

Aus dem
CharitéCentrum für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin
(CC6)

Klinik für Radiologie Campus Virchow-Klinikum

Direktor: Professor Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Kontrastmittelverstärkte Bildgebung der Brust – Herausforderungen, Limitationen und technische Innovationen –

Zur Erlangung der Venia legendi/Lehrbefähigung
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von Dr. med. Eva Maria Fallenberg
geboren am 18.10.1971 in Greven

Eingereicht: September 2014

Dekanin: Prof. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Per Skaane, Oslo
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Helbich, Wien

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG	6
1.1 Brustkrebs – Rationale und Limitationen der Früherkennung	6
1.2 Ursachen der limitierten Sensitivität der Mammographie und Lösungsansätze	7
1.2.1 Grundlage der Einsetzbarkeit von Kontrastmitteln in der Bildgebung	7
1.2.2 Kontrastmittelverstärkte MRT der Mamma	8
1.2.3 Technische Entwicklungen in der Röntgen-Mammographie	9
1.3 Untersuchungsablauf der kontrastmittelverstärkten Röntgen-Mammographie	13
1.3.1 Kontrastmittelverstärkte Röntgen-Mammographie mit zeitlicher dynamischer Subtraktion (CETM)	13
1.3.2 Bilaterale dual-Energy kontrastmittelverstärkte Röntgen-Mammographie ohne dynamische Information (CESM)	14
2 ZIELSTELLUNG DER ARBEIT:	15
3 EIGENE PUBLIKATIONEN ZUM THEMA	16
3.1 Unterschiede im Kontrastmittelanreicherungsverhalten in der MRT	16
3.1.1 Intraindividuelle Vergleich von Gadovist® und Dotarem® in einer ROI-basierten manuellen Auswertung (<i>Publikation 1</i>)	16
3.1.2 Vergleich von zwei makrozyklischen Kontrastmitteln bzgl. ihrer Anreicherungsintensität und dynamischen Anreicherungsverhaltens mittels eines automatischen, die Morphologie und Kontrastmitteldynamik bewertenden CAD-Systems (<i>Publikation 2</i>)	31
3.2 Unterschiedliche Untersuchungsansätze der KM-Mammographie	44
3.2.1 Evaluation der kontrastmittelverstärkten digitalen Mammographie mit zeitlich-dynamischer Subtraktion (<i>Publikation 3</i>)	44
3.2.2 Evaluation der kontrastmittelverstärkten bilateralen dual-Energy Mammographie ohne dynamische Information (<i>Publikation 4</i>)	55
3.2.3 Evaluation des zusätzlichen Nutzens einer Mammographie in Ergänzung zur bilateralen Kontrastmittelmammographie und Potential der Dosisreduktion (<i>Publikation 5</i>)	73
3.2.4 Evaluation der bilateralen spektralen kontrastmittelverstärkten Mammographie im Vergleich zur konventionellen Mammographie und dem CE-MRT (<i>Publikation 6</i>)	86
4 DISKUSSION	96
4.1 Kontrastmittelverstärkte dynamische MRT der Mamma	96
4.1.1 Unterschiede makrozyklischer gadoliniumhaltiger Kontrastmittel	96

4.2	Kontrastmittelverstärkte Röntgen-Mammographie	97
4.2.1	Kontrastmittelverstärkte Mammographie – Detektionsraten	97
4.2.2	Dynamik in der kontrastmittelverstärkten Mammographie	98
4.2.3	Bilateraler morphologischer dual-Energy Ansatz ohne dynamische Information	99
4.2.4	CESM versus MRT	102
5	ZUSAMMENFASSUNG	104
6	LITERATURVERZEICHNIS	107
7	LISTE IN DIESER HABILITATION ZUSAMMENGEFASSTER PUBLIKATIONEN	113
8	ANHANG	114
8.1	Danksagung	114
8.2	Widmung	116
8.3	Erklärung	117

Abkürzungsverzeichnis

3-D	dreidimensional
ACR	American College of Radiology (Amerikanische Vereinigung für Radiologie)
AGD	average glandular Dose (durchschnittliche Organdosis)
ALARA	as low as reasonable achievable
BI-RADS	Breast imaging reporting and data system (Standardisierte internationale Klassifikation zur Befundung in der Brustbildgebung)
bzw.	beziehungsweise
ca.	Lateinisch: circa (ungefähr)
CAD	Computer-aided detection/ diagnosis (Computerunterstützte Detektion/ Diagnostik) oder auch Computer-assisted detection/diagnosis (Computerassistierte Detektion/ Diagnostik)
CE-MRT	kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie
CESM	contrast enhanced spectral mammography (kontrastverstärkte spektrale Mammographie)
CETM	contrast enhanced temporal mammography (kontrastverstärkte zeitlich aufgelöste Mammographie)
DCIS	Ductal carcinoma in situ (Duktales Karzinom in situ)
DIMIST	Digital Mammographic Imaging Screening Trial
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	Lateinisch: et alii oder et aliae (und andere)
Gd-DOTA	Gadoterate meglumine
HE	high-Energy
ILC	invasiv lobuläres Karzinom
i.v.	intravenös
KeV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
KV	Kilovolt

LE	low-Energy
MG	Mammographie
mGy	Milligray
mind.	mindestens
ml	Milliliter
MLO	Mediolateral-oblique
MRT	Magnetresonanztomographie
NSF	nephrogene systemische Fibrose
RE	relatives Enhancement in Prozent
ROI	Region of interest (interessierende Region)
U.K.	United Kingdom (Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland)
U.S.A.	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
US	Ultraschall
VEGF	vascular endothelial growth factor
vs.	Lateinisch: versus (gegenüber)
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Brustkrebs – Rationale und Limitationen der Früherkennung

Brustkrebs ist die häufigste Todesursache von Frauen in Europa. Eine erfolgreiche Behandlung und gute Prognose setzt eine frühzeitige Erkennung eines Mammakarzinoms in möglichst frühem Tumorstadium voraus [1].

Aus diesem Grunde wurden gezielte Früherkennungsprogramme, die so genannten Screening Programme, etabliert, um Brustkrebs möglichst frühzeitig zu entdecken und somit die Brustkrebs-Sterblichkeit zu senken [2-5]. Alle diese Programme nutzen die Röntgen-Mammographie als Untersuchungsmethode.

Obwohl in den letzten Jahren eine Vielzahl von diagnostischen Untersuchungsmethoden in der Mammadiagnostik eingesetzt wurden, ist die Röntgen-Mammographie die einzige Methode, für die bisher nachgewiesen werden konnte, signifikant die Mortalität in einem Normalkollektiv zu reduzieren [6,5].

Allerdings ist die Entdeckungsrate von Tumoren bei Patienten mit dichtem Drüsengewebe in der Mammographie eingeschränkt. So sinkt die Sensitivität bei extrem dichten Drüsengewebe im Vergleich zu lipomatösem Gewebe von 98 % auf weniger als 50 % [7,8].

Hier stellt sich die Frage nach den Ursachen der reduzierten Sensitivität der Mammographie besonders im dichten Drüsengewebe und möglichen Lösungsansätzen.

Bei Patienten mit einem erhöhten Mammakarzinom-Risiko konnte in Früherkennungsprogrammen, die die MRT der Mamma beinhalteten, ein positiver Einfluss auf das Überleben festgestellt werden [9-11].

Allerdings ist die Verfügbarkeit der MRT-Mammographie durch unterschiedliche Faktoren, wie fehlende Messzeiten oder mangelnde Kostenübernahme durch die Krankenkassen deutlich limitiert. Auch können vermehrt Patientinnen aufgrund von Kontraindikationen wie metallischen Implantaten (Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate, implantierbaren Langzeit-EKG-Aufzeichnungsgeräten) oder Klaustrophobie und Übergewicht nicht im MRT untersucht werden.

Deshalb wären alternative Verfahren mit deutlich besseren Karzinom-Detektionsraten als die Mammographie und vergleichbarer Genauigkeit wie die MRT wünschenswert.

1.2 Ursachen der limitierten Sensitivität der Mammographie und Lösungsansätze

Die Hauptgründe, Tumore in der Röntgenmammographie nicht zu entdecken, stellen zum einen ein niedriger Kontrast zwischen dichtem Brustdrüsengewebe und dem Tumor dar, der die Abgrenzbarkeit von Läsionen erschwert und somit die Entdeckungsraten der Befunder vermindert, zum anderen Überlagerungseffekte von dichtem Drüsengewebe, das den Tumor maskiert. Ein dritter wichtiger Punkt ist menschliches Versagen durch fehlerhafte Positionierung oder Beurteilung der Bilder (z. B. durch abgeschnittene Drüsenkörperanteile dicht an der Thoraxwand, übersehene oder missinterpretierte Tumoren).

Daher liegt neben dem speziellen Training von bilderstellenden technischen Assistenten und beurteilenden Befundern, einer geforderten Mindestzahl an zu interpretierenden Untersuchungen, der Doppelbefundung und Qualitätssicherung ein Hauptaugenmerk auf der Weiterentwicklung der seit 1966 verfügbaren dedizierter Röntgen-Mammographie-Systeme, um eine verbesserte Darstellung von Mammaläsionen vor allem bei dichtem Drüsenparenchyms zu erreichen [12-17].

Um die technisch bedingten Einschränkungen in der Sensitivität der Mammographie zu überwinden, wurde nach Möglichkeiten gesucht, den Kontrast der Tumoren im Vergleich zum Drüsengewebe zu verbessern oder die Überlagerung zu reduzieren. Hier gab es unterschiedliche Ansätze zum einen durch verschiedene technische Weiterentwicklungen, zum anderen durch den ergänzenden Einsatz von Kontrastmitteln.

1.2.1 Grundlage der Einsetzbarkeit von Kontrastmitteln in der Bildgebung

Aber warum kann man Kontrastmittel überhaupt benutzen, um Tumoren sichtbar zu machen? Hierzu muss man sich ein wenig mit den pathophysiologischen Grundlagen der Tumorgenese und hier besonders der Angiogenese beschäftigen, die es den Tumorzellen ermöglicht, zu überleben und sich zu vermehren. Solange Tumoren eine Größe von unter zwei Millimetern besitzen, befinden Sie sich in einem Art Schlafmodus. Sie haben keine eigene Blutgefäßversorgung und keine Verbindung zum Gefäßsystem. Die Ernährung und Sauerstoffversorgung des Tumors erfolgt durch Diffusion. Wächst der Tumor, kommt es zu einer Sauerstoff- und Nährstoffunterversorgung. Diese Unterversorgung resultiert in einer Freisetzung des so genannten „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF). VEGF bindet an den VEGF-Rezeptoren der Endothelzellen der benachbarten Blutgefäße. Ein Gefäßwachstum in Richtung Tumor wird induziert. Der vaskularisierte Tumor kann dann weiter wachsen. Allerdings weisen die neu entstandenen Tumorgefäße Abnormitäten in Struktur und Funktion auf. Die Ernährung der Tumoren ist

suboptimal. Man findet Undichtigkeiten der Gefäßwand, die Kontrastmittelübertritt in den interstitiellen Raum ermöglichen.

Diesen Effekt macht man sich in der kontrastmittelverstärkten Bildgebung zunutze, indem man versucht, diese Kontrastmittelanreicherung mit unterschiedlichen Methoden darzustellen.

1.2.2 Kontrastmittelverstärkte MRT der Mamma

In den 80er Jahren wurden erstmals Studien zur kontrastmittelverstärkten Darstellung von Mammatumoren in der MRT der Brust berichtet. [18-20] In der Folgezeit konnte die kontrastmittelverstärkte MRT der Mamma erfolgreich etabliert werden und gilt mittlerweile als der Gold-Standard der Kontrastmitteluntersuchung der Brust [21]. Sie basiert nahezu ausschließlich auf der Detektion von Effekten, die durch die pathologische Verteilung des Kontrastmittels vor allem bei malignen Befunden entstehen.

Bei der MRT der Brust wird zum einen die Morphologie einer Läsion beurteilt und zum anderen das Kontrastmittelverhalten in den ersten 1 – 2 Minuten, das so genannte „initiale“ Enhancement und dann das „post-initiale“ Enhancement, das Kontrastmittelverhalten in den nächsten 3 – 5 Minuten in Bezug auf die initiale Signalintensität beurteilt. Als initial schnell anreichernd wird ein prozentualer Signalanstieg im Vergleich zum nicht anreichernden Bild von mehr als 100 %, als medium ein Anstieg von 50 – 100 % und langsam ein Anstieg von <50 % bewertet. Als post-initiales Washout bezeichnet man einen Signalabfall von >10 %, als Plateau ein Signal zwischen -10 % und +10 % und als ansteigend eine Signalzunahme um >10 %, wobei ein schneller Anstieg kombiniert mit einem Washout den suspektsten Kurvenverlauf widerspiegelt [22,23]. Es können aber auch benigne Veränderungen suspekte Kurvenverläufe und maligne Veränderungen benigne Kurvenverläufe aufweisen [24]

Durch die MRT erreichte man eine deutliche Verbesserung der Detektion von Mammakarzinomen vor allem bei Patientinnen mit dichtem Drüsengewebe im Vergleich zur Mammographie. Auch konnte dadurch eine deutlich bessere präoperative Größenbestimmung und konsekutive Planung des operativen Vorgehens erreicht werden [25-28]. Auch zeigten Lehmann et al. in einer großen Studie, dass das MRT bei Patienten mit bekanntem Mammakarzinom in 3,1 % klinisch und mammographisch okkulte zusätzliche Karzinome der kontralateralen Brust entdecken konnte [29]. Daher ist international die präoperative Abklärung der kontralateralen Brust mittels MRT empfohlen [30].

Alle primären Untersuchungen zur Kontrastmittelverstärkten MRT der Mamma stützen sich auf Studien mit dem linearen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel Magnevist®, welches als einziges die Zulassung für die Darstellung der Brust besaß.

1.2.2.1 Problematik der Kontrastmittelstruktur von MRT-Kontrastmitteln

Bezüglich der MRT stellen sich aber Limitationen bzw. Herausforderungen in Bezug auf die verwendbaren Kontrastmittel dar.

Aufgrund der chemischen Struktur wird das Magnevist® als lineares Kontrastmittel bezeichnet. Diese linearen Kontrastmittel sind chemisch nicht so stabil wie andere und geben vermehrt freies Gadolinium ab. Dieses freie Gadolinium lagert sich unter anderem in der Haut ab und verursacht die sogenannte nephrogene systemische Fibrose (NSF), eine lebensbedrohliche Komplikation. Hierdurch sind lineare Kontrastmittel in den letzten Jahren vermehrt in die Schlagzeilen geraten. In der Konsequenz wurde empfohlen, diese linearen MRT-Kontrastmittel nicht mehr zu verwenden.

Alternativ stehen Kontrastmittel mit einer so genannten makrozyklischen Struktur zur Verfügung, die weniger Gadolinium frei setzen und somit ein deutlich erniedrigtes Risiko für eine NSF aufweisen. [31]

Allerdings ist bisher unklar, ob die dynamischen und signalverstärkenden Eigenschaften der makrozyklischen Kontrastmittel identisch mit dem bewährten, allerdings linearen Magnevist sind.

Gerade in der MRT der Brust spielt das Kontrastmittelverhalten aber, wie oben beschrieben, eine wichtige Rolle, da die Beurteilung der Dignität einer Veränderung auch von der Stärke der Kontrastmittelanreicherung und von dem Signal im zeitlichen Verlauf abhängt. Aus Studien zu Knorpelveränderungen ist bekannt, dass die unterschiedlichen makrozyklischen Kontrastmittel unterschiedliche Anreicherungsverhalten aufweisen. Auch wurde gezeigt, dass makrozyklische Kontrastmittel generell ein höheres Anreicherungssignal erzeugen als lineare Kontrastmittel.

1.2.3 Technische Entwicklungen in der Röntgen-Mammographie

Zur Verbesserung des Tumor-Gewebe-Kontrastes und zur Reduktion der Tumorüberlagerung in der Röntgen-Mammographie gab es zwei Ansätze.

Zum einen versuchte man durch Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel den Tumor-Gewebe-Kontrast zu verbessern. Die vermehrte Konzentration von Jod in Mammatumoren oder dysplastischem Mammagewebe wurde schon 1974 von Eskin et al. nachgewiesen

[32]. 1976 zeigten Chang et al. die Aufnahme von jodhaltigem Kontrastmittel in Mammatumoren in einer dedizierten Computertomographie der weiblichen Brust [33]. Zum anderen konnte durch Verbesserung der Mammographie-Aufnahmetechnik, hier insbesondere der Umstieg von der konventionellen Film-Folien- zur digitalen Technik, eine Kontrastverbesserung schon ohne zusätzliche Kontrastmittel erreicht werden [34,35].

1.2.3.1 Detektionsverbesserung – digitale Mammographie-Systeme

Ein erster großer Schritt gelang Ende der 90er Jahre mit der Einführung digitaler Mammographie-Systeme, die zu einer signifikanten Verbesserung der Tumordetektion besonders in dichtem Drüsengewebe beitragen konnten [36,37].

Die nun verfügbare digitale Technik erleichterte auch weitere Fortentwicklungen deutlich. Fest installierte Flachdetektoren ermöglichen mehrere Aufnahmen in kurzen zeitlichen Abständen hintereinander, die einfach voneinander subtrahiert oder miteinander rekombiniert werden können.

Diese Vorteile der digitalen Technik führten zu Weiterentwicklungen der Mammographie in zwei Richtungen.

Es wurden Belichtungs-Techniken mit doppelter Belichtung bei unterschiedlicher Strahlenqualität, die so genannte spektrale Bildgebung mit anschließender Subtraktion bzw. Rekombination der Bilder entwickelt, die es deutlich einfacher ermöglichen, die Anreicherung von jodhaltigen oder anderen Röntgenkontrastmitteln darzustellen [38-42]. Ansätze hierzu wurden schon 1994 verfolgt, dann aber aufgrund von Schwierigkeiten bei der Rekombination digitalisierter analoger Bilder wieder verlassen, da die notwendigen Digitalisierungen und Berechnungen der Bilder zu aufwändig waren und nicht in der klinischen Routine angewendet werden konnten [43].

Auch mussten einige technische Anpassungen der Mammographie-Systeme, wie der Einbau zusätzlicher Filter, vorgenommen werden, um die erforderlichen Strahlenqualitäten erreichen zu können.

1.2.3.2 Detektionsverbesserung – kontrastmittelverstärkte dual-Energy Mammographie-Systeme

Die übliche, in der Röntgen-Mammographie verwendete Röntgenstrahlung hat einen Energiebereich von 26 – 32 keV, das Energiespektrum liegt also unterhalb der k-Kante von Jod bei 33,2 keV.

Bei den aktuell zur Verfügung stehenden Systemen, die identisch zu dem uns zur Verfügung stehenden Prototypen für die dual-Energy spektrale Mammographie (CESM) sind, können Röntgenspektren mit Röhrenspannungen von bis zu 49 kV erzeugt werden. Außerdem wird durch zusätzliche Filterung der Strahlung mit Kupfer oder Aluminium das Spektrum aufgehärtet, so dass ein high-Energy-Spektrum jenseits der k-Kante von Jod resultiert (Abb. 1).

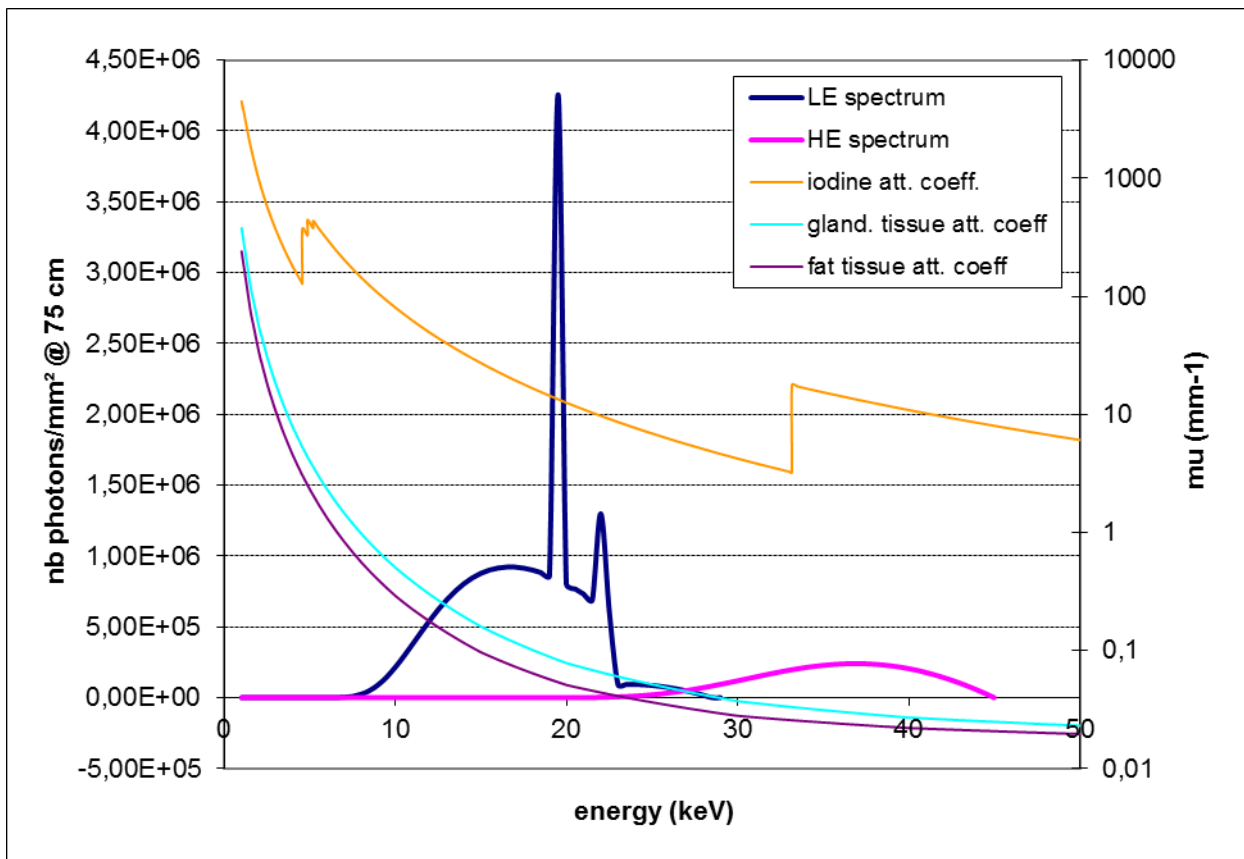


Abb 1:

Lageverteilung der high- und low-Energy-Spektren der Röntgenstrahlen im Verhältnis zum Drüsengewebe, Fettgewebe und zur k-Kante von Jod bei 33,2 keV (courtesy of GE Healthcare)

Belichtet man nun ein Gewebe, in dem Tumoren Jod aufgenommen haben, nacheinander mit hoch- und niedrigerenergetischen Röntgenspektren erhält man ein Niedrig-Energie-Bild (LE-Bild) und ein Hoch-Energie-Bild (HE-Bild).

Das LE-Bild entspricht mit Röhrenspannungen von 26 – 31 kV einer „normalen“ Mammographie und enthält keine Informationen zur Jodanreicherung bzw. wird durch den Jodgehalt allenfalls minimal beeinflusst, da bei Belichtungen unterhalb der k-Kante von

Jod die Photonen nicht oder nur zu einem vernachlässigbaren Prozentsatz von dem im Gewebe befindlichen Jod absorbiert werden.

Das HE-Bild mit Röhrensparnungen von 45 – 49 kV und aufgehärtetem Spektrum beinhaltet Informationen zum Jodgehalt und somit zum Kontrastmittelanreicherungsverhalten der einzelnen Strukturen, da das im Gewebe befindliche Jod vermehrt Röntgenstrahlen absorbiert und somit in den Arealen mit einer vermehrten Jodkonzentration weniger Photonen auf dem Detektor ankommen und ein Signal erzeugen können.

Führt man eine gewichtete Subtraktion, die so genannte Rekombination, dieser beiden Bilder durch, resultiert ein Bild, das die Areale mit vermehrter Kontrastmittelanreicherung als eine Art Karte der Kontrastmittelanreicherung darstellt (Abb 2).

Zur Diagnostik verwendet man einerseits das low-Energy-Bild, das vergleichbar der „konventionellen“ Mammographie Informationen zur anatomischen Struktur wiedergibt sowie ergänzend die Darstellung der Kontrastmittelanreicherung.

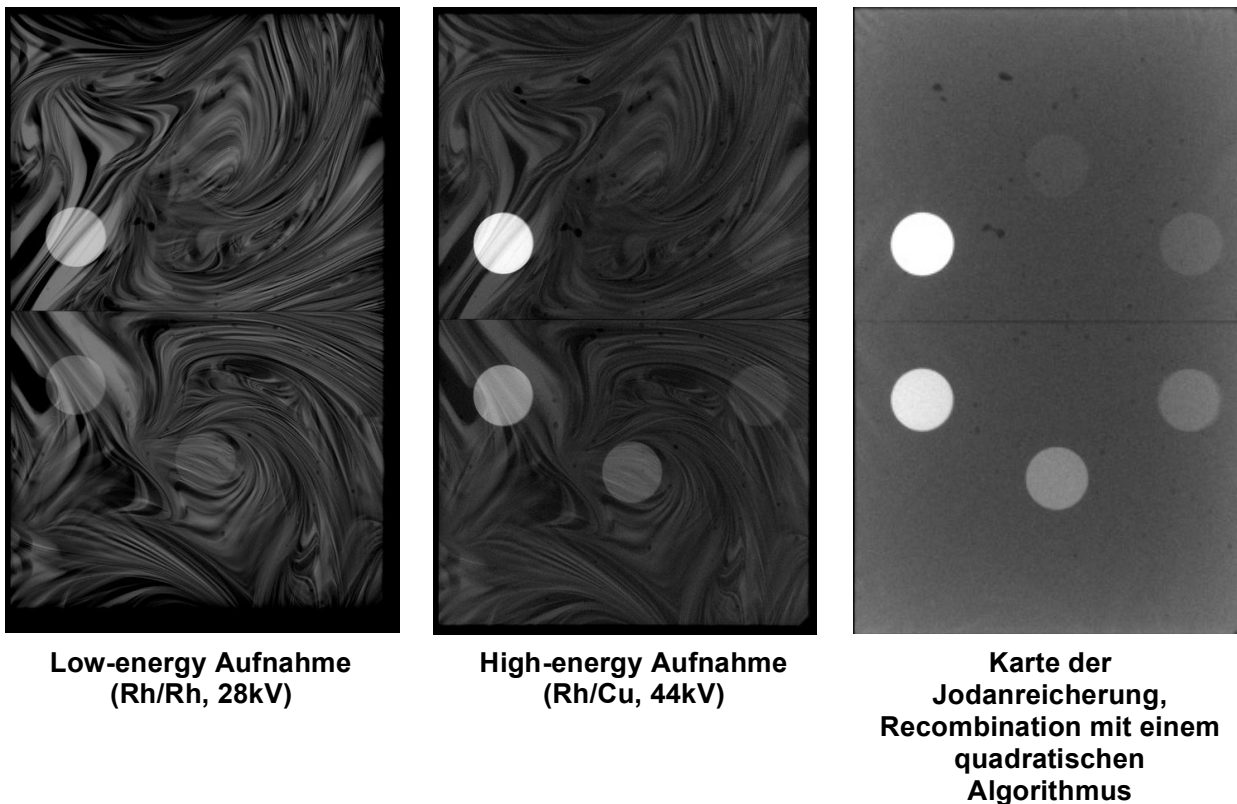


Abb 2:

Phantomdarstellung einer low- und high-Energy-Aufnahme und der Rekombination in der CESM aquiriert auf einem 19x23 cm messenden Detektor auf Basis amorphen Siliciums (Senographe DS) mit 100 µm Pixelgröße. (courtesy of GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK)

1.3 Untersuchungsablauf der kontrastmittelverstärkten Röntgen-Mammographie

Unabhängig von den technischen Voraussetzungen dieser beiden Systeme gibt es generell zwei Ansätze Kontrastmittelanreicherung von Tumoren in der kontrastmittelverstärkten Mammabildgebung zu betrachten.

Zum einen kann man sich darauf konzentrieren, Informationen über die Kontrastmittelaufnahme und -abgabe auffälliger Mammabefunde im zeitlichen Verlauf zu gewinnen. Dieses Vorgehen ist aber in der Mammographie und Tomosynthese dadurch limitiert, dass man nur eine, bzw. die auffällige Brust mit einer Kontrastmittelgabe weiter abklären kann und die verabreichbare Kontrastmittelmenge begrenzt ist.

Zum anderen kann man die Methode dazu nutzen, die Kontrastmittelaufnahme simultan in beiden Brüsten zu beurteilen und somit Zusatzinformationen zu z. B. kontralateralen Befunden zu gewinnen, die sonst verborgen blieben. Allerdings hat man bei diesem Ansatz keine Information zur Kontrastmitteldynamik.

Vor diesem Hintergrund haben sich zwei Untersuchungsabläufe entwickelt, die unten genauer beschrieben sind.

Generell ist beiden Verfahren gemeinsam, dass ein jodhaltiges Kontrastmittel intravenös, bevorzugt maschinell, injiziert wird. Allgemein hat sich eine Kontrastmitteldosis von 1,5 ml/kg Körpergewicht und eine Injektionsgeschwindigkeit von 3 ml/sec etabliert. In den Studien wurden mit einer Jodkonzentration ab 300 mg/ml gute Ergebnisse erzielt [44-46].

1.3.1 Kontrastmittelverstärkte Röntgen-Mammographie mit zeitlicher dynamischer Subtraktion (CETM)

Vor dem Hintergrund der Erfahrungen mit der dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT der Mamma etablierten sich primär die Untersuchungsabläufe mit zeitlichen dynamischen Subtraktionsaufnahmen. Hier wird die Patientin für die Mammographie im Gerät positioniert, die Brust entsprechend komprimiert. Zuerst wird dann ein natives Niedrig-Energie-Bild erstellt, danach die Kontrastmittelinjektion gestartet und im Anschluss weitere Hoch-Energie-Aufnahmen meistens in einem Abstand von einer Minute über einen Zeitraum von 3 – 5 Minuten durchgeführt.

Bei dieser Technik bleibt die Brust während der gesamten Zeit (vom Maskenbild bis zur letzten Aufnahme) komprimiert und die Bilder werden nur in einer festgelegten Ebene aufgenommen. Der wichtigste Vorteil dieser Methode liegt darin, dass man Informationen zu Kontrastmitteldynamik einzelner Läsion durch die aufeinander folgenden, im Idealfall nahezu identisch positionierten Aufnahmen gewinnen kann. Allerdings ist der Fluss des

Kontrastmittels durch die Kompression der Brust eingeschränkt und zusätzlich leidet durch die lange Kompression über mehrere Minuten der Patientenkomfort, was zu einer Anfälligkeit der Methode für Bewegungsartefakte führt. Ein weiterer Nachteil ist die Tatsache, dass nur eine Brust bei wiederholten Untersuchungen über die Zeit untersucht wird. Die Methode benötigt aufgrund der wiederholten Exposition einer Brust eine erhöhte Strahlendosis.

1.3.2 Bilaterale dual-Energy kontrastmittelverstärkte Röntgen-Mammographie ohne dynamische Information (CESM)

Bei der bilateralen dual-Energy kontrastmittelverstärkten Röntgen-Mammographie liegt der wichtigste Vorteil in der Darstellung beider Brüste in zwei Ebenen. Die Kontrastmittelinjektion erfolgt bei sitzender Patienten bevor die Patientin zur Mammographie am Gerät positioniert wird. Nach Beendigung der Injektion wird die Patientin vom Injektor getrennt. Erst dann wird die Patientin zum Mammographie-Gerät geleitet und die Brust zur Mammographie positioniert. Der zeitliche Abstand zwischen Start der Kontrastmittelinjektion und dem ersten Bild sollte mind. zwei Minuten betragen. Innerhalb von ca. fünf Minuten werden dann jeweils unmittelbar hintereinander die Low- und High-Energy-Belichtungen in zwei Ebenen bei jeder Brust durchgeführt. Die Umschaltung des Geräts vom Low-Energy zum High-Energy-Modus dauert dabei nur wenige Sekunden. Hierdurch ist die Kompression bei jeder einzelnen Aufnahme im Vergleich zum zeitlich dynamischen Untersuchungsablauf deutlich reduziert und die gesamte Untersuchung ist wenig anfällig für Bewegungsartefakte. Informationen zur Kontrastmitteldynamik sind allerdings nicht verfügbar.

2 Zielstellung der Arbeit:

Aufgrund der in der Einleitung dargestellten Herausforderungen und Entwicklungen ergaben sich in den letzten Jahren diverse wissenschaftliche, teilweise aufeinander aufbauende Fragestellungen zur Kontrastmittelverwendung in der MRT und kontrastmittelverstärkten Röntgen-Mammographie.

Ziel meiner/unserer wissenschaftlichen Arbeiten war es

1. die Übertragbarkeit der bekannten und verwendeten Ergebnisse zur dynamischen Kontrastmittelanreicherung linearer gadoliniumhaltiger Kontrastmittel auf makrozyklische Kontrastmittel zu überprüfen
2. die Durchführbarkeit/Machbarkeit der kontrastmittelverstärkten Röntgen-Mammographie zu testen
3. die diagnostische Genauigkeit der neu eingeführten kontrastmittelverstärkten Röntgen-Mammographie mit zeitlich dynamischen und bilateralen morphologischen Ansatz als Ergänzung zur konventionellen Röntgen-Mammographie zu überprüfen
4. die Aussagekraft der Low-Energy-Aufnahme in Kombination mit der Subtraktionsaufnahme der CESM im Vergleich zur Mammographie alleine und als Ergänzung zur Mammographie zu testen und ein mögliches Dosis-sparpotential durch Verzicht auf eine konventionelle Mammographie aufzuzeigen
5. die kontrastmittelverstärkte Röntgen-Mammographie mit der konventionellen Röntgen-Mammographie und der MRT der Mamma in prospektiven klinischen Studien zu vergleichen

3 Eigene Publikationen zum Thema

3.1 Unterschiede im Kontrastmittelanreicherungsverhalten in der MRT

3.1.1 Intraindividueller Vergleich von Gadovist® und Dotarem® in einer ROI-basierten manuellen Auswertung (*Publikation 1*)

Fallenberg EM, Renz DM, Karle B, Schwenke C, Ingold-Heppner B, Reles A, Huppertz A, Hamm B, Taupitz M

Intraindividual, randomized comparison of the macrocyclic contrast agents gadobutrol and gadoterate meglumine in breast magnetic resonance imaging

European Radiology (2014)
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3426-0>

Makrozyklische Kontrastmittel haben im Vergleich zu linearen Kontrastmitteln ein deutlich niedrigeres Risiko einer nephrogenen systemischen Fibrose. Die verfügbaren makrozyklischen Kontrastmittel weisen allerdings Unterschiede in ihren elektrischen Eigenschaften auf. So existieren hier ionische und nicht-ionische Präparate. Die ersten Publikationen zum Einsatz von makrozyklischen Kontrastmitteln in der Mamma-MRT beinhalteten den Vergleich von nicht-ionischen makrozyklischen mit ionischen linearen Kontrastmitteln [47].

Ein intraindividueller Vergleich von ionischen und nicht-ionischen makrozyklischen Kontrastmitteln existierte bisher nicht.

Da die Ladung von Kontrastmitteln einen Einfluss auf das Anreicherungsverhalten aufweist, war es Ziel dieser Studie, die beiden makrozyklischen Kontrastmittel Gadobutrol (nicht-ionisch) und Gadoterate meglumine (Gd-DOTA, ionisch) bezüglich ihres dynamischen und quantitativen relativen Anreicherungsverhaltens (RE) bei benignen und malignen Mammaläsionen zu vergleichen.

Nach positivem Ethikvotum wurden in diese prospektive, kontrollierte, randomisierte single center, crossover Studie 52 Patientinnen mit suspekten Mammaläsionen eingeschlossen.

Jede Patientin erhielt zwei kontrastmittelverstärkte Mamma-MRT-Untersuchungen in einem Abstand von 1 – 7 Tagen mit einer Kontrastmitteldosis von 0,1mmol/kg Körpergewicht. Eine Untersuchung wurde mit Gadobutrol, die andere mit Gd-DOTA durchgeführt. Dynamische T1-gewichtete 3D-Gradienten-Echo-Sequenzen wurden unter identischen Konditionen an einem 1,5-Tesla-System akquiriert. Die quantitative Auswertung wurde

mittels Platzierung von mindestens drei Regionen von Interesse (ROI) pro Läsion durchgeführt.

Den primären Endpunkt stellte das RE während der initialen Post-Kontrast-Phase nach der ersten und zweiten Messung und das maximale Enhancement dar. Alle Läsionen waren histologisch überprüft. Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungen wurden evaluiert.

Schlussendlich konnten 45 Patientinnen mit 11 benignen und 34 malignen Index-Läsionen ausgewertet werden. Das mittlere RE zu den drei Zeitpunkten war signifikant höher für Gadobutrol als für Gd-DOTA ($p < 0.0001$). Gadobutrol zeigte signifikant weniger Washout (64,4 %) als Gd-DOTA (75,4 %) bei malignen Läsionen ($p = 0.048$).

Zusammenfassend hat Gadobutrol höhere maximale relative Signalintensitätswerte als Gd-DOTA, wobei Gd-DOTA ein deutlicheres Washout-Phänomen in malignen Läsionen zeigt. Dies kann die Detektion von Mammaläsionen beeinflussen, besonders wenn sie sehr klein sind und die unterschiedlichen dynamischen Verhalten beeinflussen vermutlich die Spezifität der Mamma-MRT.

Eur Radiol. 2014 Sep 25. DOI: 10.1007/s00330-014-3426-0.

3.1.2 Vergleich von zwei makrozyklischen Kontrastmitteln bzgl. ihrer Anreicherungsintensität und dynamischen Anreicherungsverhaltens mittels eines automatischen, die Morphologie und Kontrastmitteldynamik bewertenden CAD-Systems (*Publikation 2*)

Renz DM, Durmus T, Bottcher J, Taupitz M, Diekmann F, Huppertz A, Pfeil A, Maurer MH, Streitparth F, Bick U, Hamm B, Fallenberg EM (2014)

Comparison of gadoteric acid and gadobutrol for detection as well as morphologic and dynamic characterization of lesions on breast dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging

Investigative Radiology, Juli 2014, 49 (7):474-484.
<http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0000000000000039>

Um eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse durch die rein manuelle ROI-Platzierung in der ersten Studie auszuschließen, entschlossen wir uns, die Daten in einer automatischen computergestützten Analyse (CAD) zu reevaluieren.

Hier wurde das gleiche Patientenkollektiv mittels eines vollautomatischen CAD-Systems untersucht. Insgesamt konnten hier 41 maligne und 10 benigne Herdläsionen bei 45 Patientinnen ausgewertet werden. Zwei unabhängige, geblindete Radiologen und ein automatisches CAD-System bewerteten die Veränderungen. Die Bewertungen basierten auf dem BI-RADS-MRI Atlas. Von dem CAD-System wurde ein sogenannter morpho-dynamischer Index von 0 – 100 % als Maß für die Wahrscheinlichkeit einer Malignität vergeben. Die Ergebnisse wurden mit der Histopathologie korreliert. Es konnten 49 Läsionen bei beiden Kontrastmitteln mit dem CAD-System, einer Detektionsrate von 96,1 % entsprechend, detektiert werden. Der initiale Signalanstieg war für Gadobutrol signifikant höher als für Gd-DOTA bei allen Läsionen zusammen als auch bei den malignen Läsionen alleine ($p < 0.05$). Gd-DOTA zeigte mehr post-initiales Washout und weniger kontinuierlichen Signalanstieg als Gadobutrol bei allen und den malignen Läsionen (CAD Hot spot Regionen $p < 0.05$). Bei der Beurteilung der Morphologie der malignen Läsionen zeigten sich ebenfalls Unterschiede. Gadobutrol zeigt hier vermehrt spikulierte und weniger glatte Läsionsränder ($p < 0.05$). Die Klassifikation durch die Reader und der morpho-dynamische Index des CAD-Systems zeigten keine Unterschiede. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass makrozyklische Kontrastmittel zuverlässig in der dynamischen MRT der Mamma eingesetzt werden können. Dennoch unterscheiden sich Gadobutrol und Gd-DOTA in dynamischen und morphologischen Charakterisierungsergebnissen histologische gesicherter Mammaläsionen. Neben der Standardisierung von technischen Parametern und der Bildbeurteilung scheint auch die Berücksichtigung

sichtigung der verwendeten Kontrastmittel einen wichtigen Faktor darzustellen, um vergleichbare MRT-Ergebnisse zu erreichen.

Invest Radiol. 2014 Jul;49(7):474-84. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000039.

3.2 Unterschiedliche Untersuchungsansätze der KM-Mammographie

3.2.1 Evaluation der kontrastmittelverstärkten digitalen Mammographie mit zeitlich-dynamischer Subtraktion (*Publikation 3*)

Diekmann F, Freyer M, Diekmann S, Fallenberg EM, Fischer T, Bick U, Poellinger A

Evaluation of contrast-enhanced digital mammography

European Journal of Radiology, April 2011, 78 (1):112-121.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.10.002>

Die ersten Publikationen zur kontrastverstärkten Mammographie beschränkten sich vor allem auf die technische Durchführbarkeit und einzelne Berichte initialer Ergebnisse mit geringen Fallzahlen. [38,48,39]

Ziel der eigenen Studie war es daher, den möglichen diagnostischen Zugewinn durch die kontrastmittelverstärkte Mammographie im Vergleich zur konventionellen Mammographie zu evaluieren. Hierzu wurde die zeitlich aufgelöste kontrastmittelverstärkte Mammographie (CETM) bei 70 Patienten mit 80 Mammaläsionen, 30 malignen und 55 benignen, im Vergleich zur konventionellen digitalen Mammographie durch drei Reader beurteilt.

Eine Serie von kontrastmittelverstärkten high-Energy Mammographie-Aufnahmen in cranio-caudaler Schichtorientierung, bestehend aus einem nativen Maskenbild und drei kontrastmittelverstärkten Bildern im Zeitabstand von 60, 120 und 180 sec nach Start der Kontrastmittelinjektion wurden hierzu akquiriert. Das Maskenbild wurde logarithmisch von den kontrastmittelverstärkten Bildern subtrahiert.

Durchschnittlich wurden in dieser Studie 5,66 zusätzliche maligne Läsionen detektiert, wenn die CETM zusätzlich zur konventionellen Mammographie ergänzt wurde. Die durchschnittliche Sensitivität erhöhte sich um 19 % auf 62 %, in sehr dichtem Drüsengewebe sogar um 24 % von 35 % auf 59 %.

In der ROC-Analyse aller Reader waren die Unterschiede statistisch signifikant ($p=0,02$). Interessanterweise wurden die Zusatzinformationen der kontrastmittelverstärkten Mammographie bei unterschiedlichen Befundern unterschiedlich verwendet. Zwei Befunde nutzten die Informationen zu einer Höherstufung der BI-RADS-Kategorie, bei diesen Readern zeigte die CETM den größten diagnostischen Zugewinn.

Ein Befunder nutzte die Information zu einer Herabstufung der BI-RADS-Kategorie.

Die kinetischen Informationen zeigten eine sehr große Variation und die dynamische Auswertung wurden von allen Befundern als eine Herausforderung gesehen. Zusammenfassend kann man festhalten, dass die Ergänzung der konventionellen Mammographie mit

der CETM zu einer signifikanten Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit führt. Dieser Zugewinn ist bei sehr dichtem Drüsengewebe besonders betont.

Eur J Radiol. 2011 Apr;78(1):112-21. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.10.002. Epub 2009 Nov 19.

3.2.2 Evaluation der kontrastmittelverstärkten bilateralen dual-Energy Mammographie ohne dynamische Information (*Publikation 4*)

Dromain C, Thibault F, Diekmann F, Fallenberg EM, Jong RA, Koomen M, Hendrick RE, Tardivon A, Toledano A (2012)

Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study

Breast Cancer Research, Juni 2012, 14 (3):R94.
<http://dx.doi.org/10.1186/bcr3210>

Da die zeitlich subtrahierte kontrastmittelverstärkte Mammographie auf die Untersuchung nur einer Brust in einer Ebene limitiert ist, konzentrierte sich die weitere Entwicklung darauf, die Diagnostik beider Mammæ in einer Untersuchung mit nur einer Kontrastmittelgabe zu verbessern. Hierzu wurde die kontrastmittelverstärkte spektrale dual-Energy Mammographie entwickelt. Auch hier lagen zunächst initiale Fallberichte und Machbarkeitsstudien sowie initiale Ergebnisse einer Single-Reader Studie vor [45,49].

Ziel war es folglich, die diagnostische Genauigkeit der kontrastmittelverstärkten spektralen dual-Energy Mammographie (CESM) als Ergänzungen zur Mammographie in Kombination mit und ohne Ultraschall mit der diagnostischen Genauigkeit der konventionellen Mammographie plus/minus Ultraschall allein zu vergleichen.

Es wurden 148 Brustläsionen bei 110 Frauen in einer Multi-Reader-Analyse mit sechs Readern aus vier Instituten analysiert. Alle Patientinnen erhielten eine bilaterale CESM in Ergänzung zur Mammographie und dem Ultraschall. Die Aufnahmen wurden an einem speziell modifizierten Mammographie-System (Senographe DS, GE Healthcare) erstellt.

Als Referenz-Standard diente bei 138 Läsionen die Histologie, in 12 Fällen ein Follow-up. Alle Bilder wurden mittels BI-RADS-Score für jede Läsion beurteilt. Sensitivität, Spezifität, und eine ROC-Analyse wurde für jeden einzelnen Reader und alle Reader im Durchschnitt berechnet. Für alle Befunde war die CESM kombiniert mit der Mammographie und dem Ultraschall in Bezug auf die klinische Performance (per Läsion Sensitivität 0,78 vs. 0,71 mittels BI-RADS-Score, $p=0.0006$) und die durchschnittliche Area under the curve in einer ROC-Analyse mit einem Ergebnis von 0,87 versus 0,83 und einem $p=0,045$ der konventionellen Mammographie in Kombination mit Ultraschall signifikant überlegen. Die Sichtbarkeit der Läsionen war in 80 % der Fälle besser in der Kombination MG+CESM.

Zusammenfassend konnte man festhalten, dass die Kontrastmittelmammographie als Ergänzung zur Mammographie und Ultraschall die diagnostische Genauigkeit im Vergleich

zur Mammographie mit Ultraschall alleine deutlich verbessert. Die Ergänzung der MG mit einer Kontrastmittelgabe erleichtert die Sichtbarmachung von Brustläsionen.

Breast Cancer Res. 2012 Jun 14;14(3):R94. DOI: [10.1186/bcr3210](https://doi.org/10.1186/bcr3210)

3.2.3 Evaluation des zusätzlichen Nutzens einer Mammographie in Ergänzung zur bilateralen Kontrastmittelmammographie und Potential der Dosisreduktion (Publikation 5)

Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Renz DM, Amer H, Ingold-Heppner B, Neumann AU, Winzer KJ, Bick U, Hamm B, Engelken F

Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided?

Breast cancer Research and Treatment, Juli 2014, 146 (2):371-381.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10549-014-3023-6>

In allen zuvor beschriebenen Studien, wurde die CESM immer in Kombination mit der Mammographie beurteilt. Durch die zusätzlichen Röntgenuntersuchungen kommt es allerdings immer zu einer zusätzlichen Dosisbelastung mit den möglichen Folgen einer strahleninduzierten Karzinomkrankung [50]. Daher sollen nach dem ALARA-Prinzip (as low as reasonable achievable) so viele Röntgenexpositionen wie möglich vermieden werden [51,52]. In der klinischen Erfahrung hatte sich im Laufe der Untersuchungen der Eindruck manifestiert, dass die low-Energy Aufnahme im Vergleich zu der konventionellen Mammographie keine diagnostischen Einschränkungen aufwies und somit auf die zusätzliche Mammographie verzichtet werden kann. Dieser Eindruck war allerdings bis dato noch nicht wissenschaftlich belegt.

Das Ziel dieser Studie war es daher, die kontrastverstärkte spektrale Mammographie (CESM) mit der Mammographie alleine (MG) und der Kombination von MG und CESM in Bezug auf die Detektion und Größenbestimmung histologisch gesicherter Mammakarzinome zu vergleichen, um das Potential einer Einsparung von Röntgenstrahlenexposition durch Verzicht auf die zusätzliche Mammographie zu evaluieren.

Hierzu wurden 118 Patienten mittels MG und CESM untersucht, die auch einen direkt anschließenden postoperativen histologischen Befund hatten.

Die CESM wurde als bilaterale Untersuchung zwei Minuten nach Start der Kontrastmittelinjektion durchgeführt.

Drei unabhängige, geblindete Radiologen werteten die MG, die CESM und die MG+CESM-Bilder mit einem Zeitintervall von mindestens vier Wochen aus, um Erinnerungseffekte zu vermeiden.

Die Sensitivität und Korrelation der Größenbestimmung und Größenunterschiede wurden berechnet, die durchschnittlichen Parenchymdosis-Werte (AGD) verglichen und die Brustdichte dokumentiert. Die Daten wurden mittels Fishers-Exakt und Wilcoxon-Test ausgewertet.

107 Bildpaare waren für die Auswertung analysierbar. Die Verteilung der Brustdichte war 2 x lipomatös (ACR 1), 45 x fibroglandulär (ACR2), 42 x inhomogen dicht (ACR 3) und 18 x extrem dicht (ACR 4).

Die mittlere AGD betrug 1,89 mGy für die CESM alleine, 1.78 mGy für die MG und 3.67 mGy für die Kombination von beiden.

Bei sehr dichtem Drüsengewebe war die AGD der CESM signifikant niedriger als die der MG.

Die durchschnittliche Sensitivität für alle Radiologen betrug 77,9 % für die MG alleine, 94,7 % für CESM alleine und 95 % für CESM+MG. Der durchschnittliche Messfehler der Tumorgöße im Vergleich zum postoperativen Ergebnis betrug -0,6 mm für die MG, +0,6 mm für CESM und +4,5 mm für CESM+MG ($p < 0,001$ für CESM+MG vs. MG und CESM).

Zusammenfassend zeigte die CESM die gleiche Sensitivität und eine bessere Größenabschätzung als CESM+MG und war signifikant besser als die MG, wobei im Vergleich zur MG nur eine zusätzliche Parenchymdosis von 6,2 % benötigt wurde.

Die Kombination von CESM+MG resultierte in einer systematischen Größenüberschätzung.

Wenn in der klinischen Abklärung in der Mammadiagnostik eine CESM geplant ist, kann daher auf die zusätzliche konventionelle Mammographie verzichtet werden und somit bis zu 61 % der Parenchymdosis eingespart werden, besonders bei Patienten mit dichtem Brustdrüsengewebe.

Breast Cancer Res Treat. 2014 Jul;146(2):371-81. DOI: 10.1007/s10549-014-3023-6. Epub 2014 Jul 2.

3.2.4 **Evaluation der bilateralen spektralen Kontrastmittelverstärkten Mammographie im Vergleich zur konventionellen Mammographie und dem CE-MRT (Publikation 6)**

Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Singh JM, Ingold-Heppner B, Winzer KJ, Bick U, Renz DM

Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size

European Radiology, Januar 2014, 24 (1):256-264.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-013-3007-7>

Obwohl die Kontrastmitteldynamik einen Baustein in der Beurteilung von Mammaläsionen in der MRT darstellt, ist die Anreicherung an sich eine weitere wichtige diagnostische Säule. Eines der wichtigsten Einsatzgebiete der MRT liegt in der Bestimmung der Ausdehnung auffälliger Mammabefunde und der Untersuchung der Gegenseite zum Ausschluss kontralateraler maligner Befunde bei gesicherten Mammakarzinomen. [53,54,29,30,55] Da nur die CESM, die allerdings keine Möglichkeit der dynamischen Untersuchung besitzt, in der Lage ist, eine bilaterale Darstellung der Kontrastmittelaufnahme der Brust zu ermöglichen, lag der Vergleich dieser Methode mit dem MRT nahe.

Ziel dieser Arbeit war es die Mammographie (MG) mit der spektralen Kontrastmittelmammographie (CESM) und dem MRT in Bezug auf die Detektion und Größenabschätzung von histologisch gesicherten Mamma-Karzinomen zu vergleichen. Der postoperative histologische Befund diente als Goldstandard.

Hierzu wurden 80 Frauen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom mittels Mammographie, CESM und MRT untersucht. Die CESM wurde von einem unabhängigen erfahrenen Radiologen beurteilt. Der maximale Durchmesser der auffälligen Läsionen wurde gemessen. Bezüglich der Mammographie und das MRT dienten die klinischen Befundberichte erfahrenen Mammasspezialisten mit Beurteilung der Auffälligkeiten nach BI-RADS und Größenbestimmung als Ausgangsdaten.

Die Ergebnisse in jeder Bildgebungs-Modalität wurden mit der Index-Brustkrebs-Läsion korreliert. Bei 59 Fällen konnte die gemessene Größe mit der postoperativen Größe verglichen werden.

In 66 von 80 Fällen war der initiale Brustkrebs in der Mammographie sichtbar. In 80 von 80 Fällen war die Läsion in der CESM sichtbar. In 76 von 78 Fällen konnten die Läsionen in der MRT detektiert werden. Bei zwei Patienten musste das MRT aufgrund einer Panikattacke abgebrochen werden und stand daher nicht zur Auswertung zur Verfügung.

Die durchschnittlich gemessene Läsionsgröße betrug 27,31 mm (SD 22,18) in der Mammographie, 31,62 mm (SD 24,41) in der CESM und 27,72 mm (SD 21,51) in der MRT im Vergleich zu 32,51 mm (SD 29,03) in der postoperativen Histologie. Es wurden keine signifikant unterschiedlichen Größenbestimmungen zwischen MRT und Kontrastmittel-mammographie im Vergleich zur Pathologie gefunden.

Zusammenfassend zeigen unsere initialen Ergebnisse in dieser Studie eine der Mammographie überlegene Sensitivität von Kontrastmittel-mammographie und MRT der Brust in Bezug auf die Krebs-Detektion. Beide Methoden waren in guter Korrelation mit der postoperativen Histologie in Bezug auf die Größenabschätzung.

Da die Kontrastmittel-mammographie allmählich in die klinische Routine eingeführt wird und der Zugang zur Mamma-MRT durch begrenzte Messzeiten und eingeschränkter Kostenerstattung limitiert ist, stellt die Kontrastmittel-mammographie ein viel versprechendes Verfahren dar, das mit dem MRT vergleichbare Informationen bietet.

Eur Radiol. 2014 Jan;24(1):256-64. DOI: 10.1007/s00330-013-3007-7. Epub 2013 Sep 19.

4 Diskussion

Aufgrund eingeschränkter Detektionsraten der Röntgenmammographie besonders bei Patienten mit dichtem Brustdrüsengewebe ist die kontrastmittelverstärkte Bildgebung der Brust seit den 70er Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen und hat im klinischen Einsatz eine nicht mehr wegzudenkende Bedeutung gewonnen.

4.1 Kontrastmittelverstärkte dynamische MRT der Mamma

Die kontrastmittelverstärkte MRT der Brust stellt dabei den Goldstandard der kontrastmittelverstärkten Mammabildgebung dar. Kriterien zur Beurteilung der Dignität einer Läsion, wie initiale maximale Kontrastmittelaufnahme und Signalintensität sowie der Verlauf der Signalintensität über die Zeit, wurden an dem linearen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel Magnevist® etabliert. Aufgrund gesteigerter Nebenwirkungsraten, besonders der NSF, sind lineare Kontrastmittel nur noch in Ausnahmefällen einsetzbar und bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Neugeborenen gänzlich kontraindiziert [56]. Besonders bei Patienten mit einem erhöhten Risiko, vor allen eingeschränkter Nierenfunktion, werden makrozyklische Kontrastmittel mit deutlich geringerem Risikoprofil empfohlen. [56,31]

Daten zu dem Kontrastmittelverhalten makrozyklischer Kontrastmittel in der Brust liegen bisher allerdings nur eingeschränkt vor. [47]

4.1.1 Unterschiede makrozyklischer gadoliniumhaltiger Kontrastmittel

In einem Vergleich von Magnevist® mit Gadobutrol (Gadovist®) konnte von Pediconi et al. gezeigt werden, dass das makrozyklische Kontrastmittel in der Diagnostik der Brust erfolgreich eingesetzt werden kann und dem Magnevist® in Bezug auf resultierende Signalintensität sogar noch überlegen ist [47].

Die verfügbaren makrozyklischen Kontrastmittel unterscheiden sich ihrer Ladung. Aus Studien zu Anreicherung von Knorpelgewebe ist bekannt, dass die Ladung einen Einfluss auf das Anreicherungsverhalten von Gewebe hat. Daher war ein Ziel unserer Untersuchungen, das nicht-ionische makrozyklische Kontrastmittel Gadobutrol mit dem ionischen Gd-DOTA bezüglich der relativen Signalintensität und dem dynamischen Anreicherungsverhalten in der post-initialen Phase zu vergleichen. Hier konnten wir sowohl in einer manuellen Auswertung, die die klinische Praxis widerspiegelt (**Publikation 1**), als

auch in einer vollautomatischen computerunterstützten Analyse (**Publikation 2**) zeigen, dass sich die beiden Kontrastmittel sowohl in der Signalintensität als auch in dem dynamischen Verhalten signifikant unterscheiden. Daher ist es bei der dynamischen MRT der Mamma unverzichtbar, die Art des Kontrastmittels zu kennen und bei der Beurteilung der Ergebnisse auch die Besonderheiten der unterschiedlichen Kontrastmittel zu berücksichtigen.

4.2 Kontrastmittelverstärkte Röntgen-Mammographie

Die kontrastmittelverstärkte Röntgen-Mammographie ist ein relativ neues Verfahren, das ebenfalls zum Ziel hat, die mit der Angiogenese assoziierte Kontrastmittelaufnahme vor allem von malignen Tumoren nachzuweisen. Damit soll die diagnostische Genauigkeit der Mammographie durch Überwinden der bekannten Limitationen – geringer Kontrast zwischen Tumor und umliegendem Gewebe und Überlagerung – verbessert werden.

In den letzten Jahren wurden primär technische und klinische Erfahrungen gesammelt und erste viel versprechende Ergebnisse der Kontrastmittelmammographie in Ergänzung zur Mammographie publiziert [57,48,39,40]. Allerdings waren die meisten dieser Studien retrospektiv und schlossen teilweise nur maligne Läsionen ein. Die diagnostische Genauigkeit wurde in keiner der initialen Studien überprüft.

Daher galt es die viel versprechenden ersten Ergebnisse an größeren Patientenkollektiven besonders in Bezug auf ihre diagnostische Genauigkeit in prospektiven Multi-Reader-Studien zu überprüfen.

Hier liegt der Ansatz der **Publikation 3**, die die zeitlich aufgelöste, dynamische, unilaterale Untersuchungstechnik evaluiert und der **Publikation 4**, die sich auf den bilateralen Ansatz ohne dynamische Information konzentriert. In beiden Studien wird die Kontrastmittelmammographie immer in Ergänzung zur Mammographie und teilweise in Kombination mit dem Ultraschall und nicht als alleinige Methode betrachtet.

4.2.1 Kontrastmittelverstärkte Mammographie – Detektionsraten

In einer Pilotstudie erreichten Diekmann et al. eine Sensitivität von 62,5 % in der zeitlich aufgelösten Mammographie und Dromain et al. eine Sensitivität von 80 % [57,48].

Allerdings müssen diese Ergebnisse vorsichtig gewertet werden, da es sich um retrospektive Auswertungen handelt, bei denen alle eingeschlossenen Patienten

gesicherte Tumore aufwiesen und somit alle anreichernden Läsionen als richtig positiv gewertet wurden.

Diese Resultate konnten auch in der vorliegenden prospektiven Analyse (**Publikation 3**) mit einem gemischten Patientenkollektiv bestätigt werden. Es fand sich eine deutliche Verbesserung der Sensitivität durch die kontrastmittelverstärkte, zeitlich subtrahierte Mammographie um 19 % im Durchschnitt auf 62 % und besonders in sehr dichtem Drüsengewebe mit einem Anstieg von 24 %.

Auch im Vergleich der bilateralen, spektralen dual-Energy-Aufnahmen (**Publikation 4**) mit der Mammographie konnten mit einem signifikanten Anstieg der Sensitivität von 71 % auf 78 % die Vorergebnisse bestätigt werden. Zusätzlich konnte erneut eine leichte Verbesserung der Spezifität demonstriert werden [58,45].

4.2.2 Dynamik in der kontrastmittelverstärkten Mammographie

Unabhängig von der Detektion von Mammaläsionen ist die genaue diagnostische Einordnung als maligne oder benigne von wichtiger Bedeutung.

Ein Aspekt, die Dignität von Mammaläsionen in der kontrastmittelverstärkten MRT zu beurteilen, stellt neben der Anreicherung an sich, dem internen Kontrastmittelverteilungsmuster und dem morphologischen Erscheinungsbild das dynamische Kontrastmittelverhalten über die Zeit dar [59,24].

Daher ist es interessant, zu überprüfen, ob maligne Läsionen auch in der kontrastmittelverstärkten Röntgen-Mammographie ein ähnliches Kontrastmittelverhalten aufweisen wie in der MRT.

In unserer ersten Studie mit zeitlicher Subtraktion (**Publikation 3**) in der kontrastmittelverstärkten Röntgen-Mammographie konnten nur in 0,3 % eine malignom-typische Washout-Kurve und in 6,3 % eine malignitätssuspekte plateauförmige Kurve nachgewiesen werden.

Ansonsten wurde das Kontrastmittelverhalten als „keine Kontrastmittelaufnahme“ oder „kontinuierlich zunehmende Kontrastmittelaufnahme“ unabhängig von der Dignität der Läsionen beurteilt. Allerdings zeigten die malignen Läsionen mit 57,5 % im Vergleich zu den benignen Läsionen mit 34,7 % häufiger ein Enhancement [44].

In den Pilotstudien wurden unterschiedliche Beobachtungen zur Kontrastmitteldynamik gemacht. In den initialen Erfahrungen in unserer Arbeitsgruppe wurde ein Washout in 6,6 % der Fälle demonstriert [57].

Dromain et al. zeigten bei 19 % ihrer Patienten ein Washout-Phänomen [48], Jong et al. bei 30 % der Fälle [39]. Im Gegensatz zu unseren Studien waren allerdings die Messzeiten deutlich länger als drei Minuten nach der Kontrastmittelinjektion, so dass davon auszugehen ist, dass das jodhaltige Kontrastmittel, sei es durch den Typ des Kontrastmittels an sich oder durch die Kompression der Brust bedingt, in der kontrastmittelverstärkten Röntgen-Mammographie deutlich länger benötigt, um wieder aus dem Gewebe auszuwaschen und somit eine typisch maligne Kurvendynamik zu demonstrieren. Bezogen auf die Kontrastmittelanreicherung generell zeigten alle Studien mit dem temporalen, dynamischen Ansatz ein Prozentual häufigeres generelles Enhancement bei malignen Läsionen (80 – 93 %), als bei benignen (50 – 53 %) [57,48,39].

In der initialen Studie von Lewin et al., der die bilaterale dual-Energy Technik verwendete, konnte bei 92 % der malignen und 16,6 % bei benignen Läsionen eine Kontrastmittelaufnahme nachgewiesen werden, eine Kontrastmitteldynamik konnte hier verfahrensbedingt nicht beurteilt werden.

In keiner dieser primären Studien wurde ein direkter intraindividueller Vergleich mit dem Verhalten derselben Mammaläsionen im MRT durchgeführt und aus Studien ist bekannt, dass auch im MRT ein Teil der malignen Läsionen durchaus benigne Kontrastmittelverlaufskurven aufweisen [60,61,59,24].

Daher ist es zusätzlich interessant, die Kurvenverläufe in beiden Modalitäten zu vergleichen um auszuschließen, dass das Kollektiv in den kontrastmittelverstärkten Röntgen-Mammographie-Studien zufällig hauptsächlich aus Tumoren mit generell protrahierter Kontrastmittelaufnahme bestand, welches auch in der MRT das gleiche Verhalten gezeigt hätte, und somit eher als benigne gewertet worden wäre.

4.2.3 Bilateraler morphologischer dual-Energy Ansatz ohne dynamische Information

Die Beschränkung der zeitlich aufgelösten kontrastmittelverstärkten Röntgen-Mammographie auf nur eine untersuchte Ebene einer Brust reduziert allerdings deutlich den allgemeinen diagnostischen Zugewinn durch die zusätzlich benötigten Röntgenbilder und damit verbundener Strahlenexposition.

Besonders die Abklärung und Detektion zusätzlicher maligner Befunde der kontralateralen Brust bei gesichertem Mammakarzinom ist durch diesen Ansatz deutlich eingeschränkt und daher zielten die weiteren Bemühungen auf die weitere Evaluation der bilateralen CESM, die die Beurteilung beider Mammae ermöglicht [29,62].

Aber auch der Einsatz der CESM als Ergänzung zur konventionellen Mammographie in der Diagnostik führt zu einer zusätzlichen Strahlenbelastung, die nach Möglichkeit vermieden werden sollte.

Da die ersten Untersuchungen zur kontrastmittelverstärkten Röntgen-Mammographie immer in Kombination mit der konventionellen MG durchgeführt wurden, stellte sich die Frage, ob eine ergänzende Röntgen-Mammographie wirklich notwendig ist oder eventuell vermieden werden kann.

Daher war ein weiterer Ansatz, die Genauigkeit der kontrastmittelverstärkten bilateralen dual-Energy Röntgen-Mammographie als alleinige Untersuchungsmethode zu evaluieren (**Publikation 5**) und diese mit der MRT zu vergleichen (**Publikation 6**).

Die Annahme, dass die CESM alleine der Kombination aus MG und CESM nicht unterlegen ist, basierte bisher einzig auf klinischen Erfahrungen.

Die Ergebnisse des Vergleichs von CESM+/-MG mit der MG alleine zeigen, dass beide Varianten der alleinigen MG signifikant überlegen sind und zu einer Verbesserung der Sensitivität um 16,8 % bei Einsatz der CESM alleine führen. Auch unterscheiden sich beide untereinander nur um 0,3 %, was die klinischen Erfahrungen bestätigt.

Diese Resultate bestätigen diverse frühere Studien, die gezeigt haben, dass die Kontrastmittelaufnahme die Detektion von Mammatumoren in der CESM verbessert [57,48,39].

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen zeigten Dromain et al. und Lewin et al., dass die bilaterale CESM in Kombination mit der MG von einer oder beiden Mammae in der CC und/oder MLO-Ebene nach Kontrastmittelinjektion die Tumoren darstellen kann [48,40,45]. Diese Ergebnisse unterstreichen ebenfalls die Ergebnisse unserer vorhergehenden **Publikation 2**, die eine Verbesserung der Detektionsraten bei Verwendung der CESM im Vergleich zur MG alleine oder in Kombination mit dem Ultraschall nachweisen konnten [58].

Da die low-Energy-Aufnahme in ihren Belichtungsparametern einer konventionellen Röntgen-Mammographie entspricht und nur minimale Unterschiede in der Röntgenstrahlenabsorption durch das in der Brust vorhandene Kontrastmittel bestehen, sind diese Absorptionsunterschiede allenfalls minimal erkennbar. Man könnte spekulieren, dass dadurch die Abgrenzbarkeit der Tumoren minimal betont wird. Dies würde aber eher einen zusätzlichen Vorteil als einen Nachteil darstellen.

Neben der Brustdicke als Hauptfaktor für die eingeschränkte Sensitivität in der Röntgen-Mammographie [36,63] ist die Erfahrung der Befunder ein weiterer wichtiger Faktor. Eine hohe Sensitivität der Befunder wird nur durch eine große Anzahl an befundeten Untersuchungen pro Jahr erreicht [12].

Umso interessanter ist es, dass auch Befunder ohne Erfahrungen mit der CESM in unserer **Publikation 5** eine hohe Sensitivität erreichten. Aber auch erfahrene Reader profitierten signifikant von der CESM im Vergleich zur Röntgen-Mammographie alleine. Auch die Ergebnisse der **Publikation 1** unterstützen diese Beobachtung, auch wenn die Verfahren etwas unterschiedlich waren.

Zusätzlich konnten wir zeigen, dass die Röntgenstrahlendosis nahezu halbiert werden kann, wenn auf die initiale MG verzichtet wird, ohne eine Verminderung der Sensitivität befürchten zu müssen.

Betrachtet man insbesondere sehr dichtes Drüsengewebe, so ist hier die benötigte Röntgendosis (AGD) im Vergleich zur Röntgen-Mammographie alleine nur 6,2 % höher und nicht 20 %, wie in vorherigen Studien berichtet [58].

Interessanterweise nimmt die AGD in der CESM bei gleicher Brustdicke bei zunehmender Brustdicke ab, im Gegensatz dazu nimmt sie in der Röntgen-Mammographie zu. Dies resultiert in einer nahezu gleichen Dosis bei inhomogen dichter Brust (ACR BI-RADS Dichtegrad 3) und sogar gering niedrigerer Dosis der CESM im Vergleich zur Röntgen-Mammographie bei extrem dichter Brust (ACR BI-RADS Dichtegrad 4). Bei extrem dichtem Drüsengewebe war die AGD bei der CESM alleine 61 % geringer als in Kombination mit der MG.

Die Ergebnisse legen nahe, dass der diagnostische Ansatz bei Patientinnen, die Kandidaten für einen CESM sind und bisher noch keine Röntgen-Mammographie erhoben haben, geändert werden sollte. Besonders wahrscheinlich ist es, dass Patientinnen mit dichtem Drüsengewebe am meisten davon profitieren, da bei ihnen eine deutlichere Zunahme der Sensitivität im Vergleich zur Röntgen-Mammographie mit gleichzeitig assoziierter Dosisreduktion resultiert, wenn die CESM alleine als initiale Untersuchung durchgeführt wird.

Eine weitere Dosisreduktion könnte dadurch erreicht werden, dass durch die bessere Detektion in der CESM zusätzliche Röntgenaufnahmen, wie Vergrößerungs- oder Spot-Kompressionsaufnahmen vermieden oder ersetzt werden können, die bis zu dem dreifachen der Dosis einer normalen Röntgen-Mammographie benötigen.

Inwieweit die CESM in der Lage ist, die Rolle der Zusatzaufnahmen zu übernehmen war allerdings nicht Ziel unserer Untersuchungen.

4.2.4 CESM versus MRT

Die letzte Fragestellung, die wir mit unseren Studien beantworten wollten, lautete: Wie schneidet die CESM alleine im Vergleich zum MRT ab?

In dem Vergleich zwischen MG, CESM und MRT (**Publikation 6**) waren CESM und MRT signifikant der MG überlegen, wobei die CESM in den initialen Ergebnissen sogar geringfügig besser abschnitt als die MRT.

Die CESM erreichte eine 17,5 % höhere Sensitivität als die MG und war 2,6 % besser als die MRT.

Wie schon zuvor beschrieben zeigten diverse Studien, unter anderem auch unsere Multireader-Studien (**Publikation 3 und 4**), einen Benefit der CESM in der Sensitivität durch die Kontrastmittelverstärkung vergleichbar dem Effekt der Kontrastmittel-Verstärkung in der MRT [48,57,44,64,39,40].

Unsere Daten bestätigen an einem größeren Kollektiv die Ergebnisse von Jochelson et al., die die kontrastmittelverstärkte Röntgen-Mammographie mit der konventionellen MG und der MRT der Brust verglichen. Hier zeigte sich bei 52 Indextumoren für die CESM und die MRT eine identische Sensitivität von 96 %. Die konventionelle Mammographie erreichte nur eine Sensitivität von 86 %.

Da wir in unsere Analyse nur die Indexläsion eingeschlossen hatten, können wir keine Vergleiche bzgl. der Spezifität anstellen.

Eine gut bekannte Limitation der MRT ist die relativ geringe Spezifität. Dies konnte auch in dieser Studie im Vergleich zur CESM nachgewiesen werden. 13 falsch positive Ergebnisse waren in der MRT und zwei falsch positive in der CESM aufgefallen.

Es zeigte sich also eine gering verbesserte Spezifität der CESM im Vergleich zum MRT.

Interessanterweise detektierte in unserer Studie die CESM zwei Tumoren, die in der MRT nicht erkannt wurden. Einmal handelte es sich um ein invasiv lobuläres Karzinom (16 mm) und einmal um ein invasiv duktales Karzinom (8 mm) mit DCIS (12 mm) in der Umgebung. Das ILC war in der Histologie von fibrosiertem Gewebe umgeben und das DCIS zeigte einzelne 0,03 mm messende, eher rundliche Mikroverkalkungen, die in der MG und CESM nicht zwingend als typisch suspekt einzuordnen waren. Beide Tumoren zeigten allerdings eine Anreicherung in der CESM, die in der MRT deutlich weniger existent war. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass vor allem beim DCIS eine Kontrastmittelanreicherung nur

durch Diffusion erfolgt. Diese benötigt Zeit, die möglicherweise aufgrund der unterschiedlichen Messzeiten in der MRT-Untersuchung, die 1 – 2 Minuten kürzer als in der CESM war, in einem deutlich geringeren Enhancement resultiert. Auch könnte die Art des Kontrastmittels (jodhaltig bzw. gadoliniumhaltig) einen Einfluss auf das dynamische Verhalten und die Anreicherung haben, was unterschiedliche Ergebnisse im MRT und in der CESM begründen kann. Schließlich können in der CESM auf den low-Energy-Aufnahmen auch die Mikroverkalkungen detektiert werden, die der MRT entgehen, so dass auch ohne Anreicherung ein DCIS in der CESM erkannt werden kann.

Diese Aspekte müssen sicherlich noch weiter beleuchtet werden und bieten das Potential für weitere wissenschaftliche Forschung auf diesem Gebiet.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die kontrastmittelverstärkte Mammographie und hier besonders die CESM vielversprechende initiale Ergebnisse vorweist und daher ein gutes und verlässliches Verfahren als Ergänzung zu den bisherigen Methoden der Mammabildgebung darstellt.

Die bilaterale Darstellung bietet praktische Vorteile gegenüber der zeitlich aufgelösten kontrastmittelverstärkten Mammographie.

Erste Ergebnisse der CESM im Vergleich zum MRT zeigen ähnlich gute Resultate, so dass die Indikationen für die CESM ähnlich zu denen der MRT erwartet werden können. Auch stellt die CESM eine gute Alternative zur MRT dar, wenn diese aus den unterschiedlichsten Gründen nicht verfügbar ist.

5 Zusammenfassung

Das älteste Verfahren zur dedizierten Brustkrebsdiagnostik, die Röntgen-Mammographie, ist besonders bei Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe limitiert.

Ihre Weiterentwicklung und die Etablierung alternativer Untersuchungsverfahren, die eine Verstärkung des Kontrasts zwischen Gewebe und Tumor, hauptsächlich durch den Einsatz von Kontrastmitteln erreichen wollen, stellt daher aktuell einen Schwerpunkt der radiologischen Forschung dar.

Ziel dieser Arbeit war es zum einen, das Verhalten von modernen, ionischen und nicht-ionischen makrozyklischen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln in der MRT der Mamma zu vergleichen und zum anderen die Anwendbarkeit von jodhaltigen Kontrastmitteln in der Röntgen-Mammographie zu testen und den Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit im Vergleich zur konventionellen MG und zur MRT zu überprüfen.

Da die modernen makrozyklischen MRT-Kontrastmittel unterschiedliche Ladungseigenschaften besitzen und die Ladung einen Einfluss auf das Anreicherungsverhalten aufweist, war es Ziel unserer ersten Studien, das nicht-ionische Gadobutrol und das ionische Gd-DOTA bezüglich ihres dynamischen und quantitativen relativen Anreicherungsverhaltens bei benignen und malignen Mammaläsionen in einem intraindividuellen Vergleich zu untersuchen.

Hier konnten wir sowohl in einer manuellen Auswertung, die die klinische Praxis widerspiegelt (**Publikation 1**), als auch mit einer vollautomatischen computerunterstützten Analyse (**Publikation 2**) zeigen, dass sich die beiden Kontrastmittel sowohl in der Signalintensität als auch in dem dynamischen Verhalten signifikant unterscheiden.

So zeigte Gadobutrol ein signifikant höheres initiales Enhancement als Gd-DOTA ($p < 0,001$) und mit 64,4 % im Vergleich zu 75,6 % ein signifikant geringeres Washout bei malignen Läsionen in der manuellen Auswertung. Auch in der computerassistierten Auswertung konnten diese Signifikanzen bestätigt werden. Daher ist es bei der dynamischen MRT der Mamma unverzichtbar, die Art des Kontrastmittels zu kennen und bei der Beurteilung der Ergebnisse auch die Besonderheiten der unterschiedlichen Kontrastmittel zu berücksichtigen.

Die Entwicklungen in der Röntgenmammographie ermöglichen inzwischen die Darstellung der Aufnahme von jodhaltigem Kontrastmittel in Mammatumoren. Hier stellte sich primär die Frage nach der generellen Durchführbarkeit und sekundär nach dem Einfluss auf die

diagnostische Genauigkeit. Da die kontrastmittelverstärkte Mammographie als komplementäres Verfahren zu der MRT gesehen wurde, wurde in unserer **Publikation 3** zunächst ein dynamischer, temporaler Untersuchungsablauf evaluiert. Hier konnte eine deutliche Detektionsverbesserung von 19 % im Allgemeinen und von 24 % bei sehr dichtem Brustdrüsengewebe erreicht werden. In einer ROC-Analyse waren die Unterschiede für alle Befunder signifikant. Die kinetische Information zeigt jedoch eine sehr große Variation und wurde als eine Herausforderung angesehen. Limitiert war dieser Untersuchungsansatz durch die Beschränkung auf die Untersuchung nur einer Brust in einer Ebene.

Da es aber häufig auch kontralaterale Karzinome gibt oder in der Abklärung Fragen zur Gegenseite auftauchen, wurde ein Untersuchungsansatz mit der Möglichkeit der Darstellung beider Mammae gesucht. Hier konnte erfolgreich die spektrale dual-Energy-Mammographie eingesetzt werden, bei der eine Doppelbelichtung der Brust mit hoch- und niedrigerenergetischen Röntgenspektren und anschließender Rekombination dieser Aufnahmen erfolgt. In der initialen Studie (**Publikation 4**) konnten wir bei 110 Frauen mit 148 Mammaläsionen eine signifikante Verbesserung der klinischen Performance durch Einsatz der CESM als Ergänzung zur Mammographie im Vergleich zur Mammographie inklusive Ultraschall erreichen. Die Sensitivität pro Läsion konnte von 71 % auf 78 % signifikant verbessert werden, ebenso die ROC Ergebnisse von 0,81 auf 0,87 ($p=0,045$).

Da bisher die kontrastmittelverstärkte Mammographie immer als Ergänzung und nie als alleinige initiale diagnostische Methode eingesetzt wurde, war dies mit einer erhöhten Strahlenexposition für die Patientinnen verbunden. Da aber der größte Nutzen bei jungen Patientinnen mit dichtem Brustdrüsengewebe zu erwarten ist, und diese Patientengruppe sensibler auf Röntgenstrahlen reagiert, stellte sich die Frage, ob die CESM alleine ausreichend ist, eine Detektionsverbesserung zu erreichen und somit nahezu 50 % der Strahlendosis eingespart werden kann.

Dieser Frage gingen wir in der als **Publikation 5** eingeschlossenen Studie nach. Hier wurde die CESM+/-Mammographie mit der MG alleine verglichen. Die erreichten Sensitivitäten von 94,7 % in der CESM versus 95 % in der CESM+MG unterschieden sich nicht, beide Varianten waren jedoch der MG mit einer Sensitivität von 77,9 % signifikant überlegen. Die mittlere AGD betrug 1,89 mGy für die CESM, 1,78 mGy für die MG und 3,67 mGy für die Kombination von beiden. Bei sehr dichtem Drüsengewebe war die AGD der CESM signifikant niedriger als die der MG.

Diese Daten bestätigen die initiale These, dass besonders bei Patienten mit dichtem Brustdrüsengewebe auf die zusätzliche konventionelle Mammographie verzichtet werden kann. Somit kann folglich bis zu 61 % der Parenchymdosis eingespart werden.

Die erfolversprechenden Ergebnisse der kontrastmittelverstärkten Mammographie führten zu der Frage, inwieweit diese Methode mit der MRT, dem Goldstandard der kontrastmittelverstärkten Bildgebung der Brust, vergleichbar sind und konkurrieren können.

Hierzu wurden die MG, CESH und MRT in einem Vergleich der diagnostischen Genauigkeit bezogen auf Inzidenzen untersucht (**Publikation 6**).

In dieser abschließenden Untersuchung wurde bei 80 Frauen die MRT mit der bilateralen CESH ohne dynamische Information und der MG in Bezug auf die korrekte Detektion und Größenbestimmung histologisch gesicherter Mammakarzinome verglichen. Hier zeigte die CESH eine Sensitivität von 100 % und die MRT von 97,4 %. Beide waren der MG mit 83,5 % signifikant überlegen. Die CESH wies die beste Korrelation der Tumorgöße mit der postoperativen Histologie auf.

Zusammenfassend zeigen die vorgelegten Studien, dass aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften von Kontrastmitteln in der MRT der Mamma, die Art des verwendeten Kontrastmittels bei der Beurteilung von Befunden berücksichtigt werden muss, da sie unterschiedlichen Einfluss auf das dynamische Anreicherungsverhalten haben. Inwieweit dies die Sensitivität und Spezifität der Methode beeinflusst, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Die kontrastmittelverstärkte Mammographie und hier besonders die CESH stellt ein gutes und verlässliches Verfahren als Ergänzung zu den bisherigen Methoden der Mamma-Bildgebung dar.

Die bilaterale Darstellung bietet praktische Vorteile gegenüber der zeitlich aufgelösten kontrastmittelverstärkten Mammographie einer Seite in nur einer Ebene.

Erste Ergebnisse im Vergleich zur MRT zeigen die bilaterale CESH mit vergleichbar guten Resultaten wie die MRT, sodass die Indikationen für die CESH ähnlich zu denen der MRT erwartet werden können. Auch stellt die CESH eine gute Alternative zur MRT dar, wenn diese aus den unterschiedlichsten Gründen nicht durchführbar ist.

Der primäre Einsatz der CESH unter Verzicht auf die MG bietet ein erhebliches Dosis-einsparpotential.

Die vorgestellten Studien bieten zahlreiche Anregungen für weitere wissenschaftliche Forschungsprojekte zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit und Behandlungsplanung bei der Suche nach und Therapie des Mammakarzinoms.

6 Literaturverzeichnis

1. Ferno M **Prognostic factors in breast cancer: a brief review.***Anticancer research*, 1998, 18 (3C):2167-2171.
2. Bick U **[Mammography screening in Germany: how, when and why?].***RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 2006, 178 (10):957-969.
3. Kalager M, Haldorsen T, Bretthauer M, Hoff G, Thoresen SO, Adami HO **Improved breast cancer survival following introduction of an organized mammography screening program among both screened and unscreened women: a population-based cohort study.***Breast cancer research : BCR*, 2009, 11 (4):R44.
4. Perry NM **Breast cancer screening--the European experience.***International Journal of fertility and women's medicine*, 2004, 49 (5):228-230.
5. Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T, Chiu SY, Chen SL, Fann JC, Rosell J, Fohlin H, Smith RA, Duffy SW **Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades.***Radiology*, 2011, 260 (3):658-663.
6. Tabár L, Dean PB, Chen TH-H, Yen AM-F, Chiu SY-H, Tot T, Smith RA, Duffy SW **The Impact of Mammography Screening on the Diagnosis and Management of Early-Phase Breast Cancer**, 2014:31-78.
7. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH **Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations.***Radiology*, 2002, 225 (1):165-175.
8. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, Geller BM, Abraham LA, Taplin SH, Dignan M, Cutter G, Ballard-Barbash R **Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography.***Annals of internal medicine*, 2003, 138 (3):168-175.
9. Nilsson MP, Hartman L, Idvall I, Kristoffersson U, Johannsson OT, Loman N **Long-term prognosis of early-onset breast cancer in a population-based cohort with a known BRCA1/2 mutation status.***Breast Cancer Res Tr*, 2014, 144 (1):133-142.
10. Obdeijn IM, Winter-Warnars GA, Mann RM, Hooning MJ, Hunink MG, Tilanus-Linthorst MM **Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicenter study.***Breast Cancer Res Tr*, 2014, 144 (3):577-582.
11. Gareth ED, Nisha K, Yit L, Soujanya G, Emma H, Massat NJ, Maxwell AJ, Sarah I, Rosalind E, Leach MO, Group M, Anthony H, Stephen D **MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis.***Breast Cancer Res Tr*, 2014, 145 (3):663-672.

12. Esserman L, Cowley H, Eberle C, Kirkpatrick A, Chang S, Berbaum K, Gale A **Improving the accuracy of mammography: volume and outcome relationships.***Journal of the National Cancer Institute*, 2002, 94 (5):369-375.
13. Beam CA, Conant EF, Sickles EA **Association of volume and volume-independent factors with accuracy in screening mammogram interpretation.***Journal of the National Cancer Institute*, 2003, 95 (4):282-290.
14. Duijm LE, Louwman MW, Groenewoud JH, van de Poll-Franse LV, Fracheboud J, Coebergh JW **Inter-observer variability in mammography screening and effect of type and number of readers on screening outcome.***Brit J Cancer*, 2009, 100 (6):901-907.
15. Bloomquist AK, Yaffe MJ, Pisano ED, Hendrick RE, Mawdsley GE, Bright S, Shen SZ, Mahesh M, Nickoloff EL, Fleischman RC, Williams MB, Maidment AD, Beideck DJ, Och J, Seibert JA **Quality control for digital mammography in the ACRIN DMIST trial: part I.***Medical physics*, 2006, 33 (3):719-736.
16. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L **European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document.***Annals of oncology : official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2008, 19 (4):614-622.
17. Yaffe MJ, Bloomquist AK, Mawdsley GE, Pisano ED, Hendrick RE, Fajardo LL, Boone JM, Kanal K, Mahesh M, Fleischman RC, Och J, Williams MB, Beideck DJ, Maidment AD **Quality control for digital mammography: part II. Recommendations from the ACRIN DMIST trial.***Medical physics*, 2006, 33 (3):737-752.
18. Heywang SH, Fenzl G, Beck R, Hahn D, Eiermann W, Permanetter W, Lissner J **[Use of Gd-DTPA in the nuclear magnetic resonance study of the breast].***RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 1986, 145 (5):565-571.
19. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R, Lissner J **MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA.***J Comput Assist Tomo*, 1986, 10 (2):199-204.
20. Heywang SH, Fenzl G, Hahn D, Krischke I, Edmaier M, Eiermann W, Bassermann R **MR imaging of the breast: comparison with mammography and ultrasound.***J Comput Assist Tomo*, 1986, 10 (4):615-620.
21. Fischer U, von Heyden D, Vosshenrich R, Vieweg I, Grabbe E **[Signal characteristics of malignant and benign lesions in dynamic 2D-MRT of the breast].** 1993, 158 (4):287-292.
22. Flickinger FW, Allison JD, Sherry RM, Wright JC **Differentiation of benign from malignant breast masses by time-intensity evaluation of contrast enhanced MRI,** 1993, 11 (5):617-620.

23. Gribbestad IS, Nilsen G, Fjøsne HE, Kvinnsland S, Haugen OA, Rinck PA **Comparative signal intensity measurements in dynamic gadolinium-enhanced MR mammography.**, 1994, 4 (3):477-480.
24. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH **Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions?** , 1999, 211 (1):101-110.
25. Fischer U, Kopka L, Grabbe E **Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach.***Radiology*, 1999, 213 (3):881-888.
26. Schell AM, Rosenkranz K, Lewis PJ **Role of breast MRI in the preoperative evaluation of patients with newly diagnosed breast cancer.***AJR American Journal of roentgenology*, 2009, 192 (5):1438-1444.
27. Hollingsworth AB, Stough RG, O'Dell CA, Brekke CE **Breast magnetic resonance imaging for preoperative locoregional staging.***American Journal of surgery*, 2008, 196 (3):389-397.
28. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK **MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer.**, 2003, 180 (4):901-910.
29. Lehman CD, Blume JD, Thickman D, Bluemke DA, Pisano E, Kuhl C, Julian TB, Hylton N, Weatherall P, O'Loughlin M, Schnitt SJ, Gatsonis C, Schnall MD **Added cancer yield of MRI in screening the contralateral breast of women recently diagnosed with breast cancer: results from the International Breast Magnetic Resonance Consortium (IBMC) trial.***Journal of surgical oncology*, 2005, 92 (1):9-15; discussion 15-16.
30. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C **Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging.***European Radiology*, 2008, 18 (7):1307-1318.
31. Prince MR, Zhang HL, Roditi GH, Leiner T, Kucharczyk W **Risk factors for NSF: a literature review**, 2009, 30 (6):1298-1308.
32. Eskin BA, Parker JA, Bassett JG, George DL **Human breast uptake of radioactive iodine.***Obstetrics and gynecology*, 1974, 44 (3):398-402.
33. Chang CH, Sibala JL, Fritz SL, Gallagher JH, Dwyer SJ, 3rd, Templeton AW **Computed tomographic evaluation of the breast.***AJR American Journal of roentgenology*, 1978, 131 (3):459-464.
34. Van Ongeval C **Digital mammography for screening and diagnosis of breast cancer: an overview.***JBR-BTR : organe de la Societe royale belge de radiologie*, 2007, 90 (3):163-166.
35. Feig SA, Yaffe MJ **Digital mammography.***Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 1998, 18 (4):893-901.

36. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, Conant EF, Fajardo LL, Bassett L, D'Orsi C, Jong R, Rebner M, Digital Mammographic Imaging Screening Trial Investigators G **Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening.***The New England Journal of medicine*, 2005, 353 (17):1773-1783.
37. Pisano ED, Chandramouli J, Hemminger BM, DeLuca M, Glueck D, Johnston RE, Muller K, Braeuning MP, Pizer S **Does intensity windowing improve the detection of simulated calcifications in dense mammograms?***Journal of digital imaging*, 1997, 10 (2):79-84.
38. Diekmann F, Diekmann S, Taupitz M, Bick U, Winzer KJ, Huttner C, Muller S, Jeunehomme F, Hamm B **Use of iodine-based contrast media in digital full-field mammography--initial experience.***RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 2003, 175 (3):342-345.
39. Jong RA, Yaffe MJ, Skarpathiotakis M, Shumak RS, Danjoux NM, Gunesevara A, Plewes DB **Contrast-enhanced digital mammography: initial clinical experience.***Radiology*, 2003, 228 (3):842-850.
40. Lewin JM, Isaacs PK, Vance V, Larke FJ **Dual-energy contrast-enhanced digital subtraction mammography: feasibility.***Radiology*, 2003, 229 (1):261-268.
41. Lawaczeck R, Diekmann F, Diekmann S, Hamm B, Bick U, Press WR, Schirmer H, Schon K, Weinmann HJ **New contrast media designed for x-ray energy subtraction imaging in digital mammography.***Investigative Radiology*, 2003, 38 (9):602-608.
42. Diekmann F, Bick U **Tomosynthesis and contrast-enhanced digital mammography: recent advances in digital mammography.***European Radiology*, 2007, 17 (12):3086-3092.
43. Brettelle DS, Cowen AR **Dual-energy digital mammography utilizing stimulated phosphor computed radiography.***Physics in medicine and biology*, 1994, 39 (11):1989-2004.
44. Diekmann F, Freyer M, Diekmann S, Fallenberg EM, Fischer T, Bick U, Poellinger A **Evaluation of contrast-enhanced digital mammography.***European Journal of Radiology*, 2011, 78 (1):112-121.
45. Dromain C, Thibault F, Muller S, Rimareix F, Delalogue S, Tardivon A, Balleyguier C **Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results.***European Radiology*, 2011, 21 (3):565-574.
46. Dromain C, Balleyguier C, Adler G, Garbay JR, Delalogue S **Contrast-enhanced digital mammography.***European Journal of Radiology*, 2009, 69 (1):34-42.
47. Pediconi F, Kubik-Huch R, Chilla B, Schwenke C, Kinkel K **Intra-individual randomised comparison of gadobutrol 1.0 M versus gadobenate dimeglumine 0.5 M in patients scheduled for preoperative breast MRI.***European Radiology*, 2013, 23 (1):84-92.

48. Dromain C, Balleyguier C, Muller S, Mathieu MC, Rochard F, Opolon P, Sigal R **Evaluation of tumor angiogenesis of breast carcinoma using contrast-enhanced digital mammography.***AJR American Journal of roentgenology*, 2006, 187 (5):W528-537.
49. Lobbes MB, Smidt ML, Houwers J, Tjan-Heijnen VC, Wildberger JE **Contrast enhanced mammography: techniques, current results, and potential indications.***Clinical Radiology*, 2013, 68 (9):935-944.
50. Hendrick RE **Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies.***Radiology*, 2010, 257 (1):246-253.
51. Eastman TR **ALARA and digital imaging systems.***Radiologic technology*, 2013, 84 (3):297-298.
52. Shaw P, Crouail P **ALARA in Existing Exposure Situations: 14th European ALARA Network Workshop, 4-6 September 2012, Dublin.***Journal of radiological protection : official Journal of the Society for Radiological Protection*, 2013, 33 (2):487-490.
53. **ACR PRACTICE GUIDELINE FOR THE PERFORMANCE OF CONTRAST-ENHANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) OF THE BREAST.**
54. Houssami N, Morrow M **Pre-operative breast MRI in women with recently diagnosed breast cancer--where to next? ,** 2010, 19 (1):1-2.
55. Mann RM, Veltman J, Barentsz JO, Wobbes T, Blickman JG, Boetes C **The value of MRI compared to mammography in the assessment of tumour extent in invasive lobular carcinoma of the breast.***European Journal of surgical oncology : the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 2008, 34 (2):135-142.
56. Heverhagen JT, Krombach GA, Gizewski E **Application of Extracellular Gadolinium-based MRI Contrast Agents and the Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis.***RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 2014, 186 (7):661-669.
57. Diekmann F, Diekmann S, Jeunehomme F, Muller S, Hamm B, Bick U **Digital mammography using iodine-based contrast media: initial clinical experience with dynamic contrast medium enhancement.***Investigative Radiology*, 2005, 40 (7):397-404.
58. Dromain C, Thibault F, Diekmann F, Fallenberg EM, Jong RA, Koomen M, Hendrick RE, Tardivon A, Toledano A **Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study.***Breast cancer research : BCR*, 2012, 14 (3):R94.
59. Kuhl CK, Kreft BP, Hauswirth A, Gieseke J, Elevelt A, Reiser M, Schild HH **[MR mammography at 0.5 tesla. II. The capacity to differentiate malignant and benign lesions in MR mammography at 0.5 and 1.5 T].** 1995, 162 (6):482-491.

60. Kuhl C **The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice.**, 2007, 244 (2):356-378.
61. Kuhl CK, Bieling HB, Lutterbey G, Sommer T, Keller E, Schild HH **[Standardization and acceleration of quantitative analysis of dynamic MR mammographies via parametric images and automatized ROI definition]**. 1996, 164 (6):475-482.
62. Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C **MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature.***Breast Cancer Res Tr*, 2008, 107 (1):1-14.
63. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB **Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer.**, 2004, 233 (3):830-849.
64. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Kobrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R **Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group.***European Journal of cancer*, 2010, 46 (8):1296-1316.

7 Liste in dieser Habilitation zusammengefasster Publikationen

1. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Singh JM, Ingold-Heppner B, Winzer KJ, Bick U, Renz DM, Fallenberg EM RD, Karle B, Schwenke C, Ingold-Heppner B, Reles A, Huppertz A, Hamm B, Taupitz M
Gadobutrol versus Gadoterate Meglumine: An Intra-individual, randomized comparison in breast Magnetic Resonance imaging.
European Radiology, 2014, in press.
2. Renz DM, Durmus T, Bottcher J, Taupitz M, Diekmann F, Huppertz A, Pfeil A, Maurer MH, Streitparth F, Bick U, Hamm B, Fallenberg EM
Comparison of gadoteric acid and gadobutrol for detection as well as morphologic and dynamic characterization of lesions on breast dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging.
Investigative Radiology, 2014, 49 (7):474-484.
3. Diekmann F, Freyer M, Diekmann S, Fallenberg EM, Fischer T, Bick U, Poellinger A
Evaluation of contrast-enhanced digital mammography.
European Journal of Radiology, 2011, 78 (1):112-121.
4. Dromain C, Thibault F, Diekmann F, Fallenberg EM, Jong RA, Koomen M, Hendrick RE, Tardivon A, Toledano A
Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study.
Breast cancer research : BCR, 2012, 14 (3):R94.
5. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Renz DM, Amer H, Ingold-Heppner B, Neumann AU, Winzer KJ, Bick U, Hamm B, Engelken F
Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided?
Breast Cancer Research and Treatment, 2014, 146 (2):371-381.
6. Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Singh JM, Ingold-Heppner B, Winzer KJ, Bick U, Renz DM
Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size.
European Radiology, 2014, 24 (1):256-264.

8 Anhang

8.1 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Univ.-Prof. Dr. med. Bernd Hamm bedanken.

Ohne seine kontinuierliche Unterstützung und Förderung sowie sein unermüdliches Engagement, die besten Voraussetzungen für wissenschaftliches Arbeiten in unserer Abteilung zu schaffen, wäre keine der dieser Habilitation zugrundeliegenden Arbeiten entstanden.

Ebenso danke ich besonders Prof. Dr. med. Felix Diekmann, der mir bei allen wissenschaftlichen Fragestellungen und Problemen mit Rat und Tat zur Seite gestanden und mir als Pionier der Kontrastmittelmammographie den weiteren wissenschaftlichen Weg auf diesem Gebiet geebnet hat.

Prof. Ulrich Bick danke ich dafür, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, mich in Berlin wieder primär auf die Mammadiagnostik zu fokussieren.

Clarisse Dromain, Luc Katz und Serge Muller bin ich dankbar für die hervorragende internationale Zusammenarbeit, den wissenschaftlichen Austausch in unendlichen Diskussionen in Telefonkonferenzen und Wochenend-Meetings und die sorgfältige Korrektur eines Großteils der hier erwähnten Publikationen.

Ich danke allen Co-Autoren, die alle auf ihre Weise zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Helena Wiebe, Heba Amer und Jana Förster danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Studienuntersuchungen und Organisation, Frau Bettina Herwig für den Feinschliff der englischsprachigen Paper.

Besondern möchte ich mich bei meinen Eltern Frau Gabriele Fallenberg und Herr Dr. med. Bernhard Fallenberg und bei meinen Brüdern Bernd, Heiner und Dietrich bedanken, die mich auf meinem Weg immer – jeder auf seine ganz eigenen Weise – unterstützt und begleitet haben und mir das Rüstzeug verschafft haben, erfolgreich an einer Uniklinik zu bestehen.

Meiner besten Freundin Prof. Dr. med. Viola Bullmann danke ich besonders dafür, dass sie mir immer wissenschaftlich und persönlich mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

David Caumartin danke ich besonders dafür, dass er mich immer bestärkt hat, in mich und meine Fähigkeiten zu vertrauen und dieses Projekt anzufassen und abzuschließen.

8.2 Widmung

Diese Arbeit ist meinem Großvater, Güterdirektor Hubert GLITZ,
– als Dank für sein stetes Vertrauen in mich und das GLITZ-Stipendium –
sowie
meiner Freundin ANTJE stellvertretend für alle Patientinnen und Patienten gewidmet.

Sinn dieser Arbeit soll es sein, die Diagnostik für sie alle besser zu machen.

8.3 Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurden.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 14.09.2014

Dr. med. Eva Maria Fallenberg