode. *Ultraschall in der Medizin*. 2012;33:1–9.
- [20] Zylka-Menhorn V. Brustdiagnostik: Im MRT höhere Trefferquote für Frühformen des Mammakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt*. 2007;104:34–35.
- [21] Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, et al. Prospective Multicenter Cohort Study to Refine Management Recommendations for Women at Elevated Familial Risk of Breast Cancer: The EVA Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:1450–1457.
- [22] Keßler M. Szintimammographie: Weitere Studien abwarten. *Deutsches Ärzteblatt*. 1999;96:A–359.
- [23] Biersack HJ, Palmedo H, Bender H, Grünwald F. Szintimammographie: Schlußwort. *Deutsches Ärzteblatt*. 1999;96:A–360.
- [24] Pan L, Han Y, Sun X, Liu J, Gang H. cancer and other imaging modalities for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases: a meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2010 January;136:1007–1022.

- [25] Ribeiro MP, de Souza SAL, Lopes FPPL, de Castro PHR, da Fonseca LMB, Gutflen B. ^{99m}Tc -thymine scintigraphy may be a promising method in the diagnosis of breast cancer. *Clinical Science*. 2013;68:283–289.
- [26] Choi YJ, Shin YD, Kang YH, Lee MS, Lee MK, Cho BS, et al. The effects of preoperative ^{18}F -FDG PET/CT in breast cancer patients in comparison to the conventional imaging study. *Journal of Breast Cancer*. 2012;15:441–448.
- [27] Pschyrembel W, editor. *Pschyrembel - Klinisches Wörterbuch*. 259th ed. Berlin: de Gruyter; 2002.
- [28] Grunwald S, Heyer H, Paepke S, Schwesinger G, Schimming A, Hahn M, et al. Diagnostic value of ductoscopy in the diagnosis of nipple discharge and intraductal proliferations in comparison to standard methods. *Onkologie*. 2007 May;30(5):243–8.
- [29] Albrecht C, Thele F, Grunwald S, Kohlmann T, Hegenscheid K, Utpatel K, et al. Nipple discharge: role of ductoscopy in comparison with standard diagnostic tests. *Onkologie*. 2013;36:12–16.
- [30] Evans A. *Breast calcification*. Greenwich Medical Media; 2002.
- [31] Duda V, Aichinger U. *Mammadiagnostik*. Springer Verlag; 2004.
- [32] Kettritz U. Mikroverkalkungen richtig interpretieren. *Ärztliche Praxis: Gynäkologie*. 2006;2:41.
- [33] Lai CJ, Chen L, Altunbas MC, Liu X, Han T, Wang T, et al. Visibility of microcalcification in cone beam breast CT: effects of x-ray tube voltage and radiation dose. *Medical Physics*. 2007;34:2995–3004.
- [34] Bowies EJA, Miglioretti DL, Sickels EA, Abraham L, Carney PA, Yankaskas BC, et al. Accuracy of short-interval follow-up mammograms by patient and radiologist characteristics. *American Journal of Roentgenology*. 2008;190:1200–1208.
- [35] Soo MS, Baker JA, Rosen EL. Sonographic detection and sonosonographic guided biopsy of breast microcalcifications. *American Journal of Roentgenology*. 2003;180:941–948.
- [36] Moon WK, Im JG, Koh YH, Noh DY, Park IA. US of mammographically detected clustered microcalcifications. *Radiology*. 2000;217:849–854.
- [37] Thomas A, Filimonow S, Slowinski T, Fischer T. Steigerung der Bildqualität bei der Dignitätsbeurteilung mammasonografischer Herde mittels Frequenz-Compounding. *Ultraschall in der Medizin*. 2007;28:387–393.

- [38] Schmidt G, Görg C, editors. Kursbuch Ultraschall - Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV. Georg Thieme Verlag KG; 2008.
- [39] Hanley JA MB. The meaning and use of the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29–36.
- [40] Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12:77.
- [41] Bortz J, Lienert GA, editors. Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008.
- [42] Swets JA, editor. Signal detection and recognition by human observers. New York: Wiley; 1964.
- [43] DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a non-parametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837–845.
- [44] Fischer T, Filimonow S, Taupitz Mea. Bildqualität und Detektion pathologischer Prozesse im Ultraschall: Vergleich von B-Bild-Sonografie mit photopischer Bildgebung und harmonischer Bildgebung einzeln und in Kombination. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Neuen Bildgebenden Verfahren Ergänzungsband. 2002;174:1313–1317.
- [45] Tu H, Zagzebski JA, Gerig AL. Optimization of angular and frequency compounding in ultrasonic attenuation estimations. *Journal of the Acoustical Society of America*. 2005;117:3307–3318.
- [46] Kang SS, Ko EY, Han BK, Shin JH. Breast US in patient who had microcalcifications with low concern of malignancy on screening mammography. *European Journal of Radiology*. 2008;67:285–291.
- [47] Bagnall MJ, Evans AJ, et al ARW. When have mammographic ccalcification been adequately sampled at needle core biopsy? *Clin Radiol*. 2000;55:548–553.
- [48] Cho N, Moon WK, Cha JH, Kim SM, Jang M, Chang JM, et al. Ultrasound-guided vacuum-assisted biopsy of microcalcifications detected at screening mammography. *Acta Radiologica*. 2009;50:602–609.

Anhang

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sophia Bossenz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema ‚Detektion von Mikrokalk in der Mammasonografie‘ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe ‚Uniform Requirements for Manuscripts (URM)‘ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, _____ (Sophia Bossenz)

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Sophia Bossenz hatte folgenden Anteil an der Publikation FISCHER T, GRIGORYEV M, BOSSENZ S, DIEKMANN F, BICK U, SLOWINSKI T, THOMAS A, SONOGRAFISCHE MIKROKALKDETEKTION – POTENZIAL EINER NEUEN METHODE. ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN. 2012;33:1-9.:

- Datenerhebung

(Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin)

(PD Dr. Anke Thomas)

Berlin, _____

_____ (Sophia Bossenz)

Lebenslauf

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

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei PD DR. MED. ANKE THOMAS bedanken für die Bereitstellung des Themas, für die umfangreiche und langjährige Betreuung und für die vielen Motivationschübe, die letztendlich zur Fertigstellung der vorliegenden Arbeit geführt haben.

PROF. DR. MED. THOMAS FISCHER danke ich für die Betreuung, für die Zusammenarbeit und für die wertvollen Ratschläge beim Entstehen meiner Dissertation.

PROF. DR. MED. ULRICH BICK und PROF. DR. MED. FELIX DIEKMANN waren für mich wichtige Ansprechpartner im Rahmen der Datengewinnung. Dafür spreche ich meinen Dank aus.

Ich danke Schwester SANDRA KÖPPCHEN, die mich bei organisatorischen Fragen stets unterstützt hat.

Für das grenzenlose Vertrauen, für den mitgegebenen Glauben an mich selbst und für den Stolz auf all mein Tun und Sein danke ich meinen ELTERN zutiefst.

Mein liebevollster Dank gilt meinem Ehemann HENDRIK. Seine schier unerschöpfliche Motivation sich immer wieder neuen Herausforderungen zu stellen und dabei die Gegenwart nicht aus den Augen zu verlieren, beeindruckt mich jeden Tag aufs Neue und hat bedeutsam zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen. Danke.