

## 5. Diskussion

Die Mammasonographie konnte sich im Laufe der letzten Jahrzehnte durch technische Weiterentwicklungen in der Diagnostik von Mammaläsionen etablieren. Umfangreiche Studien konnten nachweisen, dass der Einsatz der Mammasonographie, als ergänzendes Verfahren zum Standardverfahren Mammographie, zu einer signifikanten Steigerung der Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität führt (47, 58, 76-79). Neue sonographische Verfahren zur weiteren Verbesserung der Dignitätseinschätzung von Herdläsionen waren Gegenstand der im Folgenden diskutierten Studien.

### 5.1 3D Sonographie und Compound Scan

#### 5.1.1 Dreidimensionale Mammasonographie

Seit den 80er Jahren beginnt die Entwicklung der räumlichen Darstellung von Organstrukturen, indem aus zwei Schnittebenen die Dreidimensionalität berechnet wird. Hierbei wurden sogenannte Multiplanar-Scanner in einer bestimmten Zeit bei vordefinierter Tiefe über die zu betrachtende Struktur geführt und aus den gewonnenen Daten ein Volumenblock berechnet (Abb. 2).

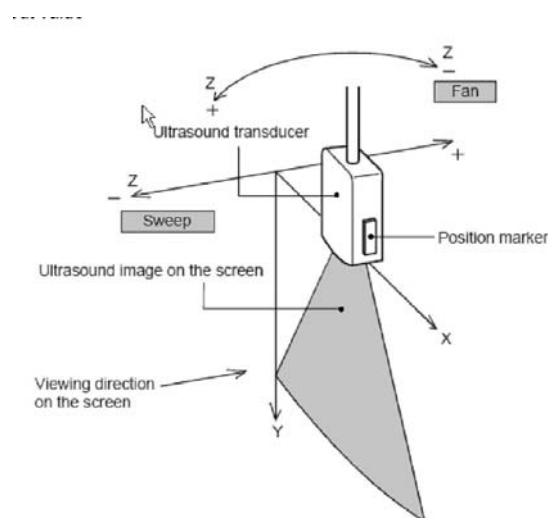


Abb. 2: Technisches Grundprinzip eines 3D-Scanner

Anschließend wurde das berechnete Volumen nach einigen Sekunden am Monitor dargestellt. Durch Einsatz von so genannten Rendering-Verfahren wurden im Laufe der Zeit Oberflächenstrukturen, wie das kindliche Gesicht zum umliegenden Kontrast des Fruchtwassers, geglättet dargestellt (59). Ein weiterer Schritt zur technischen Verbesserung des 3D war der Einsatz von Phased Array Schallköpfen, wobei bei dieser Technik der Ultraschallstrahl automatisch geschwenkt (motion-sensing system) wird und Artefakte durch einfache mechanische Schwenkung des Schallkopfes vermieden werden. Die aufgrund des natürlichen Kontrastes (Fruchtwasser) im fetalen Ultraschall als sehr nützlich einzustufende Zusatzmethode des 3D (80-82) wurde in der Mammasonographie erst in den letzten Jahren gezielt untersucht. Unsere Arbeitsgruppe stellte sich somit die Frage, ob dieser diagnostische Zugewinn auf die Mammasonographie übertragbar ist und sich eine Steigerung der Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur 2D Sonographie nachweisen lässt?

Hierzu führten wir eine prospektive Studie an 156 Frauen durch, welche sich in einem 18monatigen Zeitintervall zur sonographisch gestützten Punktion vorstellten. 61% der Frauen zeigten dabei einen palpablen Herd. In allen Fällen führte die Sonographie zum Studienein- oder ausschluss. Nur Herdläsionen der BI-RADS-Kategorie III-V und ein Tumordurchmesser kleiner 4cm wurden zugelassen. Insgesamt untersuchten wir 92 Herdbefunde, welche in 31 benigne und 61 maligne Fälle durch histologische Analyse unterteilt wurden und die genannten Kriterien erfüllten (A). Zielstellung der Arbeit war der Vergleich der 2D- mit der 3D-Sonographie anhand etablierter Kriterien der BI-RADS-Klassifikation (49, 61, 62). Insbesondere die Wichtigkeit der Einzelkriterien bei der Beurteilung einer Herdläsion wurde untersucht. In Anlehnung an die Veröffentlichung von Watermann et al. (83)

wurden die Einzelkriterien zunächst ins Deutsche übersetzt und mittels Formblatt zur Auswertung der Daten genutzt (A). Da sich in einzelnen Studien wichtige Zusatzinformationen bei Betrachtung der dritten Ebene (koronale Schnittebene) ergaben (83), wurden die Kriterien Retraktion, Randbegrenzung, und Randabgrenzbarkeit für die 3D Sonographie in dieser Ebene zusätzlich bewertet. Die diagnostische Wertigkeit der 3D Sonographie war mit der Wertigkeit der 2D Sonographie vergleichbar, es zeigten sich auch in unserer Arbeit nur geringe Unterschiede in der Wertigkeit der Einzelkriterien (Korrektklassifikationsrate zwischen 82 und 84 % für beide Verfahren). Nach systematischer Bewertung der Kriterien des Formblattes durch zwei Begutachter, zeigten sich vergleichbare Sensitivitäten (92% bis 97%) und Spezifitäten (54% bis 67%) des 3D mit der konventionellen 2D Sonographie. Diese Werte waren mit den Angaben in der Literatur vergleichbar (47, 76, 84-86).

Bewertung	Reader 1 [%]	Reader 2 [%]	95% Konfidenzintervall von – bis			
			Reader 1	Reader 2	Reader 1	Reader 2
Sensitivität 2D	95,1	96,7	85,6	87,8	99,0	99,9
Sensitivität 3D	91,8	95,1	81,5	85,6	97,0	99,0
Spezifität 2D	53,6	58,1	34,6	39,7	71,6	74,6
Spezifität 3D	66,7	61,3	47,6	42,8	81,8	77,2

Tab. 3: Spezifität und Sensitivität der 2D und 3D Sonographie anhand der BI-RADS-Klassifikation nach histologischer Sicherung

Auffallend war, dass sich bei Betrachtung der 10 vordefinierten Einzelkriterien kein signifikanter Unterschied der beiden Begutachter für die 2D- und 3D-Bildgebung fand (Cohen's Kappa zwischen 0,588 und 1). Daraus konnte geschlussfolgert werden,

dass der Einsatz beider Verfahren eine zuverlässige Aussage in der Dignitätseinschätzung von Herdläsionen bei einer hohen Spezifität und Korrektorklassifikationsrate zulässt. Das Kappa für den Interobserververgleich anhand der abschließenden BI-RADS-Klassifikation betrug 0,624 für das 2D-Verfahren und 0,673 für die 3D-Technik ( $p < 0,001$ ).

Kriterien	Beschreibung 2D und 3D
<b>Form</b>	
irregulär (m)	Nicht runde oder ovale Form wird als irregulär=maligne eingestuft
oval, rund (b)	ovale oder runde Form der Läsion als benigne betrachtet
<b>Ausrichtung</b>	
vertikal, indifferent (m)	Vertikale Tumorachse zum Hautniveau, rundliche aufgrund des Schattens maligne
parallel (b)	Parallele Ausrichtung zum Hautniveau benigne
<b>Echogenität</b>	
echoärmer als Fett (m)	echoärmer als Fettgewebe als maligne eingestuft
iso-, hyperechogen (b)	gleich oder gering echoärmer als Fett bzw. hyperechogen als benigne
<b>Echoverhalten</b>	
komplex (m)	verschiedene echogene Bezirke innerhalb der Läsion als maligne betrachtet
homogen (b)	homogenes Echoverhalten des Tumors als benigne eingestuft
<b>Echoreiche Flecken</b>	
vorhanden (m)	punktförmige echoreiche Flecken, eingelagert in echoarme Randbezirke, maligne
nicht vorhanden (b)	das Merkmal ist nicht vorhanden, benigne
<b>Randbegrenzung</b>	
Irregulär, Spicula (m)	ungleichmäßige Randbegrenzung (Spicula, mikrolobuliert, anguliert), maligne
Glatt, lobuliert (b)	gleichmäßige Randbegrenzung, benigne
<b>Randabgrenzbarkeit</b>	
undeutlich (m)	eine exakte Bestimmung des Tumorrandes gelingt nicht, maligne
begrenzt (b)	klare Abgrenzbarkeit des Tumors gegen die Umgebung, benigne
<b>Läsionsbegrenzung</b>	
Echoreicher Halo (m)	Breiter, irregulärer echoreicher Rand um den Tumor, maligne
Keine/dünne Kapsel (b)	keine Randbegrenzung oder dünne echogene Kapsel, benigne
<b>Dors. Schallverhalten</b>	
Schallschatten (m)	Schallschatten, maligne
Verstärkung, indiff. (b)	Schallverstärkung oder keine eindeutiges dorsales Schallverhalten, benigne
<b>Umgebungseinfluss</b>	
Architekturstörung (m)	Zerstörung anatomischer Strukturen der Umgebung, z.B. Cooper Ligamente, maligne
Kompression, kein (b)	Kompression des Gewebes oder kein Umgebungseinfluss, benigne
<b>Retraktion k.</b>	
vorhanden (m)	konzentrische echogene fibrotische Stränge laufen auf den Tumor zu, maligne
nicht vorhanden (b)	das Merkmal ist nicht eindeutig nachweisbar, benigne
<b>Randbegrenzung k.</b>	
Irregulär, Spicula (m)	ungleichmäßige Randbegrenzung (Spicula, mikrolobuliert, anguliert), maligne
Glatt, lobuliert (b)	gleichmäßige Randbegrenzung, benigne
<b>Randabgrenzbarkeit k.</b>	
undeutlich (m)	eine exakte Bestimmung des Tumorrandes gelingt nicht, maligne
begrenzt (b)	klare Abgrenzbarkeit des Tumors gegen die Umgebung, benigne

2D=zweidimensionale Sonographie, 3D=dreidimensionale Sonographie, k.=koronal, dors.=dorsal

Tab. 4: Formblatt mit Definition der Einzelkriterien

Die Charakterisierung von mammasonographischen Herdläsionen stützt sich, neben der Erfahrung des Untersuchers, auf definierte Kriterien, welche es dem Anfänger und Experten ermöglichen sollen eine abschließende BI-RADS konforme Klassifikation vornehmen zu können. Ziel eines solchen Ansatzes ist die Etablierung von CAD-Systemen (CAD=Computer Aided Diagnosis) auch für die sonographische Diagnostik. Erste Studien (87, 88) auf diesem Gebiet sind viel versprechend und können zur Standardisierung der Methode beitragen.

Ziel unserer Arbeit war die Evaluation und Wichtung von 10 (2D) bzw. 13 (3D) Einzelkriterien anhand der Odds Ratio (OR). Entscheidend für die malignomsuspekte Tumorcharakterisierung waren im 2D die Kriterien Form, Ausrichtung, Randbegrenzung sowie Randabgrenzbarkeit, was mit Daten in der Literatur gut korrelierte (83, 89-92). Besonders hervorzuheben war in unserer Studie die Bewertung des Einflusses der Läsion auf die Umgebung (OR 47,8). Auch Watermann et al. hatten dieses wichtige 2D-Kriterium identifizieren können (83). Führt eine Mammaläsion beispielsweise zum Durchbruch der Cooper'schen Ligamente (Umgebungseinfluss), ist die Wahrscheinlichkeit das der Befund maligne ist sehr hoch, was wiederum bei der CAD-Analyse zu berücksichtigen wäre. Da sich diese Veränderungen in einem dreidimensionalen Raum vollziehen, ist aus unserer Sicht die komplexe Tumorumfangserfassung im 3D bei einer solchen CAD-Analyse vorteilhaft. Überraschend war, dass in der 3D Darstellung von Tumoren völlig andere Kriterien bedeutsam waren (Abb. 3), so dass die 2D-Daten nicht automatisch übertragbar sind. Insbesondere die Randbegrenzung (OR 36,4) und die drei zusätzlichen Kriterien in der koronalen Begutachtung des Herdes (so genannte „Vogelperspektive“) konnten als bedeutsam identifiziert werden (OR 21,9-32,9).

Sicher ließ sich hier das Vorhandensein von Spicula oder das Retraktionsphänomen diagnostizieren oder ausschließen.

Abschließend konnte somit geschlussfolgert werden, dass von einer unterschiedlichen Wichtung der einzelnen Kriterien im 2D oder 3D auszugehen ist.

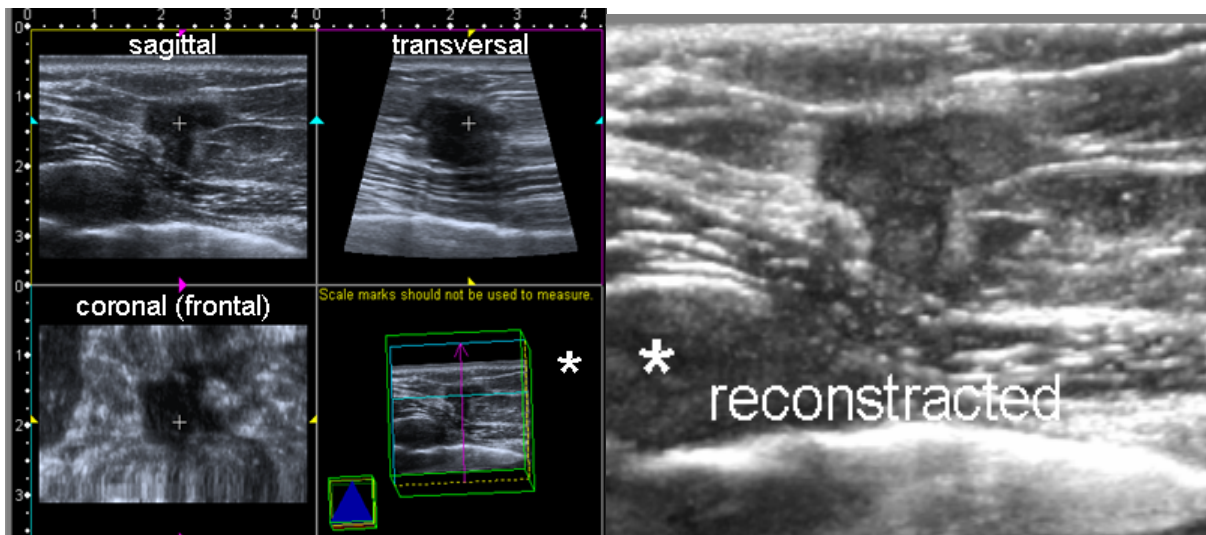


Abb. 3: Dreidimensionale Darstellung eines suspekten Herdbefundes der BI-RADS Kategorie V. In der frontalen Ebene sind Spicula und eine irreguläre Randbegrenzung gut zu erkennen (histologisch invasiv duktales Mammakarzinom). In der Rekonstruktion (\*) ist der Durchbruch eines Cooper'schen Ligaments besonders gut zu erfassen.

Trafen nur 5 der 10 konventionellen Kriterien im 3D zu (welche gleichbedeutend im 2D mode verwendet wurden), konnten >85% der malignen Fälle sicher erfasst werden, Vergleichbare Ergebnisse wurden im 2D jedoch erst erzielt, wenn mindestens 6 Kriterien zutrafen (Abb. 4). Hieraus ergab sich die Durchführung der histologischen Sicherung eines Herdbefundes wenn fünf Malignitätskriterien in der 3D Sonographie zutrafen. Dies könnte aus unserer Sicht bei konsequenter Anwendung des entsprechenden Formblattes zur weiteren Standardisierung der

Methode beitragen. Der Vergleich der Vorhersagequalität aus der Summe der Einzelkriterien zeigte jedoch keine bessere Spezifität und Sensitivität gegenüber der herkömmlichen Einteilung durch den Untersucher, was an der Erfahrung der in unserer Studie betrachteten Begutachter liegen dürfte. Ob die sichere Einschätzung von Herden auch dem Anfänger oder einem Computersystem gelingt, könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen zu diesem Thema sein.

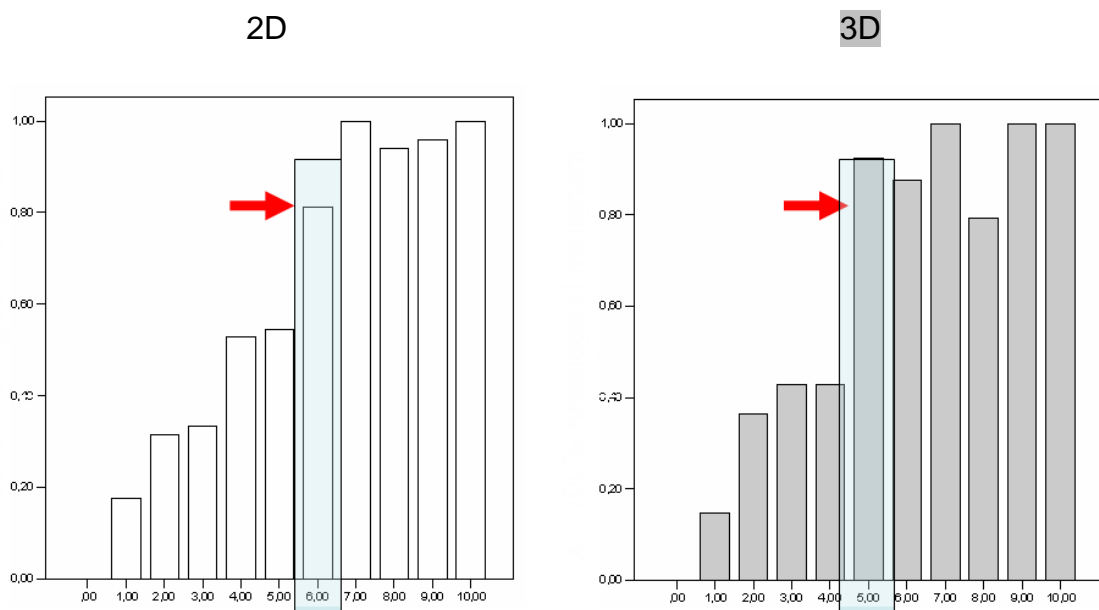


Abb.4: Insgesamt 6 Kriterien im 2D bzw. nur 5 Kriterien im 3D waren notwendig um mehr als 85% (Pfeil) der malignen Fälle sicher als maligne einzuschätzen.

Neben der Anzahl der zutreffenden Einzelkriterien war es wichtig auch das Kriterium selbst und die Kombination von Kriterien zu beachten. Lagen beispielsweise im 2D bei einem Herdbefund eine Architekturstörung und eine unvollständige Abgrenzbarkeit des Tumorrandes gleichzeitig vor, waren dies wichtige Kriterien zur Einteilung der Läsion in die BI-RADS Kategorie IV bis V, was in 63% der Fälle richtig vorhersagbar war. In der 3D Sonographie fand sich viele starke Übereinstimmungen

der Einzelkriterien, insbesondere Form und Randbegrenzung in der sagittalen und transversalen Darstellung ( $r^2=0,741$ ) als auch in der frontalen Darstellung ( $r^2=0,592$ ). Bei den zusätzlichen Kriterien war die Retraktion und Abgrenzbarkeit in der frontalen Ebene ( $r^2=0,649$ ) hervorzuheben. Es ergaben sich hier Unterschiede zur Arbeit von Watermann et al. die eine nur mäßige Korrelation der Werte zeigen konnten, was vermutlich auf die höhere Anzahl an Untersuchern zurückzuführen sein dürfte (83), weiterhin wurde für den direkten Methodenvergleich aufgrund des dichotomen Datenmaterials in unserer Studie eine Chi-Quadrat Statistik im Vergleich zur Anwendung des Spearman Tests bei Waterman et al. durchgeführt. Durch den Einsatz der PD-Sonographie ergab sich kein zusätzlicher Informationsgewinn, da in der entgeltigen BI-RADS-Klassifikation des einzelnen Herdbefundes keine Veränderung vorgenommen wurde. Diese Ergebnisse sind mit anderen Studien vergleichbar, welche lediglich eine Sensitivität von 64% für den Power-Doppler nachweisen konnten (93). Auffallend war, dass 31% der Herdbefunde im 2D keine nennenswerte Vaskularisation zeigten, wobei hier vielfach mittels 3D-Darstellung ein Gefäßnachweis im Tumor möglich wurde (Abb. 5).

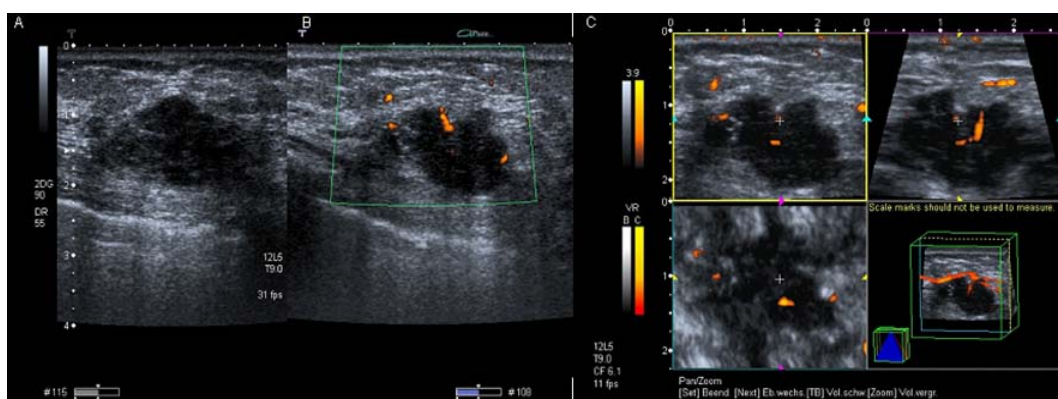


Abb. 5: Relativ glatt begrenzter (A) hypovaskularisierter (B) Tumor, welcher im 3D-Verfahren deutlich suspekt erscheint und ein bizarres Tumorgefäß (C) zu rekonstruieren ist (Histologie eines invasiv duktales Karzinoms).



Subjektiv wurde die Betrachtung des 3D rekonstruierten Gefäßbaumes von den Begutachtern als positiv empfunden. Der additive Einsatz der 3D rekonstruierten Gefäße gegenüber der Methode des 2D Power-Dopplers war somit insgesamt als vorteilhaft einzuschätzen. Nachteilig wurde von den Begutachtern die Beurteilung des dorsalen Schallverhaltens im 3D angegeben. Dies könnte auf den methodisch bedingten begrenzten Bildausschnitt zurückzuführen sein. Durch den Einsatz des 3D resultierte in der vorliegenden Studie ein zeitlicher Mehraufwand von maximal 2 min in der Datenaquisition, die Nachbetrachtung des Volumendatensatzes war innerhalb von 5 min abgeschlossen. Ein zusätzlicher personeller Mehraufwand war nicht erforderlich. Moderne Ultraschallscanner mit der Option der 3D-Datendarstellung in Echtzeit (so genannter 4D-mode) könnten in Zukunft das Verfahren weiter zeitlich begrenzen, Untersuchungen auf diesem Gebiet liegen aktuell jedoch noch nicht vor.

### **5.1.2 Steigerung der Bildqualität**

Zur Verbesserung der Beurteilbarkeit von Herdbefunden wurde neben der 3D Sonographie verschiedene moderne Verfahren entwickelt, die zu einer Steigerung der Bildqualität des Ultraschallbildes durch Artefaktreduktion führen sollten. Wie einleitend erwähnt, handelt es sich um zwei Grundtechniken, das Tissue Harmonic Imaging (THI) und das Frequenzcompounding (FC), die einzeln und auch kombiniert eingesetzt werden können. Die Verarbeitung der harmonischen Oberwellen bei der Bilderzeugung bildet die Grundlage des THI, welches mittlerweile als ein etabliertes Standardverfahren betrachtet werden kann. Im Gegensatz zum konventionellen B-Bild-Verfahren, wo das fundamentale Echo zur Bilderzeugung genutzt wird, wird hier ausschließlich die zweite harmonische Schwingung zur Bilderzeugung verwendet. Dies führt über die Minimierung des Rauschens und eine höhere Lateralauflösung

zur Steigerung der Bildqualität (54-57). Nachteilig beim THI ist die Reduktion der Bildwiederholrate und die verminderte Eindringtiefe bei einer Fettleber. Zusätzlich können die gewebeharmonischen Wellen bei der Mammasonographie nur z.T. zur Bilderzeugung genutzt werden, da bei oberflächennahen Strukturen die Oberwellen noch nicht aufgebaut sind.

Das Prinzip des FC beruht auf einer simultanen Summation räumlicher (aus unterschiedlichen Raumrichtungen) und frequenzabhängiger Ultraschallsignale zu einem Bild in Echtzeit. Qualitativ kommt es zu einer höheren Bildschärfe, zu einer besseren Detailauflösung und zu einer deutlichen Specklereduktion. Das Bild verliert damit seine Grobkörnigkeit, obwohl man sich gerade hier an die „Artefaktbildung“ subjektiv gewöhnt hat (z.B, Grobkörnigkeit des Leberparenchyms). Folglich muss gerade bei Anwendung des FC-Verfahrens in der täglichen Praxis dieser Bildeindruck evaluiert und die Richtigkeit der gestellten Diagnose überprüft werden (94, 95).

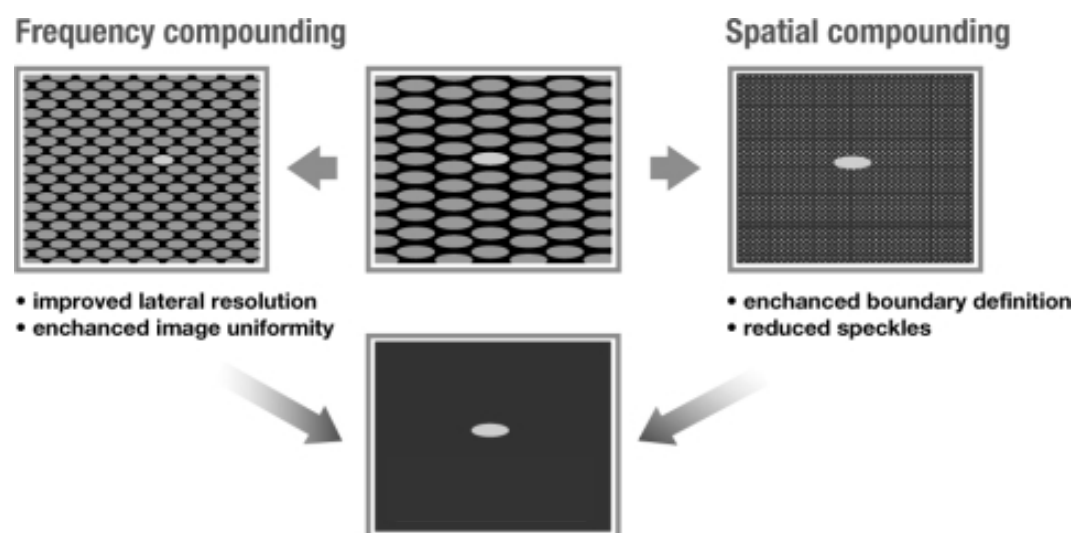


Abb. 6: Methodisches Grundprinzip der eingesetzten Compound-Technik (96)

Die im Folgenden beschriebene Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, ob der Einsatz des FC, zusätzlich zum THI, eine signifikante Verbesserung der Bildqualität erbringt. Interessant war weiterhin, ob es durch eine Reduktion der Grobkörnigkeit des Ultraschallbildes zu einer Fehlinterpretation von Befunden kommen kann.

In einer retrospektiven Studie wurden in einem Zeitraum von 10 Monaten 60 Patienten mit beiden Verfahren (FC und THI) untersucht und eine histologische Analyse nach US-gestützter Stanzbiopsie vorgenommen.

Dabei wurden 39 maligne und 21 benigne Befunde gesichert. Anhand definierter Kriterien (BI-RADS-Klassifikation) wurden diese Mammaläsionen in ihrer Dignität eingeschätzt und Sensitivität und Spezifität für beide Verfahren berechnet.

Als in der täglichen Routine etablierte Methode führte THI auch in unserer Arbeit zunächst zu einer Steigerung der Bildqualität im Vergleich zum nativen B-Bild (54-58, 94, 95), so dass sich die weitere Auswertung ausschließlich auf den direkten Vergleich zwischen THI und FC stützte. Der verbesserte Gewebekontrast durch das THI beruhte aus unserer Sicht auf der Verarbeitung des gesamten Frequenzspektrums. Wie in der Literatur diskutiert, erlaubte dies letztlich eine hohe Bildschärfe (94, 95). Auch das FC erbrachte eine hohe Bildschärfe (Bildschärfe und Detailerkennbarkeit wurden nicht differenziert). Subjektiv wurde die FC-Methode in 56% der Bewertungen der Ultraschallbilder besser eingeschätzt als das THI, 36% der Bewertungen waren vergleichbar und nur in 7% der Bilder schnitt das THI-Verfahren besser ab (Abb. 7).

Beim direkten Vergleich der Sensitivität und Spezifität der beiden Verfahren ergaben sich zwischen dem THI (98% Sensitivität, 74% Spezifität) und dem FC (100% Sensitivität, 76% Spezifität) keine signifikanten Unterschiede. Die erzielten Werte waren mit den Angaben in der Literatur vergleichbar (Sensitivität: 75-94%, Spezifität:

76-99%) (47, 76, 84-86). Auch bei Betrachtung der abschließenden BI-RADS-Klassifikation nach histologischer Auswertung ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Verfahren. Ursächlich könnte die hohe Qualität des eingesetzten High-End-Ultraschallgerätes mit bereits sehr guter fundamentaler B-Bild-Qualität und die Erfahrung der drei unabhängigen Untersucher sein. Aufgrund der relativ geringen Fallzahl waren so keine signifikanten Resultate zu erwarten. Die ROC-Analyse untermauerte dieses Ergebnis mit hohen AUC-Werten für beide Verfahren (THI: 0,945, FC: 0,969,  $p > 0,05$ ).

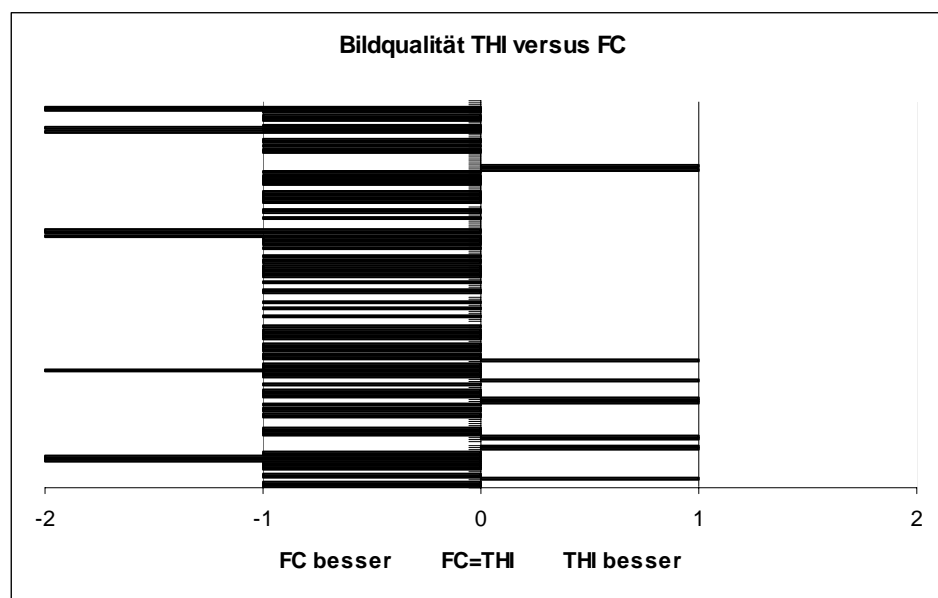


Abb. 7: Darstellung von insgesamt 180 subjektiven Bewertungen der Bildqualität durch 3 unabhängige Begutachter auf einer Analogskala von -2 (FC deutlich besser als THI), -1 (FC gering besser als THI), 0 (beide Verfahren gleich), +1 (THI gering besser als FC) und +2 (THI deutlich besser als FC)

Die Reduktion der so genannten Speckleartefakte lies sich insbesondere bei der Beurteilung wichtiger sonographischer Kriterien zur Dignitätseinschätzung der

Herdläsion ausnutzen. Das Vorliegen einer irregulären Randbegrenzung, von Spicula, die Begrenzung der Läsion mit einem echoreichen Halo sowie das Vorliegen einer Architekturstörung der Läsionsumgebung konnten mittels FC-Technik besser beurteilt werden. Auch Mikroverkalkungen, die in der Literatur als echoreiche Flecken beschrieben werden (83), konnten im FC-mode deutlicher dargestellt werden. So dass die FC-Methode auch zur verbesserten Diskriminierung zweier Bildpunkte führt und durch den Einsatz einer modernen US-Gerätetechnik (Schallkopf, Software) die Darstellung von Mikroverkalkungen in einem Tumor möglich wird (Abb. 8).



Abb. 8: Hochauflösende Sonographie (9MHz) mittels THI (linkes Bild), durch Einsatz FC werden kleinste Mikroverkalkungen als Hinweis auf einen malignen Prozess sichtbar (rechtes Bild).

Hervorzuheben war die gleich gute Bewertung des dorsalen Schallverhaltens zwischen dem FC und dem THI bei einem malignen Prozess, welcher in der Regel

durch einen Schallschatten gekennzeichnet ist. Durch die Reduktion der Speckelartefakte wurde aus unserer Sicht dieses Kriterium des Schallschattens homogener und damit schwerer beurteilbar dargestellt. Für die tägliche Praxis bedeutet dies, mittels B-Bildsonographie oder THI vorzuschallen und bei Identifikation einer Herdläsion das FC gezielt einzusetzen. Durch weiterführende Verbesserung der Technik, z.B. durch stärkere Ausnutzung des räumlichen Compoundings basierend auf einer neuen Schallkopfgeneration, wird in Zukunft auch der sofortige real-time Einsatz der Methode möglich werden.

Zusammenfassend kann nach Analyse unserer Daten die Specklereduktion als Methode zur verbesserten sinnesphysiologischen Verarbeitung des Bildeindrucks verstanden werden. Diese neue innovative Technik führt somit zur scharfen Darstellung und hohen Lateralauflösung, was wiederum, wie in der Literatur diskutiert, zu einer verbesserten Konzentrationsfähigkeit des Untersuchers beitragen kann (58). Das menschliche Gehirn versucht hingegen in grobkörnigen Strukturen Muster zu erkennen, was auch als Begriff der Pareidolie bekannt ist, wobei „para“ im griechischen für falsch und „eidoloon“ für Bild steht. Ähnlich der Interpretation von „Wolkenbildern“ kann die FC-Technik helfen eine fehlerhafte Bildeinschätzung zu vermeiden, und die „Wolke“ bzw. den Herdbefund als solches auch richtig erkennen (97).

## **5.2 Elastographie**

In den letzten 10 Jahren wurden mehrere sonographische Methoden zur Ermittlung des Zusammenhangs von Gewebestruktur und Elastizitätseigenschaften entwickelt und auf ihre Eignung zur Tumordiagnostik überprüft (98-100). Die Elastographie, als eine ideale Form der visuellen Darstellung von mechanischen Gewebeeigenschaften, ist eine Methode, um pathologische Gewebeveränderungen in Echtzeit zu erkennen (65, 66). Das Grundprinzip ist die Ermittlung von Kompressionsparametern aus externer Einwirkung auf ein entsprechendes Gewebe. Die Dehnungsänderungen aus der Verschiebung des Gewebes werden durch ein High end Ultraschallgerät aufgenommen, gespeichert und anhand von Korrelationsmethoden geschätzt. Je nach Art der Stimulierung wird eine statische Kompression - static compression (101), die dynamische Schwingung – dynamic vibrations (102) oder die gepulste Schwingungserregung – pulsed excitations (103, 104) zur standardisierten Gewebsverformung unterschieden. Neben der Frage nach dem Stimulus des Gewebes ist besonders die Frage nach der Methodik von Bedeutung. Eine Form ist die real-time Elastographie, die im Folgenden diskutiert wird.

### **5.2.1 Real-time Elastographie**

Die Methode der real-time Elastographie beruht auf der Messung der Dehnungsverhältnisse im Gewebe in Echtzeit, wobei die berechneten Werte zur sofortigen farbig überlagernden Darstellung des B-Bildes genutzt werden. Durch die Kompression eines Gewebeareals können die Echofrequenzmuster entlang der Ultraschallwelle vor und nach Kompression gemessen werden. Gleichzeitig werden die Echofrequenzwellen nebeneinander liegender Ultraschallwellen verglichen, um die seitlichen Abweichungen um das Gewebeareal in die Berechnung mit

einzu beziehen. Aus den Gewebedehnungen wird das Dehnungsfeld rekonstruiert und unter Zuhilfenahme der „erweiterte kombinierte Autokorrelationsmethode“ und der 3D-Finite-Element-Methode (3D-FEM) (C, D, 105-110) berechnet (Abb. 9). Diese Algorithmen waren bereits in der Systemplattform des eingesetzten Ultraschallgerätes integriert. Ähnlich dem Farbdoppler konnte innerhalb eines Messfensters das zu interessierende Areal (Region of Interest, ROI) eingegrenzt werden. Dabei wurde das B-Bild farbcodiert überlagert und die Läsion vollständig mit den angrenzenden Gewebsstrukturen umschlossen. Härteres Gewebe wurde als blaue, verformbares weiches Gewebe als rote Verfärbung definiert.

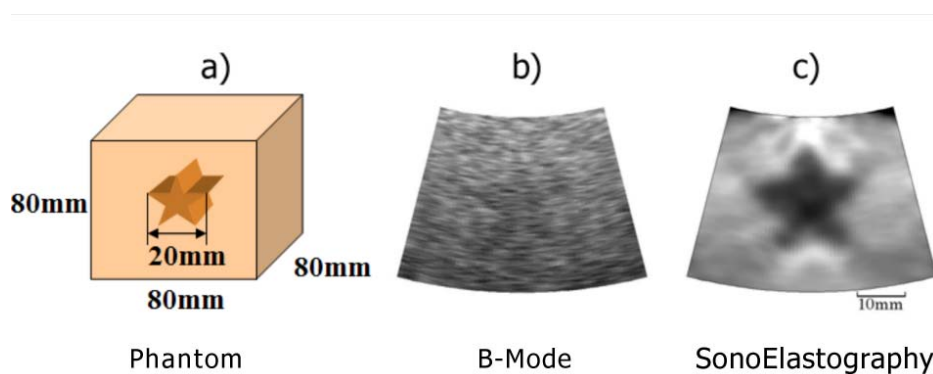


Abb.9: a) schematisches Gelatinemodell zur Bestimmung der Elastizität. b) Darstellung des wenig dehnbaren Sterns im B-Bild kaum möglich. c) gute Darstellung im Dehnungsbild. (105)

Die Messung der Komprimierbarkeit von Mammagewebe gehört standardmäßig zur differentialdiagnostischen Begutachtung. Ein Tumor mit fehlender Komprimierbarkeit im B-Bild hat ein 31% höheres Malignomrisiko (111). Erste klinische Daten zur Differenzierung von Herdbefunden in der Mamma mit anderen Meßmethoden in kleinen Kollektiven konnten gesammelt werden (112-114). Jedoch besteht in dieser



neuen Technologie der real-time Elastographie erstmals die Möglichkeit zur direkten Messung und Darstellung der Elastizität in Echtzeit. Initiale Ergebnisse an verschiedenen Organsystemen wie Prostata, Leber und Schilddrüse waren sehr Erfolg versprechend (75, 115, 116).

In einer ersten Pilotstudie unserer Arbeitsgruppe führte der Einsatz der Elastographie in der Mammasonographie bereits zur verbesserten Dignitätseinschätzung von Herdläsionen (117). Folglich entwickelten wir eine prospektive Folgestudie an 108 Patientinnen mit der Frage, ob die Elastographie die Möglichkeit der Differenzierung zwischen benignen und malignen Mammabefunden zulässt (C). Des Weiteren, ob sich die mittels Elastographie gestellte Diagnose nach den BI-RADS Kriterien sinnvoll verschlüsseln lässt und ob es sich um ein valides Verfahren handelt.

Zunächst schafft die Etablierung Methode in der klinischen Routine keine Probleme und bedeutet keinen zeitlichen Mehraufwand im Untersuchungsgang. Es entsprach in dieser Hinsicht z.B. dem Einsatz eines Power-Dopplers (PD) und wurde nach dem ersten Untersuchungsschritt (B-Bild-Sonographie) dem B-Bild farbcodiert überlagert. Dies war in vorherigen Studien so nicht möglich, da die experimentellen Studien deutlich komplizierter in ihrem Aufbau und für die Routine nicht einsetzbar waren (71, 98, 113). Von den 108 Herdbefunden konnten mittels Stanzbiopsie 59 als benigne und 49 als maligne Herdbefunde histologisch gesichert werden. Die Untersuchungen wurden mit einem high end Ultraschallgerät (HITACHI EUB-8500, Wiesbaden, Germany) durchgeführt. Alle Herdbefunde wurden hochauflösend mit einem 13 MHz Linearbreitbandschallkopf sonographiert. Neben der standardisierten Aufnahme in zwei Ebenen im B-Mode, erfolgten die Untersuchung der Vaskularisation mit dem PD und anschließend der Eigenelastizität des Herdes durch

die real-time Elastographie. Es entstanden 324 gespeicherte Bilder, die geblindet und unabhängig voneinander von 2 Begutachtern ausgewertet wurden.

Die Sensitivität lag im B-Bild bei 91,8%, was der gängigen Literatur entspricht (47, 118), die der Elastographie bei 77,6%. Die Spezifität von 78% für das B-Bild war als niedrig zu bezeichnen und stieg erst durch den Einsatz der Elastographie auf 91,5% an. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen unserer Pilotstudie als auch mit Matsumurai et al., die eine Sensitivität von 85%/86.8% und eine Spezifität bei zusätzlichem Einsatz der Real-time Elastographie von 87,5%/92% erreichten (112, 117, 119).

Zur Auswertung der Bilder im B-Mode standen die BI-RADS Kriterien zur Verfügung (49). Die Klassifikation der Herdbefunde in BI-RADS 2 und 3 wurden als benigne, die in BI-RADS 4 und 5 als maligne eingestuft. Für die Befundung der Elastographiebilder wurde von E. Ueno ein neuer Score entwickelt (119, 120). Da dieser sich nur gering vom bekannten BI-RADS System unterschied und zur Vergleichbarkeit von Herdbefunden ein Befundungssystem notwendig war, glichen wir den Ueno Score an die BI-RADS Kategorien an (Tab. 5, C).

<b>Ueno</b>	<b>Erklärung des Ueno Scores</b>	<b>BI-RADS Kategorie</b>
Score 1	Dehnung über dem gesamten Herdbefund (z.B. Zyste)	2
Score 2	Dehnung über dem größten Teil der Läsion mit vereinzelt soliden Anteilen (z.B. Fibroadenom)	2
Score 3	Dehnung im peripheren Bereich des Herdbefundes/solide Anteile im Zentrum der Läsion (unklarer Befund)	3
Score 4	Fehlende Dehnung über dem gesamten Herdbefund (Verdacht auf ein Karzinom )	4
Score 5	Fehlende Dehnung über dem gesamten Herdbefund und in der Umgebung (infiltrierendes Karzinom)	5

Tab. 5: Angleichung des Ueno Score an das anerkannte BI-RADS System innerhalb der Studie (C)

Die Befundung der Elastographiebilder in den für das Studienprotokoll angeglichenen BI-RADS Kategorien war für beide Begutachter sicher durchführbar. Einzig die nach Ueno et al. (119, 120) beschriebene Infiltration des Tumors in das umliegende Gewebe (Score 5) konnte in unserer Studie in keinem einzigen Fall mittels Elastographie dargestellt werden, so dass aus unserer Sicht die Elastographie nicht geeignet ist dieses Phänomen sicher abzubilden. Vielmehr konnten wir in dieser Kategorie (Score 5, BI-RADS 5) eine komplett fehlende Dehnung über der Herdläsion beschreiben. In der Praxis zeigten sich diese Elastizitätsunterschiede der Herdbefunde durch einen deutlichen Farbunterschied, was im Ultraschallbild schnell visualisierbar war. Die Eigenelastizität eines Gewebes wurde so in ein einziges farbiges Bild in Echtzeit (real-time) übersetzt. Weiches, sehr elastisches Gewebe zeigt sich bei dieser Form der Darstellung in einem roten Farbspektrum, während festes, elastizitätsarmes Gewebe mit Farben des blauen Spektrums zur Darstellung kam. Diese Farben wurden zuvor definiert und standardisiert (Abb. 10, 11).

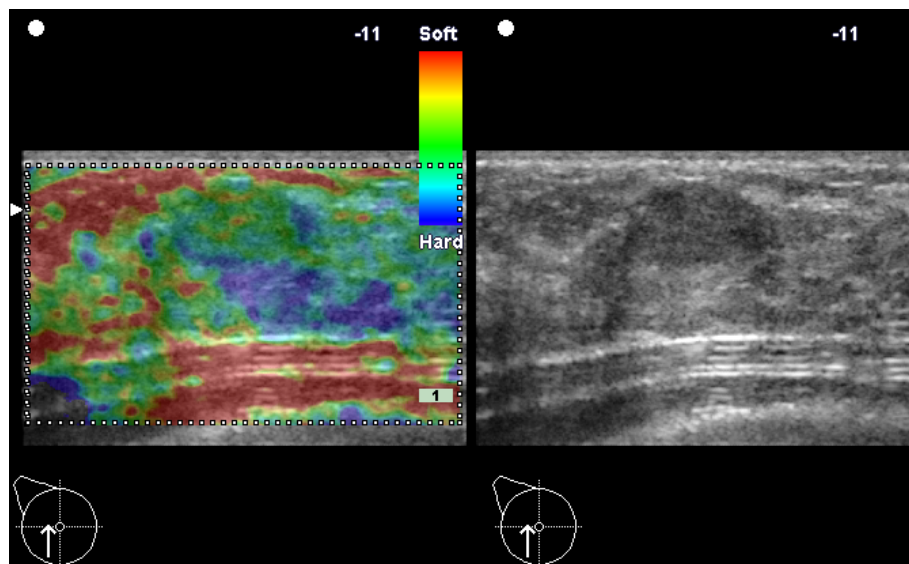


Abb. 10: Farbige Darstellung eines überwiegend gut dehnbaren Herdes mittels Elastographie (links), die heterogene Zusammensetzung des Farbspektrums ist dabei typisch für ein Fibroadenom, was hier gut mit dem B-Bild korreliert (rechts)

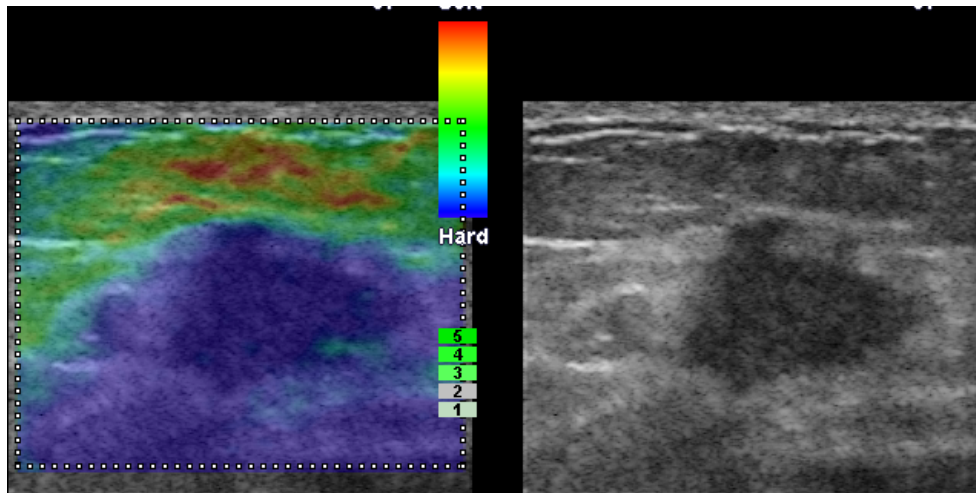


Abb.: 11: Eindeutige Blaufärbung des Herdbefundes im Elastogramm (linkes Bild), typisch für ein BI-RADS 5 Läsion, ein invasives duktales Mammakarzinom mit fehlender Komprimierbarkeit. Auch das B-Bild (rechtes Bild) zeigt einen hochgradig suspekten Befund.

Unsere Arbeit zeigte, dass 54 von 59 benignen Befunden richtig durch die Elastographie diagnostizierbar waren, jedoch nur 39 von 49 malignen Befunden richtig eingestuft wurden. So konnte zunächst geschlussfolgert werden, dass die Elastographie gerade bei gutartigen Läsionen zur sicheren Dignitätseinschätzung beiträgt. Im Vergleich des B-Bildes mit der Elastographie für maligne Befunde schienen beide Methoden in der Bewertung vergleichbar. Besonders erwähnenswert war hierbei die Reduktion der falsch positiven BI-RADS 4 Einteilungen durch den Einsatz der Elastographie.

Die Interobserver Validität zwischen den beiden Begutachtern bei der Bewertung und Dignitätseinschätzung der Herdläsionen mittels Elastographie anhand der BI-RADS Klassifikation war als sehr gut (weighted kappa of 0.73) einzuschätzen. Sicherlich müssen diese ersten Ergebnisse an größeren Patientenkollektiven verifiziert werden. Jedoch wie sich auch am Gelatinemodell der Arbeitsgruppe Hiltowsky et al. gezeigt hat, könnte mit dem Einsatz der Elastographie auch die Sensitivität verbessert

werden (113). In der klinischen Routine stand aus unserer Sicht jedoch zunächst die Steigerung der Spezifität gegenüber der B-Bild-Sonographie im Vordergrund, da immer zunächst das B-Bild zum Aufsuchen des Herdes genutzt wurde und dieser dann anschließend mittels Elastogramm farbkodiert überlagert wurde. Somit erhöhte sich in unseren Studien zwangsläufig die Spezifität und nicht die Sensitivität. Auch müssen hier zahlreiche Fehlerquellen in Betracht gezogen werden, da an lebenden Menschen gemessen wird. Besonders müssen hier die Eigenbewegungen der Patientin, des Arztes und auch die Atemexkursionen ins Kalkül miteinbezogen werden, die zu falschen Einstellungen und Messergebnissen führen können. Folglich könnten feste Areale „weicher“ erscheinen und auf diesem Wege falsch negative Befunde entstehen. Diese Fehlerquellen wurden von anderen Arbeitsgruppen, die auf dem Gebiet der Elastographie forschen, ebenfalls beschrieben (108, 113, 114). Limitationen der real-time Elastographie zeigten sich bei Herdbefunden, die tiefer als 1cm lagen, da diese nicht adäquat vollständig farbefüllt abgebildet werden konnten. Außerdem blieb die Frage offen, wie viel Druck auf die Haut ausgeübt werden musste und ob dies wiederum in Korrelation zur Farbfüllung des darzustellenden Befund stand. Aus klinischer Sicht war nach dieser initialen Arbeit die Abhängigkeit der Sensitivität und Spezifität der Elastographie von der Dichte des Brustdrüsenparenchyms und die weitere Differenzierung von Subgruppen (wie die BI-RADS Kategorie 3 und 4) als Fragen aufzuwerfen.

Aus den zuvor genannten Studien entstand die sich anschließende Arbeit (D), die den Vergleich der Elastographie zur Mammographie und B-Bild-Sonographie in Bezug auf Sensitivität und Spezifität der Verfahren an einem umfangreichen Patientenkollektiv von 300 Frauen beinhaltete. Die bekannte Abhängigkeit der Mammographie und Sonographie von der Dichte des Brustdrüsengewebes sowie die Klassifikation der Herdbefunde nach BI-RADS wurden beim Vergleich der Verfahren evaluiert und bildeten den Schwerpunkt dieser Arbeit.

Hierzu untersuchten wir insgesamt 400 Frauen im Rahmen einer allgemeinen Sprechstunde im Mammazentrum einer Universitätsklinik, von denen 300 einen Herdbefund aufwiesen, der stanziobiologisch weiter abzuklären war. Auch hier wurde der zur Untersuchung verwendete Lineartransducer (EUB-L54M, Hitachi) an ein high end Ultraschallgerät (HITACHI EUB-8500, Wiesbaden, Germany) angebunden. In Abhängigkeit der Tiefe der Läsion sowie der Brustdrüsendichte wurden Frequenzen zwischen 6 bis 13 MHz verwendet. Die Bildbetrachtung und –auswertung entsprach der vorherigen Studie an 108 Patientinnen (C). Alle 300 Herdbefunde, die durch die histologische Analyse in 168 benigne und 132 maligne Läsionen unterteilt werden konnten, wurden nach dem BI-RADS Kriterien eingeteilt. Die Klassifikation nach BI-RADS konnte wiederum mit dem Score nach Ueno gleichgeschaltet werden (119, 120). Zusätzlich wurden die für die Mammographie bekannten Dichteinteilungen nach BI-RADS I-IV für das Brustdrüsengewebe nach dem American College of Radiology auch sonographisch äquivalent verwandt (49, 50). Wir fassten die Dichteindices I-IV in zwei Gruppen zusammen, I und II zu einer Gruppe niedriger Gewebsdichte (Gruppe D1), als auch III und IV zu einer Gruppe hoher Gewebsdichte (Gruppe D2). Im Vergleich der Dichteindices zeigte sich eine gute Übereinstimmung ( $\kappa=0.54$ ) zwischen Sonographie und Mammographie. Dieser Wert korreliert mit Angaben in der Literatur zur Interobserver Übereinstimmung bei der

mammographisch klassifizierten Brustdichte (130), wobei die Anwendung der BI-RADS-Klassifikation für Herdbefunde von Lorenzen et al. (76) eine höhere overall correlation zeigte ( $\kappa=0.86$ ). Insgesamt lag die Spezifität der Mammographie bei 85% bei einer 87% igen Sensitivität. Diese Ergebnisse korrelieren mit Angaben in der Literatur, wo sich eine Spezifität der Mammographie von 75-99% und eine Sensitivität von 78-92% zeigte (47, 76, 77). Der bekannte Einfluss der Gewebsdichte und des Alters auf die Sensitivität in der Mammographie (78, 79) konnte auch in der vorliegenden Studie dargestellt werden, wobei der Unterschied marginal war. Sowohl bei dichtem Drüsenparenchym als auch bei lipomatöser Involution konnten hohe Sensitivitäten erzielt werden (85% versus 90%). Eine Ursache könnte in dem hohen Anteil digitaler Mammographien (86%) liegen, welche insbesondere bei dichtem Drüsengewebe einen subjektiven Vorteil in der Beurteilung der Mammographie zeigten (13, 132). Im Vergleich zur Mammographie wurde im konventionellen B-Bild eine höhere Sensitivität (94%) bei vergleichbarer Spezifität (83%) erreicht. Die Werte waren mit den Angaben in der Literatur vergleichbar (Sensitivität: 75-94%, Spezifität: 76-99%) (C, 117, 47, 76, 133).

	Mammographie		B-Mode		Elastographie	
	D1	D2	D1	D2	D1	D2
<b>Sensitivität</b>	<b>90%</b>	<b>85%</b>	<b>94%</b>	<b>94%</b>	<b>86%</b>	<b>72%</b>
<b>Spezifivität</b>	<b>80%</b>	<b>88%</b>	<b>69%</b>	<b>89%</b>	<b>80%</b>	<b>90%</b>
<b>Positiver prädiktiver Wert</b>	<b>89%</b>	<b>85%</b>	<b>83%</b>	<b>77%</b>	<b>88%</b>	<b>74%</b>
<b>Negativer prädiktiver Wert</b>	<b>81%</b>	<b>88%</b>	<b>88%</b>	<b>97%</b>	<b>77%</b>	<b>89%</b>

Tabl. 6: Sensitivität, Spezifität, positiver and negativer prädiktiver Vorhersagewert in Abhängigkeit der Dichteindizes I-II (Gruppe D1) und III-IV (Gruppe D2).

Auffallend war, dass bei geringer Brustdrüsendichte eine deutliche Abnahme der Spezifität (69%) bei gleichbleibender Sensitivität (94%) in der B-Bild Sonographie zu verzeichnen war (Tab. 6). Während bei einem hohen Dichteindex eine Spezifität von 89% dokumentiert wurde und somit mit der mammographischen Spezifität vergleichbar war (86).

Bei einer fast vollständigen Übereinstimmung beider Begutachter ( $\kappa$ : 0.86) in der Bewertung der Elastographiebilder, führte dies zu einer Sensitivität von 82% und einer Spezifität von 87%, vergleichbar zur den ersten klinischen Studien auf diesem Gebiet (C, 119, 134, 135). So lieferte die Ermittlung der Elastizitätswerte zunächst eine zuverlässige Aussage, ob es sich um ein tumoröses Gewebe oder eine gutartige Form handelt. Auch die Elastographie zeigte differente Ergebnisse in Abhängigkeit von der Dichte des Brustdrüsengewebes, bei lipomatöser Involution war im Vergleich zum konventionellen B-Bild eine höhere Sensitivität der Elastographie von 86% und eine Spezifität von 80% (Tab. 6) nachweisbar. Die Möglichkeit der Darstellung der gewebselastischen Eigenschaften mittels real-time Elastographie führte somit zu einer verbesserten Charakterisierung der Herdbefunde bei umgebender lipomatöser Involution und war mit den erzielten Ergebnissen der Mammographie vergleichbar. Somit konnte der Einsatz der Elastographie bei geringer Dichte des Brustdrüsenparenchyms additiv zur B-Bild Sonographie empfohlen werden (Abb. 12).



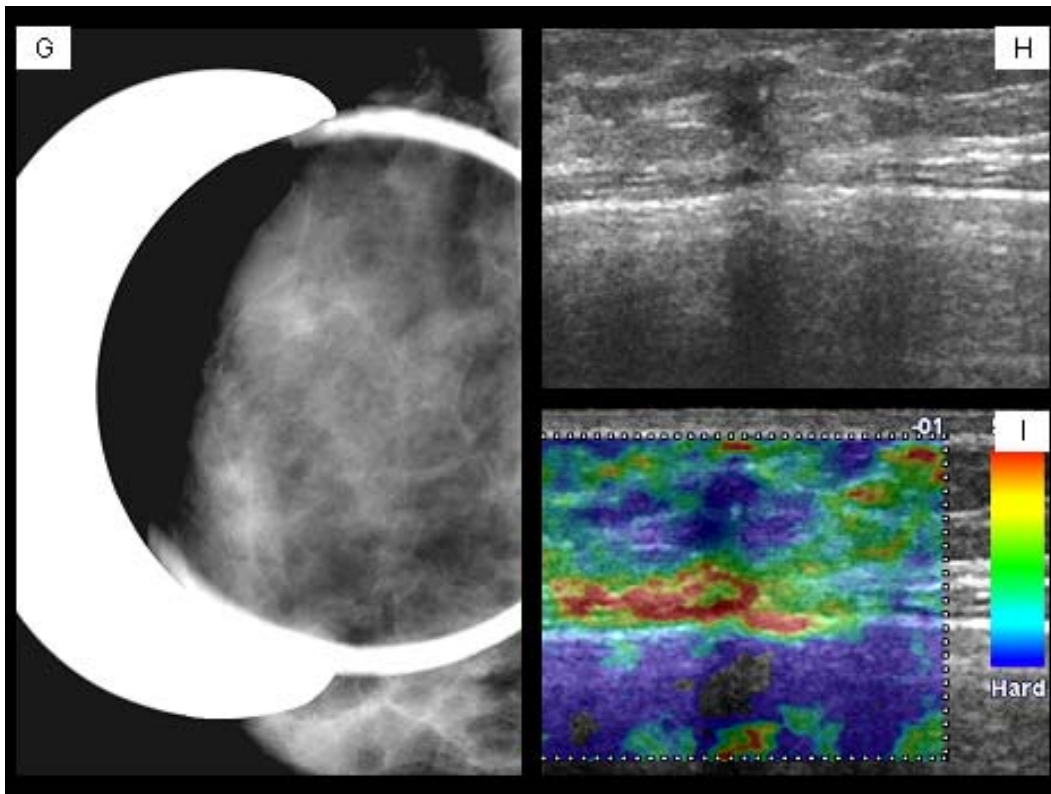


Abb. 12: Kompressionsaufnahme bei dichtem Brustdrüsengewebe ohne suspekte Verdichtung (G). Vergleichende Darstellung der Region im B-Bild (H) und Elastogramm (I) bei histologisch gesichertem invasiv duktalem Mammakarzinom.

Neben der Dichte des Parenchyms wurde zusätzlich die Klassifikation nach BI-RADS für die Kategorie 3 und 4 bewertet. Dabei konnte bei Läsionen der Kategorie 3 eine Spezifität von 92% in der Elastographie erzielt werden. Bei Läsionen der Kategorie 4 zeigte sich eine geringere Spezifität von 71% mittels Elastographie. Wie die Ergebnisse zeigten, stellt die Elastographie zur Absicherung von gutartigen Befunden eine zuverlässige Methode dar. Sie erspart damit möglicherweise die Folgeanwendung der invasiven Methoden und erhöht die diagnostische Sicherheit in der Empfehlung der Verlaufsbeobachtung bei einer BI-RADS Klassifikation 3. Bei Herdbefunden der BI-RADS Kategorie 4 ergab sich im Gegensatz zur ersten Arbeit (C) kein eindeutiger Benefit für den Einsatz der Elastographie, was z.T. auf die große

Streuung von Befunden in dieser Kategorie (Wahrscheinlichkeit von 3-95% Malignität) zurückzuführen war.

Die Anwendung unterschiedlicher Kompressionen, die Position des Patienten sowie die subjektive Beurteilung der Elastographiebilder im Verlauf der Messung sollte für den Routineeinsatz der Methode weiter standardisiert werden (113). Eine Korrelation der Elastographie-Dateien mit dem tatsächlich auf die Hautoberfläche wirkenden Schallkopfdruck ist zu fordern und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

### **5.2.2 Strain imaging**

Das Sichtbarmachen der pathophysiologischen Veränderungen der Gewebeeigenschaft zur Tumorentstehung war die Grundlage für die Entwicklung der Elastizitätsmessung (67) Die Darstellung des dabei betrachteten Dehnungsfeldes wird hierbei als strain imaging bezeichnet. Erfolgt eine Darstellung des Dehnungsfeldes in Echtzeit spricht man von der real-time Elastographie, was begrifflich nicht völlig korrekt ist, da es sich streng genommen auch bei dieser Methode um eine Form des strain imaging handelt (8, 113). Die real-time Elastographie führte in unseren Arbeiten, wie bereits zuvor ausgeführt, zu einer höheren Spezifität gegenüber dem B-Bild, was sich insbesondere in den Subgruppen der fraglich gutartigen Befunde (BI-RADS 3, 4) als auch bei dichtem Drüsengewebe (ACR-Dichteindex III, IV) vorteilhaft zeigte. Unverändert liegt dieser Methode jedoch eine subjektive Interpretation der Bilder ohne Möglichkeit zur validen vergleichenden Messung zu Grunde.

In der im folgenden diskutierten Arbeit nutzten wir gleich 2 Verfahren um eine standardisierte Messung der Gewebeunterschiede vornehmen zu können, das tissue doppler imaging (TDI) und das tissue strain imaging (TSI).

Grundlage des TDI war dabei die Beschreibung der Gewebeverschiebung aus der Geschwindigkeit (Dopplersignal). Beim TSI konnte zusätzlich zur Geschwindigkeit noch das Dehnungsfeld bestimmt und über dem B-Bild farbig visualisiert werden. Hierzu wurde die axiale und laterale Verschiebung eines Herdes mittels so genannter angle correction und tissue tracking einbezogen. Diese Methode wurde zunächst für die kardialen Anwendung konzipiert (136) und in einem weiteren Schritt in unserer Arbeit zur Abbildung von Dehnungsfeldern oberflächlicher Strukturen in der Mammasonographie optimiert. Anschließend wurden die Methoden des TDI (Gewebebewegung) und des TSI (Dehnungsfeld) mit dem konventionellen B-Bild verglichen und die Frage beantwortet, ob diese Methoden einen Vorteil bei der Einschätzung von Mammopathologien bringen oder bei der Differenzierung der Kategorie BI-RADS 3 und 4 hilfreich sind. Hierzu wurden 50 Patientinnen prospektiv untersucht und nach histologischer Sicherung in 25 benigne und 25 maligne Befunde unterteilt (E). Alle Befunde wurden von einem in der Mammasonographie und Elastographie erfahrenen Untersucher erhoben. Die optimale überlagernde Darstellung des Strainbildes in Abhängigkeit vom Schallkopfdruck wurde im Vorversuch evaluiert. Hierzu führte der Untersucher an einem Gelphantom wiederholte Messungen zur standardisierten Druckeinleitung durch. Bei einer hohen Übereinstimmung der ermittelten prozentualen Dehnungswerte des Gelphantoms konnte nach Mittlung von 10 vergleichbaren Kompressionszyklen eine durchschnittliche prozentuale Gewebedehnung am Phantom von 13 % ermittelt werden. Dieser Wert bildete die Grundlage für die Kalkulation der maximalen Herdauslenkung, jeder maximale Auslenkungswert wurde zu diesen 13 % ins Verhältnis gesetzt und somit der dimensionslose Dehnungsfaktor (SF) bestimmt.

$$\mathbf{SF = 0,13 / \max. \text{ Strainwert innerhalb der ROI}}$$

Alle Herdbefunde wurden im maximalen Durchmesser sowohl im B-Bild als auch mittels TDI gespeichert. Das TDI wurde im Splittscreenverfahren sowohl mit farbiger Darstellung (linke Bildschirmseite), als auch ohne farbige Darstellung im B-Bild (rechte Bildschirmseite) am Monitor als Standbild eingefroren (n=100 Bilder). Im Anschluss daran erfolgte das Einzeichnen der maximalen Tumorfläche im B-Bild und im TDI-Bild. Bei den TDI-Bildern wurde im weiteren Verlauf nur die Fläche betrachtet und der Flächenquotient (AQ) aus der maximalen Fläche der Herdläsion im B-Bild und der maximalen nicht farbgefüllten Fläche im TDI Bild bestimmt. Anschließend wurde der AQ für maligne Herde mit dem AQ für benigne Läsionen verglichen.

$$\text{AQ} = \text{Fläche B-Bild} / \text{FlächeTDI}$$

Analog der BI-RADS Kriterien wurden die zusätzlich zum TDI und B-Bild dokumentierten Strainbilder bewertet. Im Rahmen des Studiendesigns erfolgte eine Klassifikation der Herde nach vordefinierten Auswertungskriterien (Tab. 7).

<b>Klassifikation</b>	<b>Auswertungskriterien</b>
<b>Score 1</b>	homogene Farbverteilung, kein Herd abgrenzbar (z.B. normales Brustgewebe)
<b>Score 2</b>	gutartiger Befund mit starker Verformbarkeit, rote bis grüne Farben im Herd (z.B. Lipom)
<b>Score 3</b>	indifferenter, wahrscheinlich gutartiger Befund mit heterogener Farbverteilung, blaue Farben möglich (nicht sicher einzuordnen)
<b>Score 4</b>	mehr als 2/3 des wahrscheinlich malignen Herdes wenig verformbar, blaue Farben überwiegen (wahrscheinlich maligne)
<b>Score 5</b>	keine Verformung des Herdes, lediglich Verschiebung des sicher malignen Befundes nachweisbar, der Herd ist ausschließlich blau oder schwarz gefärbt (Karzinom)

Tab. 7.: Klassifikation der Herdebefunde mittels Analogskala von 1-5 für alle Strainbilder nach vordefinierten Auswertungskriterien

Diese Klassifikation wurde in Anlehnung an die BI-RADS Kriterien für Herdbefunde erstellt, so dass alle eingesetzten Verfahren (Mammographie, B-Bild, TDI, TSI) letztlich für alle 50 Befunde miteinander zu vergleichen waren (E).

Die Mammographie mit ergänzender Sonographie konnten alle 25 malignen Befunde als maligne erkennen, während nur 10 der 25 benignen Fälle als benigne Befunde klassifiziert wurden. Damit lagen die Spezifität des Verfahrens bei 40 % und die Sensitivität bei 100 %. Diese Ergebnisse sind aufgrund des speziellen Settings der Studie (nur sonographisch darstellbare und häufig palpable Befunde einer Spezialsprechstunde) nicht mit Ergebnissen der Literatur zu korrelieren, wobei prinzipiell eine Spezifität der Mammographie von 75-99% und eine Sensitivität von 78-92% in der Literatur angegeben wird (47, 76, 77). Die Indikation zur Einteilung eines Befundes in die Kategorie 4 nach BI-RADS und eine damit verbundene hohe falsch positiv Rate war unter den gegebenen Bedingungen nachvollziehbar.

Für die konventionelle B-Bild Sonographie ergaben sich eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 68 %. Demgegenüber zeigte die Auswertung der Strainbilder des TSI eine gleiche Sensitivität wie das B-Bild (96 %) bei verbesserter Spezifität von 80 %. So konnte das in unserer Arbeit (E) verwendete Zusatzverfahren TSI, wie die real-time Elastographie (C, D), bei einer zu erwartenden großen Streuung von Befunden in der Kategorie IV (Wahrscheinlichkeit von 3-95% Malignität) einen klaren Benefit liefern und die hohe falsch positiv Rate senken.

Beide Methoden (TSI und real-time Elastographie) führen also zu einer Steigerung der Spezifität, wobei die Subgruppen der BI-RADS Kategorie 3 und 4 besonders profitieren. So liefert die Ermittlung der Dehnungseigenschaften durch die real-time Anwendung (Sonoelastographie) oder durch offline Datenanalyse (TSI) zunächst Zusatzinformationen, welche bei der Entscheidung follow up / Stanzbiopsie als Trennfaktor genutzt werden können. Auf der Grundlage von Phantommessungen

konnte in dieser Studie, zusätzlich zur Darstellung der Dehnungseigenschaft mittels Strainbild, ein Strainfaktor (SF) ermittelt werden (Abb. 13). Ein niedriger Strainfaktor stand dabei für die Eigenschaft der moderaten bis guten Gewebsdehnung. Ein hoher Strainfaktor korrelierte hingegen mit einer nur geringen Gewebsdehnung.

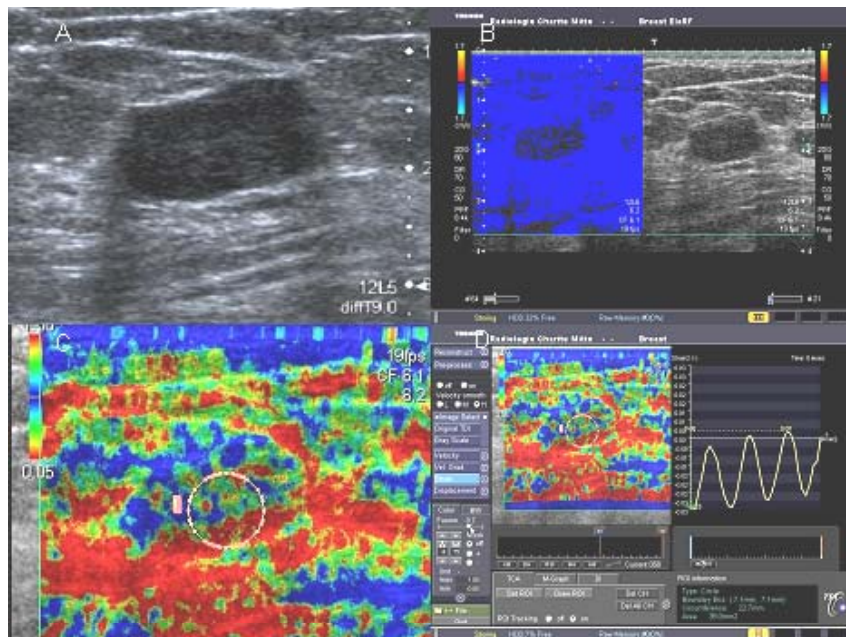


Abb. 13: Darstellung eines benignen Befundes (Fibroadenom). Im B-Bild (A) zeigt sich ein glatt begrenzter Herdbefund. Beim Tissue Doppler Imaging (TDI) findet sich eine kleinere Flächendarstellung des Herdes im Vergleich zum B-Bild (B). Das Strain-Bild (C) zeigt eine typisch heterogene Verteilung des Farbspektrums, es lassen sich überwiegend rote und grüne Farben als Ausdruck der moderaten Verformung des Herdes abgrenzen (Score 3). Der Strainfaktor innerhalb der ROI war niedrig, Ausdruck eines eher gutartigen Befundes (D).

Durch Vergleich der unterschiedlichen Strainfaktoren konnten benigne Herde (SF  $12,8 \pm 25,1$ ) signifikant von malignen Herden getrennt werden (SF  $30,2 \pm 33,7$ ;  $p=0,0004$ ), (Abb. 14). Neben der subjektiven Beurteilung der Strainbilder, konnte somit auch eine semiquantitative Beurteilung der Dehnung innerhalb einer im Tumor platzierten ROI durchgeführt werden, was als Vorteil gegenüber der real-time Elastographie zu sehen ist.

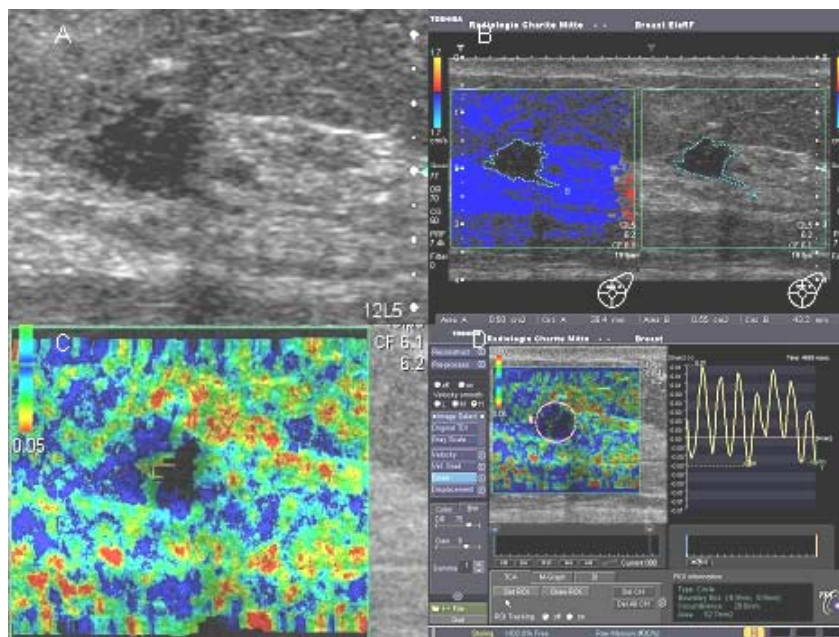


Abb. 14: Darstellung eines malignen Befundes (invasiv duktales Mammakarzinom). Im B-Bild (A) kommt ein unscharf berandeter Herdbefund zur Darstellung, der im TDI eine komplette Farbausparung aufweist (B) und die Tumorfäche im TDI größer ist als im B-Bild. Aus dem Strainbild (C) ergibt sich eine fehlende Komprimierbarkeit (blau-schwarze Farbe, Score 5). Aufgrund der geringen Dehnung resultiert ein hoher SF (D).

Überraschend einfach und praktikabel konnte in unserer Studie die Flächenbestimmung der maximalen Tumorfläche im B-Bild und nach Einsatz des Gewebedopplers TDI durchgeführt werden. Nach Berechnung des jeweiligen Flächenquotienten waren benigne und maligne Befunden zu unterscheiden (AQ benigne  $2,49 \pm 2,02$  vs. AQ maligne  $1,31 \pm 1,00$ ,  $p=0,00008$ ). Maligne Befunde zeigten dabei deutlich weniger Farbpixel, so dass geschlussfolgert werden konnte, dass sich das Tumorgewebe nur wenig bewegte bzw. vibrierte. Malignome zeigten folglich eine größere, von den Farbpixeln des Dopplermodes ausgesparte Fläche als benigne Befunde und hatten folglich eine größere Gesamtfläche im Vergleich zur Tumorfläche im B-Bild. Da diese simple Technik bereits auf Unterklassemaschinen implementiert werden kann, bietet sich hier ein interessantes und kostengünstiges Verfahren, welches bei fehlender Option zur Darstellung von Dehnungsfeldern (real-time Elastographie oder Strain imaging) eingesetzt werden kann. Der zusätzliche Zeitaufwand des TDI ist hier zusätzlich als gering (lediglich einzeichnen der Fläche) einzuschätzen.

Die Anwendung unterschiedlicher Kompression sollte für den Routineeinsatz der Methode des strain imaging weiter standardisiert werden (113). Eine Korrelation der Daten des Dehnungsfeldes mit dem tatsächlich auf die Hautoberfläche einwirkenden Druck wäre wünschenswert. Die Datenanalyse der Ultraschallrohdaten zur Darstellung des Dehnungsfeldes in einem Bild (TSI) kostete zusätzlich 5 min Untersuchungs- und Bearbeitungszeit, was als Nachteil gegenüber der real-time Elastographie anzusehen ist. Eine Weiterentwicklung dieses Verfahrens wäre in der automatischen Analyse der Daten im Hintergrund während der Untersuchung zu sehen. Aufbauend auf den Ergebnissen des TDI und TSI sollte aus unserer Sicht auch für den Ultraschall ein CAD-System entwickelt werden, wobei sowohl die



Geschwindigkeit der Dehnung, das Dehnungsfeld selbst, die Farbpixelfüllung des Herdes sowie der Strainfaktor bei Kenntnis des einwirkenden Druckes ausgenutzt werden könnten. Zusammenfassend stellen sowohl das TSI als auch die einfache Technik des TDI in der Diagnostik des Mammakarzinoms viel versprechende Ansätze zur Differenzierung von benignen und malignen Herdbefunden der BI-RADS Kategorie 3 und 4 dar.