

## 1 Einleitung

### 1.1 Historischer Überblick über die Diagnostik des Mammakarzinoms

Bis zum 20. Jahrhundert bestand die einzige Möglichkeit zur Diagnostik des Mammakarzinoms in der klinischen Untersuchung. Veränderungen wurden daher erst in einem, nach heutigen Massstäben und Standards, weit fortgeschrittenen Stadium erkannt und behandelt. Therapeutisch wurde die Brust abladiert mit vornehmlich palliativer Zielsetzung. Im deutschsprachigen Bereich wurde die sogenannte „Radikaloperation“ parallel insbesondere von Heidenheim in Berlin ( ab 1874) und von Czerny in Heidelberg (1875) an vielen Zentren eingeführt.

Halstedt hat 1894 die Entwicklungen der Operationstechniken für Westeuropa, Meyer für Nordamerika zusammengefasst. Die ersten Standards für die zusätzliche Lymphknotenausäumung beschrieb Rotter 1896(Barth 1994).

1895 entdeckte Conrad Röntgen die nach ihm benannten Röntgenstrahlen (Thurn 1998)

Trotz rascher Entwicklung der Röntgendiagnostik wendete Salomon (Salomon 1913; Picard 1998) .erstmal 1913 Röntgenstrahlen nur an Operationspräparaten der Brust an. Die ersten Mammographien an Patientinnen wurden 1927 von Kleinschmidt (Thurn 1998)und 1930 von Warren basierend auf den Untersuchungen von Salomon durchgeführt. Seither setzte sich die Mammographie kontinuierlich als wichtigstes diagnostisches Mittel zur Diagnostik des Mammakarzinoms durch. Die Technik verbesserte sich und führte in immer früheren Stadien zur Entdeckung des Brustkrebses. Zahlreiche Studien in Amerika und Schweden in den 60er und 70er Jahren zeigten, dass ein Mammascreeing eine effektive Methode zur Erkennung von Brustkrebs und zur Senkung der Mortalität ist (Seidman, Gelb et al. 1987; Feig 1988; Eddy 1989; Breen and Kessler 1994; Sickles 2000). Bei einem Screeningintervall von 2 Jahren konnte so in der Altersgruppe von 50 –69 Jahren eine Senkung der Mortalität um bis zu 30 % erreicht werden (Seidman, Gelb et al. 1987; Eddy 1989; Kerlikowske, Grady et al. 1995; Kerlikowske, Grady et al. 1996; Kerlikowske, Grady et al. 1996; Kerlikowske 1997; Wells 1998; Sittek 2005) .

Eine Verbesserung der diagnostischen Sicherheit, insbesondere hinsichtlich der „ Karzinomvorstufe “ Ductales Carcinoma in situ (DCIS), ist von der digitalen Mammographie zu erwarten (Aichinger U. 2002; Schulz-Wendtland R. 2004; Schulz-Wendtland R. 2005; Schulz-Wendtland R. 2005)

Als Zusatzuntersuchung hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten die Sonographie als komplementäres Verfahren etabliert. Ebenso wie auf dem Gebiet der Röntgendiagnostik zeigt sich hier ein rasanter technischer Fortschritt. Zunächst konnte die Sonographie lediglich zur Unterscheidung zystischer und solider Prozesse eingesetzt werden. Mit der technischen Weiterentwicklung der Geräte mit hochauflösenden Schallköpfen ( 7,5 – 13 MHz ) (Sohn, Grischke et al. 1992; Schlecht, Hadijuana et al. 1996) und dem Einsatz der Duplexsonographie dient die Methodik in den letzten Jahren zunehmend auch zur Differenzierung solider Prozesse selbst. Weitere Perspektiven der Mammasonographie eröffnen sich durch technische Innovationen wie die farbcodierte Blutflussanalyse (Sohn, Stolz et al. 1992; Blohmer, Chaoui et al. 1995), den Powerdoppler (Sohn, Stolz et al. 1992; Bude and Rubin 1996; Grischke, von Fournier et al. 1996) und den Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln (Milz, Kessler et al. 1997).

Ein weiteres komplementäres diagnostisches Verfahren in der Brustdiagnostik ist die Kernspintomographie (Delorme 2004).

Die ersten Beschreibungen zum Thema Magnetismus finden sich in der chinesischen Literatur bereits in der 2. Hälfte des ersten Jahrtausends vor Christus (Schlemmer 2005) Den Beginn der Wissenschaft vom Magnetismus markiert der englische Naturforscher und Arzt W. Gilbert in seinem 1600 erschienenen „De Magnete“. Die Zusammenhänge zwischen Magnetismus und Elektrizität, und somit quasi die Grundlagen der Kernspintomographie, wurden erst Ende des 17. sowie Anfang des 18. Jahrhunderts von Ch. Oersted, M. Faraday und A.M. Ampère entdeckt und weiter analysiert. Erst ca. 250 Jahre später legte Paul Lauterbur 1973 den Grundstein für die heutige Magnetresonanztomographie. Die ersten MR Bilder von Mammatumoren wurden von Mansfield dann bereits 1979 veröffentlicht . Der Durchbruch zum heutigen MRT der Mamma fand Mitte der 80er Jahre statt (Fischer 2000). Hier wurden sog. schnelle Untersuchungssequenzen, paramagnetische Kontrastmittel und spezielle Oberflächenspulen entwickelt.

Heute stehen ausreichend schnelle „3D-Spulen“ zur Verfügung, welche eine gute räumliche ( Morphologie ) und zeitliche (Kontrastmitteldynamik) Auflösung ermöglichen. Durch diese Entwicklung besteht heute bereits eine hohe Sensitivität und eine sich weiter verbessernde Spezifität im Nachweis solider Tumoren in der MRT. Weitere Perspektiven eröffnen sich durch die „Hochfeld – MRT “ (1,5 und 3 Tesla ) sowie die

Entwicklung neuer und sogar tumorspezifischer Kontrastmittel. Die ersten Ergebnisse zur MR – Mammographie zum „ Screening “ bei genetisch belasteten Frauen (BRCA – Trägerinnen) liegen mit positivem Ergebnis vor (Kuhl, Schmutzler et al. 2000; Kuhl, Schrading et al. 2005)

## 1.2 Physiologie der weiblichen Brust

Die weibliche Brust ist in ihrem Aufbau im Wesentlichen abhängig vom Alter der Frau sowie der hormonellen Stimulation insbesondere während des Menstruationszyklus.

Während des Menstruationszyklus wird in der Follikelphase die Östrogensekretion gesteigert. Hierdurch wird die Epithelproliferation in den Drüsenläppchen der Brust stimuliert. In der Zyklusmitte kommt es unter maximaler Östrogensekretion zur Ovulation und zur nachfolgenden gesteigerten Progesteronsynthese. Unter Progesteroneinfluss dilatieren die Milchgänge, die Zellen der Drüsenläppchen verwandeln sich in sekretorische Zellen und es folgt eine intraduktale Sekretion. Durch beide Hormone wird eine Zunahme des interstitiellen Ödems verursacht. Aufgrund des zusätzlichen histaminähnlichen Effektes des endogenen Östrogens steigt die Blutzirkulation der Brust bis etwa 3-4 Tage prämenstruell bis auf nahezu das Doppelte an. Mit der Menstruation kommt es zu einem abrupten Rückgang der Sexualhormone und dementsprechend einer Rückbildung ihrer Effekte. Das geringste Brustvolumen liegt am 6. – 11. Zyklustag (5. – 7. Tag postmenstruell) vor (Barth 1994; Lanyi 2003).

Die Abhängigkeit des Aufbaus der Brust vom Lebensalter zeigt sich am deutlichsten in der Mammographie, wobei sich die entsprechenden Veränderungen ebenso histologisch nachweisen lassen. Ein sehr dichter „aktiver“ Drüsenkörper findet sich bei jungen geschlechtsreifen Frauen. Lanyi (Lanyi 2003) beschreibt bei weiblichen Menschen jedoch bereits in 14% vor dem 30. Lebensjahr einen grossen Anteil an Fettgewebe (Involution). Bei 50% der Mammographien zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr sei vorwiegend oder ausschliesslich Fettgewebe nachweisbar. Ältere Frauen haben zu 63% eine sogenannte Fettbrust, in 37% sind jedoch deutliche regressive Veränderungen nachweisbar.

Diese Effekte beschrieb Cooper bereits 1845 mit folgenden Worten : „ It appears, then, that the effect of age is to absorb the glandular structure, to load the ducts with mucus, to obliterate the milk cells. But although the glandular structure be thus absorbed, adipose matter is deposited and occupies its place, and the general contour of the breast is ... thus maintained “ (Lanyi 2003).

Eine besondere Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang der postmenopausalen Hormonsubstitution zu. In Abhängigkeit von der Zusammensetzung des jeweiligen Präparates kommt es zu einer erneuten Dichtezunahme der „ Altersbrust “, vor allem unter der Einnahme eines Östrogen/Gestagen – Kombinationspräparates, bei bis zu 24 - 30 % der Frauen (McNicholas, Heneghan et al. 1994; Evans 2002; Vachon, Sellers et al. 2002; Greendale, Reboussin et al. 2003; Lanyi 2003; Bock K. 2005) .

Die postmenopausale Hormonsubstitution ist in Deutschland weit verbreitet. 2002 zeigte eine bundesweite, repräsentative Studie , dass in der Altersgruppe der 50 – bis 54 – jährigen Frauen 29%, der 55 – bis 59 – jährigen Frauen 38%, der 60 – bis 69-jährigen Frauen 16% und in der Gruppe von Frauen älter als 70 Jahre noch 14% Hormone einnehmen. Jede 2. Frau appliziert ihre Hormone länger als 5 Jahre , 31% länger als 10 Jahre (Bock K. 2005).

2005 wurde die Hormonersatztherapie ( HRT ) als „karzinogen“ eingestuft, diese Auffassung bleibt jedoch insbesondere für die Östrogenmonotherapie ausserordentlich umstritten (Mueck A.O. 2005; Mueck 2005) .

### 1.3 Pathologie benigner und maligner Brusterkrankungen

#### 1.3.1 Mastopathie

Unter dem Begriff der „Mastopathie“ bzw. „Mammadysplasie“ werden eine Reihe verschiedener morphologischer Veränderungen der weiblichen Brustdrüse zusammengefasst, die gewöhnlich während der reproduktiven Lebensphase auftreten, aber in die postmenopausische Phase hinein bestehen oder sich auch weiterentwickeln (Grundmann 1986) .

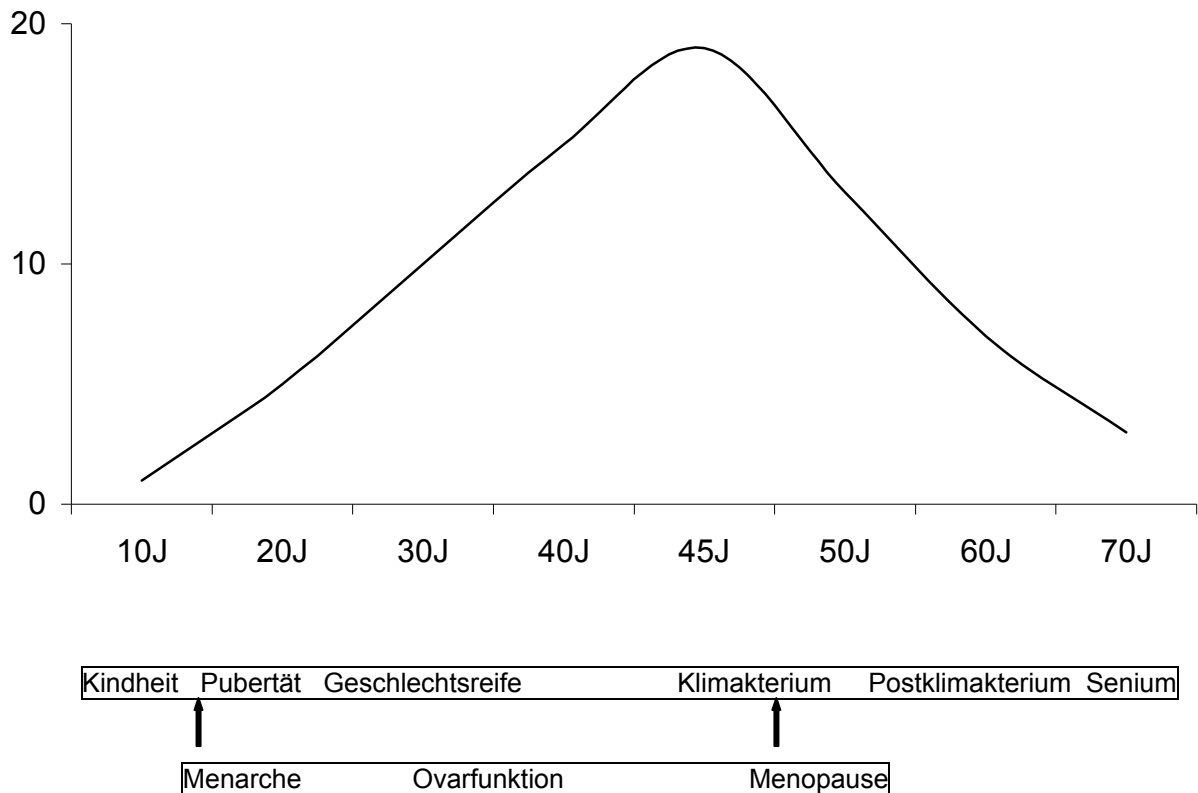


Abb. 1: Altersverteilung von Frauen mit bioptisch gesicherter Mastopathie (n=5252, 1958-1976)  
 (aus: Prechtel K.: Mastopathie: Histologische Formen und Langzeitbeobachtung. 1991 Seite 211 )

Über die Begrifflichkeiten besteht eine allgemeine Uneinigkeit. Barth (Barth 1994) vertritt die Ansicht : „Häufiges ist häufig und Seltenes ist selten“; es könne nicht sein, dass 80% aller Frauen eine „Mastopathie“ haben; eine tatsächliche „Pathie“ im Sinne einer Erkrankung läge erst bei nachgewiesenen Zellatypien vor. Im amerikanischen Sprachgebrauch wurde 1985 auf einer Konsensustagung daher der Begriff „fibrocystic disease“ durch „changes“ oder „condition“ ersetzt. Hutter 1986 :“The fibrocystic process in the breast is not a disease, but rather an exaggerated physiologic phenomenon“ (Lanyi 2003). Zur Zeit ist der Begriff „benign „proliferative“ changes“ im angelsächsischen Sprachgebrauch etabliert (Schulz-Wendtland R. 2005).

Die im deutschen Sprachgebrauch weiterhin übliche Bezeichnung „Mastopathie“ besteht histologisch aus drei Bestandteilen unterschiedlicher Ausprägung: aus multiplen lobulären Veränderungen (Zysten, Adenoseherde, Fibroadenome), aus ektatischen Milchgängen mit und ohne Epithelhyperplasie sowie aus östrogeninduzierter Quellungsreaktionen des Stromas mit Fibrosierungen (Barth 1994).

Seit den Achtziger Jahren haben sich die Bezeichnungen nichtproliferative fibrozystische Mastopathie, proliferierende fibrozystische Mastopathie und proliferierende Mastopathie mit Zellatypien zur Differenzierung durchgesetzt. Prechtel nahm 1991 eine Einteilung der Mastopathien nach Grad I bis III in Kombination mit ihrem Entartungsrisiko vor (Prechtel 1991; Fischer 2000).

nach Prechtel

<u>Mastopathie</u>	<u>Histologie</u>	<u>Entartungsrisiko</u>
I ( ca. 70% )	nicht proliferierend	nicht erhöht
II ( ca. 25% )	proliferierend, ohne Atypien	Faktor 2
III ( ca. 5% )	proliferierend mit Atypien	Faktor 4 – 5

Bei Frauen mit familiärer Mammakarzinombelastung steigt das Entartungsrisiko bei Grad III – Mastopathien um den Faktor 8 - 10.

### 1.3.2 Gutartige Tumoren der Brust

Der häufigste benigne Mammatumor ist mit ca. 10% aller untersuchter Frauen (Fischer 2000) das Fibroadenom. Der Altersgipfel wird von Fischer mit 20 – 50 Jahren, bei Heywang (Heywang-Köbrunner 1996) mit 25 – 35 Jahren angegeben.

Pathologisch handelt es um eine Wucherung des intralobulären Bindegewebes mit bindegewebigen und epithelialen Strukturen (Lanyi 2003). In Kenntnis der unterschiedlichen Vaskularisation und histologischen Zusammensetzung in Abhängigkeit vom Alter, sind Fibroadenome grob zu unterteilen. Bei jüngeren Frauen zeigt sich histologisch ein hoher epithelialer Anteil, bei älteren Frauen und insbesondere in der Postmenopause überwiegt häufig die Fibrosekomponente mit zunehmender Hyalinisierung und Kalzifikation (Heywang-Köbrunner 1996; Fischer 2000).

Letztgenannte Fibroadenome werden daher auch als Fibrom bezeichnet.

Pathophysiologisch unterliegen Fibroadenome einer hormonalen Stimulation im normalen Menstruationszyklus, der Gravidität oder der Laktation (Fersis N. 2005).

Sonderformen sind das juvenile Fibroadenom (in Pubertät und Adoleszenz) mit starker Wachstumstendenz und das „Giant Fibroadenoma“ bei Schwangeren/Stillenden mit Grössen über 5 cm (Fischer 2000) .

Je nach Literatur werden auch der benigne Phylloides tumor (Fibroadenoma phylloides) und das Hamartom (Fibroadenolipom) unter der Begrifflichkeit „Fibroadenom“ subsummiert (Heywang-Köbrunner 1996; Fischer 2000; Lanyi 2003). Das Fibroadenolipom ist eine Wucherung aus Fett -, Drüsen – und Bindegewebe mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.

Die Raumforderung beinhaltet somit alle histologischen Anteile der normalen Brust und wird daher auch als „Mamma in der Mamma“ bezeichnet (Fersis N. 2005).

Der Phylloides tumor besteht analog zum Fibroadenom aus Bindegewebe und epithelialen Strukturen, zeichnet sich jedoch durch einen deutlich grösseren Zellreichtum aus. Er neigt nach operativer Resektion in über 30% zu Rezidiven , das Durchschnittsalter der Patientinnen liegt bei 40 – 45 Lebensjahren (Lanyi 2003).

Seltenere gutartige Tumoren der Brust sind das Papillom mit ca. 1-2%, das sehr seltene Adenom und das Lipom. Als pseudotumoröse Veränderung ist die einfache Mammazyste anzusehen, diese gilt als typische Komponente der fibrozystischen Mastopathie.

### 1.3.3 Bösartige Tumoren der Brust

Das Mammakarzinom ist in fast allen Industrieländern der häufigste maligne Tumor der Frau. Etwa jede 16. Frau in Europa und Nordamerika trägt das Risiko in ihren Leben an Brustkrebs zu erkranken. In der Schweiz entwickelt etwa eine auf zehn Frauen einen Brustkrebs, wenn sie 80 Jahre alt wird (S. Anchisi 2001). Epidemiologisch bestehen erhebliche geographische Unterschiede : In Europa liegen die Morbiditätsziffern zwischen 17 und 23 pro 100000, in Japan dagegen unter 4 pro 100000. Diese Differenzen dürften am Ehesten auf Umweltfaktoren und Besonderheiten der Ernährung (Fettgehalt) zurückzuführen sein, da zum Beispiel in den USA lebende Japanerinnen eine sehr viel höhere Inzidenz als in ihrem Heimatland haben (Grundmann 1986). Auch in neueren epidemiologischen Erhebungen zeigt sich eine deutlich höhere Inzidenz im internationalen Vergleich zu Ungunsten der „more developed countries “ oder Industrieländer (Engel J 2001).

Etwa 5 bis 10 % der Patientinnen weisen eine genetische Disposition zu Brustkrebs auf (Kiechle M. 2001; S. Anchisi 2001; Kuschel B. 2005). Die nachgewiesenen Tumorsuppressorgene sind BRCA-1 und BRCA-2. Die Wahrscheinlichkeit für weibliche BRCA-1/2 –Mutationsträgerinnen wird mit 80-85% bis zum 80. Lebensjahr angegeben, Erkrankungen treten jedoch in der Regel vor dem 50. Lebensjahr auf (Kiechle M. 2001). Fibrozystische Mastopathien Grad III sind mit einem erhöhten Karzinomrisiko behaftet (Prechtel 1991). Bei histologisch nachgewiesener atypisch duktaler Hyperplasie ist von einem Risikofaktor 2,65, bei der atypisch lobulären Hyperplasie von bis zu 6 auszugehen (Grundmann 1986).

Das Carcinoma lobulare in situ ( CLIS ) ist eine Proliferation maligner epithelialer Zellen in den Lobuli und terminalen Milchgängen ohne Tumorzellinvasion und wird ebenfalls als Risikofaktor angesehen (Fischer 2000). Der Risikofaktor liegt bei 12 und höher innerhalb von 15-20 Jahren zu erkranken (Grundmann 1986).

Als sogenannte Präkanzerose wird das Duktales Carcinoma in Situ ( DCIS ) angesehen (Fischer 2000; Holland 2001) . Die Invasionswahrscheinlichkeit ist abhängig vom sogenannten „ nuclear grading “ nach Lagios. High grade DCIS zeigen höhere Raten einer synchronen Mikroinvasion und höhere Wahrscheinlichkeiten eines Rezidivs als non-high grade DCIS (Decker 2001). Nach Holland ist die Wahrscheinlichkeit der Invasion und des Rezidivs abhängig vom Differenzierungsgrad, so dass niedrig differenzierte DCIS häufiger und schneller invadieren (Holland 2000). Die Inzidenz des DCIS hat in den letzten Jahren insbesondere in Folge der verbesserten Diagnostik signifikant zugenommen (Faller 2000). Aufgrund der hohen Rate an Mikrokalzifikationen ist es der mammographischen Diagnostik gut zugänglich. In bis zu 50 % der Fälle handelt es sich hierbei um die sogenannte Komedoform, deren auffälligstes Merkmal die Komedonekrosen mit Verkalkungen sind. Diese Form des DCIS ist niedrig differenziert und besitzt ein hohes Grading und somit eine erhöhte Aggressivität mit schnellerer Ausbildung invasiver Tumorformen (Faller 2000; Fischer 2000; Decker 2001; Holland 2001; Lanyi 2003).

Das invasive Mammakarzinom unterscheidet sich in Ausbreitungsform, Histologie und Prognose.

Die histologisch häufigste Form des Brustkrebses ist das invasiv duktales Karzinom mit etwa 65 – 80%(Fischer 2000) . Es weist histologisch keine spezielle Zelldifferenzierung



auf wodurch der Begriff NOS (not otherwise specified) entstand. Häufig finden sich tumorinduzierte Fibrosen ( Desmoplasien ). Seinen Ausgang hat das Karzinom intraduktal mit Invasion der Basalmembran und weiterer Ausbreitung über Desmoplasien (Lanyi 2003). Dies führt zu der häufig gefundenen sternförmigen Konfiguration in der bildgebenden Diagnostik. Mikroverkalkungen finden sich in 25 – 30% insbesondere bei extensiven intraduktalen Komponenten des invasiv duktales Karzinoms. Multifokalität findet sich in 15 – 31% der Fälle, Bilateralität in 3 - 5 % (Fischer 2000; Lanyi 2003).

Die Prognose ist abhängig von Tumorgröße, Grading und Ausbreitungsform. Der Altergipfel liegt zwischen 50 und 60 Jahren.

Das invasiv lobuläre Mammakarzinom ist mit 10 – 15% der zweithäufigste maligne Mammatumor. Es wächst typischerweise in einer Zellreihe in dichtem Stroma (Indian-file pattern) oder in Form von Ringen um erhaltene Milchgänge, Läppchen oder Gefäße (targetoid pattern). Man unterscheidet eine diffuse und eine noduläre Wachstumsform (Grundmann 1986; Fischer 2000; Lanyi 2003). Im Vergleich zum invasiv duktales Karzinom findet sich eine um den Faktor 2 erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Multifokalität oder Bilateralität. Der Altersgipfel liegt bei ca. 50 Jahren.

Aufgrund der häufigeren diffusen Wachstumsform wird der Tumor bildgebend in der Regel später entdeckt, hierdurch wird die Prognose im Vergleich zum duktales Karzinom verschlechtert.

Das muzinöse Mammakarzinom nimmt eine gewisse Sonderstellung ein, da es gehäuft bei jüngeren Frauen und insbesondere bei BRCA –Trägerinnen auftritt (Fischer 2000). Die Gesamthäufigkeit liegt unter 10% , die Prognose verbessert sich nach Literaturangaben mit zunehmendem typisch muzinösem Anteil im Vergleich zum NOS.

Seltene maligne Mammatumore sind das invasiv papilläre Karzinom (2%), das tubuläre Karzinom (< 2%) mit günstiger Prognose und das inflammatorische Karzinom (1 – 2%) mit sehr schlechter Prognose.

Eine Sonderform stellt der Morbus Paget der Mamille dar. Hierbei handelt es sich um ein intradermales Carcinoma in Situ, welches häufig mit einem DCIS (60%) oder einem invasiven Karzinom der Mamma (30%) vergesellschaftet ist (Fischer 2000).

#### 1.3.4 Tumorbilogie und Angiogenese

Ein bösartiger Tumor der Mamma hat eine durchschnittliche Verdoppelungszeit von 2 bis 5 Monaten, so dass es bei der Annahme eines exponentiellen Wachstums durchschnittlich 15 Jahre dauert bis aus einer einzelnen Zelle ein 1 cm grosser Tumor entsteht.

Angiogenese, Tumolvaskularisation, Tumordurchblutung und Hypoxie sind wesentliche Merkmale eines Karzinoms, die komplex miteinander verbunden sind (Blohmer 2000). Die Größenzunahme eines Tumors bzw. seiner Metastasen erfordert die entsprechende Kapillarisation zur Versorgung mit Sauerstoff und Substraten (Silbernagl Stefan 1998). Über die Expression verschiedener Zytokine veranlasst die Tumorzelle das umliegende gesunde Gewebe, Blutgefäße zu bilden. Das Endothel besteht zu einem Teil aus endothelialisierten Tumorzellen die aufgrund ihrer Inkompetenz zu Flüssigkeitsaustritten in das umliegende Gewebe führen. Zu den angiogenetischen Faktoren gehören VEGF („vascular endothelial growth factor“), Angiopoetin und Ephrin (Nitz U. 2002). Diese Tumorgefäße bestehen lediglich aus Endothelzellen und einer porösen Basalmembran, eine Media fehlt. Daraus resultiert eine weitere Extravasation unter anderem von Fibrin (notwendig für die Bildung des Tumorstromas) (Blohmer 2000; Kuszyk, Corl et al. 2001).

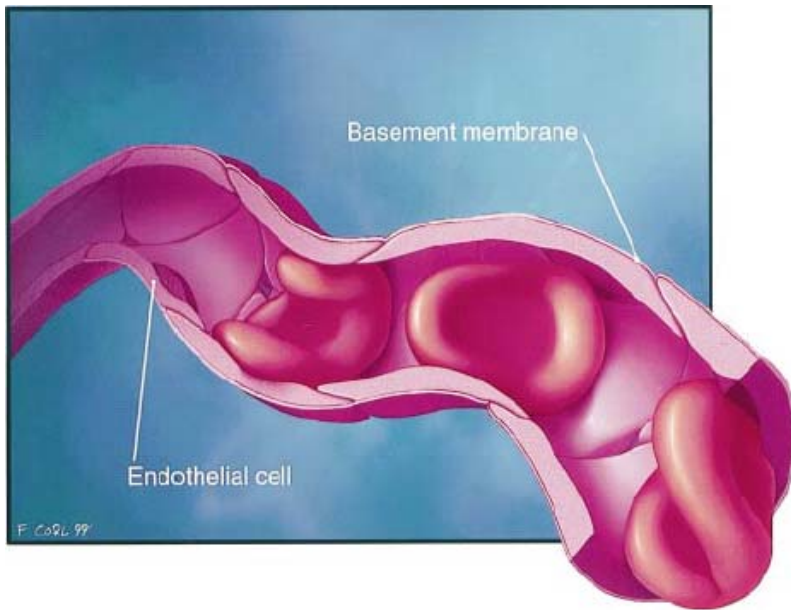


Abb. 2a: gesundes Kapillargefäß mit intakter Basalmembran

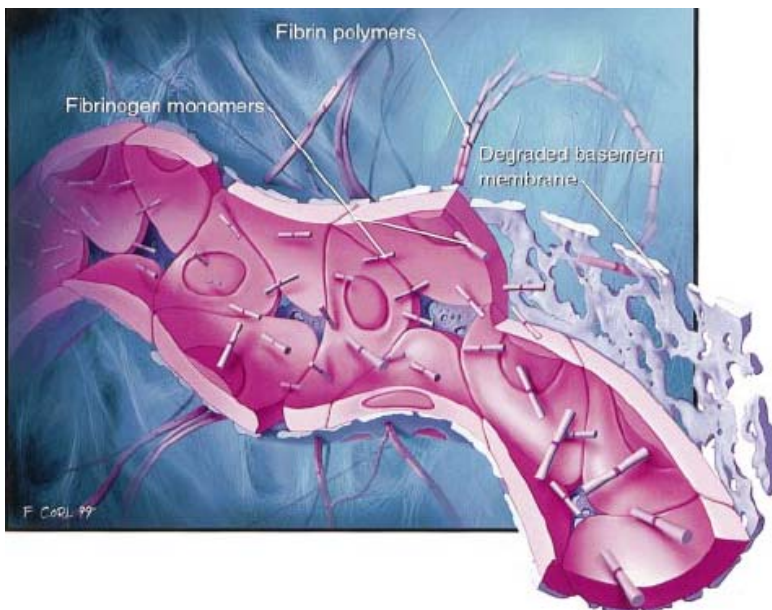


Abb. 2b: Fibrin – Lecks und poröse Basalmembran eines Tumorgefäßes  
( aus Kuszyk (Kuszyk, Corl et al. 2001))

Hierdurch erklärt sich unter anderem, dass die Tumorangiogenese im Randbereich des Tumors am Deutlichsten ist. Tumorgefäße sind des weiteren durch multiple arterio – venöse Shunts gekennzeichnet. Bei invasiv duktalem Karzinomen ist im Zentrum des fortschreitenden Tumors durch Nekrosen und Fibrosen ( Desmoplasie ) die Durchblutung im Vergleich zur Peripherie reduziert (Furman-Haran, Margalit et al. 1996; Weind, Maier et al. 1998; Matsubayashi, Matsuo et al. 2000; Leach 2001; Turetschek, Floyd et al. 2001; Furman-Haran, Schechtman et al. 2005; Wright, Listinsky et al. 2005)

Darstellung der prozentualen Kompartimentanteile an der Gesamttumorformation nach Kuszyk :

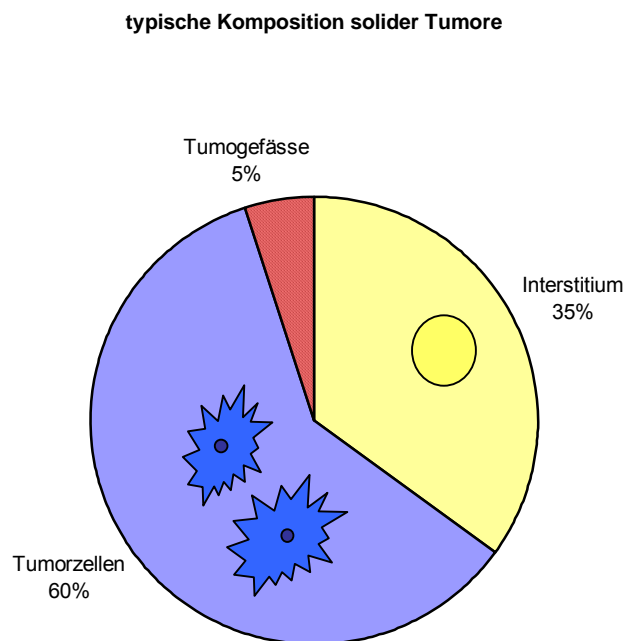


Abb 3: typische Komposition solider Tumore  
( aus Kuszyk (Kuszyk, Corl et al. 2001))

## 2 Basisdiagnostik der Brust

Für die Diagnostik des Mammakarzinoms haben die klinische Untersuchung und die Mammographie nach wie vor die größte Bedeutung. Die klinische Untersuchung besteht aus Inspektion und Palpation inklusive der axillären Lymphknoten. In Deutschland werden so durch die Patientin selbst oder den behandelnden Arzt die meisten Tumore entdeckt (Schleicher and Ammon 1998).

### 2.1 Mammographie

Moderne Mammographiegeräte sind dezidierte Systeme zur Anfertigung von Röntgenaufnahmen der Brust gemäss der Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik. Die Strahlenexposition liegt bei einer

durchschnittlich dichten Brust und einer mittleren Kompressionsdicke von 50-55 mm pro Aufnahme bei ca. 2 mGy (Jung 2001).

Die neuesten Entwicklungen gehen in Richtung der digitalen Mammographie. Diese unterscheiden sich von den analogen Geräten durch einen grösseren Dynamikbereich, bessere Bildnachverarbeitung, die Möglichkeit der Monitorbefundung und digitalen Bildübermittlung sowie der Möglichkeit des Einsatzes computerassistierter Diagnosesysteme (CAD). Für die untersuchte Frau ist die Dosisreduktion im Vergleich zur herkömmlichen Mammographie von Bedeutung (Kotter E. 2005). Prinzipiell stehen sich bei der digitalen Mammographie zwei unterschiedliche Systeme gegenüber : einerseits auf der Basis hochauflösender Speicherfolien (CR= Computer Radiography) andererseits volldigitale Systeme (DR= Digital Radiography)(Schulz-Wendtland R. 2005).

Im Versuchsstadium befindet sich eine neue Röntgentechnologie, das „Diffraction Enhanced Imaging“. Erste Tests an Gewebeproben zeigen, dass neben kleinsten Mikroverkalkungen auch andere Tumorstrukturen erkennbar werden.

(Keyrilainen, Fernandez et al. 2005) Ausführliche Beschreibungen der Technik finden sich in Standardwerken wie: Leitfaden zur Mammadiagnostik; Kettritz; Uni-Med-Science oder Mammadiagnostik; Duda/Schulz-Wendtland; Springer (Duda/Schulz-Wendtland 2004; Kettritz 2007)

Die Mammographie ist das wichtigste bildgebende Verfahren in der Diagnostik des Mammakarzinoms. Bei guten technischen Voraussetzungen entsprechend der Qualitätsrichtlinien der Bundesärztekammer und Erfahrung des Untersuchers sind Sensitivitäten von 54 – 77% bei Frauen jünger als 40 Jahre, bis zu Sensitivitäten von 81 bis 92% bei Frauen älter als 70 Jahre zu erreichen. Die Spezifitäten liegen bei Werten von 88 – 95 % (Kerlikowske, Grady et al. 1996; Rosenberg, Hunt et al. 1998; Houssami, Irwig et al. 2003; Majid, de Paredes et al. 2003).

Ein besonderer Vorteil liegt in der Detektion von Mikrokalk , da etwa die Hälfte aller mammographisch entdeckten klinisch okkulten Mammakarzinome anhand von Mikrokalzifikationen diagnostiziert werden (Stomper, Geradts et al. 2003). Das invasiv duktales Karzinom ist in 25 – 30% der Fälle mit Mikrokalk assoziiert (Fischer 2000; Lanyi 2003), ein noch höherer Anteil findet sich beim duktalem Carcinoma in Situ (DCIS). Eine Steigerung der Detektionsrate für gruppiert angeordnete Mikrokalzifikationen wird einerseits durch die neue digitale Mammographietechnik andererseits durch die Einführung von Systemen zur computerassistierten Detektion

(CAD) erzielt (Aichinger U. 2002; Schulz-Wendtland R. 2004; Schulz-Wendtland R. 2005). Die Spezifität der verfügbaren CAD – Systeme ist jedoch zur Zeit noch erheblich eingeschränkt (Obenhauer S. 2005).

Generelle Unterschiede in der Nachweisrate von Brusttumoren ergeben sich insbesondere aus der unterschiedlichen Dichte des Brustdrüsenkörpers. Wie bereits im Kapitel 1.2 ausgeführt, kommt es physiologisch zu einer fortschreitenden Involution der Brust mit einer Dichteabnahme des Parenchyms in der Mammographie (Boyd, Martin et al. 2002). Bei einer postmenopausalen Hormonsubstitution (insbesondere bei Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten), einer deutlichen Mastopathie oder aber auch bei postoperativen Narbenbildungen persistiert eine hohe mammographische Dichte mit entsprechender Reduktion der Sensitivität um 10 – 29% (Rosenberg, Hunt et al. 1998).

Eine hypothetische Annahme einer genetischen Determination der mammographischen Dichte konnte bisher nicht belegt werden (Haiman, Bernstein et al. 2002) .

In Kenntnis der Abhängigkeit der mammographischen Sensitivität von der Brustdichte entwickelte Wolfe bereits 1967/1976 eine nach ihm benannte Klassifikation (Hoeffken W. 1987; Lanyi 2003) :

N1	38%	Fettbrust ( N= normal )
P1	25%	Streifenschatten ( Milchgänge ) in weniger als 25% (P= prominente Milchgänge)
P2	27%	Streifenschatten in mehr als 25%
Dy	10%	dichte, strahlenundurchlässige Brust (Dy= Dysplasie)
QDy		dichte Brust junger Frauen (Q = quasi)

Wolfe versuchte von der Brustdichte Rückschlüsse auf das Karzinomrisiko zu ziehen. Aufgrund seiner Veröffentlichung dieser Ergebnisse für P2 und Dy 1976 nahm die Zahl der überflüssigen Mastektomien in den USA sprunghaft zu. Seine Studie ist mehrfach widerlegt jedoch weiterhin umstritten (Lanyi 2003).

Heute wird die mammographische Dichte nach Empfehlung des American College of Radiology ( **ACR** ) ohne pathologische Wertung angegeben ( siehe BIRADS <sup>TM</sup> ). Ein in diesem Zusammenhang klassisches Zitat von Lanyi lautet : „ Je bewölkter der Nachthimmel ist, desto weniger Sterne kann man sehen “.

Für das Screening ist die Mammographie bisher die einzig anerkannte Methode , da grosse (wenn auch uneinheitliche ) Studien zu ihrem Nutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität und der Reduktion der Karzinome der Stufen T2 und höher. Ziel ist insbesondere die Entdeckung von Frühkarzinomen. Eine Übersicht über schwedische randomisierte Screening Studien von Nyström zeigte 1993 eine Reduktion der Brustkrebsmortalität von 24%. In seiner Arbeit von 2002 bestätigten sich seine Ergebnisse im Wesentlichen (Nyström, Rutqvist et al. 1993; Nyström, Andersson et al. 2002).

### 2.1.1 BIRADS – Klassifikation

Die BIRADS™ Klassifikation ( Breast Imaging Reporting And Data System ) ist eine Empfehlung des American College of Radiology unter anderem zur Vereinheitlichung der Deskription und Interpretation mammographischer Befunde auf internationaler Ebene. Vorausgegangen waren verschiedene Studien über die Variationsbreite der Qualität von Mammographien und Ihrer Befundung (Conway, McCrohan et al. 1990; McLelland, Hendrick et al. 1991).

Im ersten Teil des BIRADS™ , dem „ Breast Imaging Lexicon “ , wird die Terminologie zur Deskription und mammographischen Interpretation wiedergegeben. Hierdurch soll eine einheitlichere und klarere Einteilung sich darstellender Befunde erzielt werden.

Herdbefunde sind in 2 Ebenen sichtbar und sind charakterisiert durch ihre Form, Ränder und Dichte. Befunde in nur einer Ebene sollen zunächst als Verdichtung beschrieben werden. Verkalkungen sind charakterisiert durch ihre Morphologie und ihr Verteilungsmuster.

Zudem wird der Begriff der „architektonischen Unruhe“ zur Befunddeskription herangezogen.

Zusatzbefunde wie Cutisverdickungen, Mamillenretraktionen, axilläre Lymphadenopathie etc. müssen mitbeschrieben werden.

Im zweiten Teil des BIRADS™ findet sich das Befundungssystem.

BIRADS™ – Kategorien (Radiology 1998)

0

Untersuchung unvollständig , weitere bildgebende Diagnostik

1

unauffällige Mammographie

2

gutartige Veränderungen ,welche aufgrund ihrer Morphologie als benigne einzustufen sind ( Ölzysten, verkalkte Fibroadenome o.Ä. ).

3

unklare – aber eher gutartige Veränderungen – kontrollbedürftig  
kurzfristige Kontrolle in ½ Jahr

4

unklare – suspekta Veränderungen – abklärungsbedürftig  
sollten einer Biopsie zugeführt werden

5

karzinomverdächtig

6 ( neu seit 2005 )

histologisch gesichertes Karzinom

### 2.1.2 ACR – Dichtekriterien

Daneben wird vom ACR vorgeschlagen , die Dichte der Brust zu kategorisieren, um einen Anhalt für die Sensitivität der Mammographie zu haben. Die Bilder 1 bis 8 zeigen exemplarisch bei verschiedenen Frauen die Parenchymdichte der Brust mit dem Dichteindex 1 – 4.



ACR – Dichteindex 1 :

Involutionsbrust

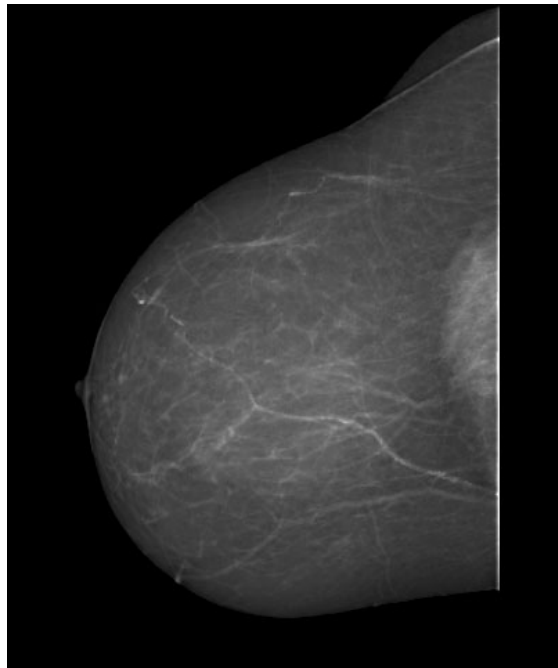
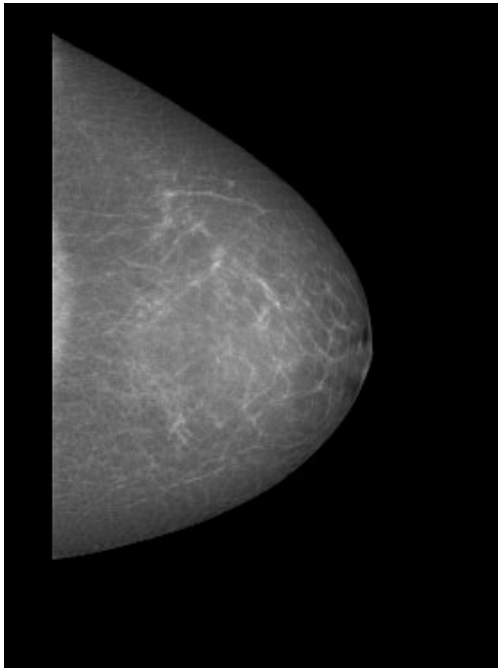


Bild 1 und 2

Läsionen  $\geq 5$ mm können sicher ausgeschlossen werden

ACR – Dichteindex 2 :

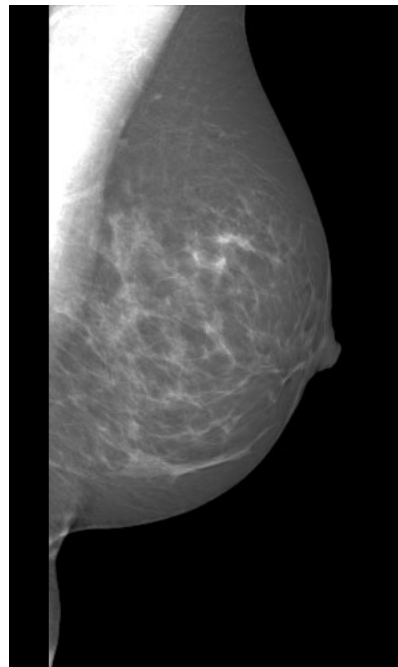
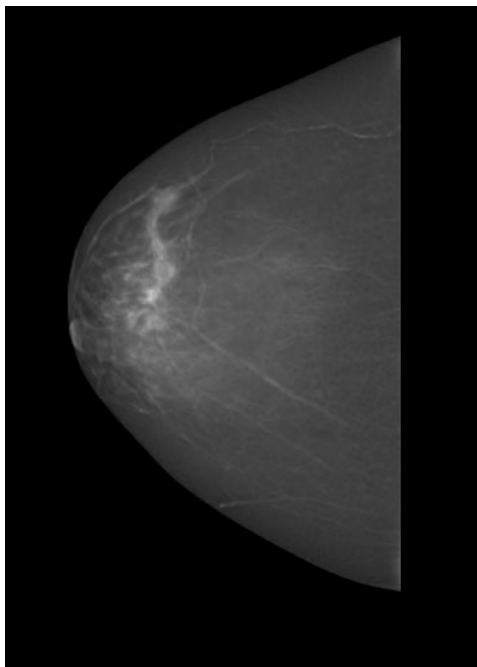


Bild 3 und 4

Fibroglanduläres Muster ( ca. 25 % Drüsenkörper , sonst lipomatös )

Läsionen  $\leq 1$  cm können nicht sicher ausgeschlossen werden

ACR – Dichteindex 3 :

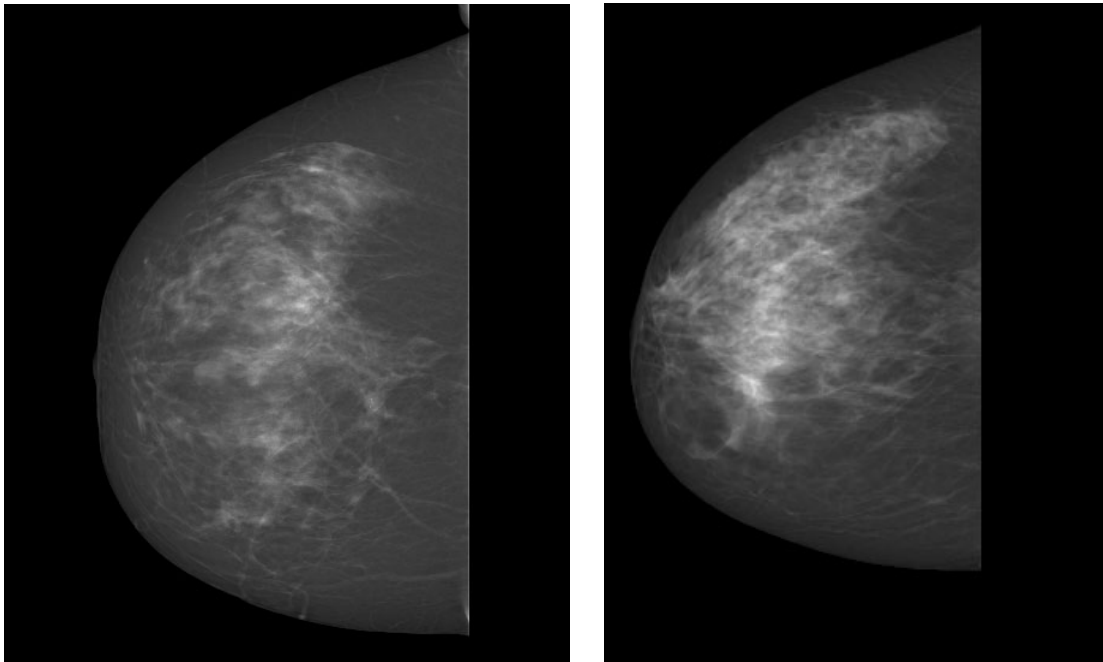


Bild 5 und 6

Heterogen dichter Drüsenkörper ( ca. 75 % Drüsenkörper )

Läsionen  $\leq$  2 cm können nicht sicher ausgeschlossen werden

ACR – Dichteindex 4 :

Extrem dichter Drüsenkörper ( weisse Brust / deutlich herabgesetzte Sensitivität )

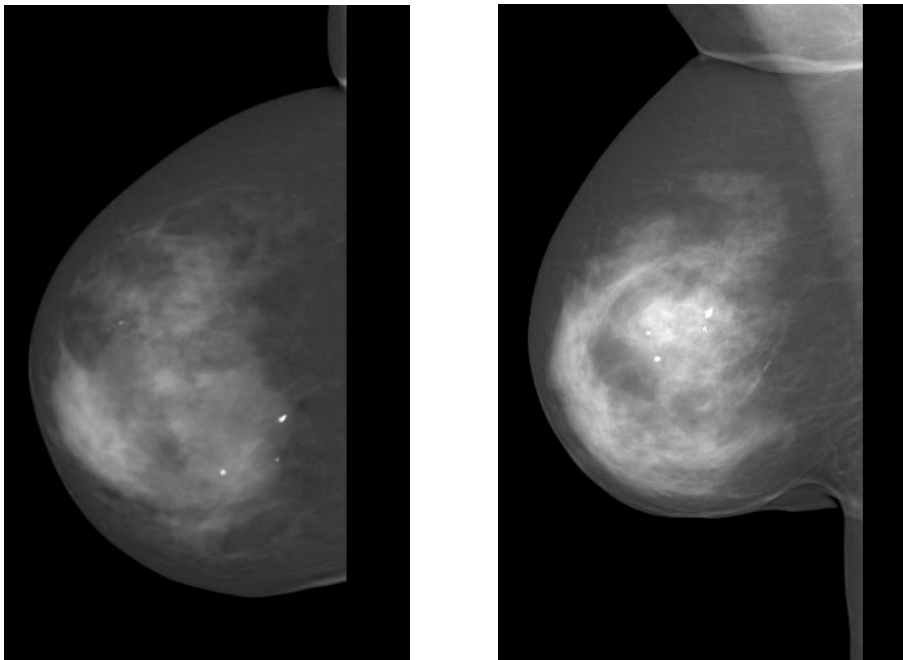


Bild 7 und 8

Läsionen  $\geq$  2 cm können nicht sicher ausgeschlossen werden

( Ergänzungen zur Läsionsgrösse aus Sittek (Sittek 2005))

## 2.2 Mammasonographie

Die Sonographie ist als ergänzende bildgebende Methode bei unklaren mammographischen Befunden etabliert. Ausführliche Erörterungen zur Technik der Mammasonographie finden sich bei: Sohn/Blohmer; Mammasonographie; Thieme Verlag (C.Sohn 2006). Als alleinige Methode für die Früherkennung ist sie ungeeignet, da insbesondere auf ein duktales Carcinoma in situ hinweisende Mikrokalzifikationen nicht in ausreichendem Masse darstellbar sind (Madjar H. 2003).

Nach S – 3 – Leitlinie gelten folgende Indikationen: Zystendiagnostik; zur Beurteilung solider Läsionen, die in mammographisch dichtem Gewebe nicht ausreichend abgrenzbar sind sowie komplementär bei BIRADS IV und V; unklarer Tastbefund mit negativer Mammographie oder bei jungen Frauen, in Schwangerschaft und Laktationsperiode; zur sonographischen Steuerung interventioneller Massnahmen (Madjar H. 2003).

Die Dignität soll analog zur BIRADS – Klassifikation beurteilt werden (Schulz-Wendtland R. 2005)

BIRADS I	unauffällig
BIRADS II	benigne ( z.B. einfache Zysten )
BIRADS III	solide Befunde mit ausschließlich Benignitätskriterien
BIRADS IV	abklärungsbedürftig
BIRADS V	malignitätsverdächtig

Die Sensitivität korreliert mit der Grösse des Herdbefundes, je kleiner eine Strukturveränderung desto schlechter ist sie detektierbar (Heywang-Köbrunner 1996). Der in einer Studie mit 455 palpablen Brustläsionen ermittelte negativ prädiktive Wert lag bei einer Kombination von Mammographie und Sonographie bei 99,8% (Soo, Rosen et al. 2001). Sehr hoch bewertet wird der negative Vorhersagewert der Sonographie auch in den Studien von Crystal et al 2003 und Rahbar et al 1999 (Rahbar, Sie et al. 1999; Crystal 2003). Die Sensitivität liegt durchschnittlich bei 82%, die Spezifität bei durchschnittlich 88% (Houssami, Irwig et al. 2003). Nach Graf 2004 kann bei soliden Läsionen mit eindeutig gutartiger Morphologie im Ultraschall auf eine Biopsie verzichtet werden, wenn die Läsion bei Verlaufskontrollen unverändert bleibt (Graf, Helbich et al. 2004).

## 2.3 Mamma – MRT

Die Kernspintomographie der Brust gilt als das sensitivsten Verfahren zur Erkennung des Mammakarzinoms ab einer Grösse von ca. 3 mm. Für invasive Tumore liegt die Sensitivität bei 82,5– 100 % (Fischer, von Heyden et al. 1993; SE Harms 1993; Fobben, Rubin et al. 1995; Orel, Schnall et al. 1995; Liu PF 1998; Viehweg, Paprosch et al. 1998; Fischer, Kopka et al. 1999; Kinkel, Helbich et al. 2000; Kuhl, Schmutzler et al. 2000; Orel and Schnall 2001; Berg, Gutierrez et al. 2004; Huang, Fisher et al. 2004; Furman-Haran, Schechtman et al. 2005). In multiplen Studien der letzten 20 Jahre hat sich die MR – Mammographie zur Diagnosestellung und präoperativem Staging des Mammakarzinoms etabliert. Ein besonderer Vorteil ist die Darstellung der Gefässversorgung des Tumors mittels Kontrastmittel und die Diagnostik der Multifokalität bzw. der Multizentrität.

Ausführliche Erörterungen der Technik finden sich bei: Leitfaden zur Mammadiagnostik; Kettritz; Uni-Med-Science oder Mammadiagnostik; Duda/Schulz-Wendtland; Springer (Kettritz 2007)

### 2.3.1 Indikationen

Durch Studien wurden insbesondere in den letzten 10 Jahren die folgenden Indikationen für die Mamma – MRT belegt

- **Differenzierung zwischen einer Narbe und einem Rezidiv – Karzinom nach einer brusterhaltenden Therapie ( BET ) bei Mammakarzinom:**  
In der Mammographie und ebenso in der Mammasonographie lässt sich nach einer BET ein Tumorrezidiv unter Umständen von einer postoperativen Narbe nicht unterscheiden. In diesen Fällen ist die Kernspintomographie der Brust auch nach vorangegangener Radiatio zur Differentialdiagnose Fibrose versus Tumor aufgrund des unterschiedlichen Kontrastmittelverhaltens bei differenter Durchblutung geeignet.  
(Buchberger, DeKoekkoek-Doll et al. 1997).
  
- **Prothetische Wiederaufbauplastik nach Tumoroperation :**  
Implantateinlagen nach Tumoroperationen sind in der Mammographie strahlendicht, so dass insbesondere periprothetische Rezidiv – Karzinome

hier okkult bleiben. Boné fand 1995 mit der MRT bei 83 Patientinnen in 17% ein Rezidiv und war hier der alleinigen Mammographie mit einer Detektion von 9 der 14 Karzinome deutlich überlegen (Fischer 2000). Eine weitere Studie an 169 Patientinnen ergab insgesamt 13 Rezidiv – Karzinome , wobei mit der MRT 12 und mit einer Kombination aus Klinik, Mammographie und Sonographie lediglich 8 Läsionen erkannt wurden. Die Sensitivität konnte sich hier von 56% konventionell auf 94% kernspintomographisch verbessern (Heinig, Heywang-Kobrunner et al. 1997). Ein Problem stellten hier jedoch die postoperativen Granulome dar, welche als Karzinome fehlinterpretiert wurden.

- **Axilläre Lymphknotenmetastasen und/ oder histologisch nachgewiesene Mammakarzinometastasen ossär, hepatisch, zerebral bei unbekanntem Primärtumor ( CUP )** : Bei klinisch, mammographisch und sonographisch nicht nachweisbarem Tumor besteht die Indikation zur MRT der Mamma . Das CUP – Syndrom ist eine seltene Entität, so dass in der Literatur nur kleine Patientenkollektive ausgewertet wurden, in denen mit der dynamischen Kernspintomographie der Brust aber unerwartet hohe Trefferquoten erzielt werden konnten (Fischer 2000).
  
- **Monitoring einer neoadjuvanten Chemotherapie** : Im Vergleich zur Mammographie und / oder Sonographie gibt die Kernspintomographie die Tumorgrosse inklusive seiner intraduktalen Ausläufer in Korrelation zur Histologie am genauesten wieder (Komatsu, Lee et al. 2004). Somit kann im MRT das Ansprechen einer Chemotherapie durch die Grössenregredienz des Tumors abgeschätzt werden. Ein weiterer entscheidender Vorteil ist die früh sicht - und messbare Veränderung der Kontrastmitteldynamik und damit ein funktioneller Parameter in der Verlaufsbeurteilung des Karzinoms (Junkermann and von Fournier 1997; Gundry 2005). Ein fehlendes Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie kann so schneller erkannt werden.

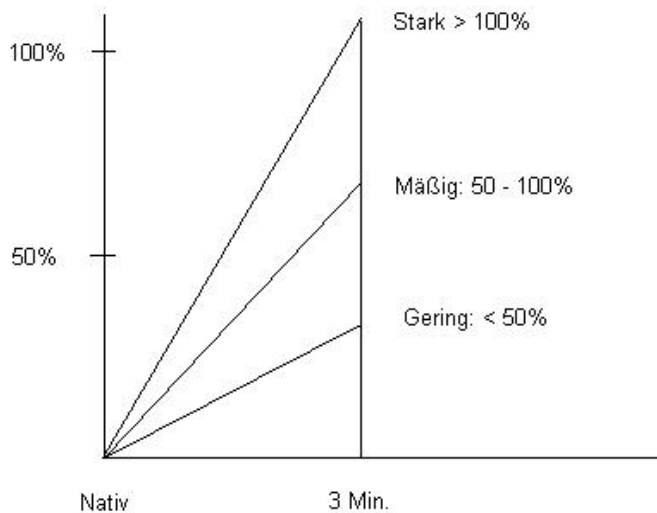
- **Präoperatives Staging** : Das präoperative Staging umfasst Angaben zur Tumorgrosse, etwaigen intraduktalen Ausläufern, Multifokalität, Multizentrität und Bilateralität . Aus diesen Faktoren resultiert das weitere operative Vorgehen. Mammographie und Ultraschall unterschätzen die Tumorgrosse nach Boetes bis zu 18% und damit signifikant (Boetes, Mus et al. 1995; Esserman, Hylton et al. 1999). Die Kernspintomographie korreliert diesbezüglich in bis zu 100% mit dem pathologischen Ergebnis (SE Harms 1993; Boetes, Mus et al. 1995; Diekmann F. 2004) . Zahlreiche Veröffentlichungen zeigten im Vergleich zu Mammographie und / oder Sonographie die extrem hohe Sensitivität des MRT für Multifokalität, Multizentrität und Bilateralität (Orel, Schnall et al. 1995; Buchberger, DeKoekkoek-Doll et al. 1997; Weinstein, Orel et al. 2001; Qayyum, Birdwell et al. 2002; Lee, Orel et al. 2003; Sardanelli, Giuseppetti et al. 2004). Malur gibt Sensitivitäten für Mammographie und Sonographie von 26% bei Multifokalität und 55% bei Multizentrität im Vergleich zur Kernspintomographie mit 67% bzw.89% an (Malur, Wurdinger et al. 2001).
  
- **MR – Mammographiescreening bei Patientinnen mit genetischer Disposition** : Zur Zeit werden an spezialisierten und autorisierten Zentren Studien zur Früherkennung bei Frauen mit genetischer Prädisposition für Brustkrebs (BRCA 1 und 2 – Trägerinnen) durchgeführt. Aufgrund des jungen Alters der Frauen bringt das alleinige Mammographiescreening aufgrund der erhöhten Brustdichte keine relevante Senkung der Mortalität mit sich. Zwischenergebnisse der sogenannten “EVA“- Studie (Evaluierung der Leistungsfähigkeit diagnostischer Verfahren zur sekundären und tertiären Prävention des familiären Mammakarzinoms) zeigten eine deutliche Überlegenheit der MRT bei der Detektion der bisher entdeckten Karzinome mit 83% im Gegensatz zur Mammographie mit 42% und zur Sonographie mit 25% (Kuhl, Schrading et al. 2005). Der deutlich höheren Sensitivität steht bei der Kernspintomographie jedoch eine relativ niedrige Spezifität in der zu untersuchenden Altersgruppe entgegen (Bick 1997).

### 2.3.2 Kontrastmittelkinetik und Malignomzeichen in der MR – Mammographie

Das in der Kernspintomographie der Brust gebräuchliche Kontrastmittel ist Gadolinium – DTPA (Magnevist ®, Bayer Healthcare, Deutschland) , in der Kategorie der chemischen Elemente eine sogenannte seltene Erde, welche als paramagnetische Substanz zu einer Verkürzung der T1 - und T2 – Relaxationszeit im Gewebe führt. Hieraus resultiert in T1 – gewichteten Sequenzen eine Signalintensitätserhöhung in kontrastmittelaufnehmenden Strukturen. Magnevist ® ( Gadopentetsäure, Dimegluminsalz ) ist eine sehr hydrophile biologisch inerte Verbindung mit einer raschen Verteilung im Extrazellularraum nach intravenöser Applikation. Die Halbwertszeit liegt bei 90 Minuten, die Ausscheidung erfolgt renal durch alleinige glomeruläre Filtration. Eine Verstoffwechslung konnte nicht nachgewiesen werden ( Fachinformation Bayer Healthcare )(Healthcare).

Die dynamische MR – Mammographie mit Kontrastmittel basiert auf der Annahme, dass die Angiogenese und damit die Gefässdichte maligner Strukturen zu einer frühen Anreicherung der paramagnetischen Substanz führt (Furman-Haran, Margalit et al. 1996; Buchberger, DeKoekkoek-Doll et al. 1997; Heinig, Heywang-Kobrunner et al. 1997; Stomper, Winston et al. 1997; Liu PF 1998; Kuszyk, Corl et al. 2001; Furman-Haran, Schechtman et al. 2005). Diese erreicht rasch ein Plateau oder wäscht mutmasslich aufgrund vermehrter arteriovenöser Shunts frühzeitig aus (Auswaschphänomen oder wash – out). Die erhöhte Gefässpermeabilität sowie die Desmoplasie insbesondere bei invasiv duktalem Karzinomen mit Verminderung der Durchblutung im Zentrum des Tumors im Vergleich zu seiner Peripherie, tragen zu diesem Phänomen bei (Furman-Haran, Margalit et al. 1996; Weind, Maier et al. 1998; Matsubayashi, Matsuo et al. 2000; Leach 2001; Turetschek, Floyd et al. 2001; Furman-Haran, Schechtman et al. 2005; Wright, Listinsky et al. 2005). Die Signalintensitäts - veränderungen werden zur Auswertung der KM – Dynamik über die Zeit gemessen und als Kurvenverlauf dargestellt. Die meisten benignen Veränderungen weisen einen mehr oder weniger langsamen, nahezu linearen Signalanstieg auf, wo hingegen Karzinome zu einem Anteil von 80 – 90 % einen raschen Anstieg innerhalb der ersten 2 Minuten gefolgt von einem Plateau oder im Idealfall von einem Auswaschphänomen zeigen (Sherif, Mahfouz et al. 1997).

### Initialer Signalanstieg: 1. – 3. Minute nach KM



### Postinitialer Signalverlauf: 3. – 8. Minute nach KM

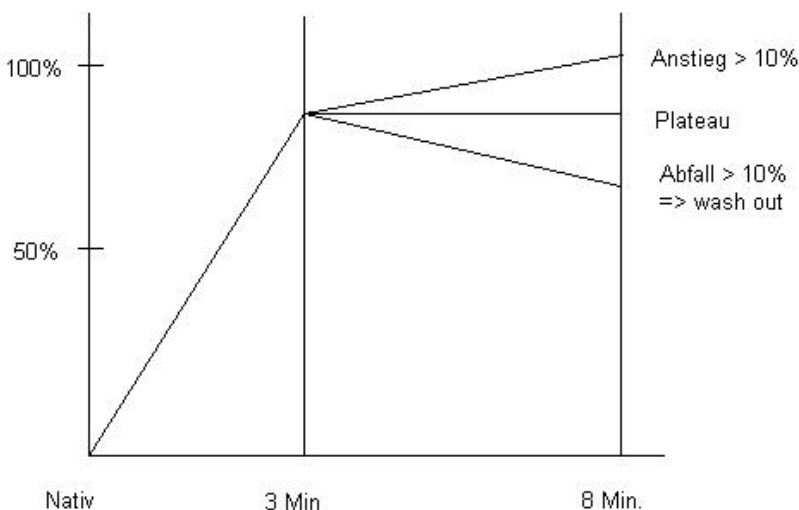


Abb.4: Signalintensitäts – Zeit – Kurve ( nach Fischer )

(Fischer 2000)

In vielen Studien der letzten 15 Jahre fanden sich jedoch deutliche Abweichungen von dieser als typisch beschriebenen Kontrastmitteldynamik. So zeigen Fibroadenome bei jungen Frauen in 20 – 30 % der Fälle ein nahezu typisches malignes Kontrastmittel - verhalten (SH Heywang, limitations et al. 1989; Fischer, von Heyden et al. 1993; Kuhl, Mielcareck et al. 1999), Papillome und intramammäre Lymphknoten weisen in der Regel ein „wash – out“ auf. In einer Arbeit von Heywang – Köbrunner von 1994 fanden sich 5 – 10% langsam oder verzögert Kontrastmittel - aufnehmende Karzinome . Fischer definierte ein rasches peripheres Enhancement („rim – enhancement“) mit



einem verzögerten oder fehlenden zentralen Enhancement als malignomtypisch im Sinne der zentralen Tumorfibrose / - nekrose (Fischer, von Heyden et al. 1993). Baum und Fischer zeigten in einer Arbeit von 2002 in der Analyse von 522 Patientinnen und 1031 Brüsten, dass eine multifaktorielle Auswertung des MRT unter Berücksichtigung der Kontrastmitteldynamik einerseits aber insbesondere auch der Morphologie der Läsionen andererseits eine deutliche Steigerung der Spezifität bis auf 95% zu erzielen ist (Baum, Fischer et al. 2002). Der sogenannte Göttinger – Score hat sich etabliert. Hier zeigen morphologisch die höchsten Scorewerte die dendritische oder sternförmige Form, die unscharfe Begrenzung sowie das inhomogene oder insbesondere das randständige Anreicherungsmuster. Korrespondierend werden in der Kontrastmitteldynamik je 2 Punkte für einen initialen KM – Anstieg > 100% sowie das „wash – out“ vergeben. Je höher der Gesamtpunktwert desto wahrscheinlicher ist die Malignität des Herdes (Fischer 2000).

Trotz aller malignomverdächtigen Beurteilungskriterien in der dynamischen MR – Mammographie auch unter Einbeziehung der Morphologie einer Läsion bleibt eine Unsicherheit in der Bewertung benigne versus maligne Veränderung. Hierzu trägt auch die alters – und hormonabhängige parenchymale Kontrastmittelaufnahme in der MRT bei. Eine Arbeit von Müller - Schimpfle et al 1997 zeigt deutlich, dass ein signifikant höheres parenchymales Kontrastmittel – Enhancement und eine grössere Streuung desselben in Abhängigkeit von Patientenalter und hormonellen Einflüssen zu einer Abnahme der Sensitivität, aber ebenso zu einer Abnahme der Spezifität in der MRT führt (Müller-Schimpfle, Ohmenhauser et al. 1997; Müller-Schimpfle, Ohmenhauser et al. 1997). Diese Problematik wurde auch von Kuhl, Schmutzler et al 2000 bei der Untersuchung genetisch belasteter Frauen gefunden (Kuhl, Schmutzler et al. 2000). Korrespondierend zur erneuten Dichtezunahme der Brust in der Mammographie findet sich unter Hormonersatztherapien postmenopausal ebenso eine Steigerung des parenchymalen Kontrastmittelenhancements in der Kernspintomographie (Fischer 2000).

Die im Zweifelsfall zugunsten einer Operation bei Malignitätsverdacht fallende diagnostische Entscheidung führt zu der bekannten und oft kritisierten erniedrigten Spezifität der MR – Mammographie mit Werten zwischen 37% (SE Harms 1993) und 97% (Fischer, von Heyden et al. 1993; Liu PF 1998) je nach Studie.

## 2.4 Ziele der Arbeit

Die BIRADS – Klassifikation hat ihren Einzug in den drei bildgebenden Verfahren Mammographie, Sonographie und MR – Mammographie gehalten und sich hier bewährt. Die Parenchymdichte beeinflusst die Aussagefähigkeit der Mammographie. Zur Einschätzung der Sensitivität der Mammographie entwickelte Wolfe bereits 1967 ein System zur Benennung der Brustdichte in der radiologischen Bildgebung, welches sich in modifizierter Form in den Empfehlungen des American College of Radiology zur Kategorisierung der Brustdichte wiederfindet und in der Befundung allgemein etabliert ist.

Die Kernspintomographie ist ein hochsensitives Untersuchungsverfahren, aber ein verstärktes parenchymales Kontrastmittel - Enhancement, teils flächig, teils fleckig imponierend, kann in der MRT unseres Erachtens ebenso wie eine Erhöhung der Brustdichte im Mammogramm die Aussagefähigkeit der Kernspintomographie hinsichtlich ihrer Sensitivität , aber auch ihrer Spezifität negativ beeinflussen. Entsprechend den ACR – Dichtekriterien in der Mammographie bedarf es einer definierten, einheitlichen und reproduzierbaren Einteilung der Aussagefähigkeit der MR – Mammographie und damit der Definition eines Kontrastmittelindex. Dieser könnte einerseits dem Schutz des Radiologen dienen, andererseits müssten gegebenenfalls additive diagnostische Maßnahmen oder kurzfristige Kontrollen veranlasst werden.

Die Ziele der vorliegenden Arbeit lauten deshalb:

- 1.) Definition eines Kontrastmittelindex (KI) für die MR - Mammographie
- 2.) Vergleich einer qualitativen und einer quantitativen Analyse des KI
- 3.) Überprüfung der klinischen Relevanz des KI anhand eines theoretischen Modellversuchs

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Untersuchte Patientinnen

Von Januar 2004 bis Dezember 2005 wurde bei insgesamt 161 Patientinnen in der Klinik für Radiologie des Knappschaftskrankenhauses Dortmund eine MR – Mammographie durchgeführt. Die retrospektive Analyse des Bildmaterials sowie der Patientendaten war für 140 Patientinnen durchführbar. Das Patientenalter lag zwischen 26 und 86 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 58,6 Jahren, der Median wurde mit 61 berechnet.

Die Indikationen zur Durchführung der Kernspintomographie waren

- ein suspekter Befund in der vorausgegangenen Mammographie und/oder Sonographie
- ein verdächtiger Tastbefund ohne Korrelat in der Bildgebung bei mammographisch hoher Dichte
- CUP – Syndrome
- Rezidivverdacht in der Tumornachsorge
- Kontrollen bei Prothesenimplantationen
- Schmerzen und pathologische Sekretionen
- zur präoperativen Planung bei BIRADS V mit der Frage der Ausdehnung und zum Ausschluss von Multifokalität, Multizentrität und / oder Bilateralität

Der Kernspintomographie gingen grundsätzlich eine klinische Untersuchung, eine Mammographie und eine hochauflösende Sonographie (7,5 MHz – und 13 MHz – Schallköpfe) voraus. Bei postmenopausalen Patientinnen wurde die Untersuchung in einem Zeitraum von 2 Tagen bis 3 Wochen nach konventioneller Diagnostik durchgeführt. Bei jüngeren Patientinnen wurde die MR – Mammographie in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus (10. – 14. Tag) erbracht .

### 3.2 Patientenvorbereitung

Vor der Untersuchung fand regelhaft eine Anamneseerhebung statt, hierbei wurden neben den aktuellen Beschwerden insbesondere auch vorangegangene Operationen und Erkrankungen eruiert. Des Weiteren wurden eine eventuelle familiäre Belastung, medikamentöse Hormonsubstitutionen sowie frühere Untersuchungen in der Kernspintomographie erfragt.

Vorhandene Kontraindikationen wie zum Beispiel Herzschrittmacherimplantation, steuerbare ventrikuloperitoneale Shunt – Systeme, Morphin – oder Insulinpumpen – Implantationen und bekannte schwere allergische Reaktionen auf MR – Kontrastmittel bei früheren Untersuchungen wurden bereits im Vorfeld der Untersuchungsplanung abgeklärt.

Die Patientinnen wurden über die dringende Notwendigkeit des bewegungslosen Liegens in Bauchlage während der gesamten Untersuchungszeit aufgeklärt.

Eine Venenverweilkanüle ( bei >90% der Fälle 18G ) wurde cubital platziert.

Unter Verwendung der Mammadoppelspule ( Siemens / Erlangen ) wurden die Patientinnen in Bauchlage so positioniert, dass die Mammae frei in der Messeinheit hingen. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten während der Untersuchung wurden die Brüste leicht mit der eingebauten lateralen Kompressionseinrichtung stabilisiert , aber nicht komprimiert.

### 3.3 Untersuchungstechnik

Alle MR – Mammographien wurden an einem Magnetom Harmony (Siemens / Erlangen) 1,0 Tesla mit dedizierter Mammadoppelspule (CP Brust Array Siemens / Erlangen) durchgeführt .

Das Untersuchungsprotokoll umfasste eine T2 – gewichtete fettsaturierte Inversionrecovery – Sequenz (TIRM) mit einem Flipwinkel von 160°, einer Repetitionszeit TR von 9100.0 ms, einer Echozeit TE von 60.0 ms und einer Akquisitionszeit TA von 3:38 Minuten bei einer 4 mm – Schichtdicke, einer 192 x 256 er Matrix und einem Field – Of – View von 320 mm axial. Des Weiteren eine native T1 – gewichtete 3D – Gradientenechosequenz ( FLASH – 3D ) mit einem Flipwinkel von 25°, einer Repetitionszeit TR von 14.0 ms, einer Echozeit TE von 6.3 ms und einer

Akquisitionszeit TA von 1:08 Min bei einer Schichtdicke von 4 mm, 32 Schichten, einem Field – Of – View von 320 mm und einer Akquisitionsmatrix von 192 x 256.

Das verwendete dynamische Sequenzprotokoll umfasste 6 Serien der 3D – Gradientenechosequenz (FLASH – 3D), welche ebenfalls in axialer (transversaler) Schichtung nach Bolusinjektion von 0,1 mmol/ kg Körpergewicht Gadolinium – DTPA ( Magnevist®, Bayer Healthcare, Berlin) nach der T1 nativ Sequenz akquiriert wurde. Aus den verwendeten Parametern ergibt sich eine Pixelgröße von 1,67 x 1,25 mm. Standardisiert wurden anschliessend Subtraktionen der Frühst – (1:08 Min post – KM), Früh – (2:16 Min post – KM) und Spätphase (5:40 Min post – KM) erstellt .

Tabellarische Zusammenfassung des Messprotokolls

( \* Orientierung jeweils axial; T1 1.-6. nach KM-Applikation)

Wichtung *	Sequenz	TR ( ms)	TE ( ms)	Flipwinkel ( ° )	Schichtdicke	TA ( Min )	FOV ( mm )	Schichten	Matrix ( Pixel )
T2	TIRM	9100.0	60.0	160	4 mm	3 :38	320	28	256x256
T1	Flash 3D	14.0	6.3	25	4 mm	1:08	320	32	192x256
T1 1.	Flash 3D	14.0	6.3	25	4 mm	1:08	320	32	192x256
T1 2.	Flash 3D	14.0	6.3	25	4 mm	1:08	320	32	192x256
T1 3.	Flash 3D	14.0	6.3	25	4 mm	1:08	320	32	192x256
T1 4.	Flash 3D	14.0	6.3	25	4 mm	1:08	320	32	192x256
T1 5.	Flash 3D	14.0	6.3	25	4 mm	1:08	320	32	192x256
T1 6.	Flash 3D	14.0	6.3	25	4 mm	1:08	320	32	192x256

### 3.4 Bildauswertung und Befunderstellung

#### 3.4.1 Klinische Auswertung und Malignitätskriterien

Die Auswertung und Befundung der MR – Aufnahmen erfolgte routinemässig direkt im Anschluss an die erfolgte Untersuchung durch zwei erfahrene Untersucher in Form einer Doppelbefundung.

Zur ersten visuellen Einschätzung und zum schnelleren Auffinden potentiell verdächtiger Herde wurden zunächst die vom Computer errechneten Subtraktionsaufnahmen der genannten Phasen nach Kontrastmittelbolusapplikation analysiert. Entsprechend detektierte suspekthe Herdbefunde wurden an Hand der Originalaufnahmen inklusive der Nativesequenzen bezüglich ihrer Morphologie (Form, Begrenzung) und ihres Anreicherungsmusters (fehlend, homogen, inhomogen, ringförmig) bewertet. Die Auswertung der Originalsequenzen reduziert hier Auswertefehler durch Bewegungsartefakte und somit Verfälschungen der Bildgebung in der Subtraktion.

Für die Berechnung der Signalintensitäts – Zeit – Kurven mittels geeigneter Software (Siemens, Erlangen) wurden auf den subtrahierten Aufnahmen der ersten Kontrastserie (Frühst – Subtraktion) **ROIs** (regions of interest) in den am deutlichsten anreichenden Arealen der nachweisbaren Läsionen gewählt. Nachfolgend wurden auch die Kurvenverläufe entsprechend des **Göttinger Scores** ausgewertet. Veränderungen mit glatter Begrenzung, fehlendem oder homogenem Kontrastmittelenhancement sowie kontinuierlichem oder protrahiertem Signalanstieg über die Zeit, wurden als benigne eingestuft. Malignomsuspekt waren insbesondere Herdbefunde mit dendritischer bzw. sternförmiger Konfiguration, „rim – Enhancement“ und Wash – out – Phänomen. Suspekthe Veränderungen wurden nach mammographischer und/oder sonographischer Korrelation der Stanzbiopsie und ggf. der Operation zugeführt.

#### 3.4.2 Spezielle Auswertung und Kontrastmittelindex ( KI )

Die retrospektive Analyse der MR – Mammographien hinsichtlich der parenchymalen sowohl flächigen als auch kleinfleckigen nicht suspekthen Kontrastmittelanreicherungen erfolgte zunächst, vergleichbar der Auswertung der Dichtekriterien in der Röntgen - Mammographie, rein visuell. Hier wurden die Subtraktionen der Frühst -, Früh – und Spätphase nach Kontrastmittelbolusapplikation betrachtet und nach Kontrastmittel - aufnahmeintensität unabhängig von ihrer Signalverteilungsform (fleckig, flächig) in 4 Kategorien eingeteilt. Die Variationsbreite lag, vergleichbar mit der Röntgen –

Mammographie, zwischen der „ schwarzen Brust “(in der Mammographie transparent) ohne Kontrastmittelanreicherung und der „ weissen Brust “(in der Mammographie dichtes Gewebe) mit ausgeprägten parenchymalen Signalalterationen. Die Kategorisierung erfolgte retrospektiv durch 3 Untersucher zunächst unabhängig voneinander. Bei diskrepanten Einschätzungen der Kontrastmittelintensität wurde eine Einstufung im Konsens aller drei Radiologen vorgenommen.

Anschliessend wurde in einem 2. Schritt die quantitative Analyse des KI durchgeführt. In den drei Phasen wurden die Regionen der hauptsächlichen parenchymalen Kontrastmittelanreicherungen mit einer der Grösse der Region angemessenen **ROI** ausgemessen und eine Signalintensitäts – Zeit – Kurve erstellt (Beispiele zeigen die Bilder 15 – 20b).

Die Signalsteigerung der Frühst -, Früh – und Spätphase wurden prozentual berechnet:

- $(\text{Signal}_{\text{Frühst}} - \text{Signal}_{\text{Nativ}}) : \text{Signal}_{\text{Nativ}} \times 100 (\%) = \text{prozentuale KM – Anreicherung in der 1. KM – Phase}$
- $(\text{Signal}_{\text{Früh}} - \text{Signal}_{\text{Nativ}}) : \text{Signal}_{\text{Nativ}} \times 100 (\%) = \text{prozentuale KM – Anreicherung in der 2. KM – Phase}$
- $(\text{Signal}_{\text{Spät}} - \text{Signal}_{\text{Nativ}}) : \text{Signal}_{\text{Nativ}} \times 100 (\%) = \text{prozentuale KM – Anreicherung in der Spätphase}$

Brüste von Patientinnen mit ausgedehnten Mammakarzinomen, mit Mastitiden oder nach Augmentation wurden von diesen Messungen ausgeschlossen, da hier eine deutliche Verfälschung der Resultate zu erwarten war. So wurden bei 132 Patientinnen 228 Brüste ausgewertet.

Die Kontrastmittelindex - Kategorien 1 bis 4 wurden anhand der prozentualen Anreicherungswerte aufgrund von Erfahrungswerten empirisch definiert :

KI 1	< 10 %
KI 2	10 -15 %
KI 3	15 - 20 %
KI 4	> 20 %

Die quantitative Analyse erfolgte mit Hilfe des Kontrastmittelindex für alle untersuchten Brüste in den drei ausgewerteten Perfusionsphasen der Frühst-, Früh- und Spätphase. Zusätzlich wurde die Kontrastmittelindex-Verteilung in den Altersstufen ermittelt.

Die Datenerfassung und die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von Microsoft Excel – Dateien und - Diagrammen vorgenommen. Zur Signifikanzprüfung fand der Student t-Test für unverbundene Stichproben Anwendung.

### 3.4.3 Untersucherabhängige Auswertung der qualitativen und quantitativen Analysen

In den vorangegangenen Auswertungen wurden die Konsensentscheidungen der 3 Untersucher zugrunde gelegt.

Im nächsten Schritt erfolgte eine Analyse der Ergebnisse der qualitativen (subjektiven) Einschätzungen der 3 Radiologen bezüglich des Kontrastmittelindex im Einzelnen und unter Berücksichtigung ihrer Erfahrungen auf dem Gebiet der Mamma – MRT. Bei den Untersuchern I und III handelte es sich um erfahrene Fachärzte für Radiologie (Chefarzt und Oberärztin der Klinik für Radiologie), bei Untersucher II um eine Assistenzärztin im 4. Weiterbildungsjahr. Berücksichtigt wurden vergleichend die Ergebnisse der drei ausgewerteten Kontrastmittelphasen, mit anschließender Signifikanzprüfung mittels Student t-Test für unverbundene Stichproben.

In gleicher Weise wurden auch die quantitativen Analysen der 3 Untersucher, welche mittels ROI gemessen wurden, analysiert und einer Signifikanzprüfung unterzogen. Die Datenerfassung und statistische Auswertung wurde mit Hilfe von Microsoft Excel – Dateien und – Diagrammen vorgenommen.

## 3.5 Theoretisches Modell zur klinischen Relevanz des Kontrastmittelindex

In Anbetracht der Auswertung der MR - Mammographien hinsichtlich ihrer Anreicherungsmuster und insbesondere der Kontrastmittelintensitäten stellt sich die Frage der klinischen Relevanz. In Anlehnung an die Vorgaben von Sittek 2005 bezüglich der Erkennbarkeit von Herdbefunden in der Mammographie in Abhängigkeit von der Brustdichte wurden mit Hilfe des Programms „ADOBE Photoshop“ MR - Mammographien unterschiedlicher Kontrastmittelintensitätsindices manipuliert. Es wurden aus Kernspintomographien der Brust mit histologisch nachgewiesenen Mammakarzinomen die hochpathologisch kontrastmittelanreichernden Herdbefunde extrahiert und in Mamma – MRT der differenten KI 1 bis 4 (quantitativ ausgewertet)



kopiert. Berücksichtigt wurden hierbei sowohl die gleichen Phasen der Kontrastmitteldynamik als auch die gleichen sogenannten Fenstereinstellungen. Das manipulierte Bildmaterial wurde 3 in der Kernspintomographie der Brust erfahrenen Befundern vorgelegt und bezüglich der Erkennbarkeit der Herdbefunde getestet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenverteilung und Indikation

Von den insgesamt ausgewerteten 138 Patientinnen waren 14 Frauen jünger als 40 Jahre, 30 lagen zwischen 40 und 49 Jahren, 22 zwischen 50 und 59 Jahren, 40 zwischen 60 und 69 Jahren und 32 waren als 70 Jahre oder älter. Die prozentuale Altersverteilung ergibt sich aus Diagramm 1. Das mittlere Patientenalter lag bei 58,6 Jahren.

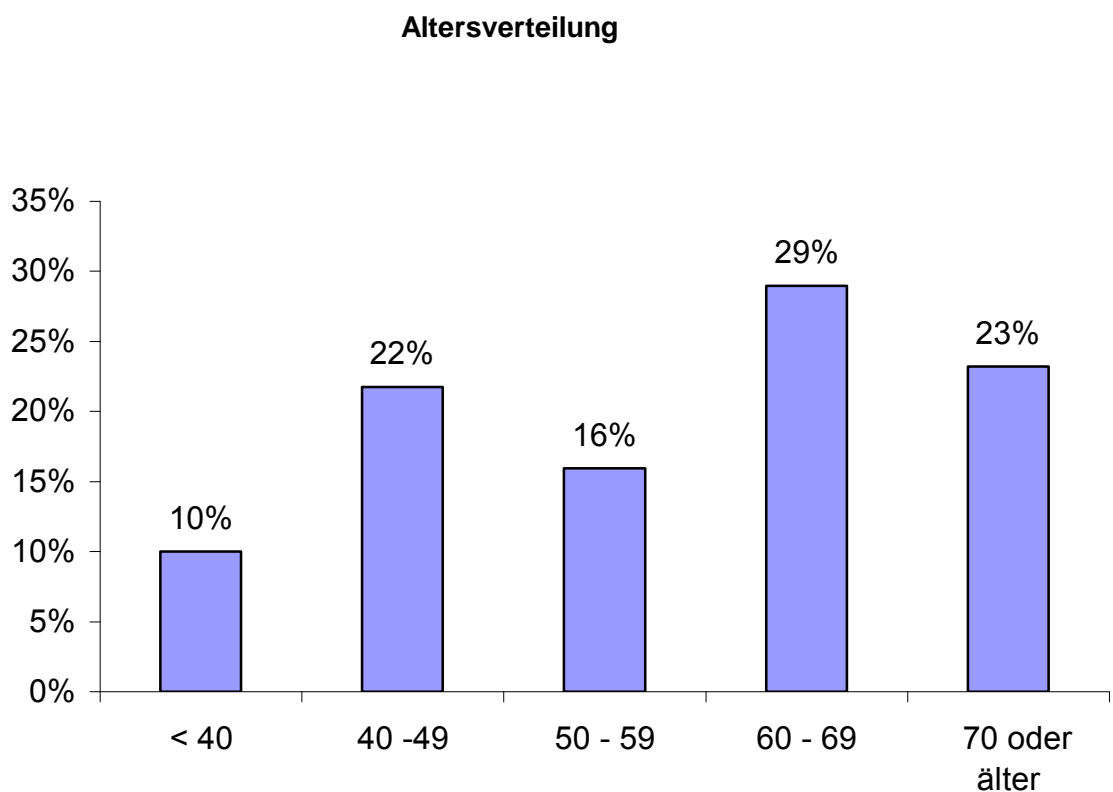


Diagramm 1 : Prozentuale Altersverteilung

Die wichtigste Indikation zur Durchführung der MR – Mammographie war im untersuchten Patientengut das präoperative Staging bei mammographisch und/oder sonographisch detektierten BIRADS 5 – Befunden. 48 der Kernspintomographien wurden aufgrund dieser Konstellation durchgeführt. Weitere 39 Untersuchungen wurden zur weiterführenden Klärung von BIRADS 4 – Befunden erbracht. Bei 14 Patientinnen war in der konventionellen Diagnostik eine Differenzierung zwischen Narbe und Rezidivkarzinom bei einem Zustand nach brusterhaltender Therapie (**BET**) nicht

möglich, bei 12 Frauen ergab sich mammographisch und/oder sonographisch der dringende Verdacht auf ein Rezidivkarzinom (BIRADS 5). 13 Patientinnen wurden aufgrund einer hohen mammographischen Dichte und bei bildgebend nicht zu verifizierendem Tastbefund oder bei einer bestehenden familiären Belastung kernspintomographisch untersucht. Ein CUP – Syndrom fand sich lediglich in einem Fall, ein Morbus Paget der Mamille mit negativer Mammographie war bei 2 Patientinnen die Indikation zur MR – Mammographie präoperativ. Die prozentuale Verteilung der Indikationen geht aus Diagramm 2 hervor.

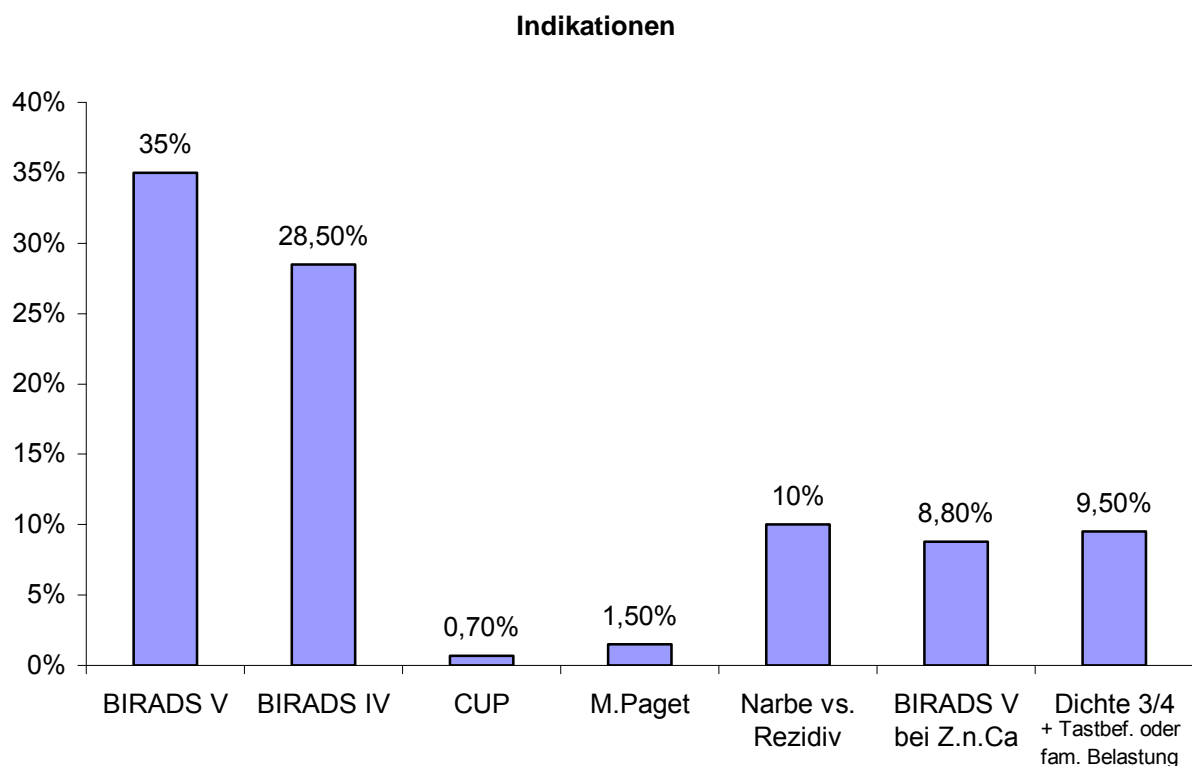


Diagramm 2 : Prozentuale Verteilung der Hauptindikationen

#### 4.2 Klinische Auswertung

In der klinische Auswertung fanden sich bei den 138 Patientinnen insgesamt 59 histologisch bestätigte Karzinome. Das kleinste nachgewiesene intraduktal invasive Karzinom hatte in diesem Patientenkollektiv ein Maximalausmass von 3 mm. Kernspintomographisch wurden 13 multifokale/multizentrische und 6 bilaterale Karzinome bereits präoperativ mit entsprechender Beeinflussung des operativen

Vorgehens (beidseitige OP, ausgedehntere Resektion, ein – oder auch beidseitige Amputation oder zunächst Downstaging mittels präoperativer Chemotherapie) detektiert.

Bei Patientinnen mit einem Karzinom der Mamma in der Vorgeschichte fanden sich 8 Rezidive nach brusterhaltender Therapie und 2 Rezidiv – bzw. Zweitkarzinome der kontralateralen Brust nach Ablatio .

Wie Diagramm 3 zeigt, wurden bei 43% der untersuchten Patientinnen dieser Studie Karzinome der Mamma nachgewiesen. Bei 4%, und damit bei 10% der gefundenen Tumoren, lag bereits ein bilateraler Befall vor . Bei 9% (22% der Karzinome) aller Frauen im Untersuchungskollektiv bestand ein multizentrisches/multifokales Tumorgeschehen. Bei insgesamt 32 untersuchten Patientinnen mit einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte konnten bei 31% Rezidivtumore detektiert werden. Alle Ergebnisse wurden histologisch korreliert.

### Detektierte Mammakarzinome

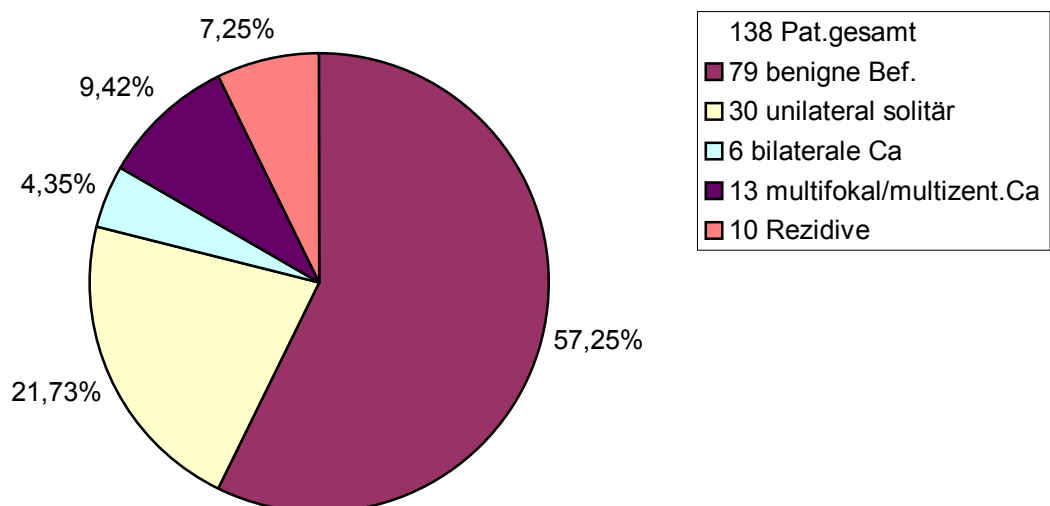


Diagramm 3 : Im Patientenkollektiv detektierte Mammakarzinome

44 der detektierten und histologisch bestätigten Mammakarzinome fanden sich im Alter von 60 Jahren oder älter. Lediglich 2 Karzinome wurden bei Frauen im Alter unter 40 Jahren diagnostiziert. 6 fanden sich bei Patientinnen zwischen 40 und 49 und

weitere 6 zwischen 50 und 59 Jahren. Das mittlere Patientenalter mit Karzinomerkrankung lag bei 66 Jahren. Die prozentuale Altersverteilung geht aus Diagramm 4 hervor. Hier zeigt sich, dass 75% der Patientinnen älter als 59 Jahre waren und 41% der Frauen bereits das 70. Lebensjahr überschritten hatten.

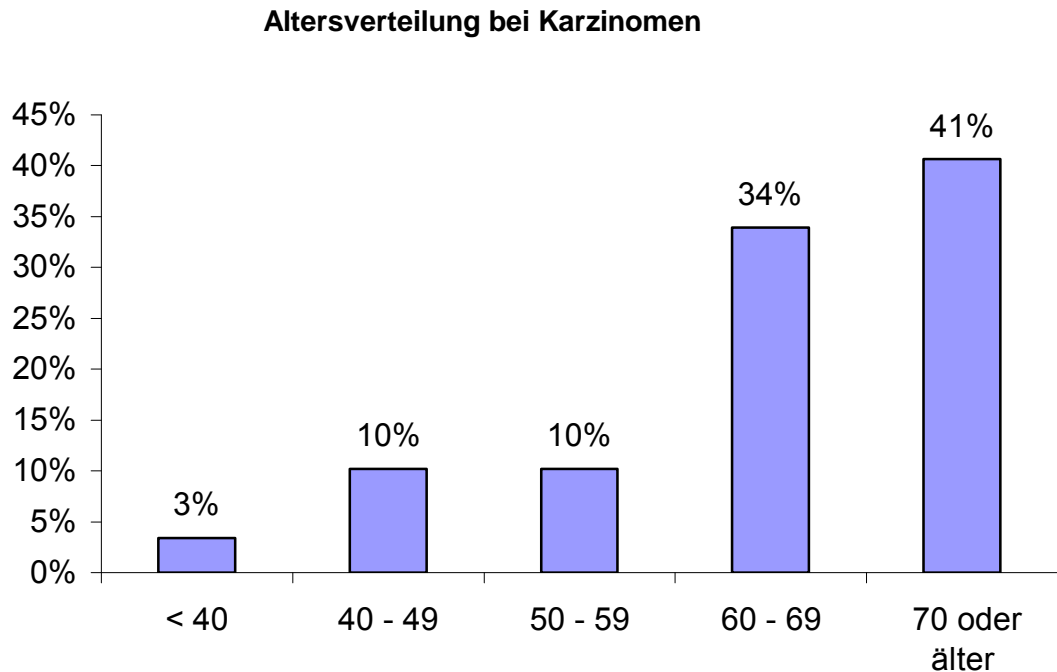


Diagramm 4 : Altersverteilung der detektierten Karzinome

### 4.3 Spezielle Auswertung

#### 4.3.1 Qualitative Analyse

Zunächst erfolgte die Auswertung der MR – Mammographien analog zur Dichteauswertung von Röntgen – Mammographien rein visuell (qualitativ) in den drei bereits beschriebenen Kontrastmittelphasen durch 3 zunächst unabhängig von einander bewertenden Radiologen. Bei diskrepanten Einstufungen, welche insbesondere bei den Einschätzungen der Kontrastmittelindices 3 und 4 auftraten, wurde eine Kategorisierung im Konsens vorgenommen.

In der sogenannten Frühstphase fand sich bei insgesamt 197 von 228 untersuchten Mammæ eine „schwarze Brust“ in der Subtraktion und somit ein visualisierter

Kontrastmittelindex (**KI**) von 1. Ein **KI** von 2 wurde bei 24 Brüsten und ein **KI** von 3 bei 7 Brüsten in der ersten Kontrastmittelphase gesehen.

14 der in der Kategorie 2 und 4 der in der Kategorie 3 eingeordneten Mammae fanden sich bei Patientinnen in der Altersgruppe zwischen 40 und 49 Jahren. In dieser Altersgruppe waren 58% der **KI** 2 und 57% der **KI** 3, und somit der bereits sehr früh vermehrt Kontrastmittel aufnehmenden Mammaparenchyme zu finden.

Tabelle 1 und Diagramm 5 zeigen die Altersverteilung der untersuchten Patientinnen und Brüste sowie deren Einordnung in die Kontrastmittelindex – Kategorien 1 bis 4 .

	Pat	Brüste				
Alter	gesamt	gesamt	KI 1	KI 2	KI 3	KI 4
< 30	1	2		2		
30 - 39	14	26	20	4		2
40 - 49	27	51	33	14		4
50 - 59	21	35	32	2		1
60 - 69	40	70	68	2		
70 - 79	23	37	37			
≥ 80	6	7	7			
gesamt	132	228	197	24	7	0

Tabelle 1 : Altersverteilung der Kontrastmittelindizes in der Frühstphase

### Verteilung KI in den Altersgruppen visuell ( Frühstphase )

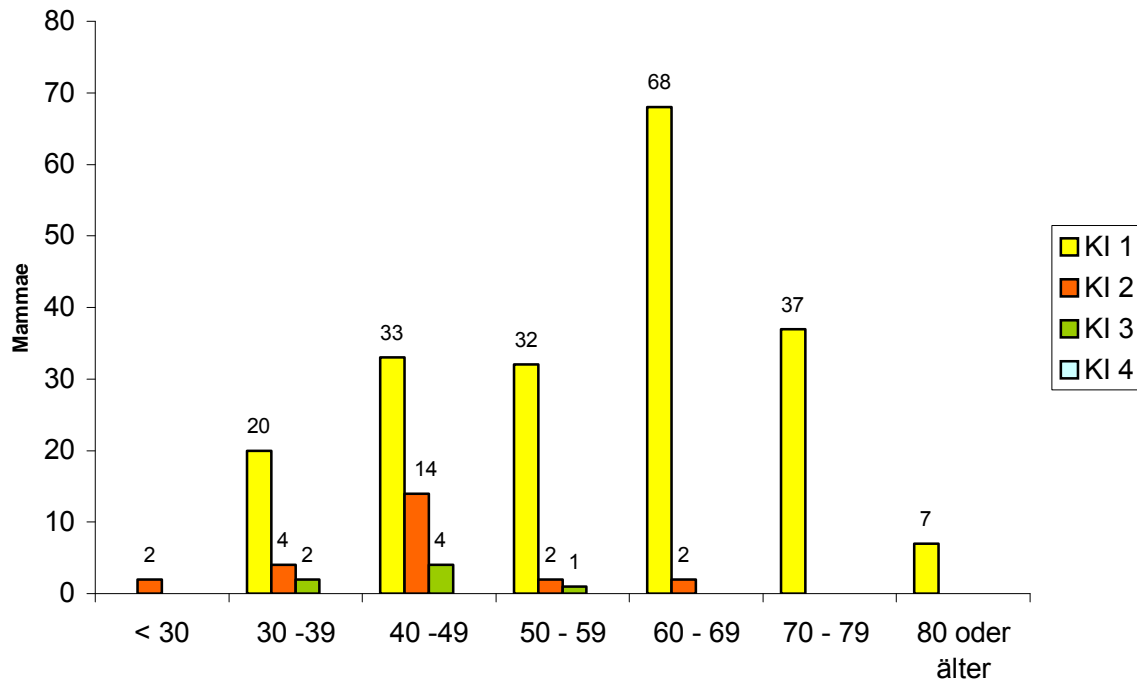


Diagramm 5 : Altersverteilung KI visuell für die Frühstphase der Perfusion, absolute Patientinnenwerte

Die prozentuale Verteilung bezogen auf die jeweils in den Alterskategorien erkennbaren frühesten Kontrastmittelaufnahmen zeigt, dass über 96% der untersuchten Patientinnen zwischen 51 und 86 Jahren in dieser Phase nur ein sehr geringes Kontrastmittel – Enhancement aufwiesen. Bei 27% der Patientinnen zwischen 40 und 49 Jahren und bei 15% der Patientinnen zwischen 30 und 39 Jahren fand sich hier bereits ein **KI** von 2, bei jeweils 8% dieser Altersgruppen ein **KI** von 3. Die detaillierte Aufstellung zeigt Tabelle 2 .

Alter	KI 1 ( % )	KI 2 ( % )	KI 3 ( % )	KI 4 ( % )
< 30		100		
30 - 39	76,9	15,4	7,7	
40 - 49	64,7	27,5	7,8	
50 - 59	91,4	5,7	2,9	
60 - 69	97,1	2,9		
70 - 79	100			
≥ 80	100			

Tabelle 2 : Prozentuale Verteilung der Kontrastmittelindizes ( qualitativ ) in den Altersgruppen für die Frühphase der Perfusion

In der zweiten Kontrastmittelphase (Frühphase) wurden weiterhin 168 von 228 Brüsten in die Kategorie **KI 1** eingeordnet. 20 von 37 Mammae in der Kategorie **KI 2** fanden sich weiterhin im Alter von 30 bis 49. Deutliche flächige und/oder kleinfleckige Kontrastmittelanreicherungen im Sinne eines Kontrastmittelindex von 3 fanden sich in dieser Phase bei 18 Patientinnen und eine „weisse Brust“ im Sinne eines visualisierten **KI 4** fanden sich bei 5 Brüsten .

In der Gruppe der 70 bis 79 jährigen Patientinnen zeigten alle 37 Brüste (bei 23 Frauen) weiterhin nur sehr geringe Anreicherungen. Die Altersverteilung ist aus Tabelle 3 und Diagramm 6 ersichtlich.

	Pat	Mammae				
Alter	gesamt	gesamt	KI 1	KI 2	KI 3	KI 4
< 30	1	2			2	
30 - 39	14	26	11	9	6	
40 - 49	27	51	28	11	8	4
50 - 59	21	35	27	5	2	1
60 - 69	40	70	59	9	2	
70 - 79	23	37	37			
≥ 80	6	7	6	1		

Tabelle 3 : Verteilung der Kontrastmittelindizes ( qualitativ ) in den Altersgruppen ( Frühphase )



### Verteilung KI in den Altersgruppen visuell ( Frühphase )

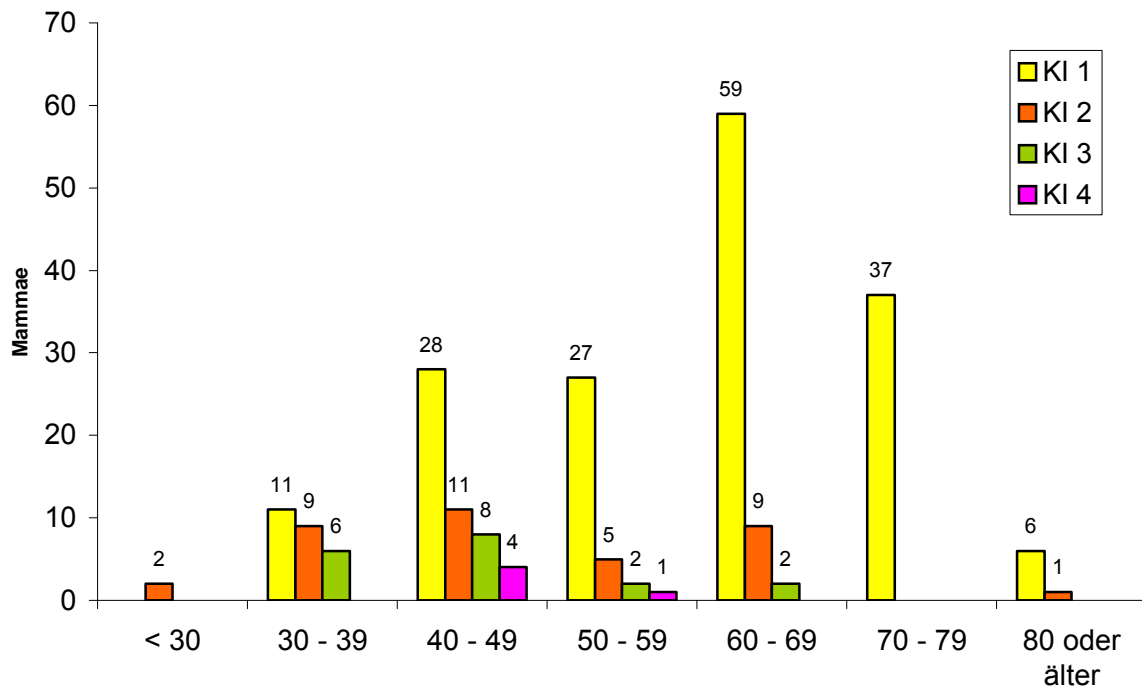


Diagramm 6 : Altersverteilung KI visuell in der Frühphase der Perfusion, absolute Patientinnenzahlen

In dieser zweiten Phase der Kontrastmitteldynamik zeigten sich bei mehr als 57% der in der Altersgruppe der 30 bis 39 jährigen Patientinnen untersuchten Brüste Anreicherungen im Sinne eines Kontrastmittelindex von 2 und 3. Über 23% der Brüste der 30 bis 49 jährigen Frauen zeigte bereits in dieser frühen Phase ein deutliches Kontrastmittel – Enhancement im Sinne eines **KI 3** oder sogar **4** . In der Gruppe der älteren Patientinnen von 60 bis 69 Jahren persistierte visuell ein **KI** von 1 bei 84,3%, in der Gruppe von 70 bis 79 Jahren sogar bei 100%. Die prozentuale Verteilung in den Altersgruppen ist aus Tabelle 4 ersichtlich.

Alter	KI 1	KI 2	KI 3	KI 4
< 30		100		
30 - 39	42,3	34,6	23,1	
40 - 49	54,9	21,6	15,7	7,9
50 - 59	77,1	14,3	5,7	2,9
60 - 69	84,3	12,9	2,9	
70 - 79	100			
≥ 80	85,7	14,3		

Tabelle 4 : Prozentuale Verteilung der Kontrastmittelindizes ( qualitativ ) in den Altersgruppen ( Frühphase )

In der letzten Phase der Kontrastmitteldynamik (Spätphase) wurden 174 von 228 Brüsten in die Kategorien **KI 1** und **2** eingeordnet. Der überwiegende Anteil fand sich hier bei Patientinnen mit einem Alter über 59. Die „weisse Brust“ wurde bei insgesamt 23 Mammae detektiert, davon fanden sich 12 (von 51) in der Gruppe der 40 bis 49 jährigen. Bei jüngeren Frauen bis 39 Jahren war in dieser Phase mit 17 von 28 Brüsten ein hoher Anteil an stärkeren flächigen und/oder feinfleckigen Anreicherungen im Sinne eines visuellen **KI 3** oder **4** zu finden. Bei den über 59-jährigen wurden lediglich 9 Mammae in die Kategorien **KI 3** und **4** eingeordnet. Die Altersverteilung geht aus Tabelle 5 und Diagramm 7 hervor.

Alter	Pat	Brüste				
	gesamt	gesamt	KI 1	KI 2	KI 3	KI 4
< 30	1	2			2	
30 - 39	14	26	2	9	9	6
40 - 49	27	51	12	17	10	12
50 - 59	21	35	19	10	3	3
60 - 69	40	70	32	32	4	2
70 - 79	23	37	18	17	2	
≥ 80	6	7	5	1	1	

Tabelle 5 : Verteilung der Kontrastmittelindizes ( visuell ) in den Altersgruppen ( Spätphase )

### Verteilung KI in den Altersgruppen visuell ( Spätphase )

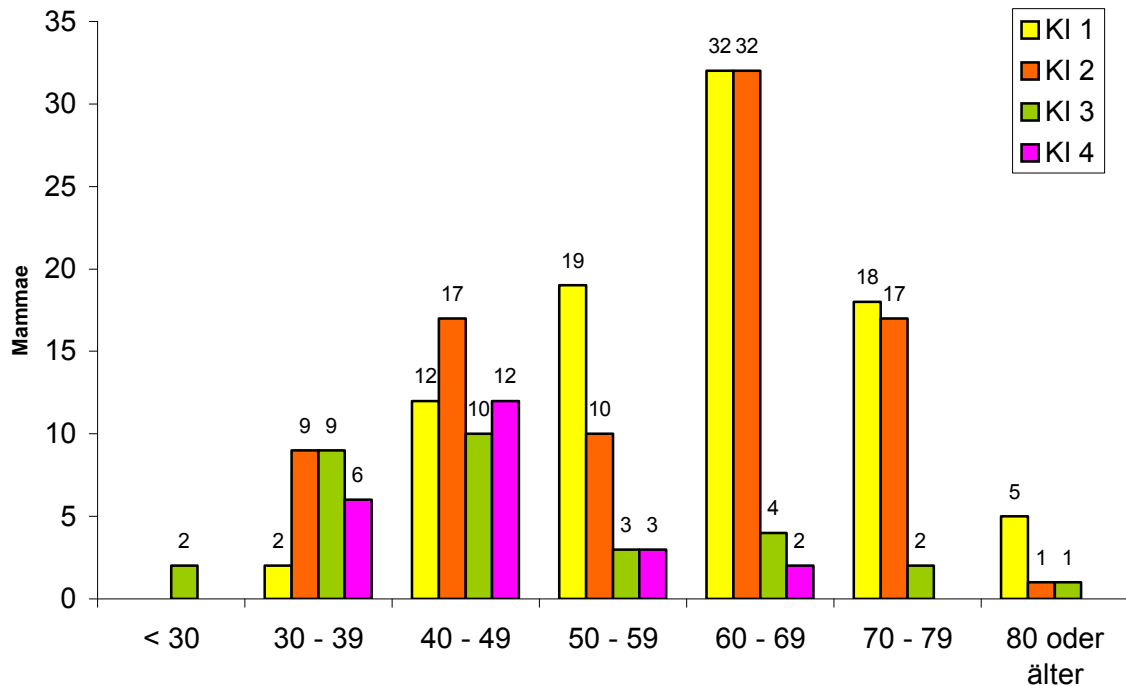


Diagramm 7 : Altersverteilung KI visuell in der Spätphase, absolute Patientinnenwerte

Bei über 90% der Patientinnen zwischen 60 und 79 Jahren zeigte sich ein visueller Kontrastmittelindex von 1 oder 2. Demgegenüber wurden bei den untersuchten Frauen der Altersgruppe zwischen 30 und 39 Jahren bei mehr als 57 % und in der Altersgruppe zwischen 40 und 49 Jahren bei ca. 43% Anreicherungen im Sinne eines **KI** von 3 oder 4 gefunden. Der überwiegende Anteil der starken Kontrastmittelanreicherungen **KI** 4 fand sich mit 78% in der Gruppe der Patientinnen mit einem Alter von unter 50. Die prozentuale Verteilung in den Altersgruppen ergibt sich aus Tabelle 6, die Altersverteilung in den Kategorien **KI** 1 und 2 zeigt Diagramm 8 und **KI** 3 und 4 Diagramm 9.

Alter	KI 1	KI 2	KI 3	KI 4
< 30			100	
30 - 39	7,1	39,3	32,1	21,4
40 - 49	21,1	32,7	23,1	23,1
50 - 59	54,3	28,6	8,6	8,6
60 - 69	44,8	46,3	6	3
70 - 79	48,7	46	5,4	
≥ 80	71,4	14,3	14,3	

Tabelle 6 : Prozentuale Verteilung der Kontrastmittelindizes ( qualitativ ) in den Altersgruppen ( Spätphase )

### Altersverteilung KI 1 und 2 visuell

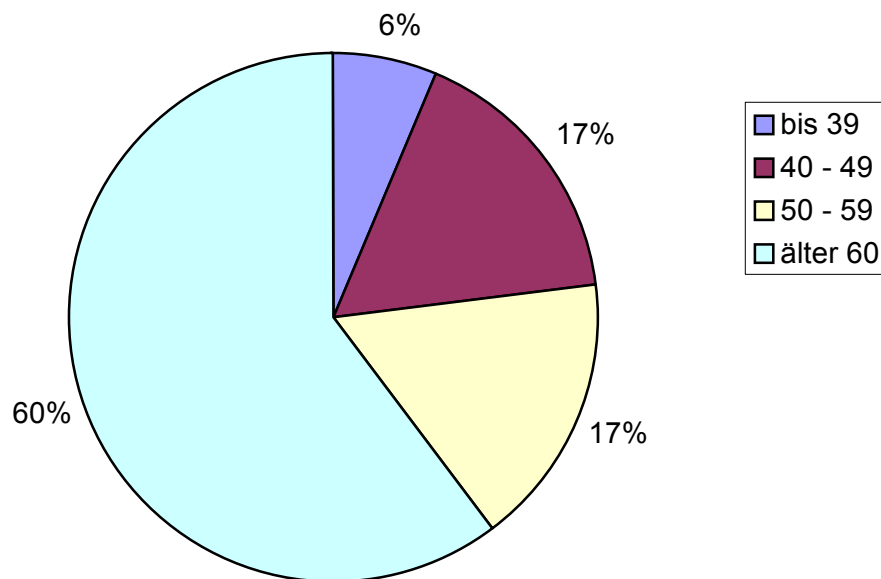


Diagramm 8: Prozentuale Altersverteilung in den Kategorien KI 1 und 2 visuell (qualitativ)

### Altersverteilung KI 3 und 4 visuell

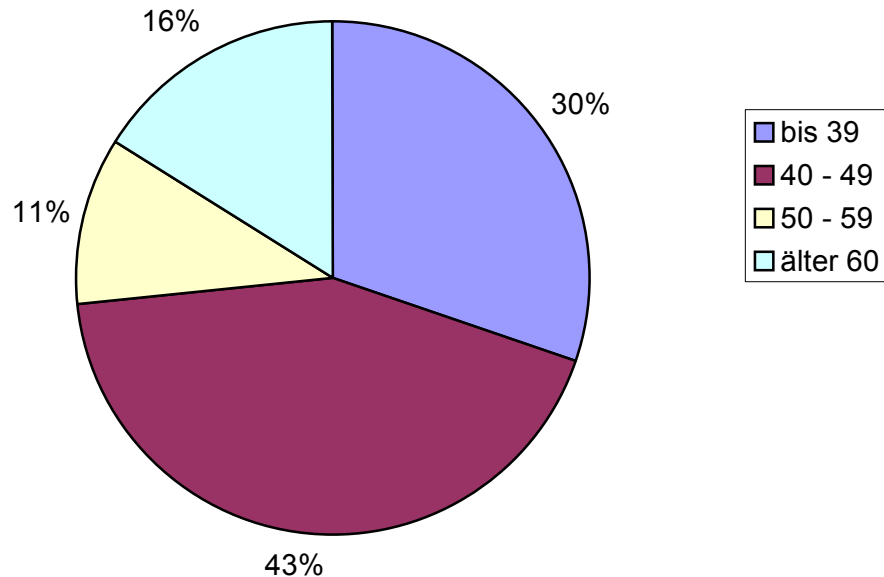


Diagramm 9 : Prozentuale Altersverteilung in den Kategorien KI 3 und 4 visuell (qualitativ)

Aufgrund der sich abzeichnenden Tendenz wurden in den vorangehenden Diagrammen die Altersgruppen der Übersichtlichkeit halber in 4 Gruppen zusammengefasst. Die Gesamtverteilung zeigt ein Überwiegen der Kategorie **KI 1** in der Frühstphase im untersuchten Patientenkollektiv mit 197 von 228 Brüsten, welches auch in der Frühphase mit 168 von 228 Brüsten persistiert. In der visuellen Auswertung zeigen sich erst in der Spätphase mit Anteilen von 31 Mammae mit einem **KI** von 3 und 23 Mammae mit einem **KI** von 4 deutlichere flächige und/oder feinfleckige Kontrastmittelanreicherungen bis hin zur „weissen Brust“. Bei der prozentualen Auswertung entsprechen die genannten Werte in der Frühstphase 86% und in Frühphase 74% der Patientinnen mit einem **KI** von 1. In der Spätphase zeigen 39% der visuell ausgewerteten Mammae einen Kontrastmittelindex von 1, 38% von 2, und 24% von 3 oder 4. Die Auswertung zeigen die Tabellen 7 und 8 sowie Diagramm 10.

Vergleich visuell

	FRÜHST	FRÜH	SPÄT
KI 1	197	168	88
KI 2	24	37	86
KI 3	7	18	31
KI 4		5	23

Tabelle 7 : Verteilung der Kontrastmittelindizes in den Phasen bei 228 untersuchten Brüsten ( visuell )

	FRÜHST	FRÜH	SPÄT
KI 1	86	74	39
KI 2	11	16	38
KI 3	3	8	14
KI 4		2	10

Tabelle 8 : Prozentuale Verteilung der KI in den Phasen ( visuell )

**Prozentuale Verteilung der KI 1 bis 4 in den Phasen ( visuell )**

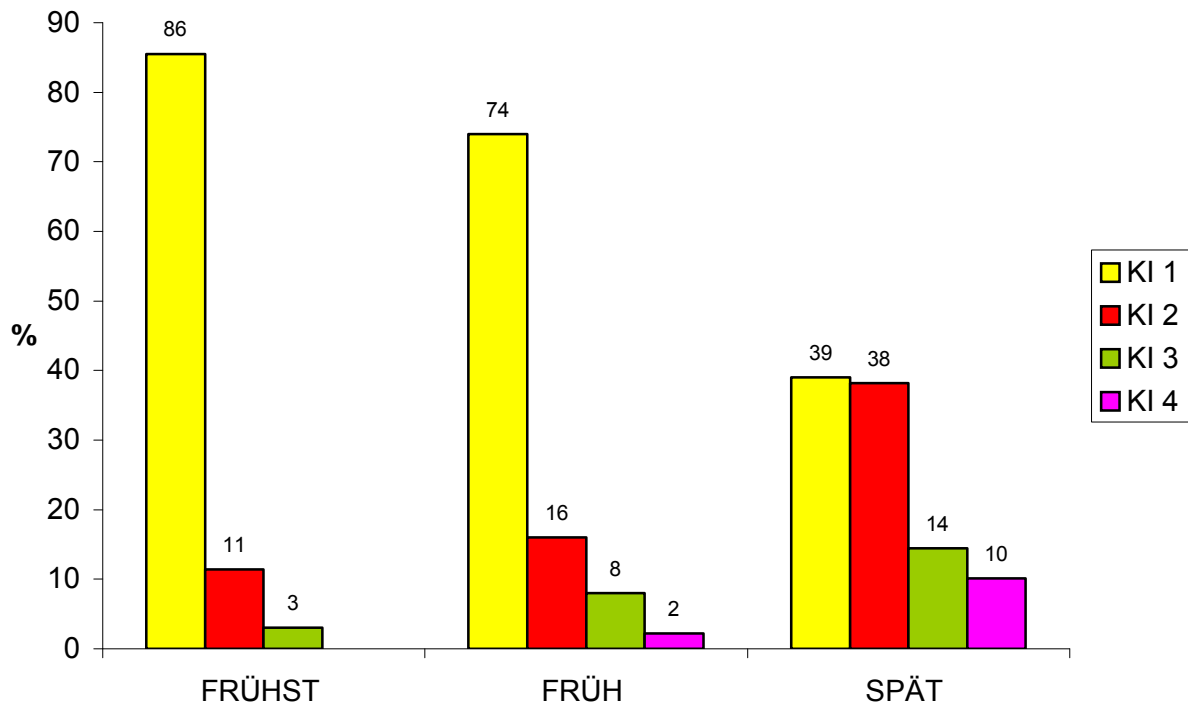


Diagramm 10 : Prozentuale Verteilung der KI in den Phasen ( visuell ) ohne Berücksichtigung des Alters

#### 4.3.2 Quantitative Analyse mittels Messung der Signal - Intensität

Zur vom Untersucher unabhängigen und reproduzierbaren Auswertung wurden die 228 Mammæ in einem zweiten Schritt in der Frühst-, Früh- und Spätphase im Bereich der maximalen flächigen und/oder feinfleckigen Kontrastmittelanreicherung mittels einer angemessen grossen **ROI** (region of interest) mit der Software – Komponente „mean curve“ (Siemens) vermessen und ausgewertet. Bei in der Subtraktion visuell „schwarzer Brust“ wurde in Abhängigkeit von der Brustgrösse die Grösse der **ROI** bestimmt. Hierbei ergaben sich **ROI** – Grössen zwischen 5 und 67 cm<sup>2</sup> mit einem Mittelwert von 30,6 cm<sup>2</sup>, einem Median von 30 und einer Standardabweichung von 12,1. Die Verteilung der **ROI** – Grössen zeigt Diagramm 11.

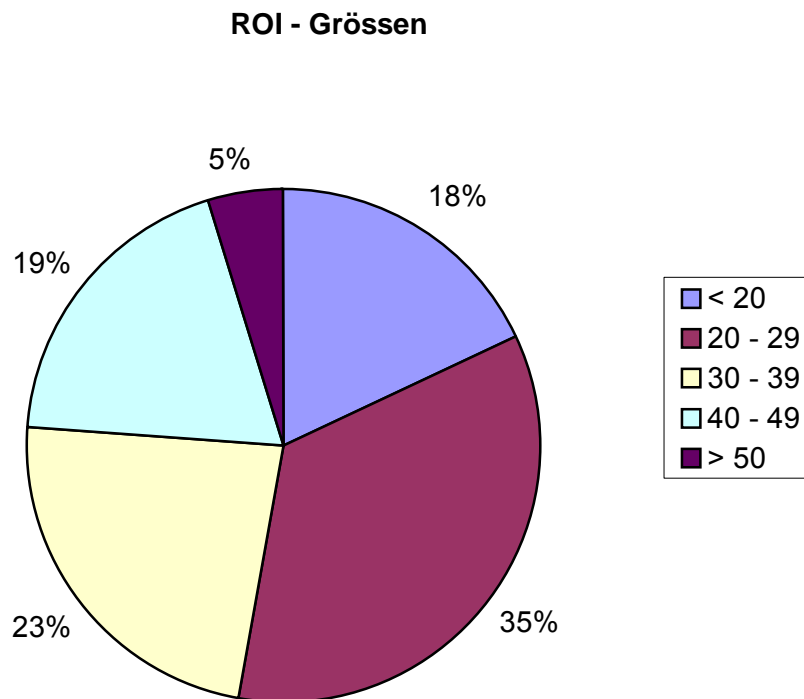


Diagramm 11 : Verteilung der ROI – Grössen in cm<sup>2</sup>

Die Auswertung der prozentualen Kontrastmittelanreicherung im untersuchten Patientenkollektiv ergab in der Frühstphase (erste Phase der Kontrastmitteldynamik)

gemessene Werte von 0,5 bis 41%. Der Mittelwert lag bei 7,4%, der Median bei 6, die Standardabweichung bei 6 und die mittlere Abweichung betrug 4,1.

Die Kriterien zur Kategorisierung in die Kontrastmittelindizes 1 bis 4 erfolgte gemäss der prozentualen Anreicherung.

KI 1	< 10 %
KI 2	10 -15 %
KI 3	15 - 20 %
KI 4	> 20 %

Tabelle 9: Definition der Kontrastmittelindizes in Abhängigkeit von der prozentualen Anreicherung

In der Frühstphase zeigten 180 der untersuchten Brüste Anreicherungen von unter 10% und wurden somit einem Kontrastmittelindex von 1 zugeordnet. Bei 28 Mammae fand sich ein prozentualer Anstieg von 10 bis 15% und somit ein **KI 2**. Bei jeweils 10 Brüsten zeigte sich eine Anreicherung von 15 bis 20% im Sinne eines **KI 3** bzw. von mehr als 20% im Sinne eines **KI 4**. Nahezu 79% der Anreicherungen entsprachen in der Frühstphase einem Kontrastmittelindex von 1.

In der zweiten Phase der Kontrastmitteldynamik (Frühphase) wurden Kontrastmittelanreicherungen von 0,8 bis 67,1% gemessen. Der Mittelwert lag bei 11,9 %, der Median bei 9,1. Die mittlere Abweichung zeigte einen Wert von 6,5 und die Standardabweichung lag bei 9,8.

Von den 228 untersuchten Brüsten zeigten 119 Anreicherungen von unter 10% und somit einen Kontrastmittelindex von 1. Intensitätszunahmen von 10 bis 15% konnten bei 60 Mammae ermittelt werden. Bereits bei 48 Brüsten lag eine deutlichere Anreicherung im Sinne eines **KI 3** oder 4 vor. Ca. 78% der ausgemessenen Mammaparenchyme zeigten weiterhin ein geringes Kontrastmittel – Enhancement.

In der letzten Phase der Kontrastmitteldynamik (Spätphase) ergaben sich gemessene Intensitätszunahmen von 3,7 bis 94,3%. Der Mittelwert lag bei 16,8%, der Median bei 12,7. Die ermittelte Standardabweichung lag bei 13,4 und die mittlere Abweichung bei 9,1.



In dieser Phase zeigten 141 der 228 Brüste weiterhin geringere Kontrastmittelanreicherungen im Sinne eines Kontrastmittelindex von 1 oder 2. 33 Mammae zeigten eine Intensitätszunahme von 15 bis 20%. Ein starkes Kontrastmittel – Enhancement im Sinne eines **KI 4** mit Zunahmen von über 20% konnte in 54 Fällen ermittelt werden. Hieraus ergibt sich ein prozentualer Anteil von über 37% der Fälle mit einem Kontrastmittelindex von 3 oder 4.

Im Vergleich der einzelnen Phasen zeigt sich in der Frühstphase ein deutliches Überwiegen der geringen Kontrastmittelanreicherungen des Mammaparenchyms in über 90% der Fälle mit einem **KI** von 1 oder 2. In der Spätphase ergeben sich bei ca. 24% der Fälle flächige und/oder feinfleckige Intensitätszunahmen von über 20% im Vergleich zum Ausgangswert vor der Kontrastmittelapplikation. Ein Kontrastmittelindex von 3 oder 4 findet sich hier bei 87 der 228 Brüste.

Die Verteilung in den einzelnen Phase geht aus der Zusammenstellung in den Tabellen 10 und 11 sowie dem Diagramm 12 hervor.

	Frühst	Früh	Spät
KI 1	180	119	71
KI 2	28	60	70
KI 3	10	24	33
KI 4	10	25	54

Tabelle 10: Verteilung der KI in den Phasen ( gemessen/quantitativ )

	Frühst	Früh	Spät
KI 1	79,0%	52,2%	31,1%
KI 2	12,3%	26,3%	30,7%
KI 3	4,4%	10,5%	14,5%
KI 4	4,4%	11%	23,7%

Tabelle 11: Prozentuale Verteilung der KI in den Phasen ( gemessen/quantitativ )

### Prozentuale Verteilung der KI in den Phasen (quantitativ)

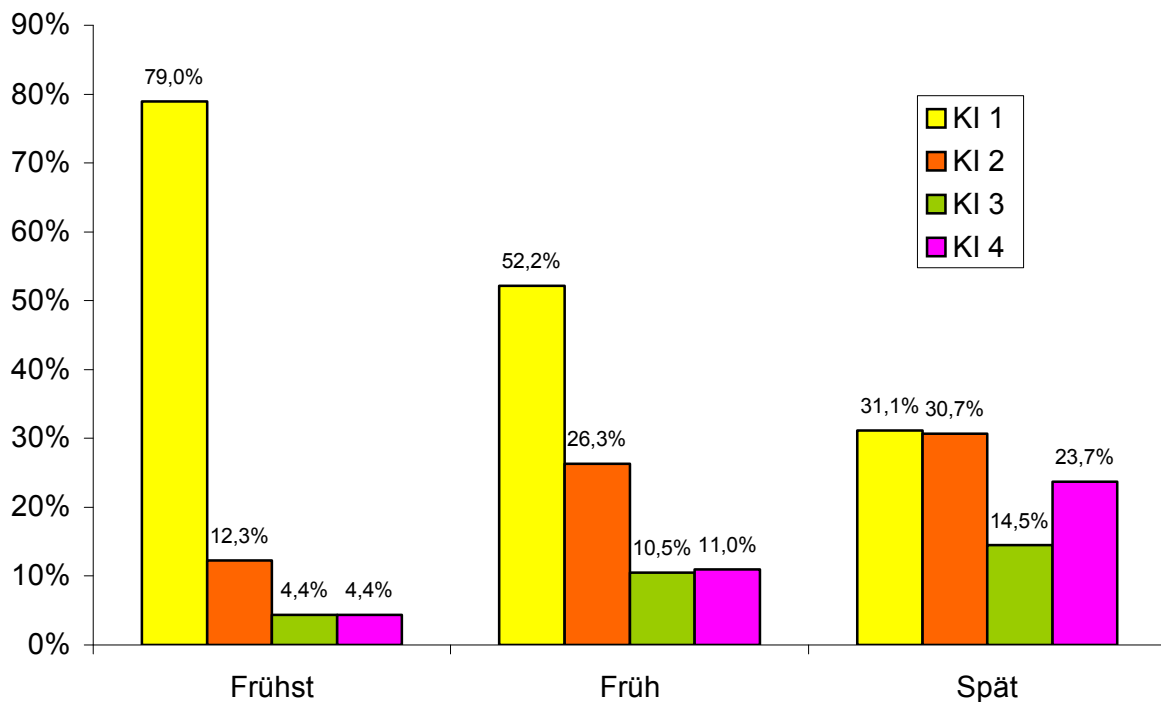


Diagramm 12: Prozentuale Verteilung der quantitativ analysierten Kontrastmittelindizes in den Perfusionsphasen

In einem zweiten Schritt wurden die prozentualen Intensitätszunahmen nach der Kontrastmittelapplikation in den einzelnen Phasen in Abhängigkeit vom Patientenalter ausgewertet.

In der Frühstphase zeigte in allen Altersgruppen ein Überwiegen der geringeren Anreicherung im Sinne eines **KI** von 1. In der Altersgruppe der über 59 jährigen Patientinnen zeigten sich in mehr als 99% der Fälle ein Kontrastmittelindex von 1 oder 2. Bei den jüngeren Frauen zwischen 30 und 39 Jahren zeigten sich bei ca. 8% und bei den Frauen zwischen 40 und 49 in ca. 10% eine Intensitätszunahme von über 20% in der ersten Phase der Kontrastmitteldynamik.

Die Zusammenstellung der Ergebnisse der Frühstphase geht aus den Tabellen 12 und 13 sowie dem Diagramm 13 hervor.

Altersgruppen	KI 1	KI 2	KI 3	KI 4
< 30	1	1		
30 - 39	15	5	4	2
40 - 49	28	13	5	5
50 - 59	28	4		3
60 - 69	67	2	1	
70 - 79	35	2		
≥ 80	6	1		

Tabelle12: Verteilung KI in den Altersgruppen in der Frühstphase ( gemessen/quantitativ )

Altersgruppen	KI 1	KI 2	KI 3	KI 4
< 30	50%	50%		
30 - 39	57,7%	19%	15,4%	7,7%
40 - 49	54,9%	25,5%	9,8%	9,8%
50 - 59	80%	11,4%		8,6%
60 - 69	95,7%	2,9%	1,4%	
70 - 79	94,6%	5,4%		
≥ 80	85,7%	14,3%		

Tabelle 13: Prozentuale Verteilung KI in den Altersgruppen in der Frühstphase ( gemessen/quantitativ )

Prozentuale Verteilung KI in den Altersgruppen ( Frühstphase )

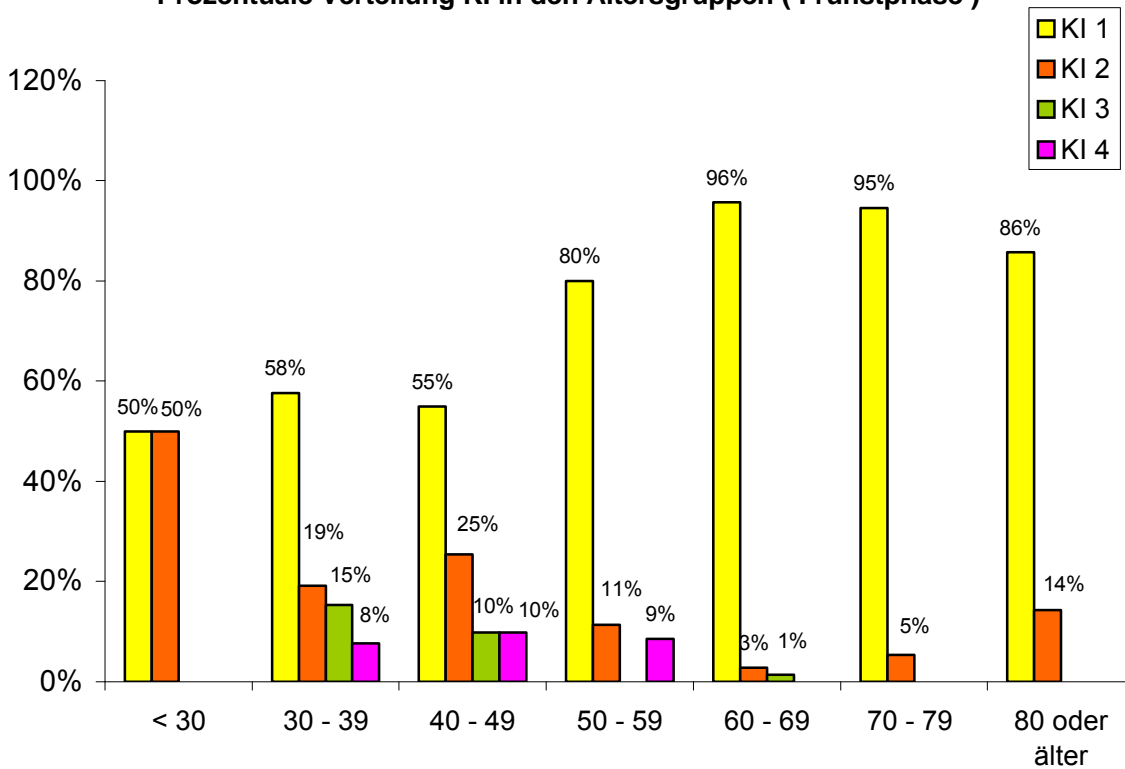


Diagramm 13: Prozentuale Verteilung der KI in den Altersgruppen in der Frühstphase ( gemessen )

In der Frühphase der Kontrastmitteldynamik zeigen sich bereits bei 23% der Patientinnen zwischen 30 und 39 Jahren und bei 27% zwischen 40 und 49 Jahren Kontrastmittelanreicherungen über 20% im Sinne eines KI 4. Mehr als 94% der Frauen über 59 zeigen weiterhin einen Kontrastmittelindex von 1 oder 2. Die Verteilung der Kontrastmittelindizes in den Altersgruppen in der zweiten Kontrastmittelphase geht aus den Tabellen 14 und 15 sowie aus dem Diagramm 14 hervor.

Altersgruppen	KI 1	KI 2	KI 3	KI 4
< 30	1			1
30 - 39	8		7	5 6
40 - 49	14		16	7 14
50 - 59	20		5	7 3
60 - 69	45		20	3 2
70 - 79	26		10	1
≥ 80	5		2	

Tabelle 14: Verteilung der KI in den Altersgruppen in der Frühphase ( gemessen/quantitativ )

Altersgruppen	KI 1	KI 2	KI 3	KI 4
< 30	50%		50%	
30 - 39	30,8%	26,9%	19,2%	18,2%
40 - 49	27,5%	31,4%	13,7%	22,2%
50 - 59	57,1%	14,3%	20%	5,7%
60 - 69	64,3%	28,6%	4,3%	7,7%
70 - 79	70,3%	27%	2,7%	2,6%
≥ 80	71,4%	28,6%		10%

Tabelle 15: Prozentuale Verteilung der KI in den Altersgruppen in der Frühphase ( gemessen/quantitativ )

#### Prozentuale Verteilung KI in den Altersgruppen ( Frühphase )

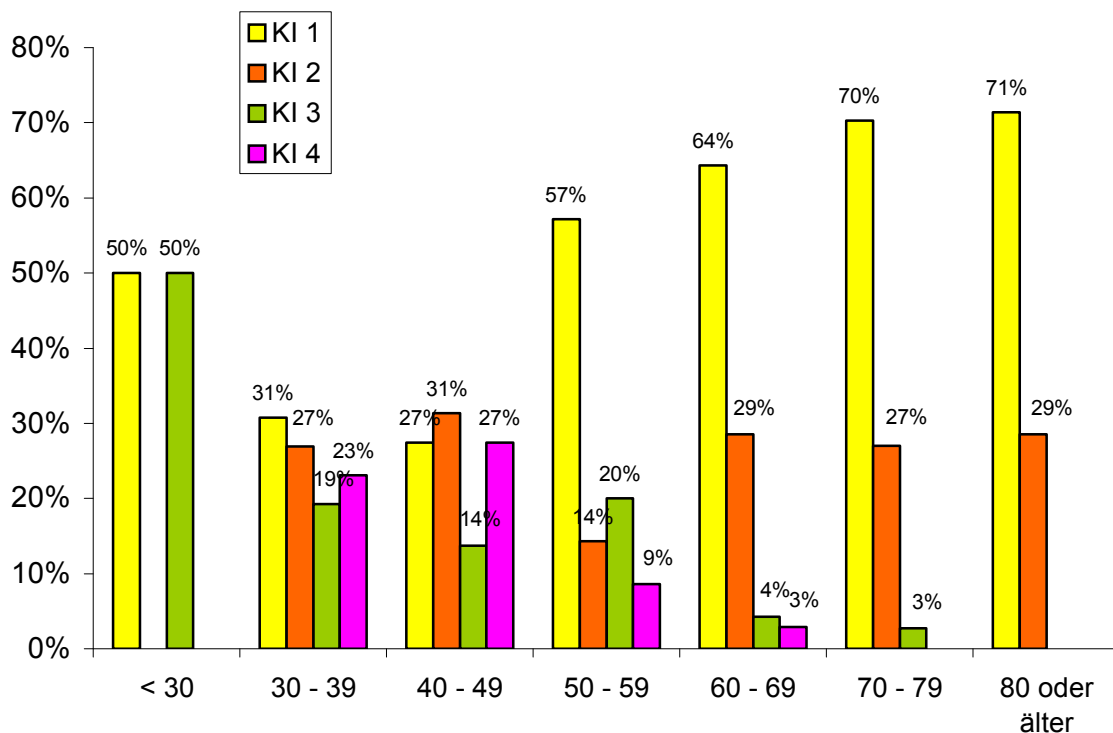


Diagramm 14: Prozentuale Verteilung der KI in den Altersgruppen in der Frühphase ( gemessen/quantitativ )

In der letzten Phase der Kontrastmitteldynamik zeigen nur noch 40% der ausgemessenen Mammaparenchyme der Frauen unter dem 50. Lebensjahr geringere

Intensitätsanstiege der Kategorien 1 und 2 , aber mehr als 57% der Patientinnen zwischen 30 und 39 Jahren und 43% der Frauen zwischen 40 und 49 Jahren weisen Messwerte über 20% Anreicherung auf. Bei den älteren Patientinnen überwiegt mit ca. 79% weiterhin eine Kontrastmittelaufnahme unter 15%. Eine detaillierte Aufstellung zeigen die Tabellen 16 und 17 sowie das Diagramm 15.

Altersgruppen	KI 1	KI 2	KI 3	KI 4	gesamt	
< 30			1		1	2
30 - 39		1	5	5	15	26
40 - 49		7	15	7	22	51
50 - 59		14	8	5	8	35
60 - 69		28	26	11	5	70
70 - 79		16	14	5	2	37
≥ 80		5	1		1	7

Tabelle 16: Verteilung der KI in den Altersgruppen in der Spätphase ( gemessen/quantitativ )

Altersgruppen	KI 1	KI 2	KI 3	KI 4
< 30			50%	50%
30 - 39	3,9%	19,2%	19,2%	57,7%
40 - 49	13,7%	29,4%	13,7%	43,1%
50 - 59	40%	22,9%	14,3%	22,9%
60 - 69	40%	37,1%	15,7%	7,1%
70 - 79	43,2%	37,8%	13,5%	5,4%
≥ 80	71,4%	14,3%		14,3%

Tabelle 17: Prozentuale Verteilung der KI in den Altersgruppen in der Spätphase ( gemessen/quantitativ )

### Prozentuale Verteilung KI in den Altersgruppen ( Spätphase )

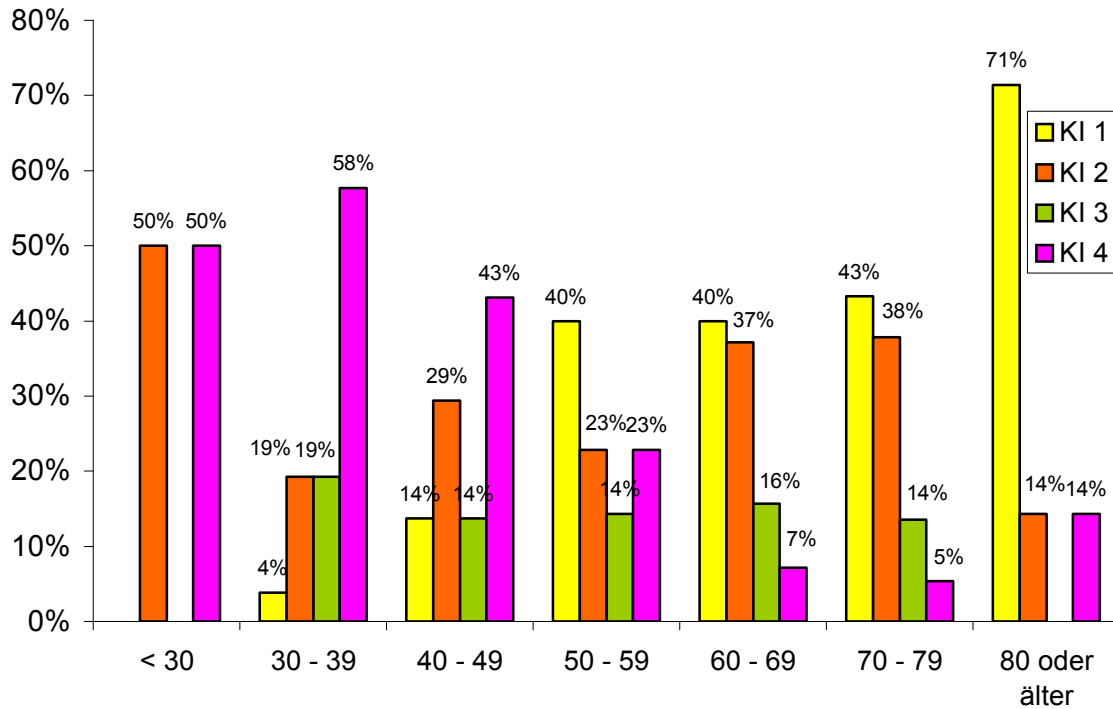


Diagramm 15: Prozentuale Verteilung der KI in der Spätphase in den Altersgruppen ( gemessen/quantitativ )

Die durchschnittlichen Kontrastmittelnreicherungen in der Spätphase in den Altersgruppen zeigen in der Gruppe der 30- bis 39-jährigen einen Wert von 25,4% mit einer kontinuierlichen Abnahme mit steigendem Lebensalter bis auf 11% bei Patientinnen älter als 69 Jahre. Dies veranschaulicht Diagramm 16.

### Durchschnittliche proz. Anreicherungen ( Spätphase )

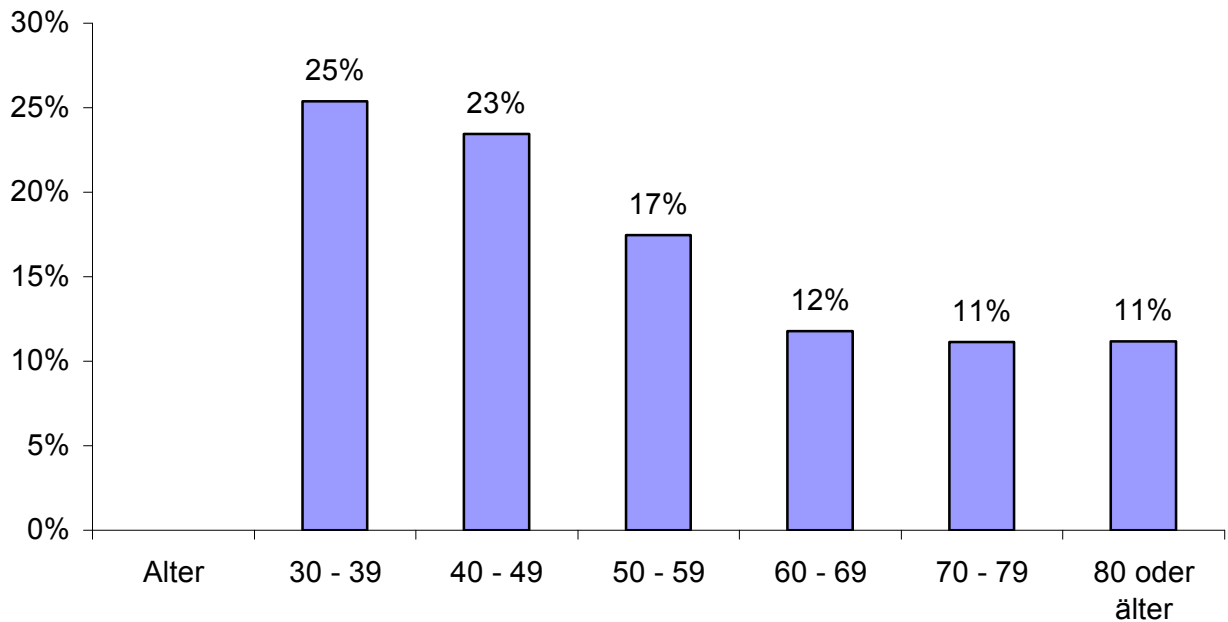


Diagramm 16: Durchschnittliche prozentuale Anreicherungen in den Altersgruppen ( Spätphase )

Bei der Auswertung der mittels ROI gemessenen prozentuale Intensitätsanstiege, insbesondere in der Spätphase, wurde zusätzlich ein besonderes Augenmerk auf Patientinnen mit höherem Lebensalter und einem Kontrastmittelindex von 4 gelegt. In der Gruppe der über 79-jährigen zeigte die Patientin mit eruierbarer Hormonsubstitutionstherapie einen Intensitätsanstieg von über 25%. In der Gruppe der Patientinnen zwischen 70 und 79 Jahren wurden Hormoneinnahmen negiert, bei einer der beiden Patientinnen mit einem KI 4 lag ein Zustand nach Karzinom vor. In der Altersgruppe zwischen 60 und 69 konnte ebenfalls bei 3 der 4 Patientinnen eine medikamentöse Therapie negiert werden, bei einer Patientin mit einer Anreicherung von 23,3% bestand eine langjährige Antiöstrogen – Therapie. Bei den prämenopausalen Patientinnen wurde die Untersuchung in der Regel in der optimalen Zyklusphase durchgeführt. 2 Patientinnen wurden im Patientenkollektiv innerhalb von 2 Jahren einerseits in der zweiten Zyklushälfte andererseits 5 Tage nach Menstruationsende untersucht, die prozentualen Anreicherungen variierten deutlich zu Ungunsten der späten Zyklusphase. In letzterer zeigte sich eine maximale Anreicherung von 94,3% (bzw.44%), in der optimalen Phase eine maximale Anreicherung von 37,1% (bzw.26%).



3 der Patientinnen unter 49 Jahren waren hysterektomiert und entzogen sich somit der Bestimmung eines optimalen Untersuchungszeitraumes, bei ihnen zeigten sich Anreicherungen von 30 bis 62,5%.

Die Gesamtverteilung zeigt ein Überwiegen der **KI 1** in der Frühphase im untersuchten Patientenkollektiv mit 180 von 228 Mammae. In der Frühphase zeigen 179 Brüste persistierend ein Kontrastmittel – Enhancement von unter 15%. In der Spätphase konnten in 54 Fällen Anreicherungen über 20% detektiert werden. Bei der prozentualen Auswertung ergeben sich somit in der Frühphase 78,9% für einen Kontrastmittelindex von 1, in der Frühphase 78,5% für einen **KI** von 1 oder 2. In der Spätphase weisen nahezu 24% der Mammae einen **KI** von 4 auf. Die Auswertung zeigen die Tabellen 18 und 19 sowie das Diagramm 17.

Vergleich gemessen

	FRÜHST	FRÜH	SPÄT
KI 1	180	119	71
KI 2	28	60	70
KI 3	10	24	33
KI 4	10	25	54

Tabelle 18: Verteilung der Kontrastmittelindizes in den Phasen ( mittels ROI ermittelt )

prozentuale Verteilung ( gemessen )

	Frühst	Früh	Spät
KI 1	79	52,2	31,1
KI 2	12,3	26,3	30,7
KI 3	4,4	10,5	14,5
KI 4	4,4	11	23,7

Tabelle 19: Prozentuale Verteilung der Kontrastmittelindizes in den Phasen ( gemessen )

Prozentuale Verteilung der KI 1 bis 4 in den Phasen ( gemessen )

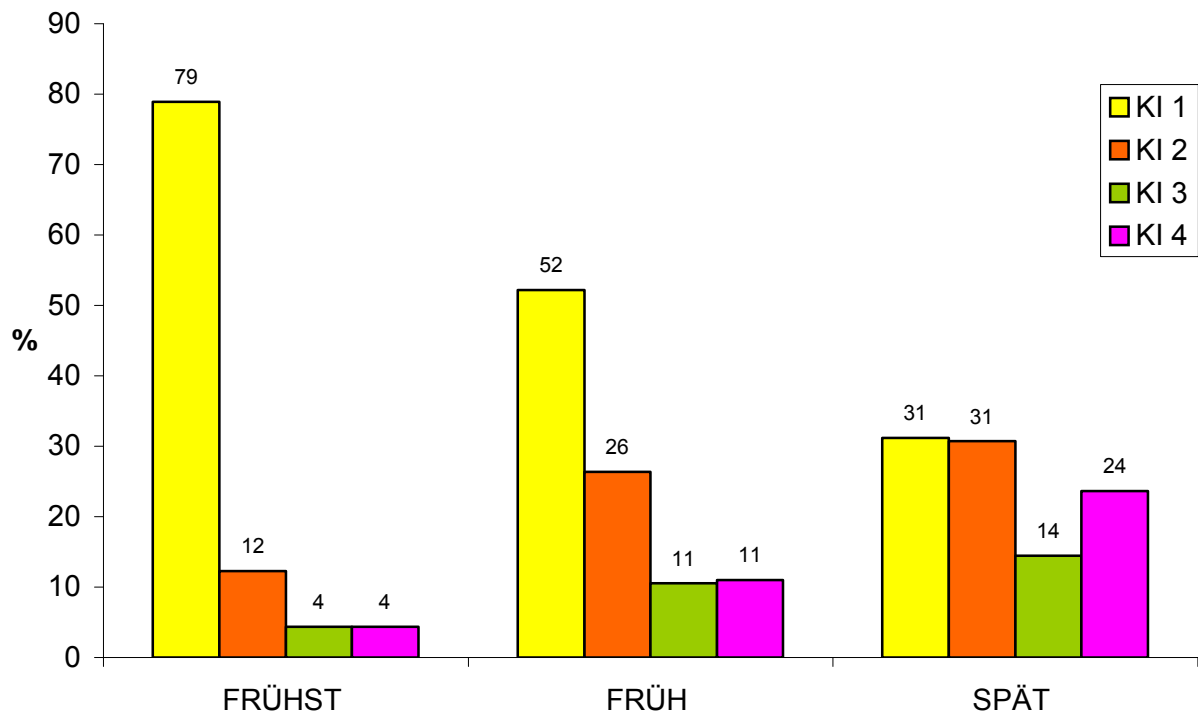


Diagramm 17: Prozentuale Verteilung der KI in den Phasen ( gemessen/quantitativ ) ohne Berücksichtigung des Alters

### Bildmaterial

Die nachfolgenden MR – Mammographien zeigen exemplarisch Parenchymanreicherungen mit unterschiedlichen Kontrastmittelintensitätsindices. Die Einstufung erfolgte anhand der quantitativen Analyse durch Messung der Signalintensität innerhalb einer ROI (die Bilder 9 bis 16 sind Aufnahmen unterschiedlicher Patientinnen mit einem KI von 1 bis 4 und durch **ROI** ermittelten Anreicherungen).

Kontrastmittelindex 1



Bild 9

Frühstphase



Bild 10

Frühphase



Bild 11

Spätphase

Kontrastmittelindex 2

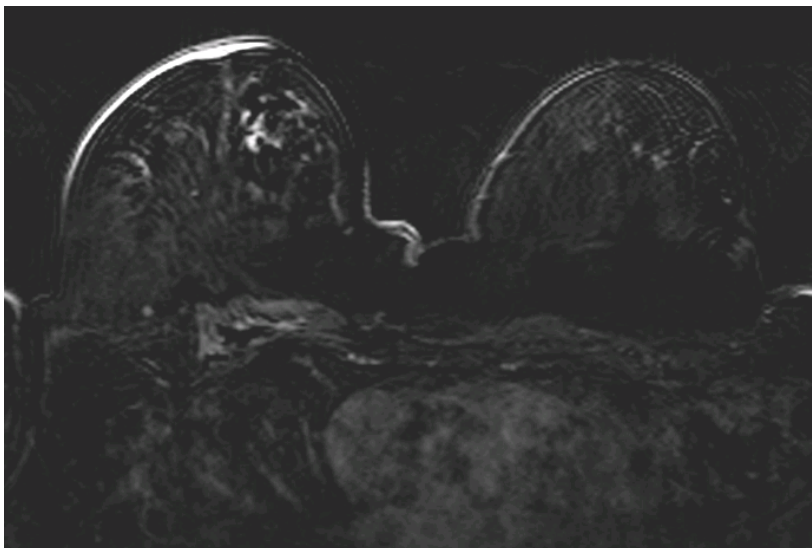


Bild 12

Spätphase

Kontrastmittelindex 3

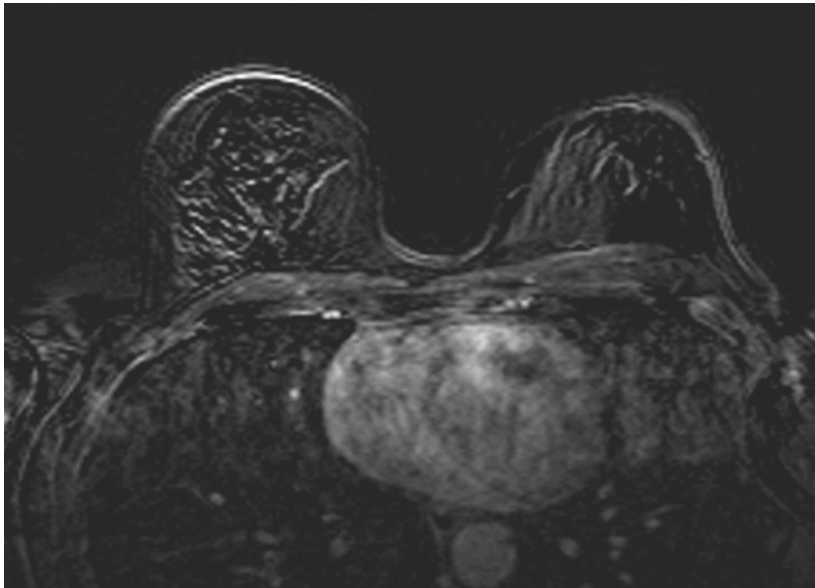


Bild 13

Spätphase rechts (feinfleckige Kontrastmittelanreicherungen des Parenchyms)

Kontrastmittelindex 4

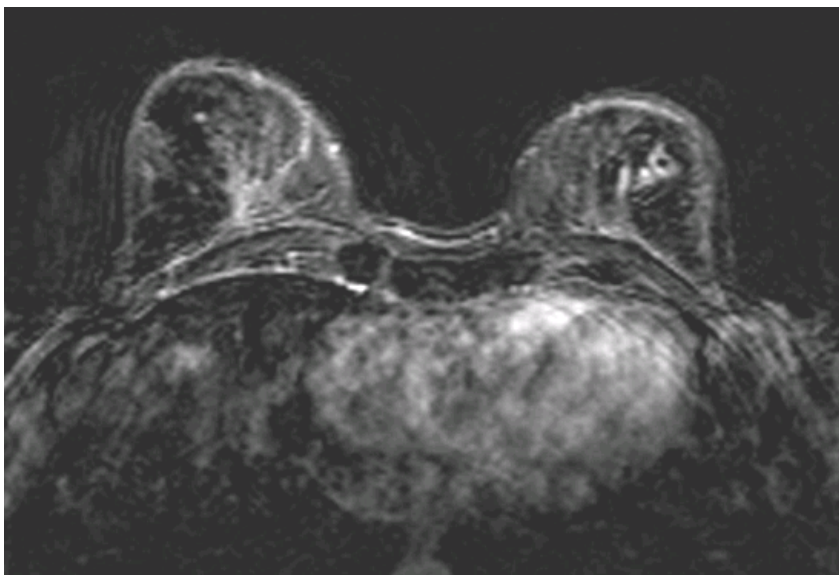


Bild 14

Spätphase bds.

Messung mittels ROI ( region of interest )

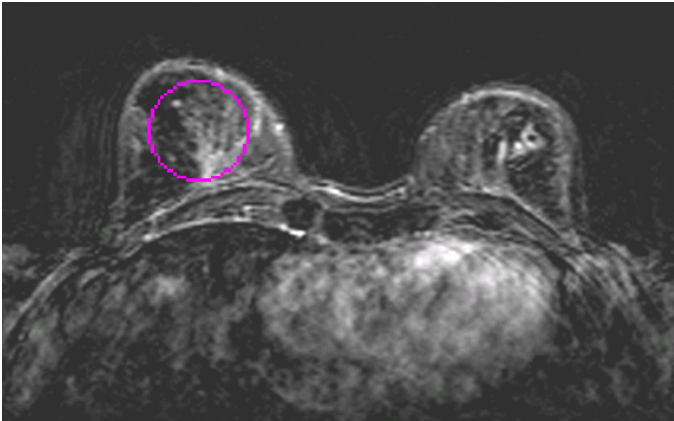


Bild 15

↓ Messpunkt

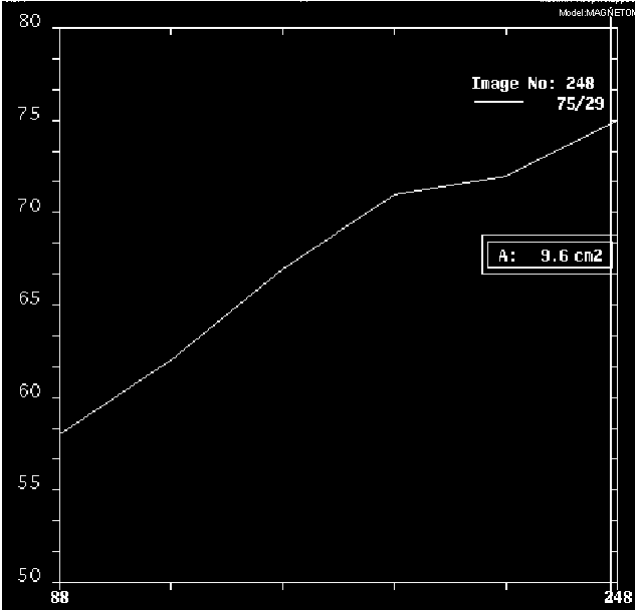


Bild 16

Anreicherung in der Spätphase um 31% im Vergleich zum Ausgangswert

Die Bilder 17 a bis 21 sind Subtraktionsaufnahmen in den Phasen der Kontrastmitteldynamik und zeigen die Kontrastmittelanreicherungen des Mammaparenchyms bei einer 48jährigen Patientin direkt prämenstruell.

Frühst

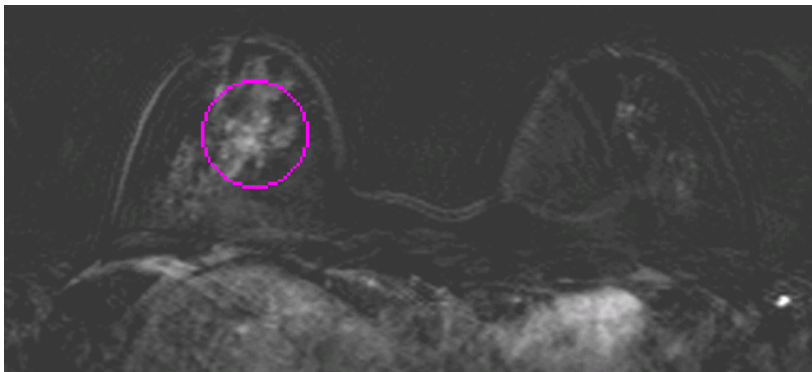


Bild 17a: Frühstsubtraktion und Auswertung mittels ROI

Anreicherung 14,17%

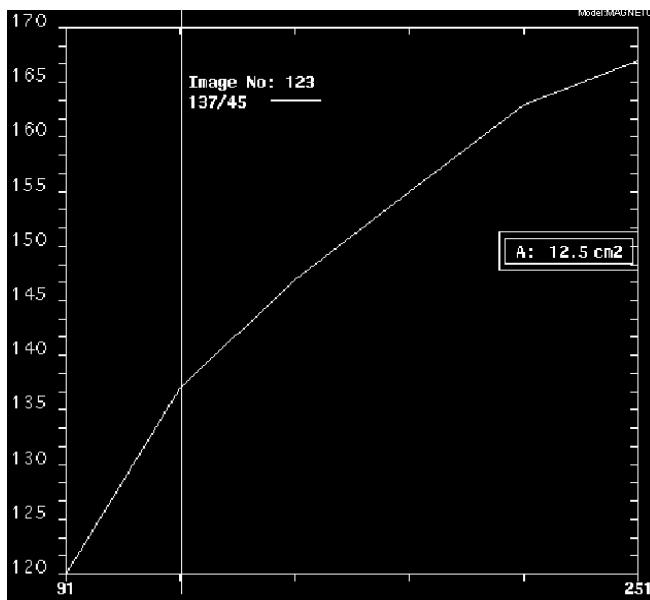


Bild 17b: „ Mean curve “ – Darstellung

Früh

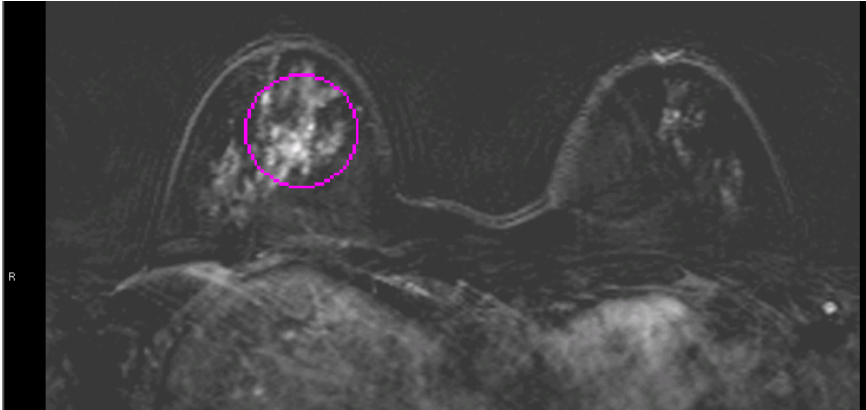


Bild 18a: Frühschubstraktion und Auswertung mittels ROI

Anreicherung 21,6%

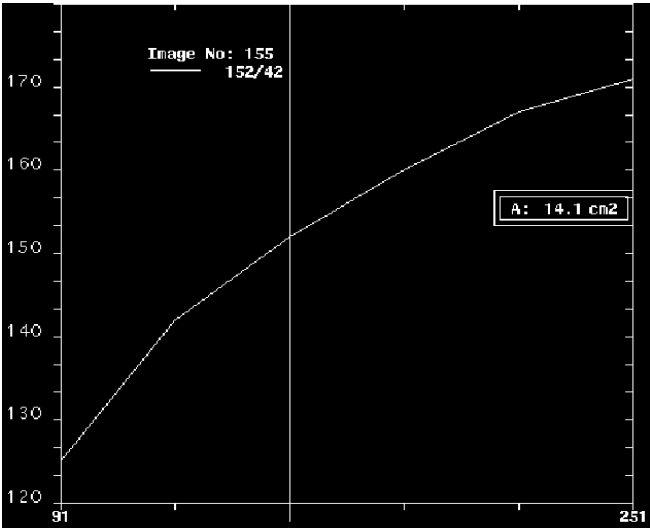


Bild 18b: „ Mean curve “ – Darstellung



Spät rechts

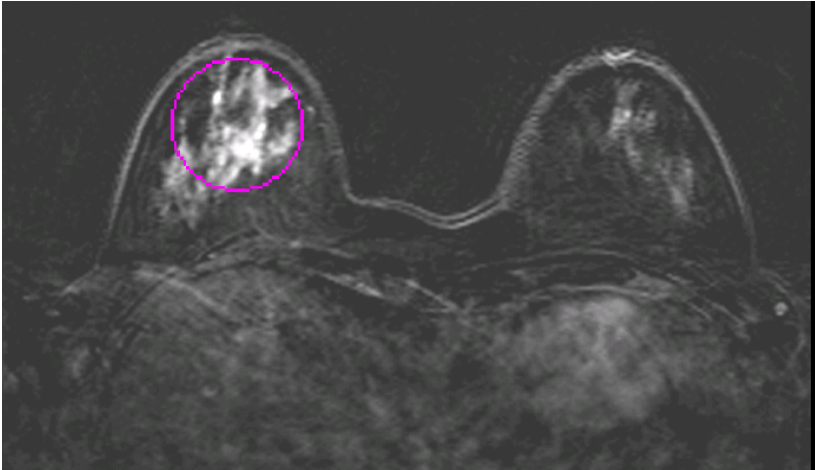


Bild 19a: Spätsubtraktion und Auswertung mittels ROI

Anreicherung 30,30%

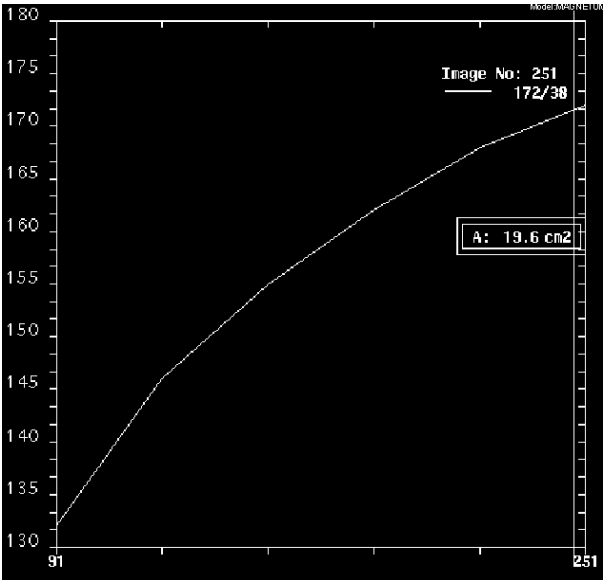


Bild 19b: „ Mean curve “ – Darstellung

Spät links

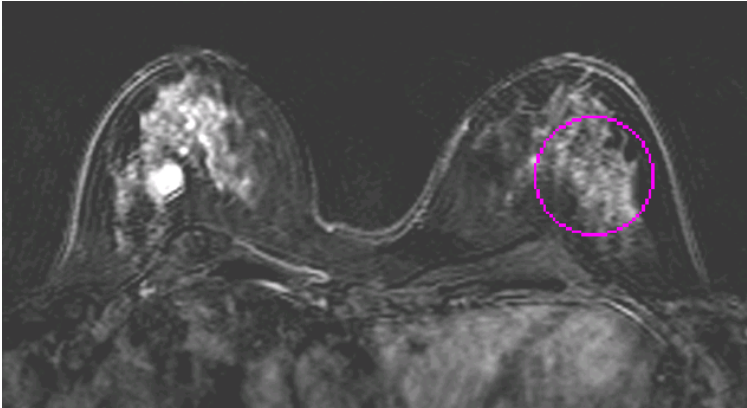


Bild 20a: Spätsubtraktion und Auswertung mittels ROI

Anreicherung 31,76 %

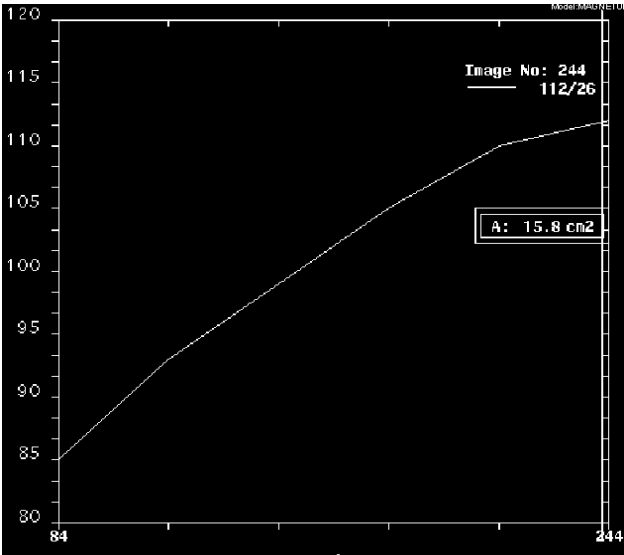


Bild 20b: „ Mean curve “ – Darstellung

MIP – Rekonstruktion (MIP= maximum intensity projection) in der Spätphase

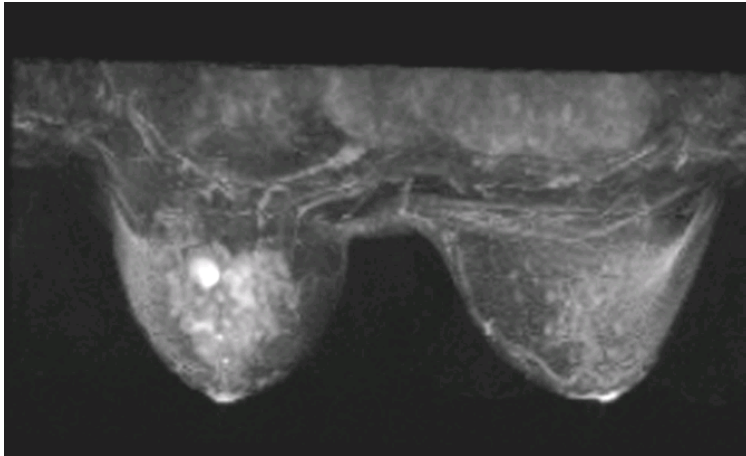


Bild 21: Maximum Intensity Projection ( MIP )

#### 4.3.3 Methodenvergleich ( visuell/qualitativ versus quantitativ )

Die Tabellen 20 und 21 sowie die Diagramme 17 bis 20 zeigen den direkten Vergleich der beiden Auswertungsmethoden zur Bestimmung der Kontrastmittelindizes 1 bis 4 in den 3 Phasen der Kontrastmitteldynamik. In den Tabellen und in den nachfolgenden Diagrammen wurden die durch ROI – Messung ermittelten Kontrastmittelindizes mit einem Stern ( \* ) gekennzeichnet. An Hand der Zahlenwerte sowie der prozentualen Verteilungen führen die Messungen zu einer höheren Einstufung in den **KI** – Kategorien als die qualitative Bewertung.

	FRÜHST	FRÜH	SPÄT
KI 1	197	168	88
KI 1*	180	119	71
KI 2	24	37	86
KI 2*	28	60	70
KI 3	7	18	31
KI 3*	10	24	33
KI 4		5	23
KI 4*	10	25	54

Tabelle 20: Vergleich der visuellen und gemessenen ( \* ) KI – Verteilungen absolut in den Phasen

	FRÜHST	FRÜH	SPÄT
KI 1	86	74	39
KI 1*	79	52	31
KI 2	11	16	38
KI 2*	12	26	31
KI 3	3	8	14
KI 3*	4	11	14
KI 4		2	10
KI 4*	4	11	24

Tabelle 21: Vergleich der visuellen und gemessenen ( \* ) KI – Verteilungen prozentual in den Phasen

### FRÜHST

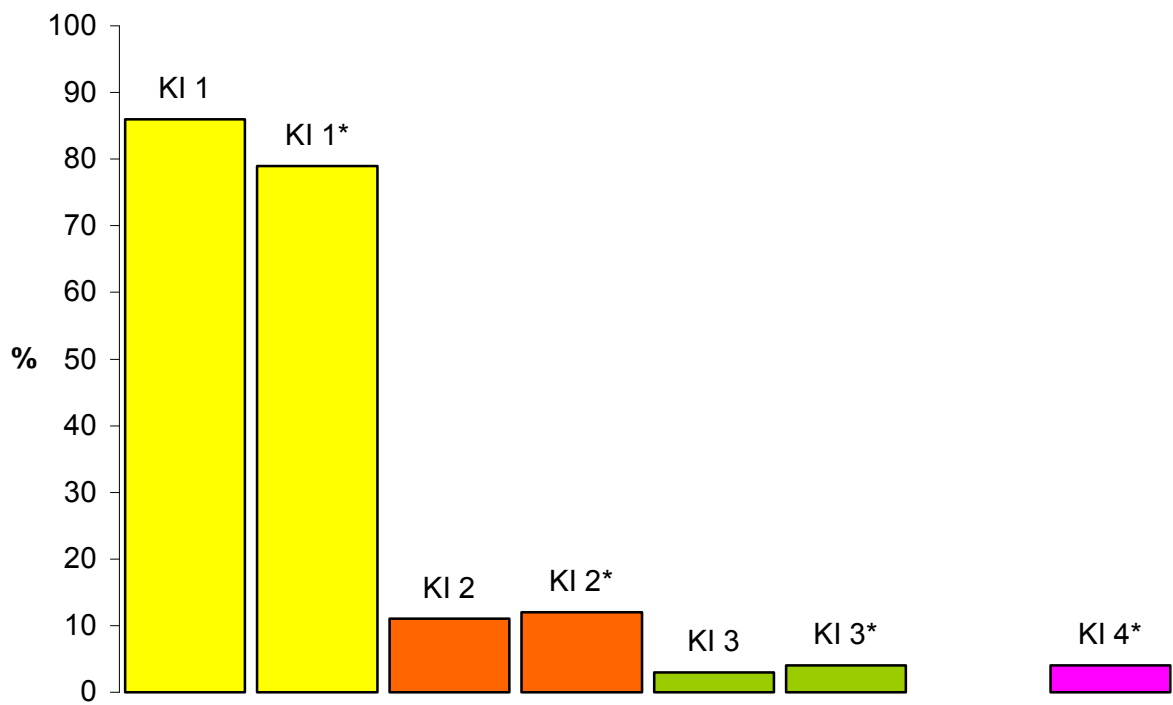


Diagramm 17: Vergleich der visuellen und gemessenen ( \* ) prozentualen KI – Verteilungen in der Frühstphase

## FRÜH

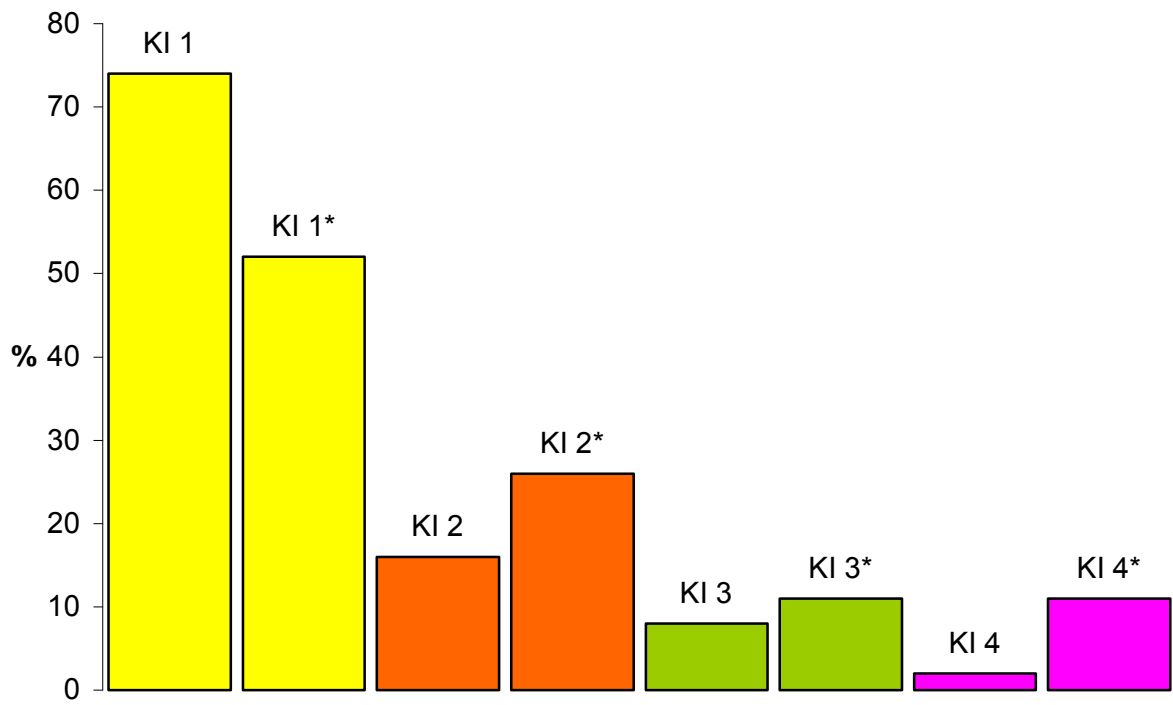


Diagramm 18: Vergleich der visuellen und gemessenen ( \* ) prozentualen KI – Verteilungen in der Frühphase

## SPÄT

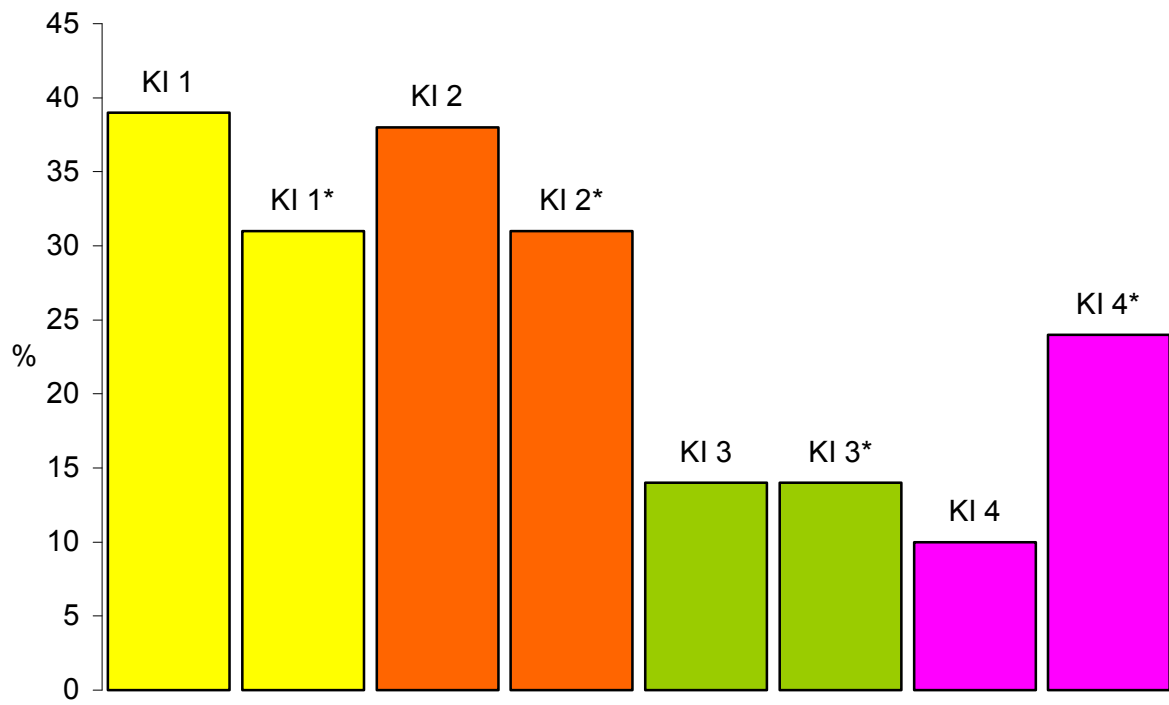


Diagramm 19: Vergleich der visuellen und gemessenen ( \* ) prozentualen KI – Verteilungen in der Spätphase

### Vergleich visuell und gemessen (\*)KI - Verteilung

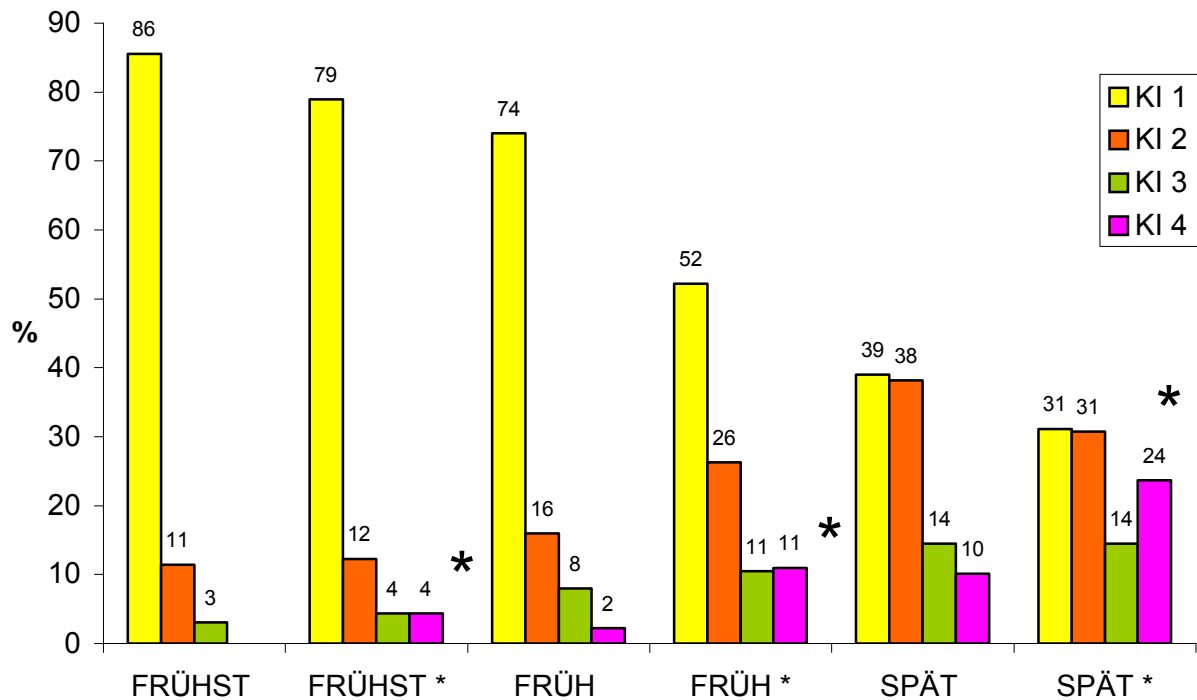


Diagramm 20: Übersicht der visuellen und gemessenen ( \*) prozentualen KI – Verteilungen in den Phasen  
Frühst  $p < 0,01$ ; Früh  $p < 0,001$ ; Spät  $p < 0,001$

In der Frühstphase wurden bei der visuellen Auswertung von den drei, teils in der MR – Mammographie sehr erfahrenen, Untersuchern auch im Konsensus keine Kontrastmittelanreicherungen der Kategorie 4 und lediglich 7 (3%) der Kategorie 3 gefunden. Demgegenüber stehen 10 Mammae der Kategorie 3 (4%) und bereits 10 Mammae der Kategorie 4 (4%) in der Auswertung mittels **ROI** und damit Anreicherungen über 15%. Die augenfällige Differenz der beiden Auswerteverfahren wurde mittels Student t-Test validiert. Für  $p < 0,01$  konnte die  $H_0$  – Hypothese verworfen werden, der Unterschied der beiden Verfahren ist somit signifikant. Die Kontrastmittelanreicherung des Mammaparenchyms wurde bei der visuellen Einteilung unterschätzt.

In der Frühphase wurden bei der visuellen Auswertung 205 der 228 Brüste (90%) weiterhin in die Kategorien **KI 1** oder **2** eingeteilt. 18 Mammae (8%) fanden sich mit

einem **KI** 3 und 5 Mammae (2%) mit einem **KI** 4. Hingegen wurden bei der Auswertung mittels **ROI** 179 der 228 Brüste (78%) den Kategorien 1 oder 2, 24 Mammae (11%) der Kategorie 3 und bereits 25 Mammae (11%) der Kategorie 4 zugeordnet. Die statistische Auswertung der beiden Verfahren zeigte sich mit  $p < 0,001$  in dieser Phase sogar hoch signifikant, die Kontrastmittelanreicherung wurde hier noch deutlicher von den qualitativ auswertenden Untersuchern unterschätzt.

In der letzten Phase der Kontrastmitteldynamik (Spätphase) wurden visuell 174 der 228 ausgewerteten Brüste (77%) der Kategorie 1 oder 2, 31 Mammae der Kategorie 3 (14%) und 23 Mammae der Kategorie 4 (10%) zugeordnet. In der Gegenüberstellung zeigten 141 der 228 Brüste (70%) eine mittels **ROI** gemessene Anreicherung unter 15% des Ausgangswertes, 33 Mammae (14%) eine Anreicherung zwischen 15 und 20% und 54 Mammae (24%) eine Anreicherung über 20%. Der Student t-Test bestätigte eine hohe Signifikanz ( $p < 0,001$ ) für die beiden verglichenen Auswertemethoden auch in der Spätphase.

#### 4.4 Untersucherabhängige Auswertung der qualitativen und quantitativen Analysen

In der Frühstphase der Kontrastmitteldynamik wurden von dem erfahrenen Untersucher I 193 der 228 Brüste des Patientenkollektivs in die Kategorie KI 1 eingeordnet. Der Kontrastmittelindex 2 wurde bei 28 und der KI 3 bei 7 Mammae festgelegt. Deutlichere Kontrastmittelanreicherungen im Sinne eines KI 4 wurden nicht beschrieben. Der Mittelwert lag bei einem KI von 1,18, die Standardabweichung betrug 0,46.

Bei dem unerfahrenen Untersucher II fanden sich 205 Brüste mit einem Kontrastmittelindex von 1 im Patientenkollektiv. 23 Mammae wurden in die Kategorie KI 2 eingeordnet. Anreicherungen gemäss KI 3 und 4 wurden von diesem Untersucher nicht gesehen. der Mittelwert lag bei einem KI von 1,1, Die Standardabweichung betrug 0,30.

Der erfahrene Untersucher III ordnete 195 Brüste in die Kategorie KI 1, 26 Brüste in KI 2 und 7 Brüste in KI 3 ein. Der Mittelwert lag hier bei einem KI von 1,17 und die Standardabweichung bei 0,45.

In der Signifikanzprüfung mittels Student t- Test waren die Ergebnisse von Untersucher II hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) unterschiedlich zu den Einschätzungen der



beiden erfahrenen Untersucher I und III, wobei deren Einordnungen nicht signifikant differierten.

In der Frühphase wurden von Untersucher I 176 Brüste als KI 1 und 34 als KI 2 gesehen. Jeweils 11 Mammae zeigten bei diesem Radiologen einen Kontrastmittelindex von 3 und 4. Der Mittelwert lag bei einem KI von 1,38, die Standardabweichung betrug 0,79.

Untersucher II fand in dieser Phase 177 Brüste des KI 1, 38 des KI 2 und 13 Mammae mit einem KI 3. Ein Kontrastmittelindex von 4 wurde nicht gesehen. Der Mittelwert lag bei einem KI von 1,28, die Standardabweichung betrug 0,56.

Der zweite erfahrene Radiologe (Untersucher III) ordnete 166 Mammae in die Kategorie KI 1, 39 KI 2 und 18 KI 3 ein. Hier wurde der Kontrastmittelindex KI 4 bei 5 Brüsten festgelegt. Der Mittelwert lag bei einem KI von 1,38, die Standardabweichung betrug 0,72.

Im Vergleich der Einordnungen in der Frühphase zeigte sich im Student t- Test erneut ein hochsignifikanter ( $p < 0,001$ ) Unterschied zwischen der Einschätzung der beiden erfahrenen Untersucher (I und III) zu dem unerfahrenen Untersucher II. Die Eingruppierungen der Fachärzte waren nicht signifikant different.

In der Spätphase der Kontrastmitteldynamik fand Untersucher I 87 mal die Kategorie KI 1, 81 mal KI 2 und 35 mal KI 3. 25 Brüste wurden einem KI 4 zugeordnet. Der Mittelwert lag bei einem KI von 1,97, die Standardabweichung betrug 0,99.

Untersucher II visualisierte den KI 1 und 2 bei jeweils 92 Mammae. Der Kontrastmittelindex 3 fand sich bei 38 und 4 bei 6 Brüsten. Der Mittelwert lag bei einem KI von 1,82, die Standardabweichung betrug 0,81.

Bei Untersucher III fanden sich in 84 Fällen ein KI von 1 und in 88 Fällen ein KI 2. Bei 33 Brüsten wurde ein KI 3 und bei 23 ein KI 4 gesehen. Der Mittelwert lag bei einem KI von 1,96, die Standardabweichung betrug 0,96.

Auch in dieser Phase der Kontrastmitteldynamik unterschieden sich die Einschätzungen der erfahrenen Untersucher I und III nicht signifikant, wohingegen eine hohe Signifikanz ( $p < 0,001$ ) zu den Ergebnissen des unerfahrenen Untersuchers II im Student t- Test vorlag.

Die Diagramme 21 bis 23 veranschaulichen die Ergebnisse.

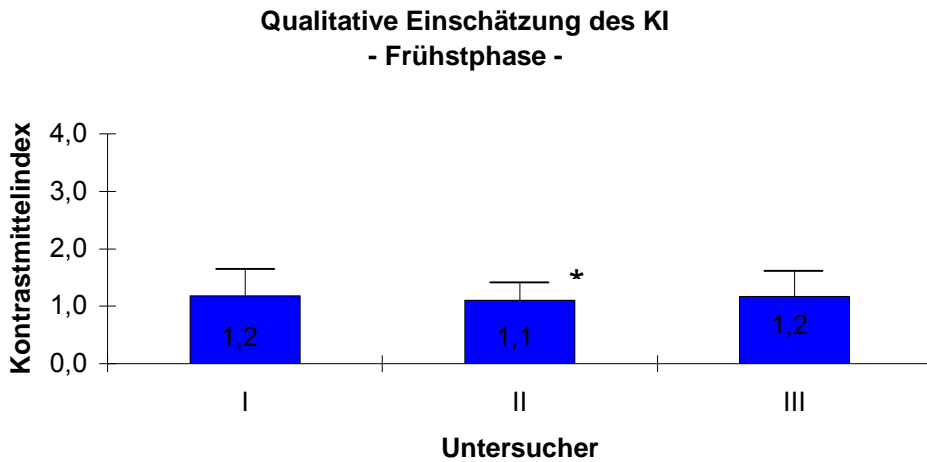


Diagramm 21: Vergleich der qualitativen Einschätzung der Untersucher in der Frühphase ; \* p<0,001

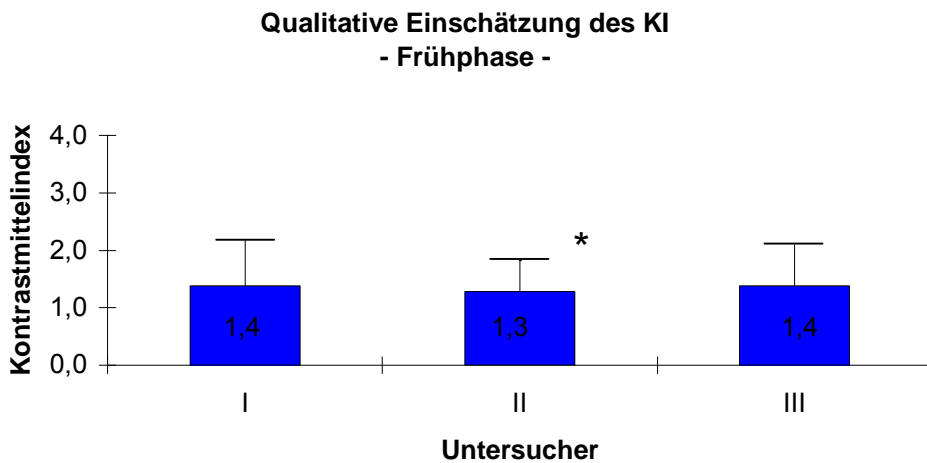


Diagramm 22: Vergleich der qualitativen Einschätzung der Untersucher in der Frühphase; \* p< 0,001

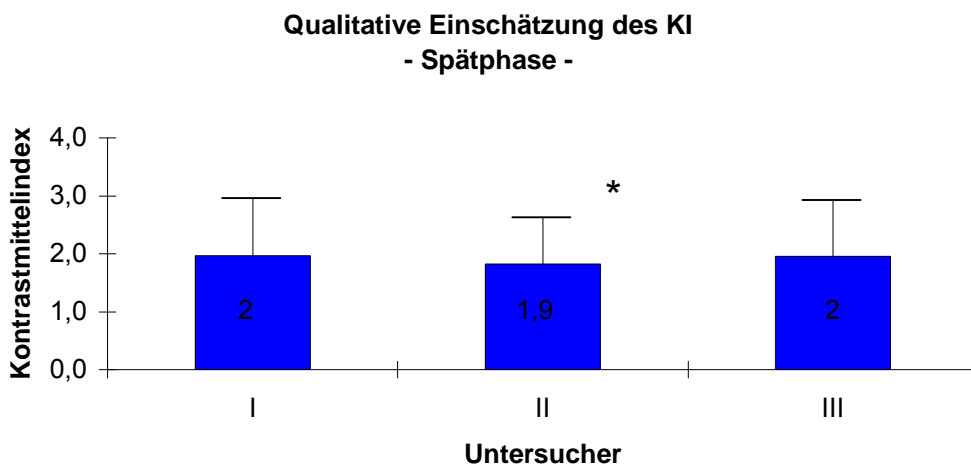


Diagramm 23: Vergleich der qualitativen Einschätzung der Untersucher in der Spätphase; \*p<0,001

Die quantitative Analyse des Kontrastmittelindex ergab bei den drei Untersuchern keine signifikanten Unterschiede wie bereits in 4.3.2 ausgeführt.

Der Vergleich der qualitativen und quantitativen Analyse des Patientenkollektivs in Bezug auf die Mittelwerte der ermittelten Kontrastindices wird in den Diagrammen 24 und 25 verdeutlicht. Wie bereits in Kapitel 4.3.3 ausgeführt, zeigte sich im Student t- Test der Unterschied der Analysen signifikant mit  $p < 0,01$  in der Frühstphase und hochsignifikant mit  $p < 0,001$  in der Früh - und Spätphase der Kontrastmitteldynamik.

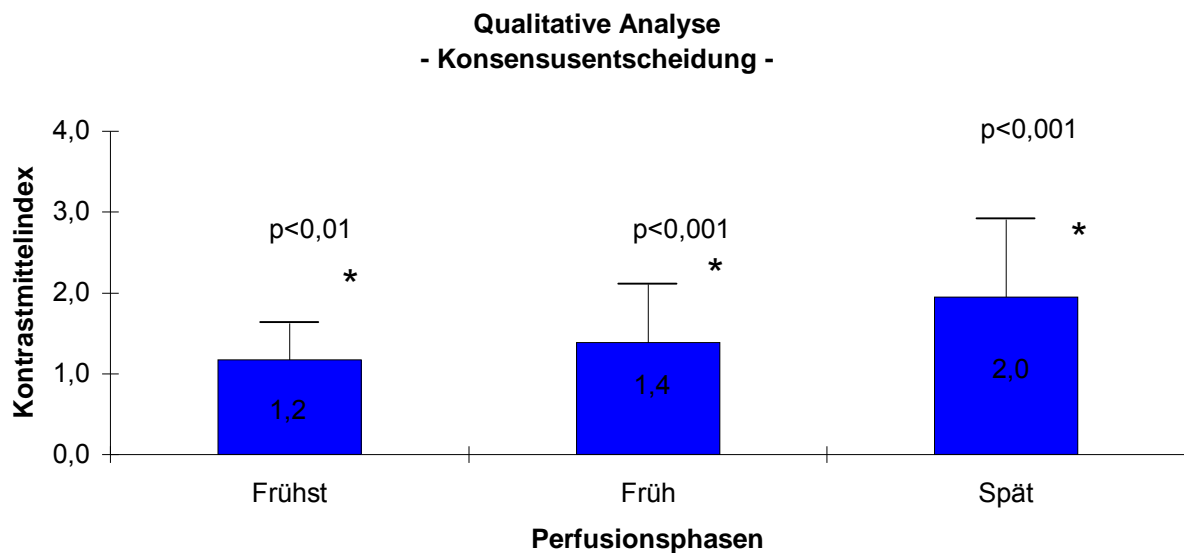


Diagramm 24: Kontrastmittelindex in der qualitativen Analyse nach Konsensus in den Phasen

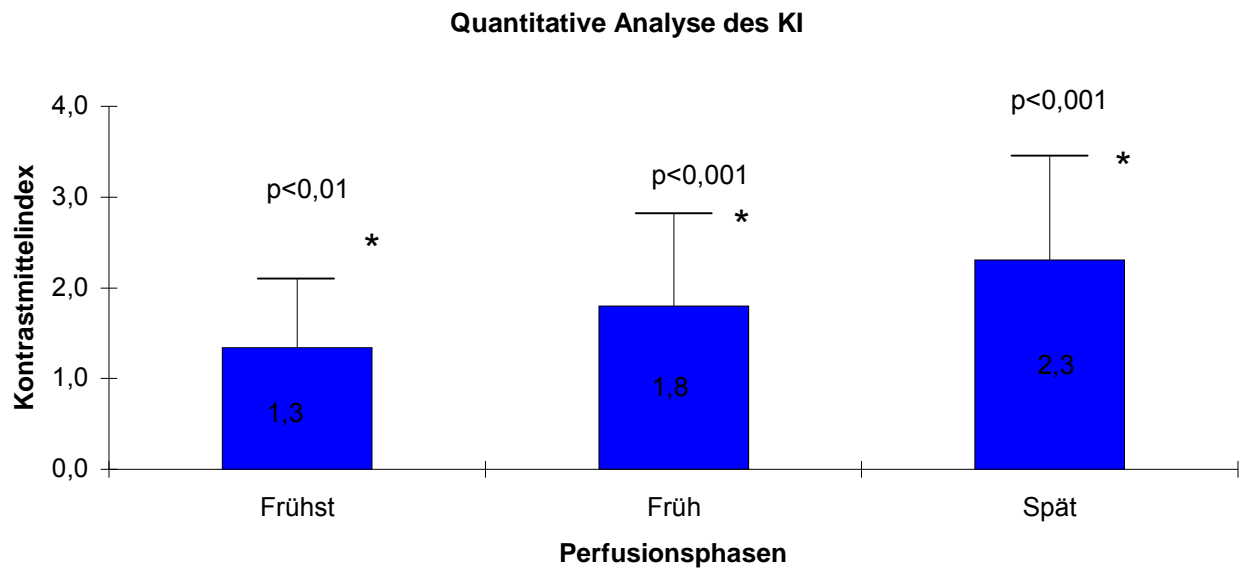


Diagramm 25: Quantitative Analyse des Kontrastmittelindex in den Phasen

Zusammenfassend zeigt sich eine deutliche Untersucherabhängigkeit in der qualitativen Analyse des Kontrastmittelindex mit einem signifikanten Unterschied bei unerfahrenen Untersuchern. Die Kontrastmittelintensität wurde bei der rein visuellen Einordnung auch im Konsensus signifikant unterschätzt.

Die quantitative Beurteilung bewies sich als untersucherunabhängig und somit der qualitativen Auswertung überlegen.

#### 4.5 Theoretisches Modell zur klinischen Relevanz des Kontrastmittelindex

Bei der Auswertung der mittels Adobe Photoshop manipulierten MR – Mammographien zeigte sich, dass alle 3 Untersucher sicher Herdbefunde ab einer Grösse von 3 mm in Brüsten mit einem kernspintomographischen Kontrastmittelintensitätsindex von 1 identifizieren konnten. Die Bilder 22 und 23 zeigen die Originalaufnahmen mit histologisch bestätigten Mammakarzinomen in einer Grösse von 3 bzw 4 mm.

Bei den manipulierten Aufnahmen des Kontrastmittelintensitätsindex 2 wurden die histologisch bestätigten invasiv duktales Karzinome ab einer Grösse von 8 mm sicher identifiziert, aufgrund ihres andersgearteten Kontrastmittelverhaltens wurden jedoch die lobulären Karzinome erst ab einem Durchmesser von 1 cm entdeckt, wie die Bilder 24 bis 26 zeigen.

Bei einem Kontrastmittelintensitätsindex von 3 konnten sich bis 1,5 cm grosse Herdbefunde insbesondere eines diffus lobulären Mammakarzinoms in der manipulierten Kernspintomographie maskieren. Mit einer Erkennbarkeit von 30% waren die in KI 1 detektierten highgrade DCIS aufgrund der bereits bestehenden deutlichen Parenchymanreicherungen in den KI 3 Aufnahmen (Bild 28) sehr schlecht nachzuweisen. Typische Anreicherungen des invasiv duktales Karzinoms wurden von allen 3 Radiologen ab einer Grösse von 1,3 cm sicher erkannt.

Bei einem Kontrastmittelintensitätsindex von 4 ist die Auswertung der Kernspintomographie aufgrund der erheblichen Parenchymanreicherungen hinsichtlich eines eventuell vorliegenden Herdbefundes als eingeschränkt zu betrachten. Wie die Bilder 29 bis 32 zeigen, lassen sich auch sehr grosse (in Bild 31: 6 cm) Karzinome mit atypischem Enhancement nicht sicher ausschliessen. Der Befund wurde in diesem Fall von keinem der Untersucher in der manipulierten Aufnahme gesehen. In gleicher Weise verhielt es sich auch mit highgrade DCIS – Arealen. Karzinome mit einem typischen Kontrastmittelverhalten wurden von allen Untersuchern ab einer Grösse von 2 cm sicher erkannt.

Bild 32 zeigt eine Kernspintomographie mit einem KI von 4 in welche 4 Herde (invasiv duktales -lobuläres Ca 2 cm; 1,1 cm; 0,9 cm; DCIS 2,5 cm) kopiert wurden. Die 3 Befunder detektierten lediglich das 2 cm grosse Karzinom. Die Bilder 33 und 34 zeigen die Originalbefunde bei einem Kontrastmittelindex von 1.

## Kontrastmittelintensitätsindex 1

### Originalaufnahmen

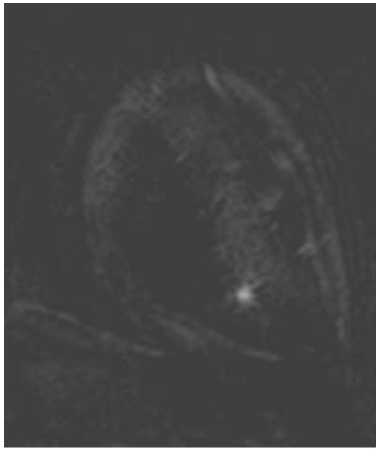


Bild 22: 4 mm papilläres Ca

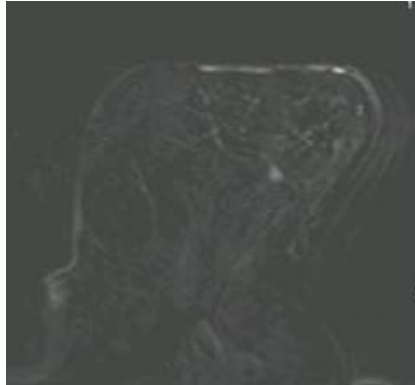


Bild 23: 3mm tubuläres Mamma-Ca mit sehr guter Erkennbarkeit bei KI 1

## Kontrastmittelintensitätsindex 2

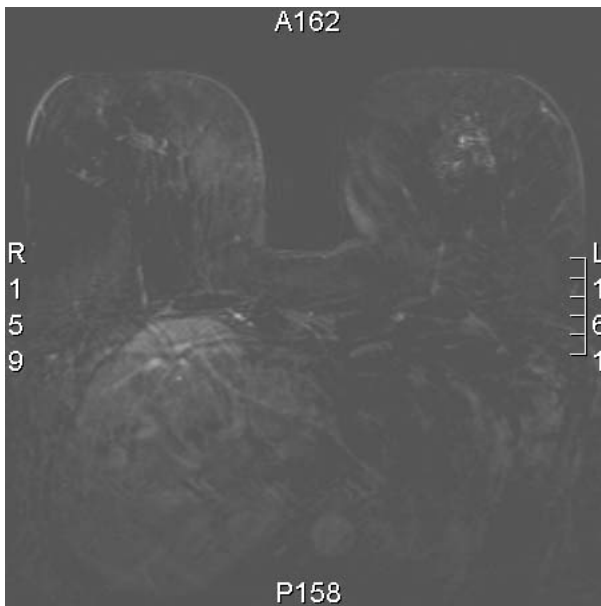


Bild 24: KI 2 ohne Ca

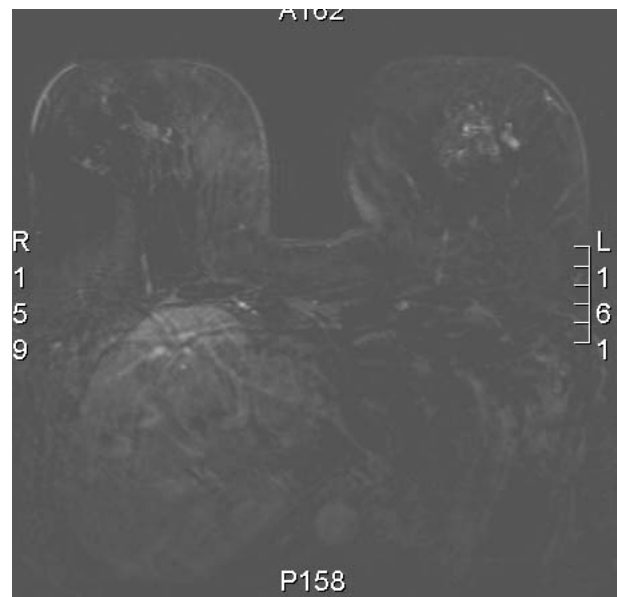


Bild 25: KI 2 mit invasiv lobulärem Mamma-Ca 1cm links

Originalaufnahme

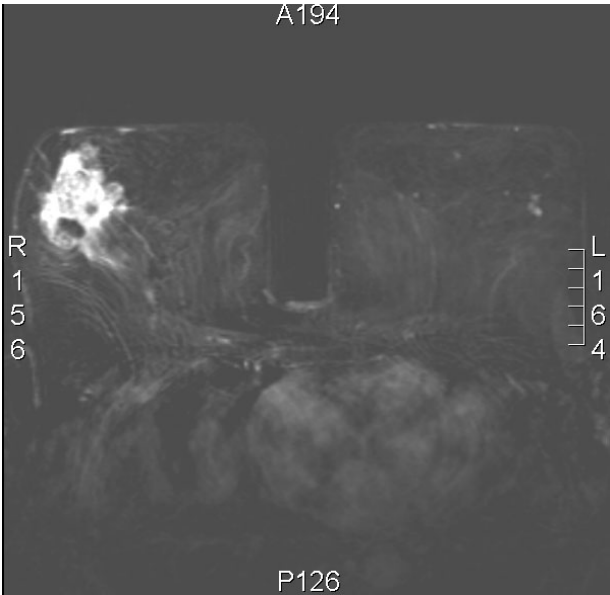


Bild 26: Bilaterales Mamma- Ca (invasiv lobulär links 1 cm)

Kontrastmittelintensitätsindex 3

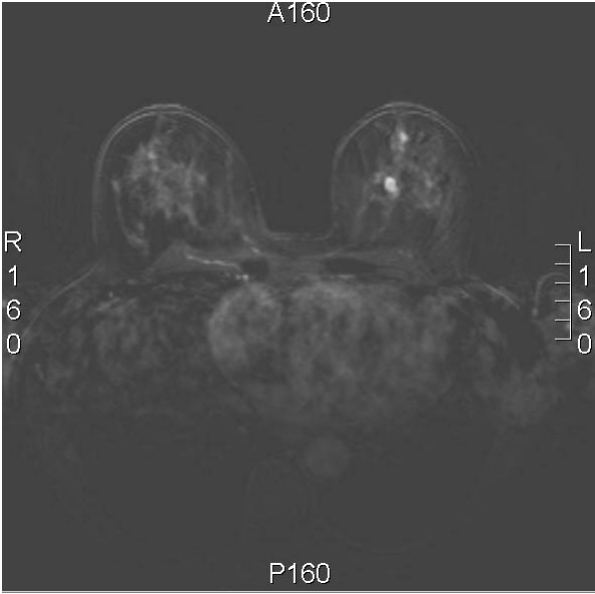


Bild 27: Invasiv duktales Ca links 1 cm

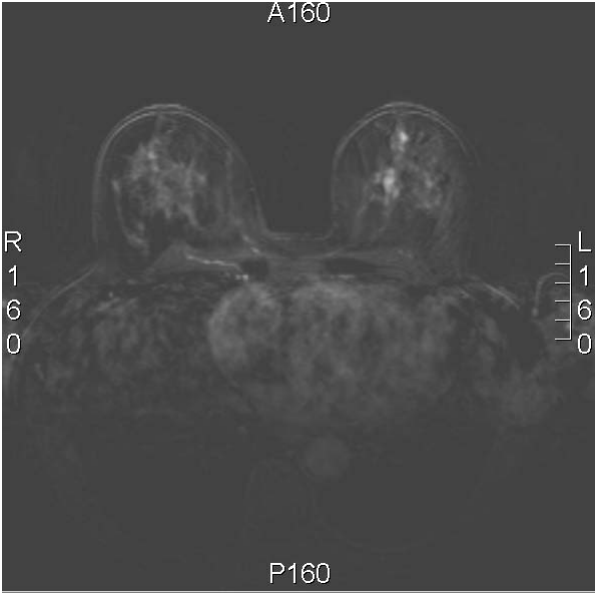


Bild 28: 2,5 cm highgrade DCIS links

## Kontrastmittelintensitätsindex 4

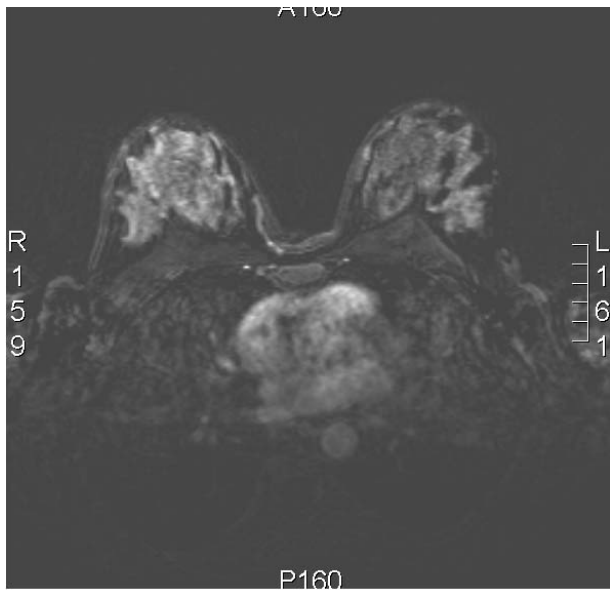


Bild 29: KI 4 ohne Ca

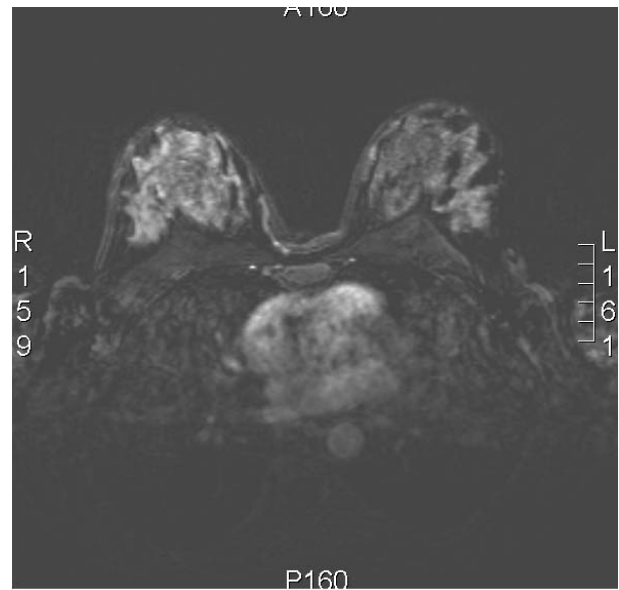


Bild 30: KI4 mit ausgedehntem diffusem Ca rechts

## Originalaufnahme

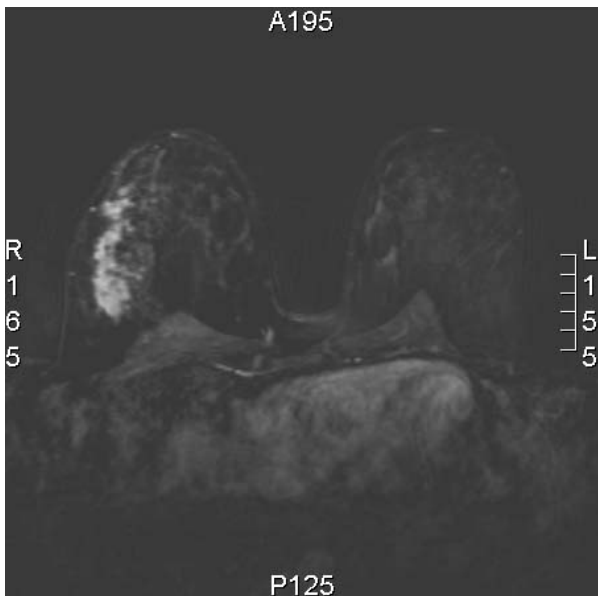


Bild 31: 6 cm mikropapillärem Mamma – Ca rechts  
im Original

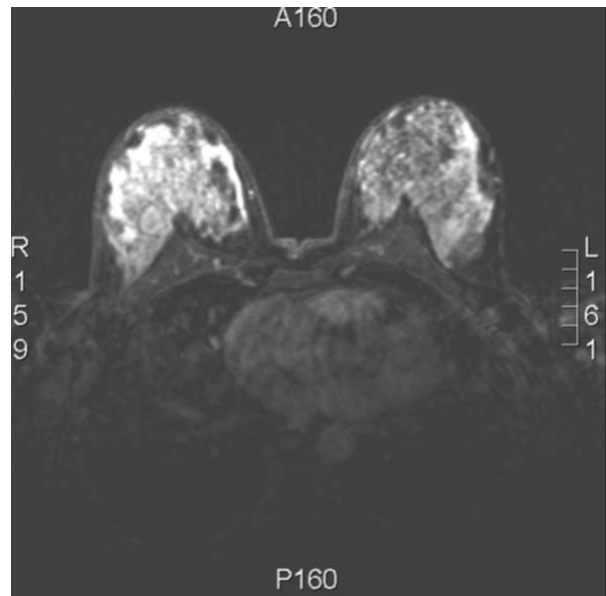
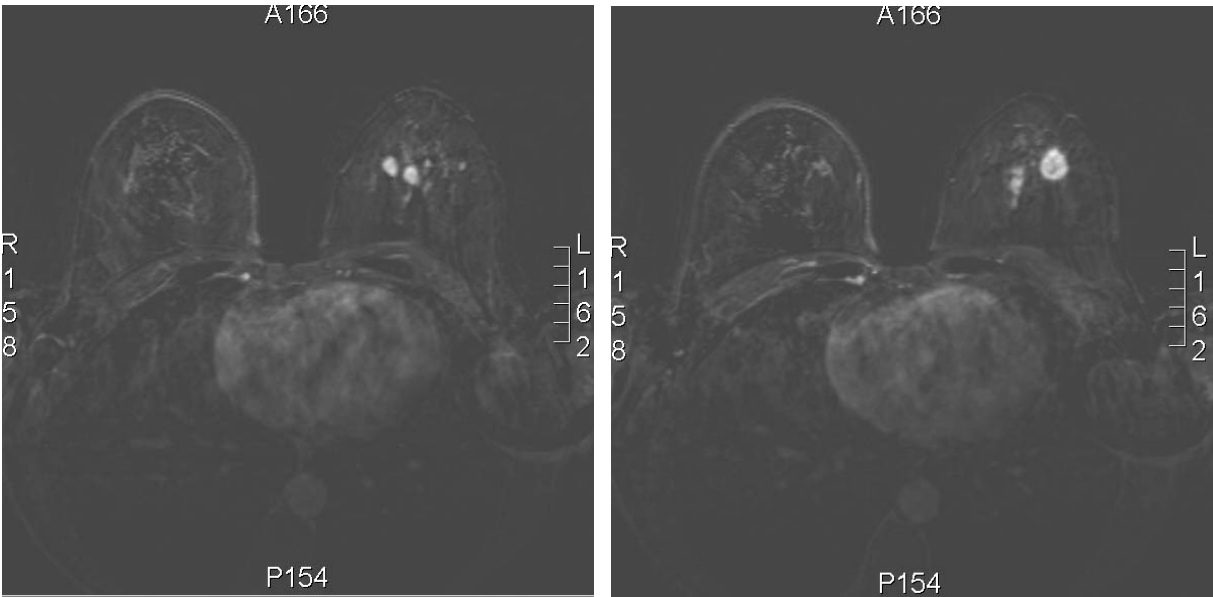


Bild 32: Bild 29 mit 4 invasiven Karzinomen bis 2 cm



Originalaufnahmen



Bilder 33 und 34: multizentrisches invasiv duktal – lobuläres Mammakarzinom links

## 5 Diskussion

### 5.1 Mammakarzinome (multifokal, multizentrisch, bilateral)

In einer Arbeit von Lee et al aus dem Jahre 2003 wurden 182 Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Mammakarzinom präoperativ mittels MR – Mammographie auf das Vorliegen eines zusätzlichen kontralateralen Karzinoms untersucht. Es fand sich bei 7 Patientinnen (3,8%) eine histologisch bestätigte Bilateralität (Lee, Orel et al. 2003).

Multifokale oder multizentrische Mammakarzinome werden mit einer Häufigkeit von 16 bis 37% laut einer Arbeit von Orel et al 2001 und laut einer Studie von 1997 20% multifokale oder diffuse Tumore detektiert (Orel, Schnall et al. 1995; Orel and Schnall 2001). Eine Häufigkeit von 30,2% für zusätzliche Tumorherde beschrieben Buchberger et al 1997, wobei Multizentrität in 11,1%, Multifokalität in 20,6% und Bilateralität in 5% der Fälle vorlag (Buchberger, DeKoekkoek-Doll et al. 1997; Gundry 2005).

In unserem Patientenkollektiv fand sich bei 4,35% der untersuchten Patientinnen und bei 10% der detektierten Karzinome eine histologisch bestätigte Bilateralität. In 22% der Fälle lag eine Multifokalität oder – zentrität ipsilateral vor.

Das mittlere Alter der Patientinnen mit nachgewiesenem Mammakarzinom im untersuchten Patientenkollektiv lag bei 66 Jahren. Von U.Bick wurde 1997 bei spontanen Formen des Mammakarzinoms ein mittleres Erkrankungsalter von 62,9 +/- 13,8 Jahren angegeben (Bick 1997). Laut Anchisi sind 60% der Patientinnen mit Mammakarzinomen 60 Jahre und älter (S. Anchisi 2001). In unserem Patientenkollektiv trifft dies auf 75% der Frauen zu.

### 5.2 Einfluss des Alters und mastopathischer Veränderungen auf die MR – Mammographie

In Veröffentlichungen von 1989 und 1996 wiesen insbesondere Heywang – Köbrunner et al auf die Altersabhängigkeit der Sensitivität und Spezifität der MR – Mammographie hin (SH Heywang, limitations et al. 1989; Heywang-Köbrunner 1996). Untersuchungen mittels MRT seien daher bei Patientinnen unter 35 Jahren nicht empfehlenswert, da hier aufgrund des aktiven Drüsengewebes ein hoher Prozentsatz an diffusen und auch kleinfleckigen unspezifischen Kontrastmittelanreicherungen zu finden sei. In Anlehnung

an die mammographische Dichteabnahme der Brust mit steigendem Lebensalter (Lanyi 2003), beschreibt Fischer im Rahmen der Fettinvolution ebenfalls eine Abnahme der Kontrastmittelanreicherung des Mammaparenchyms bei Patientinnen über 50 Lebensjahren (Fischer 2000). Im Gegensatz zu Heywang – Köbrunner et al beschreibt er ein Maximum der Kontrastmittelaufnahme in der Altersgruppe der 35- bis 50-jährigen. Die Hauptursache wird von Fischer im Auftreten adenomatöser und fibrozystischer Parenchymveränderungen in dieser Altersgruppe gesehen. Histologische Analysen von Wells et al zur Mikrovaskularisation zeigten auch bei fibrozystischen Mammaveränderungen eine im Vergleich zum „Normalparenchym“ erhöhte Dichte an Mikrogefäßen (Wells, Daghlian et al. 2004). Auch in dieser Arbeit fand sich eine Häufung dieser Brustveränderungen in der Gruppe der 30- bis 50-jährigen. 2005 untersuchten van den Bosch et al retrospektiv 14 Patienten mit der histopathologischen Diagnose FCC (Fibrocystic change of the breast) mit einer Altersverteilung von 38 bis 51 Jahren und einem Durchschnittsalter von 44 Jahren. Es fanden sich in 43% der Fälle vermehrte eher diffuse (nonmass – like) Kontrastmittelanreicherungen (van den Bosch, Daniel et al. 2005). Eine Untersuchung von Shabtai et al 2001 zur Analyse fibroadenomassoziierter pathologischer Entitäten zeigte einen Altersdurchschnitt von 46,8 Jahren für das Vorliegen komplexer fibrozystischer Pathologien (Shabtai, Saavedra-Malinger et al. 2001). In der Gruppe der fibrozystischen Veränderungen des Mammaparenchyms fanden Fobben et al 1995 die meisten falsch-positiven Ergebnisse der analysierten MR – Mammographien mit entsprechender Beeinflussung der MR – Spezifität (Fobben, Rubin et al. 1995). Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich das vermehrte Auftreten fibrozystischer Veränderungen des Mammaparenchyms in der Altersgruppe der 35- bis 50-jährigen und damit die Annahme eines vermehrten Kontrastmittel – Enhancements der Brust in dieser Alterskategorie. 1997 untersuchte die Arbeitsgruppe um Müller – Schimpfle den Einfluss des Alters auf Mammographie und MR – Mammographie an 103 Patientinnen. Die Altersspannweite lag bei 15 – 79 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 49,3 Jahre. Mittels **ROI** – Technik wurde das Kontrastmittel – Enhancement repräsentativer Areale aller 4 Quadranten pro Brust, unter Ausschluss der Quadranten mit Läsionen und insbesondere unter Ausschluss von Patientinnen unter Hormontherapie, ermittelt. Es wurden drei Altersgruppen definiert: unter 35 Jahre; zwischen 35 und 50 Jahre; älter als 50 Jahre. In

der Altersgruppe 2 war der geometrische Mittelwert des Parenchymenthancements hochsignifikant unterschiedlich gegenüber den Altersgruppen 1 oder 3. Die prozentualen Anreicherungen lagen in dieser Gruppe zwischen 22 und 124 % im Mittel. In der Gruppe der jüngeren Frauen betragen die entsprechenden Werte 5 bis 50%, in der Gruppe der älteren Patientinnen 10 – 55%. Desweiteren wurden keine signifikanten Unterschiede des Enhancements im Seitenvergleich intraindividuell der rechten und linken Brust gefunden. Müller – Schimpfle et al sahen mit diesen Ergebnissen die Hypothese des vermehrten Auftretens fibrozystischer Veränderungen in dieser Altersgruppe gestützt. Als entscheidende Schlussfolgerung hieraus ergibt sich eine mögliche niedrigere diagnostische Aussagekraft der MR – Mammographie in dieser Altersgruppe. Zusammenfassend wies die Arbeitsgruppe darauf hin, dass die Kenntnisse dieser Veränderungen hilfreich für die Beurteilung eines erhobenen Befundes im Methodenvergleich sind (Muller-Schimpfle, Ohmenhauser et al. 1997; Muller-Schimpfle, Ohmenhauser et al. 1997). Eine Differenzierung der Kontrastmittelanreicherung in den einzelnen Phasen der Kontrastmitteldynamik wurde in dieser Studie nicht vorgenommen.

In dem von uns ausgewerteten Patientenkollektiv fand sich der Altersgruppe der 35- bis 49jährigen Patientinnen ein Mittelwert der Kontrastmittelanreicherung des Mammaparenchyms von 23,9% in der Spätphase mit einer Spannweite von 4,4 bis 94,3%. Die Altersgruppe der unter 35jährigen bestand lediglich aus 3 Patientinnen mit 6 ausgewerteten Mammae. Hier lag die Spannweite zwischen 8,3 und 44% in der Spätphase. Die Zahl der Patientinnen in dieser Altersgruppe war zu klein um endgültige Schlussfolgerungen bezüglich des Enhancements ziehen zu können. In der Gruppe der Frauen über dem 49. Lebensjahr zeigte sich ein hoch signifikant geringerer prozentualer Anreicherungsmittelwert mit 12,9% mit einer Spannweite von 3,7 bis 64,4%. Im Vergleich zu der Studie von Müller – Schimpfle et al ist anzumerken, dass in unserer Patientengruppierung über 50 Frauen mit Hormonersatztherapie inkludiert waren.

Sowohl in der visuellen als auch in der quantitativen Auswertung der Kontrastmittelindizes, insbesondere in der Spätphase, zeigt sich ein Überwiegen der KI – Kategorien 3 und besonders 4 in der Altersgruppe der 30- bis 49jährigen mit bis zu 63% und andererseits ein Überwiegen der Kategorien 1 und 2 bei den Patientinnen über 49 Jahren mit bis zu 73%.

### 5.3 Hormonelle Einflussfaktoren

Ein Einflussfaktor der Mammaparenchymanreicherung, mit dem sich in den letzten 10 Jahren einige Studien beschäftigt, ist der Hormonstatus der Patientinnen.

Kuhl et al untersuchten 1997 20 gesunde prämenopausale Probandinnen, 11 davon in unterschiedlichen Phasen des Menstruationszyklus. Areale mit einem Kontrastmittel – Enhancement fanden sich bei 82% der Frauen. Es fanden sich in der Gruppe der 11 Probandinnen im Laufe des Menstruationszyklus 39% reversible fokale und 33% reversible diffuse Parenchymanreicherungen. Unter der Annahme der zyklischen Hormonstimulation der Durchblutung des Drüsenkörpers erklärt sich die im Vergleich geringste Kontrastmittelaufnahme der Mamma in der 2. Zykluswoche. In der Studie fanden sich in dieser Zeit 31% anreichernde Areale versus 69% in der 1. bzw. 3. und 4. Zykluswoche (Kuhl CK 1997).

Die Arbeitsgruppe konzipiert bei jungen Frauen den Begriff „**UBOs**“ (unidentified bright breast objects) für die zyklusabhängig anreichernden Brustparenchymveränderungen. Im Screening von BRCA 1 und 2 Trägerinnen trägt diese Problematik entscheidend zur erniedrigten Sensitivität und Spezifität des MRT in dieser jungen Patientenpopulation bei (Kuhl, Schmutzler et al. 2000; Kuhl, Schradung et al. 2005).

Zur Ermittlung des Einflusses des Menstruationszyklus auf Kontrastmittel - anreicherungen der Brust führten Müller – Schimpfle et al 1997 in einem zweiten Teil der bereits zitierten Studie eine Querschnittsuntersuchung an 44 Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 41,5 Jahren durch. Es wurden retrospektiv die MRT von Patientinnen in zwei Gruppen analysiert: Gruppe 1 (n=22) Zyklustage 7 bis 20 und Gruppe 2 (n=22) Zyklustage 21 bis 6. In Gruppe 1 zeigte sich ein Parenchym – Enhancement von 8 bis 60%, in Gruppe 2 zeigten sich Werte von 24 bis 146%.

Auch aus diesen Daten resultiert die Empfehlung bei Planbarkeit der MR – Mammographie diese in der 2. Zykluswoche durchzuführen. Müller – Schimpfle et al verweisen ebenfalls auf eine reduzierte Sensitivität und Spezifität insbesondere in der 1. und 4. Zykluswoche aufgrund der vermehrten Kontrastmittelanreicherungen (Müller-Schimpfle, Ohmenhauser et al. 1997; Müller-Schimpfle, Ohmenhauser et al. 1997). Die histaminähnlichen Effekte des endogenen Östrogens werden für eine vermehrte Parenchymdurchblutung verantwortlich gemacht. Die Progesteronsynthese in der

sekretorisch/proliferativen Menstruationsphase führt zu einer Erhöhung der metabolischen Aktivität.

In unserem Patientenkollektiv wurden prämenopausale Patientinnen nach Möglichkeit in der 2. Zykluswoche untersucht. Probleme ergaben sich diesbezüglich bei 4 Patientinnen mit einer Hysterektomie in der Vorgeschichte, welche zu 62,5 % Anreicherungen über 20% mit einem Maximalwert von 62,5% in der Spätphase zeigten. 2 Patientinnen wurden primär in der zweiten Zyklushälfte untersucht und zu einem späteren Zeitpunkt in der optimalen Menstruationsphase kontrolliert. Bei der einen Patientin zeigte sich prämenstruell eine maximale Kontrastmittelanreicherung in der Spätphase der Dynamik von 94,3% welche sich in der Kontrolluntersuchung auf nahezu ein Drittel mit 37,1% reduzierte. Die zweite Patientin zeigte primär in der gleichen Phase ein Kontrastmittel – Enhancement von maximal 44%. Hier zeigte sich bei der Kontrolle eine Reduktion auf 34%. Aufgrund der diesbezüglich kleinen Fallzahlen unseres Patientenkollektivs ist eine allgemeingültige Aussage nicht möglich, die Ergebnisse reihen sich jedoch unproblematisch in die erhobenen Daten von Kuhl et al und Müller – Schimpfle et al ein.

Ein besonderes Problem scheint in höherem Lebensalter postmenopausal die Hormonersatztherapie darzustellen. In Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Hormonpräparate (Östrogenmonotherapie versus Östrogen – Gestagen – Kombinationstherapie) zeigte sich in Studien zur Röntgen – Mammographie eine erneute Zunahme der Dichte der Altersbrust (McNicholas, Heneghan et al. 1994; Evans 2002; Vachon, Sellers et al. 2002; Greendale, Reboussin et al. 2003; Lanyi 2003; Bock K. 2005).

Fischer beschreibt eine ähnliche Abhängigkeit für die MR – Mammographie und die hieraus resultierenden Parenchymanreicherungen (Fischer 2000).

Auffällig war in unserer Untersuchung diesbezüglich eine Kontrastmittelanreicherung von maximal 25,3% bei einer 81jährigen Patientin mit einer Hormonsubstitutions – therapie seit über 30 Jahren.

#### 5.4 Kontrastmittelintensitätsindex ( KI )

Bereits in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde in Kenntnis der Beeinflussung der Sensitivität der Mammographie durch eine erhöhte Röntgendichte der Brust eine Klassifikation der mammographischen Brustdichte von Wolfe entwickelt

((Hoeffken W. 1987; Lanyi 2003). 1976 postulierte Wolfe in einer Veröffentlichung ein erhöhtes Karzinomrisiko der Dichte - Kategorien P2 und Dy , woraufhin in den USA die Zahl der überflüssigen Mastektomien sprunghaft anstieg. Wolfe ist heute mehrfach widerlegt, seine Dichteklassifikation ist von den Dichtekriterien 1 bis 4 des American College Of Radiology abgelöst worden. Eine pathologische Wertung beinhalten sie nicht. Diese Dichtekriterien dienen heute allgemein der Einschätzung der Sensitivität einer Röntgen – Mammographie und erfordern je nach Einstufung gegebenenfalls die Erweiterung der Diagnostik um komplementäre Verfahren wie zum Beispiel die Mammasonographie. Diese Empfehlungen ergeben sich auch aus den S3 – Leitlinien für die Diagnostik des Mammakarzinoms.

Das Auftreten unspezifischer Kontrastmittelanreicherungen des Mammaparenchyms in der MR – Mammographie ist hinlänglich bekannt und findet in nahezu allen Studien zu diesem Verfahren Erwähnung. An Hand der hier bereits zitierten Veröffentlichungen zeigt sich unseres Erachtens nach zweifelsfrei die deutliche Beeinflussung der Sensitivität und Spezifität der Kernspintomographie der Brust durch ein diffuses, unspezifisches Parenchym – Enhancement. In einer retrospektiven Analyse von Langer et al 2005 von 29 MR – Mammographien bei falsch - positiv gewerteten Läsionen ergab sich , dass suspekte Läsionen unter 5mm zur Kostenreduktion nicht biopsiert sondern allenfalls potentiell im Verlauf beobachtet werden sollten (Langer, Horst et al. 2005). Hierdurch lassen sich Spezifitäten fraglich erhöhen.

Kuhl et al schlugen den Begriff **UBOs** (unidentified bright breast objects) zur Reduktion falsch – positiver Resultate und zur potentiellen Verbesserung des Kosten – Nutzen – Verhältnisses der MR – Mammographie vor (Kuhl CK 1997; Kuhl, Schmutzler et al. 2000).

Unsere Arbeit hat sich die Entwicklung eines Kontrastmittelintensitätsindex **KI** 1 bis 4 in der MR – Mammographie analog zu den Dichtekriterien des **ACR** in der Röntgen – Mammographie zum Ziel gesetzt. Dieser Kontrastmittelintensitätsindex soll insbesondere zu einer verbesserten Einschätzung der Sensitivität einer durchgeführten Kernspintomographie der Brust beitragen. Das der Arbeit zu Grunde liegende Bildmaterial wurde zunächst von drei unterschiedlich erfahrenen Untersuchern visuell (qualitativ) in Anlehnung an die mammographischen Dichtekriterien in 4 Kategorien eingeteilt. In einem zweiten Schritt wurde unter der Vorstellung eines untersucherunabhängigen und damit reproduzierbaren Auswerteverfahrens analog zur

Messung einer anreichernden Läsion in der MR – Mammographie, und hier in der Kontrastmitteldynamik, eine Messung des prozentualen Intensitätsanstiegs mittels **ROI** und der Softwaremodalität „mean curve“ (Siemens) durchgeführt. Untersucht wurden in beiden Modalitäten die erste, zweite und letzte Sequenz der Kontrastmitteldynamik (Frühst-, Früh- und Spätphase). Mit beiden Auswerteverfahren konnten, wie bereits beschrieben, die Abhängigkeiten der Parenchymanreicherungen in der MR – Mammographie von Alter, mastopathischen Brustveränderungen und hormonellen Einflussfaktoren bestätigt werden.

Der direkte Vergleich der beiden Einteilungsmodalitäten (subjektive bzw. qualitative versus objektive bzw. quantitative Analyse) in die 4 Kategorien der Kontrastmittelintensität im Student t-Test zeigte einen hoch signifikanten ( $p < 0,001$ ) Unterschied in der Früh – und in der Spätphase. In der Frühstphase zeigten beide Auswerteverfahren in diesem statistischen Test eine signifikante ( $p < 0,01$ ) Differenz. Unseres Erachtens nach bestätigt sich durch die Signifikanzprüfung, dass eine Einteilung der Kontrastmittelintensität durch das quantitative Messverfahren erfolgen sollte. Der genannten qualitativen Auswertung der Ergebnisse lag die Konsensusentscheidung der 3 unterschiedlich erfahrenen Untersucher zugrunde. Die Analyse der Einzelergebnisse der 2 erfahrenen Fachärzte und des unerfahrenen Weiterbildungsassistenten zeigte hoch signifikante ( $p < 0,001$ ) Unterschiede in der visuellen (qualitativen) Einschätzung in allen drei Phasen der Kontrastmitteldynamik. In der quantitativen Analyse der MR – Mammographien ergaben sich keine signifikanten Differenzen. Somit ist die quantitative Beurteilung der qualitativen als untersucherunabhängig einzustufen.

In Anlehnung an die Dichtekriterien der Röntgen – Mammographie ergibt sich eine hohe Aussagekraft und maximale Sensitivität der MR – Mammographie bei einem Kontrastmittelintensitätsindex (**KI**) von 1 (Anreicherung unter 10%) insbesondere in der Frühstphase, da die meisten malignen Prozesse aufgrund der Angiogeneese frühzeitig ein Kontrastmittel – Enhancement aufweisen. Dementsprechend ist die Sensitivität einer MR – Mammographie mit einem Kontrastmittelintensitätsindex von 4 (Anreicherung über 20%) in jeder Phase reduziert.

Wie die Auswertung der mittels „Adobe Photoshop“ manipulierten Kernspintomographien zeigte lässt sich analog zu den von Sittek 2005 (Sittek 2005) aufgestellten Erkennungsgrenzen für die Mammographie postulieren, dass bei einem KI von 1 Herde  $\geq 4$  mm sicher zu identifizieren sind. Bei einem KI von 2 sind invasive



Malignome  $\geq 8$  mm sicher nachweisbar, bei einem KI von 3 liegt die Nachweisgrenze  $\geq 1,3$  cm. Insbesondere die Detektion von diffus invasiv lobulären Karzinomen ist hier jedoch bereits deutlich erschwert. Karzinome  $\geq 2$  cm konnten in unserer Auswertung bei invasiv duktalem Befunden und einem KI von 4 erkannt werden.

Eine besondere Bedeutung kommt dem Kontrastmittelintensitätsindex in der Diagnostik des DCIS (Duktales Carcinoma in Situ). In Arbeiten von Liberman et al 2003, von Nunes et al 2001 und von Morakkabati – Spitz et al 2005 wurde bei dem histologisch bestätigten Vorliegen eines DCIS in der MR – Mammographie gehäuft ein lineares (duktales) und/oder segmentales aber auch ein feinstfleckiges Kontrastmittel – Enhancement des Mammaparenchyms gefunden (Nunes, Schnall et al. 2001; Liberman, Morris et al. 2003; Morakkabati-Spitz, Leutner et al. 2005). Diese Anreicherungen wurden in nahezu allen Phasen (nicht typischerweise in der Frühphase) detektiert. Bei einem Kontrastmittelintensitätsindex von 3 oder 4 ist die Sensitivität des MRT hinsichtlich der genannten Anreicherungsmodalitäten deutlich herabgesetzt. In unserer Auswertung der manipulierten Kernspintomographien wurden bei diesen Indices auch Areale eines highgrade DCIS  $\geq 2,5$  cm nicht identifiziert. Demgegenüber ist bei einem niedrigen Kontrastmittelintensitätsindex von einer hohen Sensitivität und auch von einer verbesserten Spezifität auszugehen. Analog zur Mammographie gilt unseres Erachtens nach der Satz : **Lanyi** : „Je bewölkter der Nachthimmel ist, desto weniger Sterne kann man sehen“.

Zum Schutz des Radiologen (insbesondere bei unerfahrenen Kollegen) sowie zur Beurteilung der Aussagefähigkeit einer MR – Mammographie bedarf es, entsprechend der ACR – Dichtekriterien der Mammographie, des quantitativ ermittelten Kontrastmittelindex, da dieser eine reproduzierbare, untersucherunabhängige und exakte Differenzierung der Vaskularisationsgrade des Mammaparenchyms zulässt. Wie im experimentellen Modell gezeigt, können sich kleine oder diffuse Karzinome der Detektion bei Kontrastmittelindices von 3 und insbesondere 4 entziehen. Somit ist die Kernspintomographie als Methode bei einem KI 3 und 4 limitiert, besonders für unerfahrene Kollegen. Zum Zeitpunkt der Studie lagen gerätetechnische Limitationen durch die Vorgabe einer 256er Matrix vor. Unseres Erachtens nach sind die Ergebnisse auch auf Untersuchungen mit Geräten der neuen Generation (1,5 bzw. 3 Tesla / 512er Matrix) anwendbar, da die verbesserte örtliche Auflösung die vorliegenden Parenchymanreicherungen und ihre Auswirkungen auf die Erkennbarkeit pathologischer Prozesse nicht beeinflusst.

## 6 Zusammenfassung

In der Diagnostik der weiblichen Brust und ihrer Pathologien ist häufig eine Kombination verschiedener bildgebender Verfahren erforderlich, um Mammakarzinome frühstmöglich zu detektieren. Die komplementären Verfahren Mammographie, Sonographie und MR – Mammographie ergänzen sich hinsichtlich dieser Anforderung, so dass, wie Studien gezeigt haben, sich durch die Kombination der Modalitäten eine Erhöhung der Sensitivität und Spezifität erzielen lässt.

In der Mammographie ist seit langem bekannt, dass die Sensitivität des Verfahrens von der Parenchymdichte der untersuchten Brust abhängig ist. Daher entwickelte Wolfe bereits 1967 ein System zur Benennung der Brustdichte in der radiologischen Bildgebung, welches sich in modifizierter Form in den Empfehlungen des American College of Radiology als ACR – Dichte wiederfindet und in der Befundung der Mammographie seit Jahren allgemein etabliert ist.

Ein verstärktes parenchymales Kontrastmittel – Enhancement in der hochsensitiven Kernspintomographie beeinflusst ebenso wie eine hohe Brustdichte in der Mammographie die Aussagefähigkeit der Untersuchung sowohl hinsichtlich ihrer Sensitivität als auch ihrer Spezifität .

Ziel dieser Arbeit war es daher einen Kontrastmittelindex (KI) für die MRT zu definieren. Der Vergleich einer qualitativen und einer quantitativen Analyse wurde durchgeführt und die klinische Relevanz wurde anhand eines theoretischen Modellversuchs überprüft.

### 1. Definition eines Kontrastmittelindex (KI):

Aufgrund empirischer Daten wurden die Kontrastmittelindex – Kategorien 1 bis 4 definiert:

KI 1	< 10 %
KI 2	10 -15 %
KI 3	15 - 20 %
KI 4	> 20 %

Die Werte beziehen sich auf eine quantitative Analyse der Kontrastmittelanreicherungen im MR – Mammogramm.

## 2. Vergleich einer qualitativen und einer quantitativen Analyse des KI:

- a) Die qualitative Analyse des Mamma – MRT hinsichtlich der parenchymalen Kontrastmittelanreicherung ist hochsignifikant untersucherabhängig.
- b) Die quantitative Analyse des Mamma – MRT hinsichtlich der parenchymalen Kontrastmittelanreicherung ist untersucherunabhängig.
- c) Die Kontrastmittelintensität wurde in der qualitativen Analyse auch im Konsensus signifikant unterschätzt.
- d) Mit der qualitativen Analyse mittels ROI existiert ein reproduzierbares, untersucherunabhängiges Verfahren zur Beurteilung der parenchymalen Kontrastmittelanreicherung der Mamma in der MRT

## 3. Überprüfung der klinischen Relevanz des KI anhand eines theoretischen Modellversuchs:

- a) Die parenchymale Kontrastmittelanreicherung in der MRT beeinflusst negativ die Erkennbarkeit pathologischer Veränderungen.
- b) Karzinome lassen sich ab 3 mm in einer Brust mit einem KI von 1 sicher detektieren.
- c) Karzinome  $\geq 8$  mm können bei einem KI von 2 identifiziert werden.
- d) Bei einem KI von 3 konnten bis zu 1,5 cm grosse invasiv lobuläre Karzinome maskiert werden, duktal invasive Karzinome werden ab 1,3 cm erkannt .
- e) Bei einem KI von 4 können kleine oder diffus wachsende Karzinome nicht mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden.

## 7 Literatur

- Aichinger U., S.-W. R. e. a. (2002). "Der Stellenwert von CAD - Systemen." Der Radiologe **42**(4): 270-274.
- Barth, V. (1994). Mammographie - Intensivkurs und Atlas für Fortgeschrittene. Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag: 80.
- Barth, V. (1994). Mammographie - Intensivkurs und Atlas für Fortgeschrittene. Stuttgart, Ferdinand Enke Verlag.
- Baum, F., U. Fischer, et al. (2002). "Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast." Eur Radiol **12**(5): 1087-92.
- Berg, W. A., L. Gutierrez, et al. (2004). "Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer." Radiology **233**(3): 830-49.
- Bick, U. (1997). "Integriertes Früherkennungskonzept bei Frauen mit genetischer Pradisposition für Brustkrebs.  
[An integrated early detection concept in women with a genetic predisposition for breast cancer]." Radiologe **37**(8): 591-6.
- Blohmer, J. U. (2000) "Kontrastmittel-Videodensitometrie und automatisierte Mikroskop-Bildanalyse zur Messung der Durchblutung und Vaskularisation von Mammakarzinomen." **Volume**, DOI:
- Blohmer, J. U., R. Chaoui, et al. (1995). "[Differential breast tumor diagnosis by comparing blood circulation of the tumor with the contralateral breast using color coded, pulsed Doppler ultrasound]." Geburtshilfe Frauenheilkd **55**(1): 1-6.
- Bock K. , A. U.-S. e. a. (2005). Hormone und Brustdrüsengewebsdichte. München, W.Zuckschwerdt Verlag.
- Boetes, C., R. D. Mus, et al. (1995). "Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent." Radiology **197**(3): 743-7.
- Boyd, N., L. Martin, et al. (2002). "A longitudinal study of the effects of menopause on mammographic features." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **11**(10 Pt 1): 1048-53.
- Breen, N. and L. Kessler (1994). "Changes in the use of screening mammography: evidence from the 1987 and 1990 National Health Interview Surveys." Am J Public Health **84**(1): 62-7.
- Buchberger, W., P. DeKoekkoek-Doll, et al. (1997). "Der Stellenwert der MR-Tomographie beim unklaren Mammographiebefund.  
[Value of MR tomography in inconclusive mammography findings]." Radiologe **37**(9): 702-9.
- Bude, R. O. and J. M. Rubin (1996). "Power Doppler sonography." Radiology **200**(1): 21-3.
- C.Sohn, J.-U. B., Ed. (2006). Mammasonographie.
- Conway, B. J., J. L. McCrohan, et al. (1990). "Mammography in the eighties." Radiology **177**(2): 335-9.
- Crystal, P., Strano, Selwyn D., Shcharynski, Semyon, Koretz, Michael J. (2003). "Using Sonography to Screen Women with Mammographically Dense Breasts." Am. J. Roentgenol **181**: 177-182.

- Decker, T. (2001). Histologische Aufarbeitung und Klinische Konsequenzen des DCIS. 6. Internationaler Fortbildungskurs Mammadiagnostik. Erlangen, Institut für Diagnostische Radiologie.
- Delorme, S. (2004). "Mammakarzinom. Sonographie und magnetresonanzmammographie." Radiologe **44**(6): 621-37; quiz 638-9.
- Diekmann F., D. S. (2004). "Präoperative MRT der Brust beim invasiv-lobulären im Vergleich zum invasiv-duktalem Karzinom." RöFO **176**: 544-549.
- Duda/Schulz-Wendtland (2004). Mammadiagnostik.
- Eddy, D. M. (1989). "Screening for breast cancer." Ann Intern Med **111**(5): 389-99.
- Engel J, S.-F. e. a. (2001). "Epidemiologie. Manual Mammakarzinome." Tumorzentrum München: 1- 8.
- Esserman, L., N. Hylton, et al. (1999). "Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging." J Clin Oncol **17**(1): 110-9.
- Evans, A. (2002). "Hormone replacement therapy and mammographic screening." Clin Radiol **57**(7): 563-4.
- Faller, G. (2000). Histologische Aufarbeitung und Klinische Konsequenzen des DCIS. 5. Internationaler Fortbildungskurs Mammadiagnostik. Erlangen, Institut für Diagnostische Radiologie.
- Feig, S. A. (1988). "Decreased breast cancer mortality through mammographic screening: results of clinical trials." Radiology **167**(3): 659-65.
- Fersis N., W. D. (2005). "Solide benigne Erkrankungen der weiblichen Brust." Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie **2**(3): 124-126.
- Fischer, U. (2000). Lehratlas der MR - Mammographie, Georg Thieme Verlag: 104.
- Fischer, U. (2000). Lehratlas der MR - Mammographie, Georg Thieme Verlag.
- Fischer, U., L. Kopka, et al. (1999). "Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach." Radiology **213**(3): 881-8.
- Fischer, U., D. von Heyden, et al. (1993). "[Signal characteristics of malignant and benign lesions in dynamic 2D-MRT of the breast]." Rofo **158**(4): 287-92.
- Fobben, E. S., C. Z. Rubin, et al. (1995). "Breast MR imaging with commercially available techniques: radiologic-pathologic correlation." Radiology **196**(1): 143-52.
- Furman-Haran, E., R. Margalit, et al. (1996). "Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging reveals stress-induced angiogenesis in MCF7 human breast tumors." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(13): 6247-51.
- Furman-Haran, E., E. Schechtman, et al. (2005). "Magnetic resonance imaging reveals functional diversity of the vasculature in benign and malignant breast lesions." Cancer **104**(4): 708-18.
- Graf, O., T. H. Helbich, et al. (2004). "[Ultrasound follow-up of palpable solid, probably benign breast lesions (BI-RADS category III)]  
Sonographische Verlaufskontrollen bei palpablen soliden, wahrscheinlich gutartigen Brustläsionen ( BI-RADS Kategorie III )." Rofo **176**(9): 1251-6.
- Greendale, G. A., B. A. Reboussin, et al. (2003). "Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density." J Natl Cancer Inst **95**(1): 30-7.
- Grischke, E. M., D. von Fournier, et al. (1996). "[Diagnostic value of Doppler ultrasound in evaluation of breast tumors]." Zentralbl Gynakol **118**(10): 553-9.
- Grundmann (1986). Spezielle Pathologie. München-Wien-Baltimore, Urban&Schwarzenberg.
- Gundry, K. R. (2005). "The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer." Oncology (Williston Park) **19**(2): 159-69; discussion 170, 173-4, 177.

- Haiman, C. A., L. Bernstein, et al. (2002). "Genetic determinants of mammographic density." Breast Cancer Res **4**(3): R5.
- Healthcare, B. "Fachinformation Magnevist."
- Heinig, A., S. H. Heywang-Kobrunner, et al. (1997). "Wertigkeit der Kontrastmittelmagnetresonanz-tomographie der Mamma bei Wiederaufbau mittels Implanta  
[Value of contrast medium magnetic resonance tomography of the breast in breast reconstruction with implant]." Radiologe **37**(9): 710-7.
- Heywang-Köbrunner, S. H. (1996). Bildgebende Mammadiagnostik. Stuttgart, Georg Thieme Verlag: 173.
- Heywang-Köbrunner, S. H. (1996). Bildgebende Mammadiagnostik, Georg Thieme Verlag.
- Hoeffken W., L. M. (1987). Erkrankungen der Mamma Röntgenuntersuchung der Mamma. Radiologische Diagnostik. D. W. e. a. Frommhold W. Stuttgart- New York, Georg Thieme Verlag. **I/1**: 536.
- Holland, R. (2000). DCIS im Mammographie - Screening. 5. Internationaler Fortbildungskurs Mammadiagnostik. Erlangen, Institut für Diagnostische Radiologie.
- Holland , R. (2001). Pathology of DCIS. 6. Internationaler Fortbildungskurs Mammadiagnostik. Erlangen, Institut für Diagnostische Radiologie Erlangen.
- Houssami, N., L. Irwig, et al. (2003). "Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms." AJR Am J Roentgenol **180**(4): 935-40.
- Huang, W., P. R. Fisher, et al. (2004). "Detection of breast malignancy: diagnostic MR protocol for improved specificity." Radiology **232**(2): 585-91.
- Jung, H. (2001). "Abschätzung von Nutzen und Risiko eines Mammographiescreenings unter ausschließlichem Bezug auf das Strahlenrisiko." Der Radiologe **41**(4): 385-395.
- Junkermann, H. and D. von Fournier (1997). "Bildgebende Verfahren zur Beurteilung des Ansprechens des Mammakarzinoms auf eine präoperative Chemotherapie [Imaging methods for evaluating the response of breast carcinoma to preoperative chemotherapy]." Radiologe **37**(9): 726-32.
- Kerlikowske, K. (1997). "Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit." J Natl Cancer Inst Monogr(22): 79-86.
- Kerlikowske, K., D. Grady, et al. (1996). "Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography." Jama **276**(1): 33-8.
- Kerlikowske, K., D. Grady, et al. (1996). "Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation." Jama **276**(1): 39-43.
- Kerlikowske, K., D. Grady, et al. (1995). "Efficacy of screening mammography. A meta-analysis." Jama **273**(2): 149-54.
- Kettritz (2007). Leitfaden zur Mammadiagnostik.
- Keyrilainen, J., M. Fernandez, et al. (2005). "Visualisation of calcifications and thin collagen strands in human breast tumour specimens by the diffraction-enhanced imaging technique: a comparison with conventional mammography and histology." Eur J Radiol **53**(2): 226-37.
- Kiechle M., S. R. (2001). "Präventive Strategien bei familiärer Brustkrebsprädisposition." Der Radiologe **41**(4): 366-370.

- Kinkel, K., T. H. Helbich, et al. (2000). "Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions: diagnostic criteria and interobserver variability." AJR Am J Roentgenol **175**(1): 35-43.
- Komatsu, S., C. J. Lee, et al. (2004). "Comparison of intraductal spread on dynamic contrast-enhanced MRI with clinicopathologic features in breast cancer." Jpn J Clin Oncol **34**(9): 515-8.
- Kotter E., E. A., Langer M. (2005). "Stellenwert der digitalen Mammographie." Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie **2**: 67-70.
- Kuhl CK, B. H. e. a. (1997). "Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrastenhanced MR imaging of the breast : normal contrast medium enhancement and cyclical - phase dependence." Radiology **203**(1): 137 -144.
- Kuhl, C. K., P. Mielcareck, et al. (1999). "Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions?" Radiology **211**(1): 101-10.
- Kuhl, C. K., R. K. Schmutzler, et al. (2000). "Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results." Radiology **215**(1): 267-79.
- Kuhl, C. K., S. Schrading, et al. (2005). "[The "EVA" Trial: Evaluation of the Efficacy of Diagnostic Methods (Mammography, Ultrasound, MRI) in the secondary and tertiary prevention of familial breast cancer. Preliminary results after the first half of the study period]." Rofo **177**(6): 818-27.
- Kuschel B., R. I. M. e. a. (2005). Manual Mammakarzinome. München, W.Zuckschwerdt Verlag.
- Kuszyk, B. S., F. M. Corl, et al. (2001). "Tumor transport physiology: implications for imaging and imaging-guided therapy." AJR Am J Roentgenol **177**(4): 747-53.
- Langer, S. A., K. C. Horst, et al. (2005). "Pathologic correlates of false positive breast magnetic resonance imaging findings: which lesions warrant biopsy?" Am J Surg **190**(4): 633-40.
- Lanyi, M. (2003). Brustkrankheiten im Mammogramm, Springer Verlag.
- Leach , M. O. (2001). "Application of magnetic resonance imaging to angiogenesis in breast cancer." Breast Cancer Res **3**: 22-27.
- Lee, S. G., S. G. Orel, et al. (2003). "MR imaging screening of the contralateral breast in patients with newly diagnosed breast cancer: preliminary results." Radiology **226**(3): 773-8.
- Lieberman, L., E. A. Morris, et al. (2003). "Ductal enhancement on MR imaging of the breast." AJR Am J Roentgenol **181**(2): 519-25.
- Liu PF, D. J. e. a. (1998). "Improved diagnostic accuracy in dynamic contrast enhanced MRI of the breast by combined quantitative and qualitative analysis." BR J Radiol **71**: 501 - 509.
- Madjar H., D. V. F., Schreer I. (2003). Stufe - 3 - Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. München, W.Zuckschwerdt Verlag.
- Majid, A. S., E. S. de Paredes, et al. (2003). "Missed breast carcinoma: pitfalls and pearls." Radiographics **23**(4): 881-95.
- Malur, S., S. Wurdinger, et al. (2001). "Comparison of written reports of mammography, sonography and magnetic resonance mammography for preoperative evaluation of breast lesions, with special emphasis on magnetic resonance mammography." Breast Cancer Res **3**(1): 55-60.
- Matsubayashi, R., Y. Matsuo, et al. (2000). "Breast masses with peripheral rim enhancement on dynamic contrast-enhanced MR images: correlation of MR

- findings with histologic features and expression of growth factors." Radiology **217**(3): 841-8.
- McLelland, R., R. E. Hendrick, et al. (1991). "The American College of Radiology Mammography Accreditation Program." AJR Am J Roentgenol **157**(3): 473-9.
- McNicholas, M. M., J. P. Heneghan, et al. (1994). "Pain and increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy: a prospective study." AJR Am J Roentgenol **163**(2): 311-5.
- Milz, P., M. Kessler, et al. (1997). "Moderne Ultraschalldiagnostik der weiblichen Brust. Möglichkeiten und Grenzen. [Modern ultrasound diagnosis of the female breast. Possibilities and limits]." Radiologe **37**(8): 636-42.
- Morakkabati-Spitz, N., C. Leutner, et al. (2005). "Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI." Eur Radiol **15**(9): 2010-7.
- Mueck A.O., W. D. (2005). "WHO klassifiziert Pille und HRT als "karzinogen"-kurze Stellungnahme." Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie **4**: 233-235.
- Mueck, A. O. (2005). "HRT als "karzinogen" klassifiziert: Ist eine Therapie noch sinnvoll?" Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie **4**: 236-241.
- Muller-Schimpfle, M., K. Ohmenhauser, et al. (1997). "Einfluss von Alter und Menstruationszyklus auf Mammographie und MR-Mammographie. [Effect of age and menstrual cycle on mammography and MR mammography]." Radiologe **37**(9): 718-25.
- Muller-Schimpfle, M., K. Ohmenhauser, et al. (1997). "Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast." Radiology **203**(1): 145-9.
- Nitz U., D. P. (2002). "Neue Therapieansätze: stammzellgestützte Hochdosismotherapie und molekulare Strategien beim Mammakarzinom." Der Internist **43**(3): 364-372.
- Nunes, L. W., M. D. Schnall, et al. (2001). "Update of breast MR imaging architectural interpretation model." Radiology **219**(2): 484-94.
- Nystrom, L., I. Andersson, et al. (2002). "Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials." Lancet **359**(9310): 909-19.
- Nystrom, L., L. E. Rutqvist, et al. (1993). "Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials." Lancet **341**(8851): 973-8.
- Obenhauer S., S. C. e. a. (2005). "Retrospektive Analyse eines computerassistierten Detektions - Systems(CAD ) in der digitalen Vollfeldmammographie in Abhängigkeit von der Histologie." RöFO **177**(8): 1103-1109.
- Orel, S. G. and M. D. Schnall (2001). "MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer." Radiology **220**(1): 13-30.
- Orel, S. G., M. D. Schnall, et al. (1995). "Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy." Radiology **196**(1): 115-22.
- Picard, J. D. (1998). "[History of mammography]." Bull Acad Natl Med **182**(8): 1613-20.
- Prechtel, K. (1991). "[Mastopathy. Histological forms and long-term observations]." Zentralbl Pathol **137**(3): 210-9.
- Qayyum, A., R. L. Birdwell, et al. (2002). "MR imaging features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: histopathologic correlation." AJR Am J Roentgenol **178**(5): 1227-32.
- Radiology, A. C. o. (1998). . Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADSTM), American College of Radiology.



- Rahbar, G., A. C. Sie, et al. (1999). "Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation." Radiology **213**(3): 889-94.
- Rosenberg, R. D., W. C. Hunt, et al. (1998). "Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico." Radiology **209**(2): 511-8.
- S. Anchisi, M. S., L. Perey, M. Stalder, R. Obrist, (2001). "Brustkrebs - Epidemiologie, Prävention, Chirurgie, Radiotherapie und Nachbetreuung der Frühstadien." Schweiz Med Forum **42**: 1045 -1050.
- Salomon (1913). "Beiträge zur Pathologie und Klinik der Mammakarzinome." ArchKlinChir **101**: 573-668.
- Sardanelli, F., G. M. Giuseppetti, et al. (2004). "Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in Fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard." AJR Am J Roentgenol **183**(4): 1149-57.
- Schlecht, L., J. Hadijuana, et al. (1996). "[Ultrasound examination of the female breast: comparison of 7.5 and 13 MHz]." Aktuelle Radiol **6**(2): 69-73.
- Schleicher, U. M. and J. Ammon (1998). "Mode of breast cancer detection: a study from the German part of the Maas-Rhine-EUREGIO." Eur J Cancer Prev **7 Suppl 1**: S41-6.
- Schlemmer, H. P. (2005). "Vom Magneteisenstein zum Magnetresonanztomographen." Der Radiologe **45**: 356-362.
- Schulz-Wendtland R., H. K.-P. e. a. (2004). "Phantomstudie zur Detektion simulierter Läsionen an fünf verschiedenen digitalen und einem konventionellen Mammographiesystem." RöFO **176**: 1127-1132.
- Schulz-Wendtland R., L. M. e. a. (2005). "Digitale Mammographie mit hochauflösenden Speicherfolien ( CR ) versus digitaler Vollfeldmammographie ( CCD ) ( DR ) : Mikrokalzifikationen und Herdbefunde - eine retrospektiv klinisch - histologische Analyse ( n=102)." RöFO **177**: 67-71.
- Schulz-Wendtland R., W. E. e. a. (2005). "Risiko und Früherkennung des Mammakarzinoms." Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie **2**: R17-R40.
- SE Harms, D. F., KL Hesley, MD Meiches, RA Jensen, WP Evans, DA Savino, and RV Wells (1993). "MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation." Radiology **187**: 493-501.
- Seidman, H., S. K. Gelb, et al. (1987). "Survival experience in the Breast Cancer Detection Demonstration Project." CA Cancer J Clin **37**(5): 258-90.
- SH Heywang, A. W., E Pruss, T Hilbertz, W Eiermann, and W Permanetter , M. i. o. t. b. w. G.-D. u. a. limitations, et al. (1989). "MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations." Radiology **171**: 95-103.
- Shabtai, M., P. Saavedra-Malinger, et al. (2001). "Fibroadenoma of the breast: analysis of associated pathological entities--a different risk marker in different age groups for concurrent breast cancer." Isr Med Assoc J **3**(11): 813-7.
- Sherif, H., A. E. Mahfouz, et al. (1997). "Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast." Radiology **205**(1): 209-13.
- Sickles, E. A. (2000). "Breast imaging: from 1965 to the present." Radiology **215**(1): 1-16.
- Silbernagl Stefan, L. F. (1998). Taschenatlas der Pathophysiologie, Georg Thieme Verlag.

- Sittek, H., de Waal J.C. et al (2005). Mammographie-Screening , bildgebende und minimal-invasive Diagnostik. München, W.Zuckschwerdt Verlag.
- Sohn, C., E. M. Grischke, et al. (1992). "[Ultrasound diagnosis of blood flow in benign and malignant breast tumors]." Geburtshilfe Frauenheilkd **52**(7): 397-403.
- Sohn, C., W. Stolz, et al. (1992). "[Doppler ultrasound study of breast tumors using color Doppler ultrasound, duplex ultrasound and the CW Doppler ultrasound]." Zentralbl Gynakol **114**(5): 249-53.
- Soo, M. S., E. L. Rosen, et al. (2001). "Negative predictive value of sonography with mammography in patients with palpable breast lesions." AJR Am J Roentgenol **177**(5): 1167-70.
- Stomper, P. C., J. Geradts, et al. (2003). "Mammographic predictors of the presence and size of invasive carcinomas associated with malignant microcalcification lesions without a mass." AJR Am J Roentgenol **181**(6): 1679-84.
- Stomper, P. C., J. S. Winston, et al. (1997). "Angiogenesis and dynamic MR imaging gadolinium enhancement of malignant and benign breast lesions." Breast Cancer Res Treat **45**(1): 39-46.
- Thurn, P., Bücheler E. et al (1998). Einführung in die radiologische Diagnostik, Georg Thieme Verlag: 4.
- Turetschek, K., E. Floyd, et al. (2001). "MRI assessment of microvascular characteristics in experimental breast tumors using a new blood pool contrast agent (MS-325) with correlations to histopathology." J Magn Reson Imaging **14**(3): 237-42.
- Vachon, C. M., T. A. Sellers, et al. (2002). "Case-control study of increased mammographic breast density response to hormone replacement therapy." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **11**(11): 1382-8.
- van den Bosch, M. A., B. L. Daniel, et al. (2005). "Magnetic resonance imaging characteristics of fibrocystic change of the breast." Invest Radiol **40**(7): 436-41.
- Viehweg, P., I. Paprosch, et al. (1998). "Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast: interpretation guidelines." Top Magn Reson Imaging **9**(1): 17-43.
- Weind, K. L., C. F. Maier, et al. (1998). "Invasive carcinomas and fibroadenomas of the breast: comparison of microvessel distributions--implications for imaging modalities." Radiology **208**(2): 477-83.
- Weinstein, S. P., S. G. Orel, et al. (2001). "MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma." AJR Am J Roentgenol **176**(2): 399-406.
- Wells, J. (1998). "Mammography and the politics of randomised controlled trials." Bmj **317**(7167): 1224-9.
- Wells, W. A., C. P. Daghlian, et al. (2004). "Analysis of the microvasculature and tissue type ratios in normal vs. benign and malignant breast tissue." Anal Quant Cytol Histol **26**(3): 166-74.
- Wright, H., J. Listinsky, et al. (2005). "Increased ipsilateral whole breast vascularity as measured by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with breast cancer." Am J Surg **190**(4): 576-9.