

Diffusions Tensor Bildgebung der Mamma: Eine Pilotstudie

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Von Anja Schäfer

Geboren am 11. März 1986 in Moskau

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W.A. Kaiser, Jena
2. Prof. Dr. med. Ingo B. Runnebaum, MBA, Jena
3. PD Dr. med. Stefan O.R. Pfeiderer, Bremerhaven

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.07.2011

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis (vervollständigen).....	4
Zusammenfassung.....	6
Einleitung.....	8
Epidemiologie.....	8
Risikofaktoren.....	9
Pathologische Klassifikation	10
Biologische Grundlagen	11
Diagnostik.....	13
Sensitivität und Spezifität	13
Receiving Operating Curve (ROC) Analyse.....	15
Selbstuntersuchung	15
Mammographie.....	16
Sonographie.....	17
Dynamische kontrastmittelgestützte MR-Mammographie	18
MR- Spektroskopie.....	20
Diffusionsgewichtete Bildgebung.....	21
Grundlagen.....	21
Anwendung diffusionsgewichteter MR- Bildgebung.....	23
Diffusions Tensor Bildgebung.....	27
Kennwerte von Bildqualität und Läsionskontrast.....	29
Signal- zu Rausch- Verhältnis (Signal- to- noise- ratio, SNR).....	29
Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (Contrast-to-Noise-Ratio, CNR)	29
Ziele der Arbeit	31
Methoden.....	33
Patienten	33
Index Test.....	34
Referenzstandard.....	37
Datenerfassung und Auswertung:.....	39
Statistik	43
Ergebnisse:	44
Kontrast zu Rausch Verhältnis.....	44
ADC und FA Werte.....	45
Visuell dominierende Diffusionsrichtung.....	48
Binär logistische Regressionsanalyse.....	49
Diskussion	50
Schlussfolgerung	57
Literatur.....	58
Ehrenwörtliche Erklärung.....	65
Danksagung	66
Lebenslauf.....	67

Abkürzungsverzeichnis

ADC: Apparent Diffusion Coefficient – Apparenter Diffusionskoeffizient, mittlere Diffusivität

ap: anterior-posterior

AUC: Area under the Curve – Fläche unter der Kurve

BRCA: Breast- Cancer- (Brustkrebs) Gen

bzw.: beziehungsweise

CAD: computer-aided design – rechnergestützter Entwurf

CNR: Contrast-to-Noise-Ratio – Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis

cc: cranial-caudal

DCIS: ductales carcinoma in situ

DT- MRT: Diffusions Tensor- Magnet Resonanz Tomographie

CT: Computertomographie

d.h.: das heißt

DTI: Diffusion Tensor Imaging – Diffusions Tensor Bildgebung

DWI: Diffusion Weighted Imaging – Diffusionsgewichtete Bildgebung

EPI: Echo Planar Imaging - echoplanare Bildgebung

etc.: et cetera

FA: Fraktionelle Anisotropie

FGF: fibroblast endothelial growth factor

FLASH: Fast Low Angle Shot

FN: falsch negativ

FP: falsch positiv

G: Grading

Gd-DTPA: Gadoliniumdiethyltriaminpentaacetat

GRAPPA: Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition

i.v.: intravenös

k.A.: keine Angaben

KI: Konfidenzintervall

KIS: Kliniks- Informationssystem

KM: Kontrastmittel

LCIS: lobuläres carcinoma in situ

M: Metastase
Min: Minute
MMP: Matrix- Metalloproteinasen
MRM, MR-Mammographie: Magnetresonanzmammographie
MRT: Magnetresonanztomographie
o.g.: oben genannt
N: nodes, lymph nodes - Lymphknoten
NCL: National Cancer Institute
RIS: Radiologie- Informationssystem
rl: rechts-links
RN: richtig negativ
RP: richtig positiv
ROC: Receiver Operating Characteristics
ROI: Region of Interest – Interessierende Region
SA: Standardabweichung
SD: Standardabweichung
SF: Standardfehler
SNR: Signal-to-Noise-Ratio – Signal-zu-Rausch-Verhältnis
sog.: so genannt
T1w: T1-gewichtet
T2w: T2-gewichtet
T: Tumor
TE: Echozeit
TR: Repetitionszeit
TI: Inversionszeit
TIMP: tissue inhibitor of matrix metalloproteinase
TIRM: Turbo-Inversion Recovery Magnitude
usw.: und so weiter
VEGF: vascular endothelial growth factor
vgl.: vergleiche
vs.: versus
z.B.: zum Beispiel
1-H-MRS: Protonen- Magnet- Resonanz- Spektroskopie

Zusammenfassung

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (Diffusion Weighted Imaging, DWI) basiert auf der inkohärenten Brownschen Molekularbewegung. Dabei stellt die diffusionsgewichtete MRT eine schnelle und kontrastmittelfreie Methode dar, welche in mehreren Vorarbeiten der letzten Jahre eine hohe Genauigkeit in der Differenzierung und Detektion maligner Neoplasien der Mamma erreicht hat. Der Vorgang der Diffusion im Gewebe ist unterschiedlichen Graden der Isotropie unterworfen, welche sich durch einen Tensor beschreiben lässt. Wurde in bisherigen Untersuchungen an der Mamma lediglich die gemittelte Diffusivität in Form des „Apparent Diffusion Coefficient“ (ADC) gemessen, so ist die Messung der zusätzlichen Information der Isotropie, ausgedrückt als „fraktionelle Anisotropie“ (FA) viel versprechend hinsichtlich zusätzlicher Informationen über die mikroskopische Beschaffenheit des Gewebes. Die Abbildung wird als „Diffusion Tensor Imaging“ (DTI) bezeichnet. Die vorliegende Studie sollte die Machbarkeit und den klinischen Nutzen der DTI der Mamma zur Detektion und Differentialdiagnose pathologischer Läsionen der Mamma evaluieren.

In die vorliegende Untersuchung wurden randomisiert prospektiv 67 Patientinnen mit anreichernden Herdbefunden in der MR-Mammographie eingeschlossen (medianes Alter 54,6a). Alle waren in einem Zeitraum von 11 Monaten durch die Klinik für Gynäkologie des Universitätsklinikums Jena aufgrund unklarer oder suspekter Vorbefunde zur MRM überwiesen worden. Der bilateralen dynamischen MRM (1,5T, dynamische T1w FLASH2D Messung vor und nach i.v. Injektion von 0,1mmol/kg KG Gd-DTPA bei 3 ml/s Injektionsrate) folgte die unilaterale DTI Messung (TR 8900 ms, TE 139 ms, 6 Richtungen, zwei Diffusionswichtungen: $b=0$ s/mm² und $b= 1000$ s/mm²). Mittels Scannersoftware wurden parametrische Karten von ADC und FA berechnet. Anschließend erfolgte nach Fusion der anatomischen und DTI Daten die Messung von mehreren Regions-of-Interest (ROI) in anatomisch korrespondierenden Regionen der

kontrastmittelverstärkten T1w (KM-T1w) sowie DWI Sequenzen. Zunächst wurde die gesamte Läsion ($Läsion_{gesamt}$), folgend der Teil der Läsion mit am stärksten herabgesetzter Diffusivität ($Läsion_{Zentrum}$) gemessen. Es folgten Messungen in makroskopisch gesundem Parenchym sowie dem Rauschen ausserhalb der Mamma. Aus den normalisierten Signalintensitäten von $Läsion_{gesamt}$ und Parenchym wurde das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) berechnet und mittels Wilcoxon Test zwischen KM-T1w und DWI verglichen. ADC und FA Werte wurden zwischen benignen und malignen Läsionen sowie Parenchym mittels Mann-Whitney-U Test verglichen. Zur Identifikation unabhängiger differentialdiagnostischer Prädiktoren folgte eine schrittweise binär logistische Regressionsanalyse (Rückwärts Methode), zur Quantifizierung der diagnostischen Genauigkeit eine Receiver-Operating-Characteristics (ROC) Analyse.

In 59 Patientinnen mit 54 malignen und 17 benignen Läsionen wurden erfolgreiche DTI Messungen durchgeführt. Das CNR zwischen KM-T1w und DTI war gleichwertig ($P=0,191$). Sowohl ADC als auch FA Werte unterschieden sich signifikant ($P<0,002$) zwischen benignen und malignen Herdbefunden. ADC Werte in malignen Läsionen waren dabei niedriger als die entsprechenden Werte in benignen Herden und Parenchym. Im Gegensatz dazu fanden sich niedrigste FA Werte in benignen Herden. Maligne Läsionen zeigten höhere Werte, gefolgt von höchsten FA Werten in gesundem Parenchym. Die Regressionsanalyse identifizierte $ADC_{Zentrum}$ als alleinigen unabhängigen differentialdiagnostischen Prädiktor. Die Area under the Curve (AUC) wurde mit 0,899 gemessen, es ergaben sich eine Sensitivität von 92,6% sowie eine Spezifität von 88,2%.

Das äquivalente CNR der DTI Sequenz ist Hinweis auf eine zur KM-T1w gleichwertige Sichtbarkeit von Herdbefunden. Nicht nur ADC Werte, sondern auch die FA differierte zwischen den verschiedenen untersuchten Gewebetypen.

Schlussfolgernd bietet die DTI der Mamma eine vielversprechende Alternative zur KM-T1w, da sie auf die Kontrastmittelinjektion verzichtet und wertvolle diagnostische Informationen über die Gewebemikrostruktur bietet.

Einleitung:

Epidemiologie

Brustkrebs ist die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau mit steigender Inzidenz in den westlichen Industrieländern. Ein Viertel aller Krebserkrankungen der Frau entfallen auf Brustkrebs. Schätzungsweise 126/100 000 pro Jahr Frauen erkrankten laut SEER Studie des National Cancer Institute, USA, in dem Zeitraum von 2001-2005, wobei der Altersgipfel bei 61 Jahren liegt. In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 61 Jahren. Damit liegt das Erkrankungsalter bei Brustkrebs sechs Jahre unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter bei Krebs insgesamt.

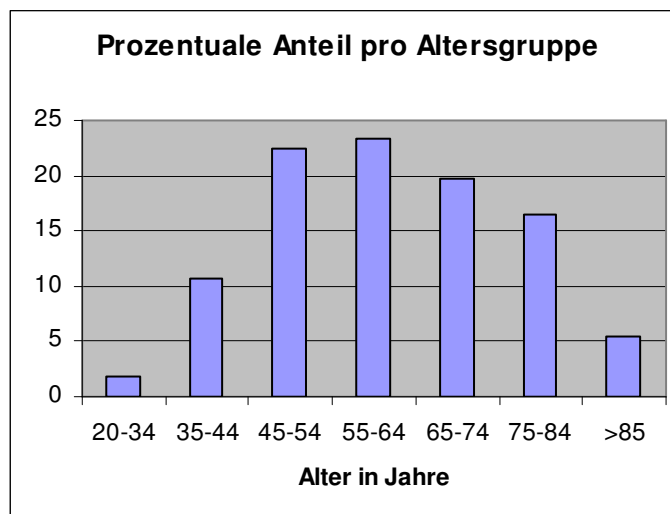


Abbildung 1: Häufigkeit der Erkrankungen in verschiedenen Altersgruppen (NCI)

Wie Abbildung 1 zu entnehmen, ist die Inzidenz von Brustkrebs in der Altersspanne zwischen 55 und 64 Jahren am höchsten. Zwischen 2001 und 2005 verstarben Brustkrebspatientinnen durchschnittlich im Alter von 69 Jahren. Annähernd 1% ist zwischen 20 und 34 Jahren gestorben. 6,4% sind zwischen 35 und 44 Jahren gestorben. 15,3% lagen im Alter zwischen 45 und 54, 19,6% waren zwischen 55 und 64 Jahre alt, 20,1%

zwischen 65 und 74 Jahren und 22,9% zwischen 75 und 84 Jahren. Basierend auf dem Zeitraum zwischen 2001-2005 lag die alterstandardisierte Mortalität bei 25/100 000 Frauen im Jahr (NCI).

Laut National Cancer Institute (NCI) liegt das Risiko einer Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken bei 12,03%. Das bedeutet, dass im Schnitt jede 8. Frau betroffen ist, sich mit dieser Krankheit auseinander zu setzen (NCI, Chu et al. 1996, Greenlee et al. 2000). Laut Krebsregister Nordrhein-Westfalen erkrankt in Deutschland jede 12. Frau an Brustkrebs bis zum 75. Lebensjahr. Die Inzidenz ist seit 1980er Jahren steigend, während die Mortalität seit Mitte der 90er Jahre rückläufig ist. (Krebsregister)

Risikofaktoren

Ein bedeutender Risikofaktor ist die genetische Veranlagung. In 5-10% der Fälle weisen Patientinnen ein spezifisches genetisches Charakteristikum auf. (Easton 2002) Dieses wird als Mutation im BRCA (=BRCA1 und BRCA 2 Gen beschrieben. Frauen, die diese Genmutationen aufweisen haben ein Risiko von 60-85% an Brustkrebs und eine Wahrscheinlichkeit von 40% an Ovarialkarzinom zu erkranken (Ford et al. 1998, Warner et al. 2008).

Hinzu kommt, dass diese Frauen auch ein erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome besitzen.

Weitere Faktoren sind Nulliparität oder Frauen, Infertilität, frühes Einsetzen der Menarche sowie spätes Alter in der Menopause (Cetin et al. 2008). Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken. Diskutiert werden der Einfluss von Hormonpräparaten zur Linderung der Beschwerden während der Wechseljahre sowie die Einnahme von Ovulationshemmern. Lebensstilassoziierte Faktoren wie Übergewicht, Alkohol, und Rauchen können das Risiko für Brustkrebs steigern (Coyle 2009).

Pathologische Klassifikation

Brustkrebs gehört zu den Adenokarzinomen, welche in hauptsächlich in zwei Formen auftreten: duktale oder lobuläre Karzinome. Der häufigste maligne Brustkrebs ist mit 70-80 % das invasiv-duktales Adenokarzinom. Seltener sind Brustkrebsarten des invasiv-lobulären Typs (10-15%). Weitere, seltene Formen invasiver Karzinome sind medulläres, muzinöses, papilläres und tubuläres Karzinom, welchen eine bessere Prognose und das Auftreten meist postmenopausal gemein ist. Eine weitere histologische Einteilung besteht zwischen *in situ* Tumoren und invasiven Tumoren, welche abhängig ist von der Ausbreitung von Tumorzellen ins umliegende Brustparenchym ist. Nicht-invasive Karzinome stellen das DCIS (duktales carcinoma *in situ*) bzw. das LCIS (lobuläres carcinoma *in situ*) dar. Bei diesen Tumorformen ist per definitionem die Basalmembran nicht durchbrochen, sie wachsen entweder in den ductuli oder lobuli (stage 0 oder *in situ*). DCIS stellen bis zu 10% aller malignen Tumore der Mamma dar und weisen oftmals für die Röntgendiagnostik wichtige Mikrokalzifikationen auf. Das Vorhandensein eines *in situ* Karzinoms stellt einen Marker für ein erhöhtes Risiko an invasivem Brustkrebs zu erkranken dar (Bässler 1997).

Histopathologisch werden Karzinome der Mamma in drei Differenzierungsgrade, auch Malignitätsgrade genannt, eingeteilt (Grading). Je höher die Einstufung, desto ungünstiger ist die Prognose des Patienten. Es werden dabei in gut differenzierte (G=1), mäßig differenzierte (G=2) und schlecht differenzierte (G=3) Tumoren unterteilt (Bässler 1997).

Das Staging und damit der klinische Grad der Erkrankung richtet sich nach der TNM-Klassifikation der American Joint Committee on Cancer und umfasst die Tumorgröße *T*, die Ausdehnung von befallenen Lymphknoten *N* und das Vorhandensein von Metastasen *M*. (Hammer et al. 2008, Bässler 1997, Kreienberg et al. 2008). Unter Berücksichtigung der Union internationale contre le cancer (UICC) lassen sich Krebserkrankungen gemäß der TNM- Klassifikation einteilen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach UICC (Bässler 1997)

Stadium	T	N	M
0	Tis	NO	M0
Ia	T1	NO	M0
Ib	T2	NO	M0
IIa	T3	NO	M0
IIb	T4	NO	M0
IIIa	Jedes T	N1	M0
IIIb	Jedes T	N2	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Biologische Grundlagen

Maligne Neoplasien der Mamma sind durch folgende wesentliche Mechanismen gekennzeichnet: gesteigerte, autonome Proliferation, verminderte Apoptose, Angiogenese, Degradation der extrazellulären Matrix durch proteolytische Enzymaktivität und Invasion in andere Organe durch Metastasierung. Die unkontrollierte, meist im Vergleich zum umgebenden Gewebe gesteigerte Proliferationsaktivität führt zu einem gesteigerten Bedarf an Nährstoffen. Bis zu einer Größe von 2-3 mm genügt die Diffusion zur Versorgung des neoplastischen Gewebes (Folkman 2006). Für eine weitere Erkrankungsprogredienz ist der Tumor deshalb von der Ausbildung eines eigenen Gefäßsystems abhängig und induziert eine Tumorangio-genese genannte Neubildung von Gefäßen. Erst durch die gesteigerte Blutversorgung wird An- und Abtransport von Nähr- und Abfallprodukten in erforderlichem Maße erreicht. Diese Gefäßbildung ermöglicht demnach das weitere Wachstum und bedingt die Fähigkeit zur Metastasierung (Folkman 2006). Dabei zeigen die neugebildeten Gefäße eine deutlich pathologische Struktur mit der Folge einer erhöhten Permeabilität (Connolly et al. 1989).

Die Grundlagen zur Neoangiogenese eines Tumors wurden von Folkman beschrieben, indem er in einem *in vivo* Experiment Tumorzellen in die Kornea eines Kaninchens implantierte und dadurch ein Einsprossen von Gefäßen in das physiologischerweise gefäßfreie Gewebe bewirkte. Die Ge-

fäßbildung wird über eine Vielzahl angiogenesestimulierender Stoffe induziert. Wichtigster Faktor ist neben Fibroblasten Wachstumsfaktor (fibroblast growth factor, FGF) der Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGF) (Hanahan und Weinberg 2000). Die initiale Phase der Angiogenese ergibt sich aus der durch das lokale Tumorwachstum bedingten lokalen Hypoxie des wachsenden Tumors. Die Aktivierung von Endothelzellen führt zu den Aussprossen neuer Gefäße. Diese erreichen den Tumor und bilden ein diesen versorgendes Gefäßbett. Dieser Vorgang wird oft als ‚angiogenetic switch‘ bezeichnet und ist Kennzeichen der Tumorprogression mit Befähigung zur Metastasierung (Bergers 2002). Ein hoher Grad von Angiogenese bringt häufig eine schlechtere Prognose für Patienten mit Brustkrebs mit sich (Guinebretiere et al. 1994).

Tumorinvasion und Metastasierung sind wesentliche prognostische Faktoren für den Patienten. Das invasive Tumorwachstum wird durch proteolytische Enzymaktivität ermöglicht. Sie bedingt den Abbau des bindegewebigen Stroma und die Zerstörung der Basalmembranen (Vizoso et al. 2007). Entscheidend ist hier das Wechselspiel zwischen Matrix Metalloproteinasen (MMP) und ihren endogenen Inhibitoren (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP). Im physiologischen Milieu besteht ein Gleichgewicht zwischen beiden Enzymgruppen. Im Falle eines invasiven Wachstums verschiebt sich dieses Gleichgewicht zugunsten der MMP, wodurch extrazelluläre Matrix und Basalmembran destruiert werden (Schneider und Miller 2005). Durch die proteolytische Spaltung des umliegenden Gewebes wird malignes Wachstum reguliert (Hojilla et al. 2008). Das Ungleichgewicht von MMP und TIMP steigt mit zunehmender Entdifferenzierung des neoplastischen Gewebes an und ist somit mit dem histologischen Malignitätsgrad assoziiert (Schneider und Miller 2005). Die Degradation der extrazellulären Matrix führt zur Aktivierung von Myofibroblasten mit konsekutiver Induktion von Matrixkomponenten. Diese durch das Tumorwachstum hervorgerufene Bindegewebsvermehrung wird Desmoplasie genannt und ist Grund für die meist derbe Konsistenz des Mammakarzinoms (Bässler 1997).

Diagnostik

Die diagnostische Genauigkeit wird durch Sensitivität und Spezifität bestimmt.

Sensitivität und Spezifität

Sensitivität gibt das Verhältnis zwischen den entdeckten kranken Patienten zu den tatsächlich kranken Patienten an. Sie bezeichnet die Wahrscheinlichkeit einen tatsächlich positiven Sachverhalt durch ein positives Testergebnis zu erkennen. Sie wird in Prozent angegeben und kann zwischen 0 und 100 % liegen. Im Idealfall kann ein Test theoretisch gesehen bei allen kranken Patienten das tatsächliche Vorhandensein einer Krankheit feststellen. Solch ein Test hätte eine Sensitivität von 100 %. Sobald jedoch der Test bei einem Fall zu einem falschen Schluss kommt, verringert sich die Sensitivität. In der Realität ist jedoch eine Sensitivität von 100 % nicht existent. Sensitivität ist das Verhältnis aus den richtig positiven Werten (rp) zu der Summe aus richtig positiven und falsch negativen (fn) Werten, also

$$\text{Sensitivität} = \frac{rp}{rp + fn}$$

Umgekehrt wird unter der Spezifität verstanden, dass ein gesunder Patient auch ein negatives Testergebnis hat.

$$\text{Spezifität} = \frac{rn}{rn + fp}$$

Sensitivität und Spezifität sind Größenverhältnisse, um das diagnostische Vermögen zu quantifizieren. Im klinischen Alltag sagen sie uns, wie gut ein Test zur Bestimmung von wirklich kranken Patienten ist (Altman und Bland 1994a).

Im folgenden Beispiel (Vgl. Tabelle 2) beziehen sich die positiven und negativen Vorzeichen auf die bestimmte bevorzugte Bedingung, also das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Pathologie.

Tabelle 2: Exemplarische Kreuztabelle

MRT	Pathologie		Total
	krank (+)	gesund (-)	
Krank (+)	99	180	279
Gesund (-)	1	720	721
Total	100	900	1000

Es ergibt sich ein Verhältnis von $99/(1+99)=99/100=0,99$ - sprich eine Sensitivität von 99%. Umgekehrt ergibt sich aus dem Verhältnis aus $720/(720+180)=720/900=0,80$ - für die Patienten, die korrekt als gesund diagnostiziert worden sind, eine Spezifität von 80%.

Unter den Fehlbefunden stellen klinisch falsch negative Befunde das größere Problem dar. Es ist für Brustkrebs erwiesen, dass eine Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen Stadium die Prognose beeinträchtigt. Somit sind solche Befunde nach Möglichkeit zu vermeiden (Kreienberg et al. 2008). Eine maximale Sensitivität führt zwangsläufig irgendwann zu einer erniedrigten Spezifität (Altman und Bland 1994a). Falsch positive Befunde, das heißt Patientinnen werden mit Brustkrebs diagnostiziert, die eigentlich gesund sind, sind ebenfalls zu vermeiden. Folgeuntersuchungen oder veranlasste chirurgische Diagnosesicherungsmaßnahmen führen neben unnötigen Kosten zu psychischen Auswirkungen wie Angst und Beunruhigung und zumindest potentieller physischer Schädigung.

Receiving Operating Curve (ROC) Analyse

Liegen kontinuierliche Messwerte vor, erfolgt die Abschätzung der Trennschärfe derselben zwischen Fällen mit bzw. ohne vorliegende Pathologie anhand der Receiving Operating Curve (ROC) Analyse. Sie wird durch Errechnung von Sensitivität und Spezifität an jedem einzelnen Messpunkt gewonnen, welcher hierfür jeweils als Trennwert angenommen wird. Die ermittelten Wertepaare werden in einem Diagramm gegeneinander aufgetragen. Es resultiert im günstigsten Fall eine parabelförmige Kurve, die Ordinate und Oberseite des Diagramms berühren sollte. Eine Gerade, welche diagonal vom Koordinatenursprung nach rechts oben verlief, spräche für einen diagnostisch wertlosen Test, die Klassifizierung in Kranke und Gesunde erfolgte nach Zufall. In der Realität liegt die ROC üblicherweise dazwischen. Ein diagnostischer Test weist somit Trennschärfe auf, wenn sich die Kurve signifikant von der diagonalen Gerade unterscheidet. Die diagnostische Genauigkeit ergibt sich durch die Fläche unter der ROC Kurve (area under the curve, AUC) und kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt. Man kann an jedem Punkt der Kurve einen Trennwert wählen (sog. Cut-off Wert). Die ROC Analyse steht in einem direkten Zusammenhang zur Kosten/ Nutzen Analyse bei der diagnostischen Entscheidungsfindung (Altman und Bland 1994b).

Auf der Basis folgender Untersuchungen kann die Diagnose Brustkrebs gestellt werden:

Selbstuntersuchung

Eine knotige Veränderung in der Brust ist oft ein erstes Zeichen, bei welchem viele Frauen Brustkrebs in Betracht ziehen. Jedoch sind nur 8-12% der Fälle wirklich maligne. Es gibt keine Beweise dafür, dass das Abtasten der Brust eine frühere Entdeckung von Brustkrebs oder eine

Senkung der Mortalität an Brustkrebs ermöglicht. Jedoch gibt das Abtasten Anlass zur weiteren Diagnostik (Thomas et al. 1997, Hong et al. 2005).

Weit aus bedeutender sind bildgebende Verfahren, wie Ultraschall, Mammographie und MRT. Brustkrebsdiagnostik hat sich in den vergangenen Jahrzehnten dramatisch verbessert und die klinische Anwendung von bildgestützten Biopsien für okkulte Herde verbreitete sich zunehmend (Koomen et al. 2005).

Mammographie

Die Röntgenmammographie basiert auf der Schwächung von Röntgenstrahlen in Abhängigkeit vom untersuchten Gewebe. Sie wird heutzutage zunehmend als digitale Vollfeldmammographie eingesetzt, was die Nachbearbeitungs- und Archivierungsmöglichkeiten verbessert. Die Sensitivität der Mammographie wird im Mittel mit 70-85% angegeben. Diese kann jedoch in Anbetracht der Gewebestruktur stark variieren. Bei dichtem Brustgewebe kann die Sensitivität lediglich 40% betragen, bei fetthaltigem Brustgewebe kann die Sensitivität über 90% erreichen (Birdwell 2009, Berg et al. 2004). Die Sensitivität kann zusätzlich mit Hilfe von CAD-Systemen, also computergestützt, präzisiert werden (Birdwell et al. 2005). In Deutschland ist die Doppelbefundung durch einen zweiten Radiologen Standard (Katalinic et al. 2007).

Randomisiert- kontrollierte Studien zeigen für die Mammographie als einzige Methode, dass eine Reihenuntersuchung (Screening) die Mortalität von Brustkrebs um 40% senkt, weswegen in Deutschland jede Frau ab dem 50. Lebensjahr zum Screening gebeten wird. In der Altersspanne der Patientinnen von 50-70 Jahren ist dabei der wissenschaftlich erwiesene Nutzen am größten. Der Vorteil des Screenings ist, dass es a) einfach durchzuführen, b) preiswert und c) schnell zu interpretieren ist (Kreienberg et al. 2008).

Bei Patientinnen mit dichtem Drüsengewebe kann nicht immer ein Tumor festgestellt werden. Die Gefahr, Krebs zu übersehen ist hoch. Für diese Fälle sind weitergehende Untersuchungen wie Ultraschall oder MR-Bildgebung sinnvoll. Die Mammographie ist somit weniger sensitiv bei Patientinnen mit dichtem Drüsengewebe.

Ein zusätzliches Problem stellt die Strahlenbelastung dar. Bei richtiger Durchführung kann die Strahlungsbelastung mit ca. 2 mSv pro Mammographie niedrig gehalten werden. Junge Frauen besitzen strahlensensibleres Brustgewebe als ältere Frauen.

Das Mammographie- Screening Programm in Deutschland ist ein Früherkennungsprogramm zur Früherkennung von Brustkrebs und das einzige Instrument zum Routinescreening für Brustkrebs in der Allgemeinbevölkerung (Coyle 2009). Das Ziel ist es, Krebs in einem frühen Stadium zu erkennen, die Überlebenschancen zu erhöhen und die Sterblichkeit zu senken. Die Umsetzung dieses Screenings erfolgt u.a. auf Basis der Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung des Mammographie-Screenings. Alle zwei Jahre erhält jede Frau zwischen 50 und 69 Jahren eine schriftliche Einladung auf Grundlage der Daten des Einwohnermeldeamtes. Das Screening wird in speziell zertifizierten Zentren, sogenannten Screening- Einheiten durchgeführt. Seit Start des Screeningprogramms im April 2005 beträgt die Teilnehmerquote 54%.

Sonographie

Die Mammasonographie stellt ein ergänzendes Verfahren zur Früherkennung dar und wird durchgeführt, um durch Mammographie identifizierte Läsionen besser zu beurteilen (Athanasidou et al. 2009). Der Radiologe beurteilt dabei Dichte des Drüsengewebes, ob fetthaltig, niedrige, hohe dichte usw. Ist eine Läsion vorhanden, wird sie nach ihrer Beschaffenheit beurteilt.

Die Sonographie gibt Auskunft über Form der Läsion: ovale Läsionen sprechen für Benignität. Je irregulärer, also sternförmiger eine Läsion ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass sie maligne ist. Ein zweites Kriterium

ist die Berandung: glatt begrenzte, umschriebene Tumoren sind meist gutartig. Verschwommene, dunkle und spikuläre, ausgefranste Ränder sind deuten auf einen malignen Tumor hin. Desweiteren wird das umgebende Gewebe beurteilt, ob Ödeme, Veränderungen der Cooper'schen Ligamente vorliegen. Anschließend ist die histologische Abklärung mittels Biopsie entscheidend für die Diagnose zwischen maligne und benigne (Hong et al. 2005).

Dynamische kontrastmittelgestützte MR-Mammographie

Die MR-Mammographie (MRM) ist das sensitivste Verfahren zur Detektion von malignen Neoplasien der Brust (Peters et al. 2008, Warner et al. 2008). Grundlage für die Detektion von invasiven Karzinomen stellt die Angiogenese dar. Die dynamische MRM- Bildgebung beruht auf der i.v. Applikation von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel. Das Ausmaß der Anreicherung hängt von der Stärke der Vaskularisation des Tumors und von der Permeabilität der Gefäße ab. So erklärt sich die hohe Sensitivität für die Entdeckung bereits kleinsten Neoplasien (Kuhl 2007a, Kaiser und Zeitler 1989). Dabei können auch Herde im früheren Stadium häufiger erkannt werden. Anderweitig okkulte neoplastische Läsionen sowohl in der ipsilateralen als auch in der kontralateralen Brust werden mit dieser Methode detektiert, welche zudem die höchste Genauigkeit in der lokoregionalen Ausdehnungsdiagnostik zeigt. Dies hat einen direkten Einfluss auf die Behandlung (Houssami et al. 2008). Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs ist die MR- Mammographie Mittel der ersten Wahl. Dazu zählen Patientinnen mit positiver Familienanamnese auf Mamma- und Ovarialkarzinome (Warner et al. 2008). Trotz der genannten evidenten Vorteile der Methode ist der routinemäßige Einsatz in der Klinik relativ selten (Kuhl 2007b). Das liegt daran, dass Mammographie, klinische Untersuchung und Ultraschall kostengünstige, schnelle und vor allem weit verbreitete Verfahren sind. Im Gegensatz dazu gilt die MR-Mammographie auch heute noch als aufwändige und teure Spezialmethode, deren Verbreitung für eine flächendeckende Anwendung nicht

ausreicht. Darüber hinaus wird die Spezifität der Methode kontrovers diskutiert. Zu den anerkannten differentialdiagnostischen Kriterien gehört die semiquantitative Messung der Kontrastmittelanreicherung im Zeitverlauf. Diese wird als Signalintensitäts-Zeit-Kurve gemessen (Kaiser und Zeitler 1989). Man unterscheidet hier frühe und späte Anreicherungsphase. Je stärker die frühe Anreicherung, desto suspekter wird die gemessene Läsion eingeschätzt (Kaiser und Zeitler 1989). Die späte Anreicherungsphase wird zumeist in Kurventypen eingeteilt, wobei ein persistierender Signalanstieg für ein benignes, ein rascher Signalabfall für ein malignes Geschehen spricht (siehe Abbildung 2) (Kaiser 1994, Kuhl et al. 1999). Allerdings kommen hier Überschneidungen zwischen benignen und malignen Herdbefunden vor, welche die diagnostische Genauigkeit der Signalintensitäts-Zeit-Messung beeinträchtigen (Harms et al. 1993, Kuhl 2007a, Baltzer et al. 2009d).

Morphologische Kriterien werden ebenfalls für die Differentialdiagnose von Läsionen in der Mamma herangezogen. Diese Kriterien können in einem Scoresystem erfasst werden und das Ausmaß der Dignität der Läsion in der Mamma beschreiben. (Malich et al. 2005, Baum et al. 2002). Aus diesem Grunde wird heutzutage die Kombination von dynamischen und morphologischen Kriterien als Herangehensweise für die Beurteilung anreichernder Herdbefunde gewählt (Ikeda et al. 2003). Auch hier verbleiben unsichere Fälle, insbesondere bei kleinen und nicht soliden Herdbefunden (Baltzer et al. 2009a).

Gemäß einer aktuellen Metaanalyse zur diagnostischen Genauigkeit der MR-Mammographie, welche jedoch auch Studien aus der Anfangszeit der MR-Mammographie in ihre Analysen einschlossen, liegt die gepoolte Spezifität bei lediglich 72% (95% KI 67 – 77%) (Peters et al. 2008). In einer Metanalyse zur präoperativen MR-Mammographie fand sich eine Ratio von richtig positiven zu falsch positiven Befunden von 1,91 (95% KI: 1,09 – 3,34). Das heißt, dass im Mittel jeder dritte MR-detektierte Herd falsch positiv war. Obwohl hier die Anwendungssituation, d.h. der gewählte Referenzstandard einen wesentlichen Einfluss hat (der hohe negative Vorhersagewert der MR-Mammographie bei diagnostischer Anwendung bedingt eine große Anzahl richtig positiver Befunde, die bei Anwendung der

Histologie als Referenzstandard nicht berücksichtigt werden und so die Spezifität zugunsten niedriger Werte verzerren), ist so die Notwendigkeit einer verbesserten Spezifität evident.

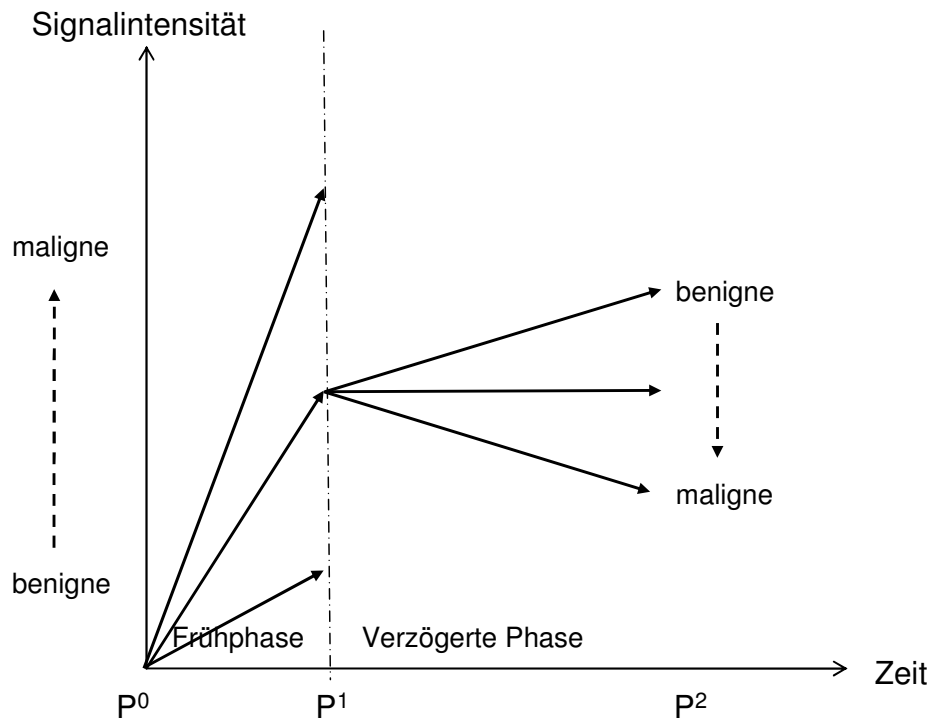


Abbildung 2.: Schematische Darstellung der möglichen Anreicherungscharakteristiken von Herdläsionen der Mamma, frei nach: (Kaiser 1994)

MR- Spektroskopie

Eine angewandte mögliche Ergänzung zur dynamischen MR- Bildgebung stellt die Protonen- Magnet- Resonanz- Spektroskopie ($^1\text{H-MRS}$) dar. Durch den zusätzlichen Einsatz von MR- Spektroskopie kann nicht- invasiv der Metabolismus des Gewebes untersucht werden. Dabei kann hinsichtlich benignen und malignen Läsionen im Brustgewebe differenziert werden, da maligne Läsionen im Gegensatz zu benignen Läsionen einen veränderten Stoffwechsel hinsichtlich bestimmter Stoffwechselprodukte aufweisen. In malignen Läsionen finden sich häufig erhöhte Konzentrationen von Cholin (Sijens et al. 1988). Jedoch ist diese Methode limitiert, da man aufgrund des fehlenden nachweisbaren Cholinstoff-

wechselprodukts dazu neigt, kleine maligne Läsionen als benigne Läsionen zu diagnostizieren. Dies spiegelt sich in einer verminderten Sensitivität aufgrund der erhöhten Rate an falsch negativen Testergebnissen gegenüber dynamischer MR- Mammographie wieder (Katz-Brull et al. 2002).

Diffusionsgewichtete Bildgebung

Grundlagen

Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) beruht auf der Grundlage der zufälligen Teilchenbewegung in Flüssigkeiten, abhängig von Temperatur, Größe der Teilchen und ihrer mikroskopischen Umgebung. Dieses Phänomen bezeichnet man als die Brownsche Molekularbewegung (Le Bihan 1991). Sie wurde nach ihrem Entdecker, dem Botaniker Robert Brown bezeichnet, der im Jahre 1827 schwimmende Pollen im Wasserglas beobachtete. Dabei fiel ihm auf, dass die Pollen von Wassermolekülen ange-regt, unregelmäßige Bewegungen ausübten. Man bezeichnet dies als Selbstdiffusion der Teilchen. Dies betont die freie Diffusion in einem ein-zigen Medium ohne die Hilfe eines externen Mediums unter Aufbau eines Diffusionsgradienten. Diese Art von Diffusion bezieht sich auf eine unge-richtete, freie Bewegung, die nicht in Verwechslung mit der gerichteten Bewegung gebracht werden darf (Dietrich 2008).

Die mathematische Grundlage der DWI liefert die Stejskal- Tanner- Gleichung, welche die die Abschwächung der Signalintensität in Abhängig-keit des Diffusionstensors und verschiedener Messparameter beschreibt.

$$S_g = S_0 \cdot e^{-bD(g)}$$

Die DT- MRT misst die Diffusionsstärken in einem Volumenelement (Vo-xel). Das Signal, das sich aus der Relaxation eines Spins ergibt bezeich-

net man mit S . S_0 ist die Signalstärke einer ungewichteten Messung und S_g die gewichtete Signalintensität der DT-MRT einem Gradientenfeld Richtung g . Die Gleichung drückt die Abschwächung des Signals in einen exponentiellen Zusammenhang. Der b -Wert ist eine Konstante, die von den eingestellten Messparametern abhängig ist. $D(g)$ beschreibt den Diffusionskoeffizienten in Richtung g . Dieser Diffusionskoeffizient kann durch einen Tensor erweitert werden, der die 3 x 3 Matrix besitzt:

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Damit lässt sich die Gleichung umformen zu:

$$S_g = S_0 \cdot e^{-b \cdot g^T D g}$$

Der Ausdruck $g^T D g$ steht für eine skalare Größe und gibt die Richtung der Diffusion in Richtung g an.

Die drei Hauptaxen des Diffusionstensors werden als „Eigenvektor“ bezeichnet und durch Diagonalisierung des Diffusionstensors berechnet.

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} = R \cdot D \cdot R^T$$

Die drei Eigenvektoren und die invarianten Eigenwerte λ beschreiben die Richtung und Länge der drei Diffusionsaxen in absteigender Reihenfolge der Stärke. Der größte Eigenvektor wird als primärer Eigenvektor bezeichnet und der dazu gehörige Eigenwert λ_1 zeigt die Richtung der stärksten Wasserdiffusion (Westin et al. 2002).

Die kinetische Energie dieser Bewegungen ist proportional der Temperatur und korrespondiert mit der Geschwindigkeit, mit der sich die Teilchen bewegen. Entsprechend ihrer Kollision mit anderen Teilchen, bewegen sie sich nicht linear, sondern in einer gezackten Form. Die Abhän-

gigkeit von dem Diffusionsabstand der Teilchen in Bezug auf die Zeit wird durch den Diffusionskoeffizient ausgedrückt. Im Gewebe ist im Gegensatz zu reinem Wasser die Diffusion gehindert durch Zellmembrane, Zellorganellen etc. Dadurch vermindert sie der Diffusionsabstand verglichen zu reinem Wasser. Folglich ist auch ein verminderter Diffusionskoeffizient im Gewebe zu erwarten. Dieser wird als ADC (apparent diffusion coefficient) bezeichnet. Offenbar hängt dieser Wert von den Hindernissen innerhalb eines Gewebes ab. Er variiert von Organ zu Organ und ist temperaturabhängig. Die Zellmembranen spielen eine Rolle in der räumlichen Diffusion. Aus diesem Grund diffundieren Wassermoleküle vorzugsweise entlang der Mittellinie, als senkrecht. Dies führt zu einer Richtungsabhängigkeit, die auch Anisotropie genannt wird (Koh und Collins 2007).

Anwendung diffusionsgewichteter MR- Bildgebung

Intrakranielle Anwendungen

Zerebrale Hirninfarkte

Die ersten und wesentlichen klinischen Anwendungen der DWI beziehen sich auf die frühe Entdeckung von zerebraler Ischämie im Rahmen des Schlaganfalls und sie gilt als erste Wahl zur Diagnosestellung. DWI ist eine sehr sensitive Methode zur Diagnose von akuten zerebralen Infarkten und besitzt eine höhere diagnostische Wertigkeit als konventionelle MRT und CT- Bildgebung einen Infarkt innerhalb der ersten sechs Stunden zu diagnostizieren (Gonzalez et al. 1999). Heute ist DWI Mittel der Wahl zur Detektion von akuten zerebralen Infarkten (Burdette et al. 1998). Bereits nach zwei Minuten nach Infarkt kommt die Funktion Na/K-Pumpe zum Erliegen, was zum Stopp der ATP- Synthese führt. Daraus resultiert eine Zelldepolarisation, wodurch Wasser vom Extra- in den Intrazellulärbereich strömt und in Folge dessen der Extrazellulärbereich um 50% schrumpft. Dies führt zur Einschränkung der Wasserdiffusion im Extra-

zellularbereich. In der DWI zeigt sich diese Diffusionsstörung als Ausdruck eines zytotoxischen Ödems im Rahmen einer Ischämie. Es tritt eine rasche Minderung des ADC-Wertes auf (Schramm et al. 2004).

Traktografie

Mit Hilfe der DTI lassen sich Nervenfaserbündel bildlich darstellen ohne invasiv zu arbeiten. Dabei nutzt man die Tatsache, dass die Wassermoleküle entlang der Nervenfasern diffundieren. Es entsteht eine Anisotropie, da die Wassermoleküle nicht frei diffundieren können, sondern durch das Myelin gehindert werden. Traktographie wurde in den 1990er Jahren entwickelt. Durch Konnektivität werden die Faserstränge verbunden. Ist die Diffusion nicht entlang der Fasern gerichtet und bewegt sich frei, so könnte dies ein Hinweis auf eine Störung des Myelins sein in Form von Entzündung, Trauma oder eines Tumors. Der primäre Eigenvektor ist bedeutend für den Algorithmus des Faserverlaufs, da dieser Vektor die Orientierung der Nervenfaserbündel zeigt. Man spricht daher von longitudinaler Diffusion, weil die Diffusion entlang der Nervenbahnen erfolgt. Die anderen beiden Vektoren λ_2 und λ_3 stehen orthogonal zum ersten λ_1 und beschreiben die radiale Diffusion (Mukherjee et al. 2008).

Zerebrale Tumore

Die zweitgrößte klinische Anwendung der Diffusions- Tensor- Bildgebung findet sich in der Charakterisierung von weißer Substanz bei Patienten mit Gehirntumoren. Dabei fokussiert sich Anwendung auf die Lokalisierung der Fasern der weißen Substanz, die bedeutend sind für Funktionen wie Bewegung. Allgemein wird vermutet, dass eine gesteigerte Zelldichte im Gewebe die Diffusion herabsetzt und in Teilen der Gewebnekrose die Diffusion erhöht ist (Alexander et al. 2007). Eine Korrelation zwischen histologischen Grad von malignen Tumoren und dem Apparent Diffusion Coefficient wurde bereits in Gliomen nachgewiesen (Sugahara et al. 1999). DTI kann genutzt werden, um einen Tumor von einem nicht-

malignen Herd zu unterscheiden sowie um peritumorales Ödeme von Tumorinfiltrationen zu differenzieren (Field und Alexander 2004). Mittels DTI können umschriebene solide Tumore von infiltrativen Tumoren unterschieden werden (Ferda et al. 2009).

Extrakranielle Anwendung

Pankreas

Untersuchungen zur diagnostischen Anwendbarkeit an dem Pankreas zeigen, dass diffusionsgewichtete Bildgebung bereits extrakraniell an Neoplasien erprobt wurde. Diffusionsgewichtete Bildgebung kann als zusätzliche Methode zur Unterscheidung zwischen fokaler Pankreatitis und dem Pankreasadenokarzinom eingesetzt werden. Der Apparent Diffusion Coefficient (ADC) hilft eine simple, komplikationslose zystische Veränderung von einer inflammatorischen Zyste bzw. von einer neoplastischen Zyste zu differenzieren. Da die parenchymale Fibrose im Rahmen einer chronischen Pankreatitis eine Diffusionsrestriktion hervorruft, führt dies folglich zu einem niedrigeren ADC Wert (Balci et al. 2009). Der Nutzen der DWI als diagnostisches Instrument in neoplastischen Erkrankungen basiert auf dem Prinzip, dass maligne Zellen hyperplastisch sind und enger miteinander Verbunden sind als gesunde Zellen. Die Hyperzellularität verringert den extrazellulären Raum und führt zu einer Verringerung der Bewegung der freien Wassermoleküle. Daraus resultiert ein verminderter ADC Wert, der quantitativ erfasst werden kann (Kartalis et al. 2009).

Prostata

Die Anwendung der diffusionsgewichteten Bildgebung an der Prostata stellt eine potenzielle Quelle nicht-invasiver Diagnostik mittels MRT dar. Bisher konnten einige Studien belegen, dass man durch Bestimmung der ADC Werte die benigne Läsion von einer malignen Läsion in der peripheren Zone unterscheiden kann (Manenti et al. 2007, Hosseinzadeh und Schwarz 2004). Es existieren auch Ansätze, die Fraktionelle Anisotropie zwischen gut- und bösartigen Anteilen zu quantifizieren (Xu et al. 2009).

Brustkrebs

Die Mikrostruktur maligner Neoplasien der Mamma unterscheidet sich grundlegend von benignen Herdbefunden. Eine höhere Zellularität mit konsekutiv verringertem Extrazellularraum, desmoplastische Reaktion, Nekrosen und Ödeme führen zu Veränderungen der Diffusivität, welche sich mittels DWI darstellen und quantifizieren lässt. Dabei überwiegt eine deutliche Restriktion der Diffusivität in malignem Gewebe. DWI ist hierbei ein Instrument um den zellulären Aufbau in vivo exakt wieder zu geben (Koh und Padhani 2006). Es gibt Untersuchungen, welche diesen Zusammenhang zwischen Zelldichte und ADC beschreiben und den Nutzen des ADC Wertes zur Charaktersistierung des Mammakarzinoms untersuchen (Woodhams et al. 2009, Hatakenaka et al. 2008, Guo et al. 2002). Zunehmend wird daher in jüngster Zeit die DWI der Mamma als viel versprechende alternative Methode zur Differentialdiagnose von Kontrastmittel- anreichernden Läsionen erkannt (Guo et al. 2002, Hatakenaka et al. 2008, Rubesova et al. 2006, Baltzer et al. 2009e, Kinoshita et al. 2002, Kuroki et al. 2004, Marini et al. 2007, Woodhams et al. 2009, Woodhams et al. 2005, Yabuuchi et al. 2008, Luo et al. 2007). Generell ist die diffusionsgewichtete Bildgebung schneller durchzuführen als die dynamische kontrastmittelverstärkte MRT Bildgebung. Folglich kann die DWI problemlos zu einem Standard- MRT- Protokoll hinzugefügt werden (Hatakenaka et al. 2008). Erste Studien zeigen die Möglichkeit sowohl der Herddetektion als auch Differentialdiagnose einer kontrastmittelfreien Bildgebung durch Kombination von DWI mit T2-gewichteten Sequenzen auf (Baltzer et al. 2009a, Kuroki-Suzuki et al. 2007). Dabei konzentrierten sich bisherige Arbeiten auf die konventionelle DWI mit Messung des ADC. Die Anisotropie und damit Gerichtetheit der Diffusion wurde bisher nicht systematisch adressiert. Durch Messung der Anisotropie des Gewebes sind möglicherweise eine verbesserte Beschreibung der Mikrostruktur und damit eine verbesserte Differentialdiagnose von Herdbefunden zu erwarten.

Diffusions Tensor Bildgebung

Isotropie

Die molekulare Diffusion wird physikalisch in Richtung und Größe beschrieben und nennt sich Tensor. Sie lässt sich in einem dreidimensional geformten Ellipsoid darstellen.

Bei dem Diffusionstensor D lassen sich sechs räumliche Richtungen definieren, die als Koordinaten angegeben werden:

$$D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, D_{xy}, D_{xz} \text{ und } D_{yz}.$$

In isotropischen Diffusion ist die molekulare Bewegung gleich in allen Richtungen. Reines Wasser bei Körpertemperatur hat annäherungsweise einen ADC von $3.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Im Falle einer isotropen Diffusion ist die geometrische Anordnung gleich einer Kugel (Abbildung 3).

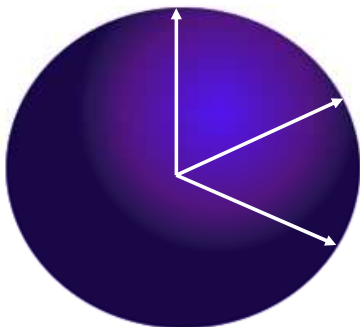


Abbildung 3 zeigt die Diffusion bei Isotropie

Anisotropie

Durch die Diagonalisierung der Diffusionstensor lassen im Falle der Anisotropie die Eigenwerte für die Stärke der Diffusion und Eigenvektoren für deren Richtung berechnen. Man kann sich das Ausmaß der Anisotropie so vorstellen, wie stark das Ellipsoid proportional von der Kugel abweicht. Sind die Eigenwerte identisch, ist die Diffusion isotrop ($D_1 = D_2 = D_3$). Ist jedoch ein Eigenwert viel größer als die übrigen zwei Ei-

genwerte ($D_1 \gg D_2 = D_3$), so lässt sich der Tensor so darstellen (Abbildung 4):

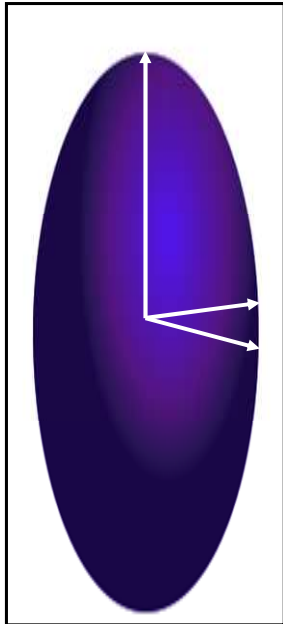


Abbildung 4 zeigt die Diffusion bei Anisotropie $D_1 \gg D_2 = D_3$

Wenn zwei Eigenwerte größer sind als der dritte. Daraus ergibt sich ein flaches Ellipsoid. Physikalisch bedeutet das, dass die Diffusion in D_1 weniger gehindert ist als in den anderen Richtungen (Abbildung 5).

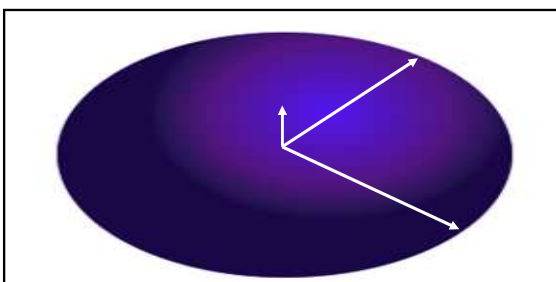


Abbildung 5 zeigt Diffusion bei Anisotropie bei $D_1 = D_2 \gg D_3$

Das Maß der Anisotropie wird vorzugsweise durch die Fraktionelle Anisotropie (FA) ausgedrückt. Die Gleichung dazu lautet:

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_{av})^2 + (\lambda_2 - \lambda_{av})^2 + (\lambda_3 - \lambda_{av})^2}}{(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)},$$

$$\text{bei } \lambda_{av} = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 / 3)$$

Dabei liegen die Werte zwischen 0 (Isotropie) und 1 (maximale Anisotropie) (Dietrich 2008).

Kennwerte von Bildqualität und Läsionskontrast

Signal- zu Rausch- Verhältnis (Signal- to- noise- ratio, SNR)

Die Formel

$$(1) \text{ SNR} = \frac{\text{Nutzsignal(Gewebe)}}{\text{Rauschen(Luft)}}$$

bezeichnet das Verhältnis zwischen MR- Signal zum Hintergrundrauschen. MR- Bilder mit niedriger SNR sehen körniger, unschärfer aus verglichen mit Bildern mit einer höheren SNR. Das menschliche Auge nimmt jedoch nicht SNR sondern eher die CNR wahr. Das bedeutet: je höher der Kontrast zwischen zwei Strukturen ist, desto niedriger kann das SNR sein. Das Signal ist umso stärker, je größer mehr Wasserstoffkerne (Protonen) pro Raumelement (Voxel) enthalten sind. Somit verhält sich die Stärke des empfangenden Signals direkt proportional zur Größe des Voxels. (Nitz 2007)

Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (Contrast-to-Noise-Ratio, CNR)

Das Kontrast zu Rausch Verhältnis

$$(2) \text{ CNR} = \frac{(ROI_{gesamt} - ROI_{Parenchym})}{(ROI_{Rauschen})}$$

wird definiert als der Unterschied der Signalamplitude zwischen Objekt und Umgebung im Verhältnis zum Hintergrundrauschen (background noise). Im Abschnitt Ergebnisse wurde das CNR für die DWI und kon-

trastmittelgestützte Subtraktionsaufnahmen berechnet. (Halavaara et al. 2003)

Ziele der Arbeit

Gemäß den obigen Ausführungen hat die DWI einen klinischen Nutzen in Diagnose und Differentialdiagnose des Mammakarzinoms bewiesen. Die Diffusionskoeffizienten ADC und FA geben Auskunft über die pathologische molekulare Wasserteilchenbewegung innerhalb des Tumors, die bedingt ist durch Nekrosen, Blutungen, peritumorale Ödeme und Gewebeeruntergang durch Proteasen (Chabottaux und Noel 2007). Daraus ergeben sich neue Möglichkeiten, die Gewebestruktur differenzierter darzustellen. Die bisher für die DWI der Mamma beschriebenen diagnostischen Parameter sind durchaus verbesserungswürdig. Durch die Messung der Diffusionsrichtung lassen sich zusätzliche Informationen über die Gewebemikrostruktur gewinnen, deren Nutzen potentiell über die Messung der reinen quantitativen Diffusivität hinausgeht. Initiale Arbeiten haben bereits einen diagnostischen Nutzen der DWI als alleinige Methode zur Herdetektion und Differentialdiagnose beschrieben. Voraussetzung für die Detektion von Herdläsionen ist eine optimale Sichtbarkeit selbiger. Diese kann z.B. durch das Kontrast-zu-Rausch Verhältnis beschrieben und quantifiziert werden. Da die Sichtbarkeit von Herdbefunden in der kontrastmittelgestützten MR-Mammographie exzellent ist, war ein Ziel dieser Arbeit der Vergleich des CNR von Herdbefunden in der DTI mit der konventionellen, kontrastmittelgestützten Bildgebung.

In der vorliegenden Arbeit soll dieses Verfahren auf die Mamma angewandt werden. Dabei steht die kritische Betrachtung der Ergebnisse hinsichtlich ihres differentialdiagnostischen Nutzens und somit die Einschätzung möglicher zukünftiger klinischer Anwendungen der Methode im Vordergrund.

In dieser Arbeit wurden folgende Fragestellungen betrachtet:

- 1) Unterscheidet sich das Kontrast-zu-Rausch Verhältnisses zwischen DTI und kontrastmittelgestützte Untersuchung als objektivierbares Maß für die Sichtbarkeit von Herdbefunden in beiden Methoden?
- 2) Unterscheiden sich die Diffusionsparameter ADC und FA zwischen malignen und benignen Herden und dem nicht betroffenen Parenchym? Gibt es weiterhin Unterschiede zwischen der Messung der Gesamtläsion und des auffälligsten Teiles derselben?
- 3) Welche Diffusionsparameter sagen unabhängig die Dignität einer Läsion voraus und wie exakt ist die Differenzierbarkeit zwischen benignen und malignen Läsionen?

Methoden:

Patienten

Zwischen dem 12.03.2007 bis zum 21.04.2008 wurden 1370 Patientinnen am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Friedrich Schiller Universität Jena untersucht. Um einheitliche Informationen zu gewährleisten, kamen für diese Studie prinzipiell nur Patientinnen in Frage, welche durch die Universitätsfrauenklinik Jena überwiesen wurden (n=635). Aus diesen Patientinnen wurden zufällig 67 Patientinnen mit anreichernden Herdläsionen und geplanter histologischer Diagnosesicherung ausgewählt. Ihr Alter betrug 54,6a (Mittelwert) bei einer Standardabweichung von 15,7a. Die Quartile der Altersverteilung betragen 44a (Q25%), 53a (Q50%, Median) sowie 68a (Q75%).

Ausschlusskriterien waren nicht verwertbare Untersuchungen, entweder aufgrund starker Einblutungen nach Stanzbiopsie (Suszeptibilitätsartefakte, n=2) oder aufgrund eines technischen Fehlers (nicht verwertbare DTI Rohdaten ohne Möglichkeit der Rohdatenrekonstruktion, n=6). Folglich wurden insgesamt acht Patientinnen ausgeschlossen. Dadurch blieben von den ursprünglichen Patienten 59 Patienten übrig. Von diesen zeigten 19 einen positiven, 40 einen negativen Palpationsbefund.

Die folgende Tabelle 3 fasst Anzahl und prozentuale Häufigkeit der Indikationen für MR- Mammographie unserer Studie zusammen:

Tabelle 3: Indikationen zur MR- Mammographie

	Häufigkeit	Gültige Prozen-te
Bioptisch gesichertes Mammakarzinom	15	25,4
Verdächtig nach Mammographie & Sono	25	42,4
Unklare konventionelle Befunde	1	1,7
Screening nach Mammakarzinom	2	3,4
Klinisch auffällig (z.B. Entzündung, Sekretion)	5	8,5
Verlaufskontrolle gutartiger Tumore	8	13,6
Kontrolle nach neoadjuvanter Chemotherapie	3	5,1
Gesamt	59	100,0

In diesen Patienten wurden insgesamt 71 anreichernde Herdläsionen analysiert. Davon zeigten 65 Patientinnen ein ‚mass- Kontrastmittelanreicherung‘ und sechs Patientinnen eine ‚non- mass‘ Kontrastmittelanreicherung.

Index Test

Alle Patientinnen wurden an einem 1,5T MRT Gerät (Magnetom Sonata, Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) untersucht. Das standardisierte Untersuchungsprotokoll bestand aus einer nativen transversalen T1-gewichteten Gradientenecho Sequenz (FLASH 2D, GRAPPA Faktor 2, Repetitionszeit 113 ms, Echozeit 5 ms, Flipwinkel 80°, Voxelgröße 1.1×0.9×3.0, Akquisitionszeit 1 Minute). Anschließend wurden 0,1 mmol/kg Körpergewicht Gadoliniumdiethylenpentaazetat (Gd-DTPA, Magnevist, Bayer HealthCare, Leverkusen, Germany) durch einen Druckinjektor (Spectris, Medrad, Pittsburgh, USA) als intravenöse Bolusinjektion (3 ml/s.), gefolgt von 20 ml physiologischer Kochsalzlösung. 30 Sekunden nach dem Start der Kontrastmittelinjektion wurde die o.g. Sequenz als dynamische Messung repetitiv 7 fach wiederholt. Das Untersu-

chungsprotokoll wurde durch eine T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo Sequenz (TR 8900 ms, TE 207 ms, Flipwinkel 90°, Voxelgröße 0,8 x 0,8 x 3 mm, Akquisitionszeit 2:15 min.) sowie eine Turbo Spin Echo Inversion Recovery Sequenz mit Magnitudenrekonstruktion (TIRM, TR 8420 ms, TE 70 ms, TI 150 ms, Flipwinkel 180°, Voxelgröße 1,7 x 1,4 x 3 mm, Akquisitionszeit 2:33 min.) in identischen Schichtpositionen komplettiert. Zur verbesserten Herddetektion erfolgte die skalierte Subtraktion nativen T1w Aufnahmen von den Postkontrastaufnahmen.

Der Routineuntersuchung folgte die unilaterale Diffusions Tensor Bildgebung (DTI) in coronarer Orientierung (Abbildung 6). Es wurde eine Echo Planar Imaging Sequenz verwendet (EPI-DTI, TR 8800, TE 139, Voxelgröße 1,5 x 1,5 x 5 mm, Distanzfaktor 0, Bandbreite 1346, 6/8 partial Fourier, kein GRAPPA, spektrale Fettsättigung, Echoabstand 0,86 ms, EPI Faktor 128, 6 Diffusionsrichtungen, 2 Diffusionswichtungen: b 1000 und 0 s/mm²).

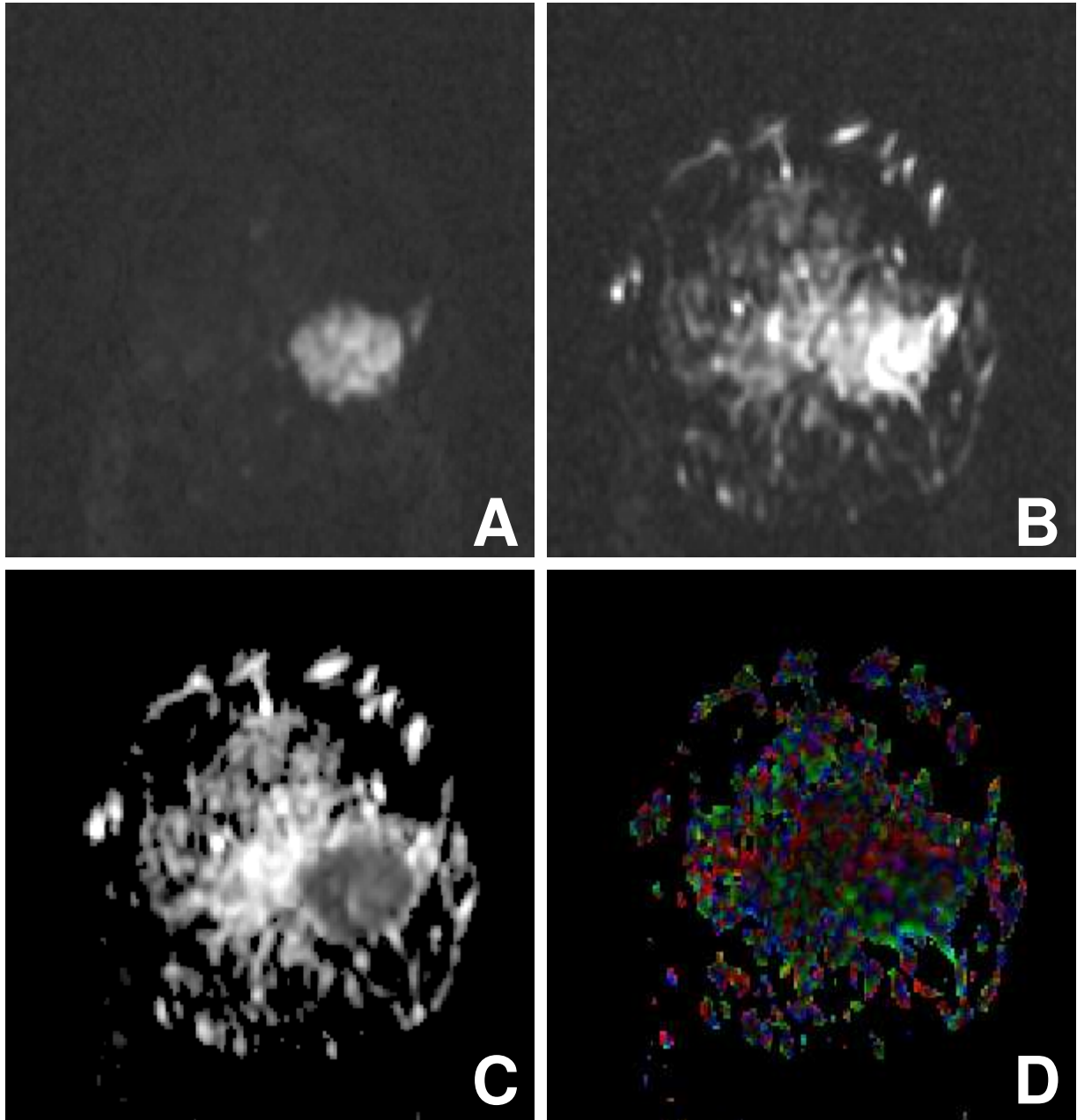


Abbildung 6: weiblich, 34 Jahre, schlecht differenziertes (G3) invasiv-duktales Mammakarzinom; A: DWI trace Bild (b- Wert: 1000 s/mm²) zeigt eine signalreiche (helle) solide Läsion; B: nicht diffusionsgewichtetes Bild (b-Wert: 0 s/mm²) image C: Die Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Karte zeigt in der neoplastischen Läsion eine verminderte Diffusivität. D: Die fraktionelle Anisotropie (FA) Karte kodiert farblich die Richtung der Diffusion, die Stärke der FA wird durch die Helligkeit kodiert (dunkel=niedrige Anisotropie). Eine vorherrschende Diffusionsrichtung lässt sich objektivieren, die FA ist in der Läsion geringer als im gesunden Parenchym.

Referenzstandard

Den Herdläsionen wurden histologische Diagnosen zugeordnet (Abbildung 7). Dadurch ermöglichte sich die genaue Unterteilung in benigne (n=17, 23,9%) und maligne (n= 54, 76,1%) Läsionen. Die malignen Herde wurden gemäß der TNM- Tumorklassifikation aufgeschlüsselt. Die Unterteilung der malignen Karzinome erfolgte in 37 invasiv-duktales, 2 invasiv-lobuläre, 7 gemischt duktal-lobulär sowie 1 Ductale carcinoma in situ sowie 7 andere Herde.

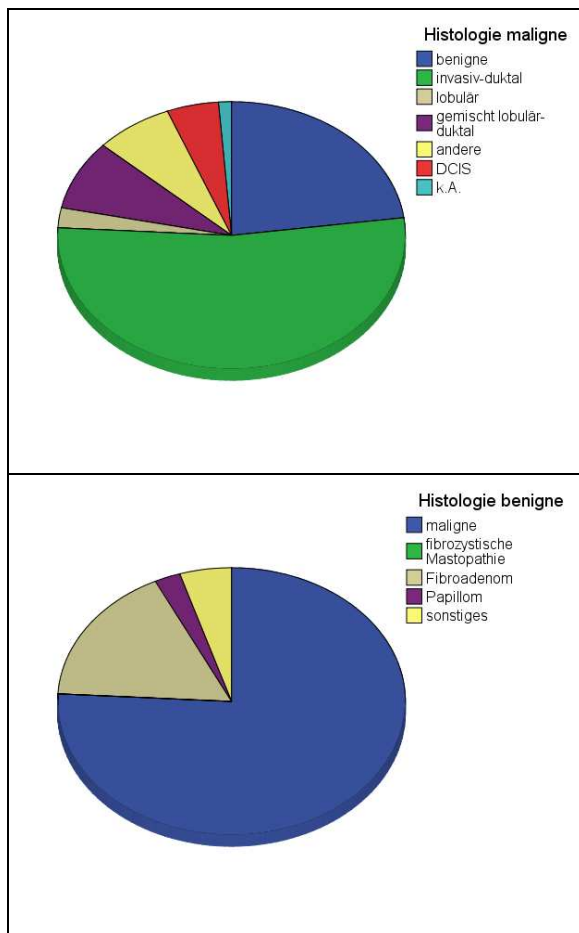


Abbildung 7: Diagramm prozentuale Verteilung histologischer Subgruppen

Es fällt auf, dass das invasiv-duktales Karzinom der häufigste histologische Typ ist.

Als nächstes wurden die malignen Herde in das entsprechende histologische Grading eingestuft, davon waren 2 Herde gut (2,8%), 17 mäßig (23,9%) und 31 Herde schlecht (43,7%) differenziert. In drei nicht primären Mammakarzinomen bzw. DCIS wurde das Grading nicht bestimmt. Der häufigste Differenzierungsgrad war G 2-3. Anschließend erfolgte die Zuordnung der T- Stadien. Davon waren 4 Herde T1a Stadium (5,6%), 3 Herde T1b (4,2%), 16 Herde T1c (22,5%). 14 Herde waren T2 (19,7%) und 5 Herde T3 und T4 (7%). 1 Herd war histologisch ein Tis (1,4%), welches dem DCIS entspricht. Insgesamt zeigten 43 Patienten eine maligne Histologie. Anschließend wurde den Herden der entsprechende Hormonrezeptorstatus zugeordnet. Davon waren 17 negativ auf Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren. 9 Herdbefunde waren positiv auf Östrogenrezeptoren und 3 waren positiv auf Progesteronrezeptoren. 22 Herde waren sowohl auf Östrogen- als auch auf Progesteron positiv. In drei Fällen (z.B. Leukämie) erfolgte keine Bestimmung der Hormonrezeptoren. Die benignen Herde unterteilten sich in 3 fibrozystische Mastopathien (4,2%), 13 Fibroadenomen (18,3%) und einem Papillom (1,4%). 5 maligne Läsionen zeigten eine begleitende nicht-invasive Komponente (DCIS).

Die Herdgröße der malignen Herde betrug 21,5 mm (Medianwert). Die Standardabweichung betrug 17,2. Bei den benignen Herden war der Medianwert bei 12 mm (SD 12,0), vergleiche Abbildung 8.

29 Patientinnen (40,8%) zeigten keinen Lymphknotenbefall. 11 Patientinnen (15,5%) zeigten befallene Lymphknoten auf der ipsi- oder kontralateralen Seite. In drei Fällen erfolgte keine Axilladiagnostik.

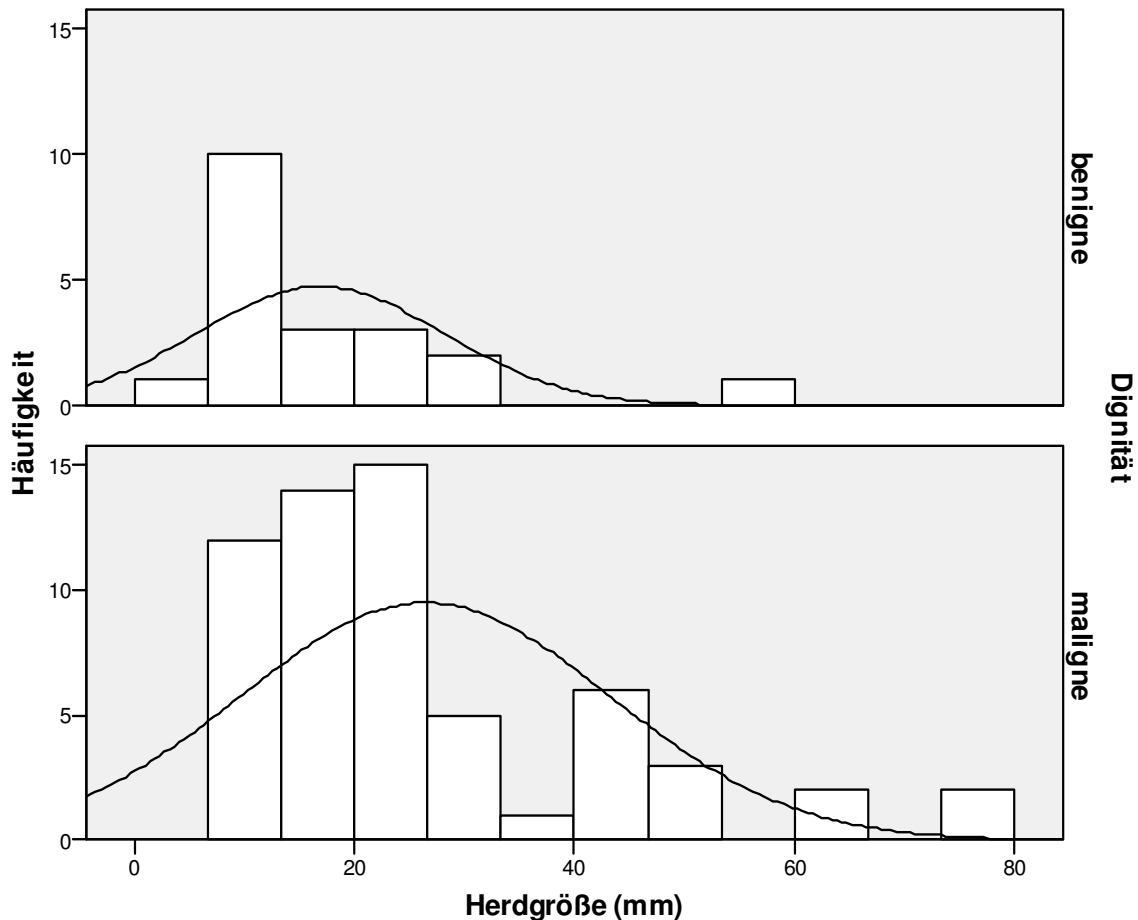


Abbildung 8: Histogramm der Herdgrößen histologischer Subgruppen

Datenerfassung und Auswertung:

Die Datenerfassung erfolgte mittels Excel für Windows 2003. Patientenformationen inklusive des Referenzstandards wurden aus der elektronischen Datenbank des Radiologie-Informationssystems (RIS, RadCentre, iSOFT Health GmbH) sowie des Klinik- Informationssystems (KIS) der SAP Deutschland abgerufen.

Die in Frage kommenden Untersuchungen wurden auf eine dedizierte Workstation (Siemens Syngo Konsole) geladen. Die Datenanalyse erfolgte mit der Neuro3D toolbox in der Syngo Umgebung. Nach der automatisierten Berechnung parametrischer Karten für den Apparent Diffusion Coefficient (ADC) sowie die Fraktionelle Anisotropie (FA) unter Verwendung

eines b_0 Schwellenwertes von 50 arbiträren Einheiten wurden diese mit anatomischen Bildern (Subtraktionsaufnahmen der ersten Postkontrastmessung) ko-registriert (Abbildung 9). Ein in der Mammabildgebung erfahrener Radiologe bestimmte zunächst den maximalen Durchmesser der zu untersuchenden Läsion und zeichnete anschließend interessierende Regionen (Regions of Interest, ROI) in die diffusionsgewichteten Trace Aufnahmen (b_{1000}), welche dann automatisch auf die parametrischen ADC und FA Karten sowie die 1. Subtraktionsaufnahme übertragen wurden. ROIs wurden:

- a) in das am stärksten diffusionsgestörte Zentrum der Läsion (ROI_{Zentrum})
 - b) um die gesamte Läsion (ROI_{gesamt})
 - c) in das gesunde Parenchym ($ROI_{\text{parenchym}}$)
 - d) in das Rauschen außerhalb der Mamma (ROI_{Rauschen})
- übertragen. Die Messwerte wurden in ein Excel Datenblatt übertragen.

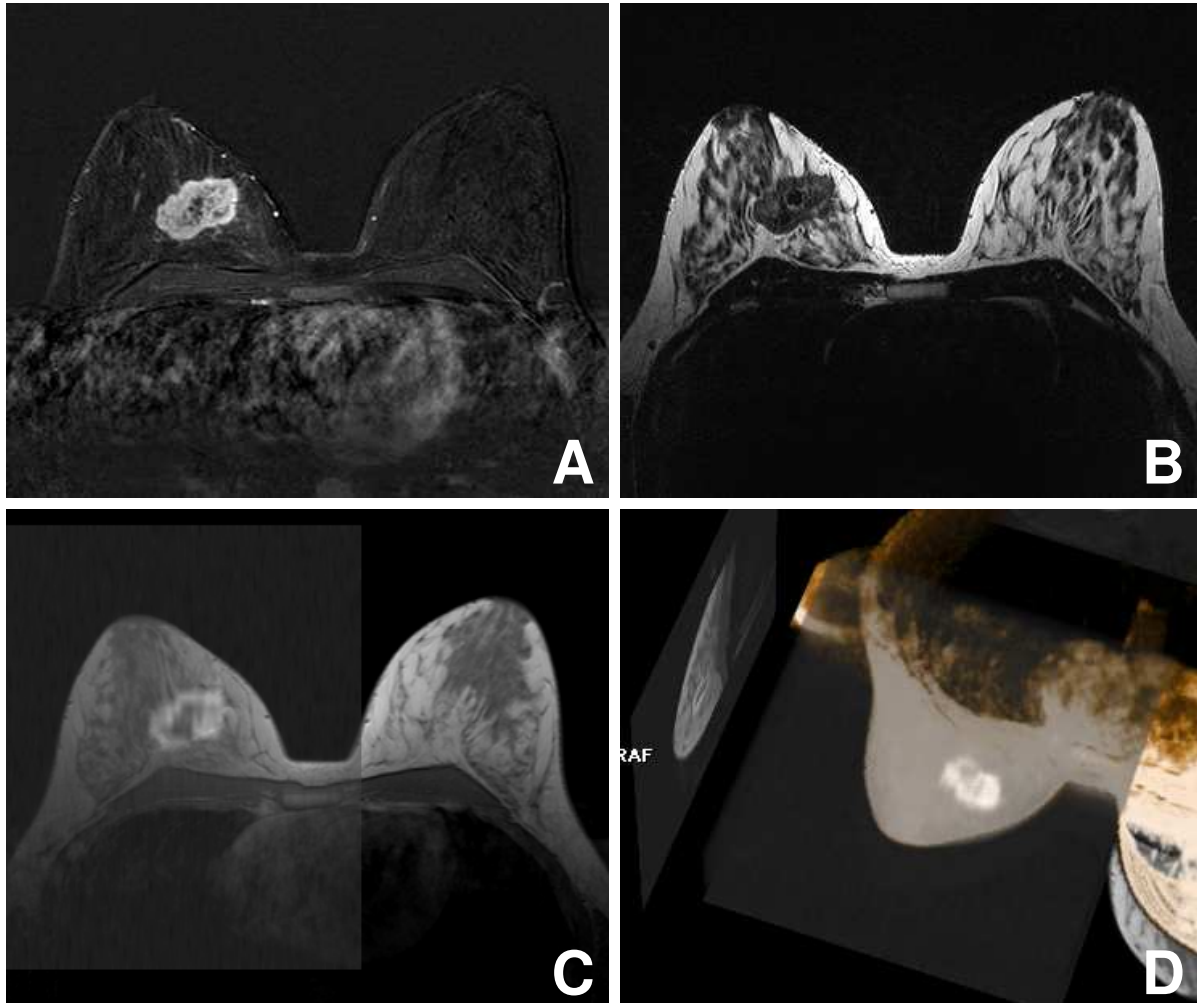


Abbildung 9: weiblich, 34 Jahre, schlecht differenziertes invasiv- duktales Mammakarzinom (G3); A: Frühe Subtraktion (90 Sekunden nach Injektionsbeginn) der kontrastmittelverstärkten, T1 gewichteten Dynamik; B: T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo Aufnahme; C, D: Fusion aus DTI (Trace DWI Aufnahmen bei einem b-Wert von 1000 s/mm²) mit nativer T1-gewichteter Aufnahme; das graue Rechteck repräsentiert das mittels DTI Messung untersuchte Bildfeld. Form, Lage und Signal des Tumors ähneln einander in beiden Techniken (Subtraktion und DWI).

Um den Läsionskontrast zwischen diffusionsgewichteten Trace- und kontrastmittelgestützten Subtraktionsaufnahmen zu vergleichen, wurde aus den mittleren Grauwerten von ROI_{gesamt} , $ROI_{Parenchym}$ sowie $ROI_{Rauschen}$ entsprechend der Gleichung:

$$CNR = \frac{(ROI_{gesamt} - ROI_{Parenchym})}{(ROI_{Rauschen})}$$

Zusätzlich erfolgte in Unkenntnis der Dignität sowie der parametrischen Kodierung die Bewertung der parametrischen FA Karten mit Farbkodierung der Diffusionsrichtung sowie Helligkeitskodierung der Fraktionellen Anisotropie hinsichtlich einer möglichen dominanten Diffusionsrichtung durch den Radiologen (vergleiche Abbildung 10). Dieser konnte die Diffusionsrichtung als “keine dominierend”, “blau dominierend”, “rot dominierend” oder “grün dominierend” bewerten. Die erfassten Bewertungen wurden im Anschluss mit der tatsächlichen Farbkodierung verglichen und einer Diffusionsrichtung zugeordnet.

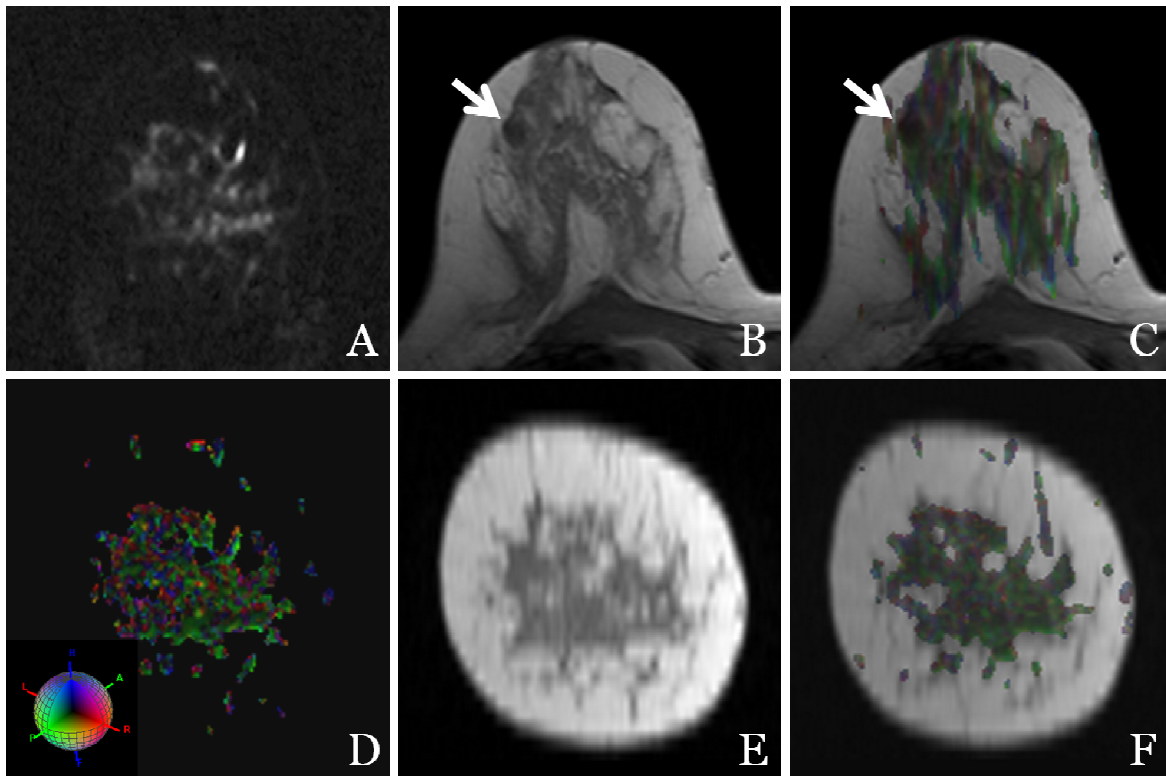


Abbildung 10: weiblich, 46 Jahre; A: Frühe Subtraktion (90 Sekunden nach Injektionsbeginn) der kontrastmittelverstärkten, T1 gewichteten Dynamik; B: T1-gewichtete native Aufnahme; C, Fusion aus Fraktioneller Anisotropie Karte mit Farbkodierung der Diffusionsrichtung (C; grün: ap, rot: rl, blau cc) und Nativaufnahme. E, F: jeweils coronare Rekonstruktion der Nativ- und Fusionsdarstellung. Der weiße Pfeil demonstriert eine Zyste, welche die im Wesentlichen auf die Mamille hin orientierte duktale Anatomie (grün) unterbricht. Entsprechend der langen T1 Zeit sowie der niedrigen Anisotropie stellt sich der Befund hypointens in der nativen T1w sowie farbkodierten Anisotropiekarte dar. Die Skala der Farbkodierung wird in D als Kugel angegeben, das Zentrum entspricht dabei einer FA von 0, der Radius der Kugel einer FA von 1.

Statistik

Der Vergleich der skalierten Werte beider Gruppen wurde mittels Mann-Whitney- U- Test durchgeführt. Der Wilcoxon Vorzeichen Rang Test wurde für intraindividuelle Vergleiche angewendet. Die Frequenz des Auftretens einer visuell prädominierenden Diffusionsrichtung in Läsionen und Parenchym wurde mittels Chi Quadrat Test für unabhängige Stichproben verglichen. Apparenter Diffusionskoeffizient (ADC) und Fraktionelle Anisotropie (FA) wurden einer Receiver Operating Characteristics (ROC) Analyse unterzogen. Um unabhängige Prädiktoren für Dignitäten (benigne vs. maligne) zu identifizieren, wurde die binäre logistische Regressionsanalyse angewendet. Neben dem maximalen Durchmesser der Läsion wurden ADC und FA Werte als Kovariaten verwendet, welche für gesondert für ROI_{Gesamt} und ROI_{Zentrum} erfasst wurden. Die Selektion unabhängiger Einflussgrößen erfolgte mittels der schrittweisen Rückwärtsmethode basierend auf Likelihood Ratios. Die Ein- und Ausschlussgrenzen wurden hierbei mit 0,05 und 0,1 definiert. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt, das der Studie zugrunde liegende Signifikanzlevel mit $\alpha=5\%$ definiert. Die in der vorliegenden Arbeit verwandte Statistik hat explorativen Charakter.

Ergebnisse:

Kontrast zu Rausch Verhältnis

Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis hat in der DWI einen Mittelwert von 34,8 und in der Subtraktion einen Mittelwert von 32,1 (SD DWI: 52,8, SD Subtraktion: 21,4), vergleiche Abbildung 11. Auf der 25. Perzentile hat die DWI einen Wert von 16,7 und die Subtraktion 21,2. Auf der 75. Perzentile ergab sich ein Wert von 37,5 für die DWI und 46,8 für die Subtraktion. Anschließend wurde mit Hilfe des Wilcoxon- Tests, eines nicht-parametrischen Rangsummentests für abhängige Daten geprüft, ob ein Unterschied in der CNR zwischen DWI und Subtraktion besteht. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen DWI und Subtraktion ($P=0,191$). Das bedeutet, dass das Kontrast- zu- Rausch- Verhältnis in beiden etwa gleich ist.

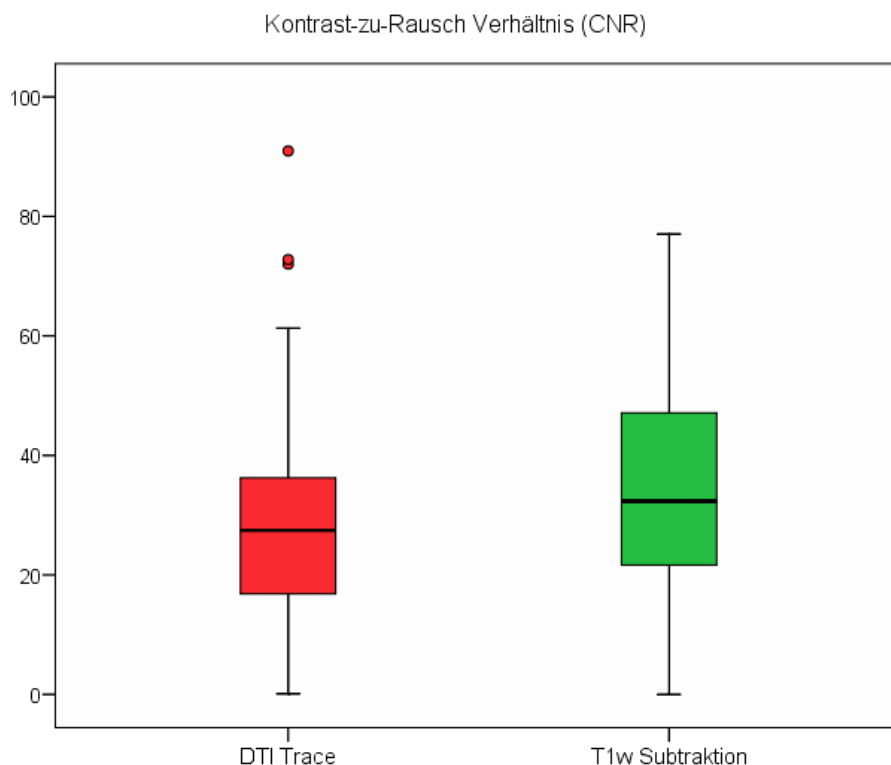


Abbildung 11: Gemessene ADC und FA Werte in benignen und malignen Befunden sowie im Parenchym

ADC und FA Werte

Im Zentrum des malignen Herdes liegt der Medianwert für die FA mit 0,21 (25. Perzentile 0,11; 75. Perzentile 0,19) signifikant ($P=0,002$) höher als bei benignen Herden mit 0,15 (25. Perzentile 0,11; 75. Perzentile 0,19).

Die ADC Wert bei malignen Herden liegt im Zentrum bei $0,80 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (25. Perzentile $0,68 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; 75. Perzentile $0,94 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), während der ADC Wert bei benignen Herden höher ist mit $1,60 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (25. Perzentile $1,47 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; 75. Perzentile $1,84 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

Im Vergleich zur gesamten Läsion verhält sich die FA ähnlich. Bei den malignen Läsionen ist der FA Wert 0,26 (25. Perzentile 0,21; 75. Perzentile 0,35). Bei den benignen Herden ist die FA 0,18 (25. Perzentile 0,14; 75. Perzentile 0,24).

Der ADC Wert bezogen auf die gesamte Läsion bei malignen Läsionen liegt bei $0,87 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (25. Perzentile $0,78 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; 75. Perzentile $1,06 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Bei benignen Läsionen liegt der ADC Wert bezogen auf die gesamte Läsion bei $1,62 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (25. Perzentile 1,35; 75. Perzentile 1,77).

Zusammenfassend ist:

- a) die Fraktionelle Anisotropie bei malignen Herden erhöht im Vergleich zu benignen Herden und
- b) ADC Wert bei malignen Herden erniedrigt verglichen mit benignen Herden.

Im gesunden Parenchym von Fällen mit malignen Tumoren lag der FA Wert bei 0,27 (25. Perzentile 0,22; 75. Perzentile 0,41). Es fand sich kein signifikanter ($P=0,379$) Unterschied zum gesunden Parenchym von Fällen mit benignen Läsionen bei einem medianen FA Wert von 0,23 (25. Perzentile 0,20; 75. Perzentile 0,36) in diesen Fällen.

Ebenfalls kein signifikanter ($P=0,811$) Unterschied fand sich zwischen den medianen ADC Werten im Parenchym von Fällen mit malignen Tu-

moren mit $1,14 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (25. Perzentile $0,86 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; 75. Perzentile $1,63 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) im Vergleich zu Fällen mit benignen Tumoren mit $1,28 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (25. Perzentile $0,89 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; 75. Perzentile $1,61 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Für ADC und FA Werte vgl. Tabelle 4.

Die entsprechenden Ergebnisse sind als Boxplots in Abbildung 12 und Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 4: FA und ADC Werte histologischer Subgruppen

		Median	Quartile 25-75	P-Wert
FA _{Zentrum}	benigne	0,15	0,11 - 0,18	0.002
	maligne	0,21	0,16 - 0,29	
ADC _{Zentrum} *	benigne	1,62	1,39 - 1,77	<0.001
	maligne	0,8	0,69 - 0,95	
FA _{Gesamt}	benigne	0,18	0,14 - 0,24	0.001
	maligne	0,26	0,21 - 0,35	
ADC _{Gesamt} *	benigne	1,62	1,39 - 1,77	<0.001
	maligne	0,87	0,79 - 1,07	
FA _{Parenchym}	benigne	0,23	0,20 - 0,36	0,379
	maligne	0,27	0,22 - 0,41	
ADC _{Parenchym} *	benigne	1,29	0,89 - 1,61	0,811
	Maligne	1,16	0,86 - 1,67	

*: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

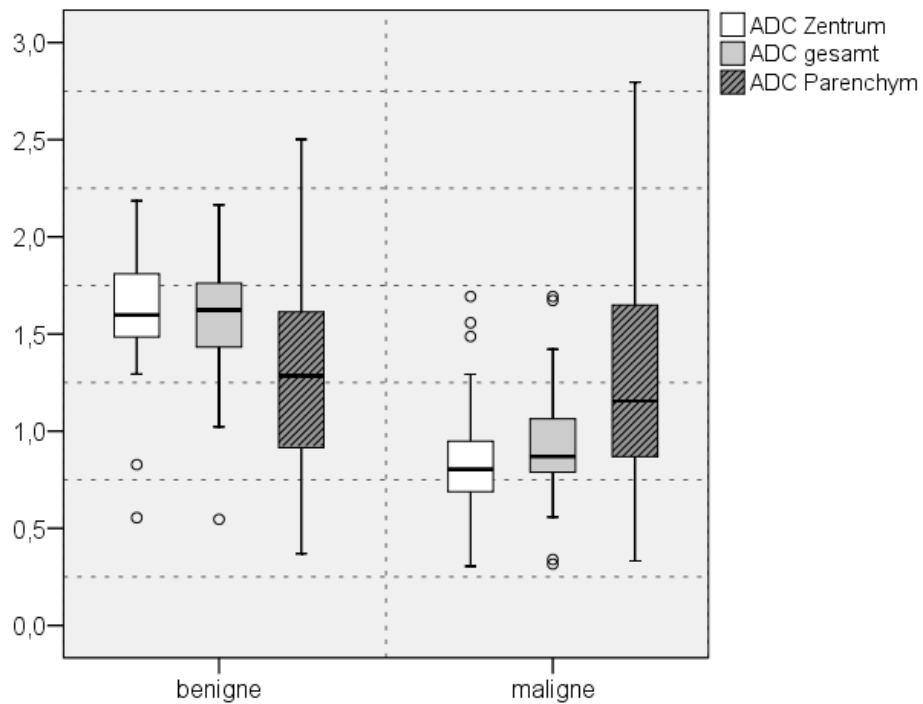


Abbildung 12. Boxplots der Messergebnisse von ADC Werten in benignen und malignen Läsionen aus den Messungen ROI_{gesamt} , $ROI_{Zentrum}$ und $ROI_{Parenchym}$.

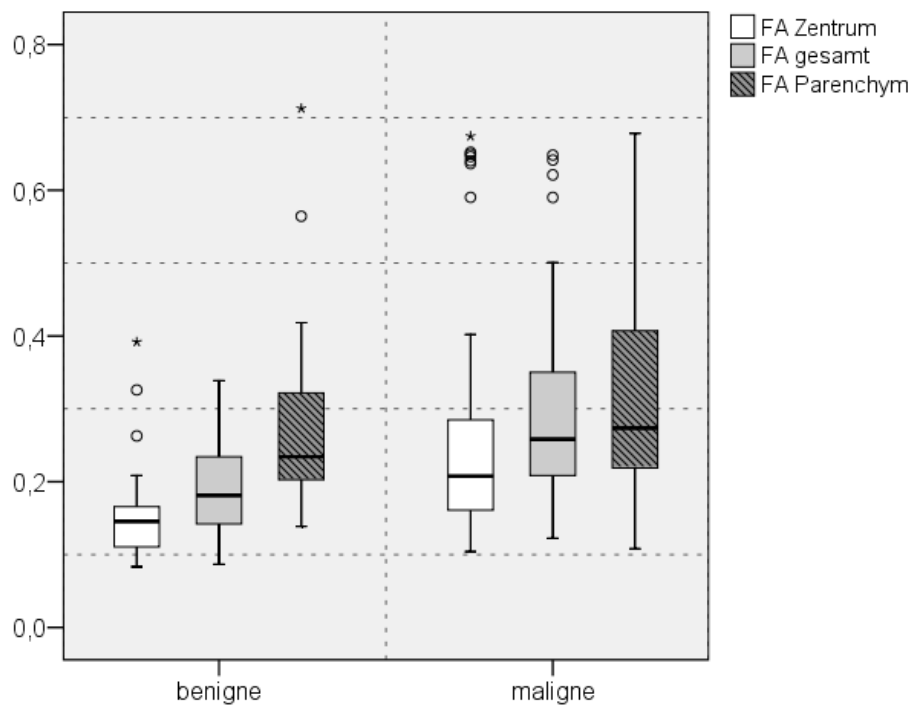


Abbildung 13. Boxplots der Messergebnisse von FA Werten in benignen und malignen Läsionen aus den Messungen ROI_{gesamt} , $ROI_{Zentrum}$ und $ROI_{Parenchym}$.

Die gemessenen ADC und FA Werte der ROI Zentrum und Gesamt wurden jeweils einer ROC Analyse zur Ermittlung der diagnostischen Genauigkeit zur Differenzierung zwischen benigne und maligne unterzogen. Die Ergebnisse sind tabellarisch in Tabelle 5 aufgeführt. Die höchste Fläche unter der Kurve (Area under the Curve, AUC) fanden sich hier für ADC Werte ohne signifikante Unterschiede ($P=0,792$) zwischen ADC_{Zentrum} und ADC_{Gesamt} .

Tabelle 5: Ergebnisse der ROC Analyse

	AUC	SA	P-Wert	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	Grenzwert
ADC_{Gesamt}	0,894	0,059	0,0001	87,0% (75,1-94,6)	88,2% (63,6-98,5)	$\leq 1,16^*$
ADC_{Zentrum}	0,899	0,059	0,0001	92,6% (82,1-97,9)	88,2% (63,6-98,5)	$\leq 1,29^*$
FA_{Gesamt}	0,770	0,067	0,0001	79,6% (66,5-89,4)	64,7% (38,3-85,5)	$\square 0,194$
FA_{Zentrum}	0,751	0,076	0,001	72,2% (58,4-83,5)	76,5% (50,1-93,2)	$\square 0,166$

*: $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Visuell dominierende Diffusionsrichtung

Dreizehn von 54 malignen Läsionen (24,1%) zeigten eine prädominante Diffusionsrichtung, 10 davon in anterior-posteriorer- (x-Achse) Richtung (davon neun invasive Karzinome sowie ein DCIS). Vier von 17 benignen Läsionen (23,5%) zeigten eine prädominante Diffusionsrichtung (davon zwei Papillome sowie zwei Fibroadenome, hier ein Herd in x-, zwei in y- und ein Herd in z-Richtung). Auf der anderen Seite zeigten 43 von 59 (72,9%) Patienten eine dominierende Diffusionsrichtung des nicht betroffenen Parenchyms, davon 39 in anterior-posteriorer Richtung (66,1%) Der Häufigkeitsunterschied einer dominierenden Diffusionsrichtung zwi-

schen Läsionen und Parenchym erwies sich als statistisch signifikant ($P < 0,001$).

Binär logistische Regressionsanalyse

Zur Identifizierung unabhängiger Vorhersagevariablen für die Dignität einer untersuchten Läsion wurde die binär logistische Regressionsanalyse verwandt. Das endgültige Modell beinhaltet dabei lediglich den ADC Wert im auffälligsten Teil der Läsion (ADC_{Zentrum}) als unabhängige Größe. Ergebnisse der Regression nebst zugehörigen odds ratios sowie P -Werten finden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Ergebnisse der binär logistischen Regressionsanalyse (schrittweise Variablenausschluss gemäß der Rückwärts-Methode unter Verwendung von likelihood ratios)

	β (SF)	Odds ratio	95% KI	P-Wert
Modellparameter				
ADC _{Zentrum}	-5,2 (1,2)	$5 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$ - $5,8 \cdot 10^{-3}$	<0,001
Konstante	7,4 (1,6)	$1,5 \cdot 10^3$		<0,001

Abkürzungen: β : Regressionskoeffizient, SF: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Diskussion

Aktuell besitzt die konventionelle Mammographie den primären diagnostischen Stellenwert zur Detektion und zum Screening für Brustkrebs. Limitationen der Röntgenmammographie im Sinne einer inoptimalen Sensitivität im Falle dichten Drüsenparenchyms haben die MR- Mammographie als überzeugendes Instrument zur Entdeckung, Diagnose und Staging von Brustkrebs entwickelt (Peters et al. 2008, Houssami et al. 2008, Warner et al. 2008). Insbesondere dynamische MRT Bildgebung zeichnet sich durch hohe Sensitivität zur Detektion von malignen Herden aus, jedoch mit einer kontrovers diskutierten Spezifität (Baltzer et al. 2009a). In der Hoffnung, die Spezifität zu steigern, setzt man zusätzlich DWI als potenzielles Werkzeug zur Differentialdiagnose zunehmend ein (Partridge et al. 2009). Grundlage dafür stellt die zufällige Bewegung von Wassermolekülen *in vivo*, also Diffusion, dar. Eine auf diesem Prinzip basierende Weiterentwicklung der diffusionsgewichteten Bildgebung stellt die Diffusions- Tensor- Bildgebung (DTI) dar, welche zusätzlich die Diffusionsrichtung der Wassermoleküle in allen drei Raumrichtungen charakterisiert. Diese Diffusion kann durch die Messung des Diffusionskoeffizienten (ADC) quantifiziert werden. Dabei wird die durchschnittliche Beweglichkeit pro Zeiteinheit innerhalb eines bestimmten Volumens gemessen (s/mm^2). Diffusions Tensor Bildgebung macht es möglich, zusätzliche Informationen des Gewebes über die Richtung der Diffusion innerhalb eines Voxels zu beschreiben (Brix et al. 2008, Wheeler-Kingshott et al. 2003).

Die Anwendung der DTI an der Brust dient zur Beurteilung der technischen Anwendbarkeit und der diagnostischen Genauigkeit zur Differenzierung der Läsionen. Dafür untersuchten wir den Apparent Diffusion Coefficient (ADC) sowie die Fraktionelle Anisotropie (FA) der kompletten

Läsion, im Zentrum der Läsion sowie im Parenchymgewebe, um die Diffusion *in vivo* zu quantifizieren.

In der vorliegenden Studie konnte mit Hilfe des Kontrast- zu- Rausch-Verhältnisses (CNR), welches einen objektiven Parameter des Kontrastes zwischen Objekt und Hintergrund darstellt, ein vergleichbarer Läsionskontrast und damit eine vergleichbare visuelle Erkennbarkeit von Herdbefunden in der diffusionsgewichteten Bildgebung im Vergleich zur kontrastmittelgestützten Untersuchung demonstriert werden. Statistisch fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Methoden. Somit können Herdbefunde der Mamma mittels DTI detektiert werden, wodurch eine Voraussetzung für die diagnostische Anwendung erfüllt ist. Hervorzuheben ist hier, dass die DTI keine Kontrastmittelinjektion erfordert. Der Einsatz von Kontrastmittel war in der Vergangenheit als unabdingbar betrachtet worden, um Läsionen im Brustgewebe zu entdecken. Diese kategoriale Einschätzung konnte in jüngster Zeit durch vorangehende Studien über Diffusion relativiert werden. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurde die Sichtbarkeit anhand visueller Kategorien eingeteilt, die Reliabilität dieser Einteilung nur unzureichend adressiert (Guo et al. 2002, Park et al. 2007, Wenkel et al. 2007, Baltzer et al. 2009c). In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals eine objektivierbare Einschätzung der Sichtbarkeit anhand des Kontrast-zu-Rausch Verhältnisses vorgenommen. Potentiell können durch den Verzicht auf Kontrastmittel Kosten eingespart sowie die Untersuchungszeit deutlich reduziert werden. Für einen alleinigen Einsatz der diffusionsgewichteten Bildgebung für Detektion und Differentialdiagnose von Herdläsionen der Mamma ist die bisher publizierte Datenlage allerdings nicht ausreichend, da vornehmlich größere und solide Herdbefunde in die zitierten Studien sowie die hier vorliegende Arbeit eingeschlossen wurden.

Der der mittleren Diffusion im Gewebe entsprechende apparente Diffusionskoeffizient (Apparent Diffusion Coefficient, ADC) und die Fraktionelle Anisotropie (FA) unterscheiden sich gemäß der vorliegenden Ergebnisse signifikant zwischen malignen und benignen Herden. Außerdem zeigte

sich ein Unterschied zwischen den Läsionen und dem umliegenden Parenchymgewebe des Herds hinsichtlich FA und ADC. Der ADC Wert gibt nach vorherrschender Ansicht Auskunft über die Zelldichte und den Extrazellularraum des Gewebes (Guo et al. 2002, Hatakenaka et al. 2008, Woodhams et al. 2009), während die fraktionelle Anisotropie die Gewebstruktur widerspiegelt (Partridge et al. 2010).

Die Fraktionelle Anisotropie (FA) im suspektsten Anteil maligner Herde (FA_{Zentrum}) liegt signifikant höher als in benignen Herden. Umgekehrt verhält es sich mit dem Apparent Diffusions Coefficient (ADC). Dieser ist in malignen Tumoren vergleichsweise niedrig. Im suspektsten Anteil des malignen Tumors (ADC_{Zentrum}) ist die Diffusion eingeschränkter als in benignen Herden. Die Erfassung der gesamten Läsion führt zu ähnlichen Ergebnissen. Die FA in malignen Läsionen ist höher als in benignen Herden. Der Apparent Diffusion Coefficient ist in malignen Läsionen niedriger als in benignen Läsionen. Im Vergleich zum umliegenden Parenchym ist die FA von malignen und benignen Herden erniedrigt. Der ADC des Parenchyms ist höher als in malignen Herden und niedriger als in benignen Herden.

Hinsichtlich der Differenzierung von malignen und benignen Herdbefunden zeigten sowohl ADC als auch FA ein diagnostisches Potential, welches deutlich höhere Werte für die ADC Messung demonstrierte. Gemäß der binär logistischen Regressionsanalyse verblieb einzig der Wert ADC_{Zentrum} als unabhängige Vorhersagegröße für Malignität in der Mamma. Zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Herden fand sich somit kein inkrementeller diagnostischer Nutzen für FA Messungen. Allerdings lässt sich die durch Herdbefunde gestörte Mikroanatomie in malignen Läsionsbefunden durch DTI visualisieren und auf farbkodierten parametrischen Karten einschätzen. Ein differentialdiagnostischer Wert ist hier aufgrund von im Weiteren zu diskutierender Limitationen der vorliegenden Arbeit noch nicht sicher einzuschätzen.

Im Folgenden werden Limitationen der vorliegenden Studie betrachtet. Hier ist zunächst das Patientenkollektiv zu nennen. Für unsere Studie

kamen nur 67 Patientinnen in Frage. Hier kam es zusätzlich in 11,9% der Fälle zu technischem Versagen der DTI Messung aufgrund von Einblutungen (Suszeptibilitätsartefakte) oder technischen Fehlern. Dementsprechend wurden Daten von insgesamt 59 Patientinnen entsprechend der Einschlusskriterien einbezogen.

Von diesen Patientinnen wurden 71 anreichernde Herdläsionen analysiert. Es waren maligne Herde überrepräsentiert (76,1%), was in einer kleinen Anzahl benigner Herde resultierte. Diese geringe Fallzahl führt zu einer hohen Schwankbreite der geschätzten diagnostischen Parameter. Die benignen Läsionen repräsentierten in 13 von 18 Fällen Fibroadenome, welche in der diffusionsgewichteten Bildgebung leicht zu diagnostizieren sind. Fibroadenome sind die häufigsten benignen Tumore der Brust und zeichnen sich durch klare histopathologische Merkmale wie fibröses Stroma sowie Drüsenstrukturen aus. Seltener histologische Gruppen wie Papillome und Mastopathien welche schwerer zu diagnostizieren sind (Baltzer et al. 2009b), kamen in der vorliegenden Studie äußerst selten vor. Aufgrund der geringen Fallzahl war eine Subgruppenanalyse hier nicht möglich.

In der vorliegenden Studie wurde auf Berechnungen von Vorhersagewerten zugunsten der Ermittlung der Fläche unter der Receiver Operating Characteristics (ROC) Kurve verzichtet. Die ROC Kurve ist unabhängig von der Erkrankungsprävalenz, also unabhängig von der Prätestwahrscheinlichkeit, die Ergebnisse sind allerdings nur für die Zusammensetzung des hier untersuchten Patientenkollektivs gültig (Bland 2000).

Die DTI in der vorliegenden Studie wurde unilateral durchgeführt. Ein Vergleich mit der kontralateralen Brust zur Bestimmung von symmetrischen und asymmetrischen Veränderungen in der Brust könnte hilfreich zur Differenzierung zwischen tatsächlichen pathologischen und physiologischen Veränderungen sein. Die unilaterale Untersuchung wurde angewendet, um das Sichtfeld (Field of View, FOV) zu verkleinern. Dadurch ermöglichte sich eine höhere räumliche Auflösung der Bilder. Eine bilaterale Untersuchung wäre leicht zu realisieren auf Kosten der räumlichen Auflösung. Vergleicht man jedoch die kontrastmittelgestützten T1-gewichteten Aufnahmen, ist die räumliche Auflösung der Diffusion Ten-

son Bildgebung auch in der angewandten Form gering. Obwohl die Technik über ein ausreichend hohes Kontrast- zu- Rausch- Verhältnis und Signal- zu- Rausch- Verhältnis verfügt, könnten kleine Herde aufgrund von Partialvolumeneffekten übersehen werden. Diese These wird durch die Ergebnisse einer ebenfalls ersten Arbeit über die Anwendung von DTI an der Mamma von Partridge et al. gestützt. In dieser Arbeit wurden unter den benignen Herdläsionen zum Teil nicht als solide Herdbefunde imponierende nicht solide (non-mass) Läsionen untersucht, welche das typische Korrelat fibrozystischer Mastopathien oder auch DCIS darstellen (Partridge et al. 2010). Die zitierte Arbeit konnte dabei im Gegensatz zu eigenen Ergebnissen keinen differentialdiagnostischen Nutzen hinsichtlich der Differenzierung von benignen und malignen Herdbefunden der Mamma durch FA Messungen dokumentieren. Dies ist leicht durch die eigenen Messergebnisse und oben genannte Erwägungen zu Partialvolumeneffekten erklären. Da das Parenchym der Mamma eine niedrigere FA im Vergleich zu benignen Herden aufweist, sind höhere Ergebnisse für FA Messungen in nicht soliden benignen Herden zu erwarten, da voxelweise die FA Werte von Läsion und Parenchym gemittelt werden. Da so der gefundene Unterschied zwischen benignen und malignen Herdbefunden niedriger ausfällt, kann kein differentialdiagnostischer Nutzen der FA in einem solchen Szenario dokumentiert werden. Diese Ergebnisse zeigen jedoch, dass weitere technische Entwicklungen der DTI hinsichtlich eines höheren, in eine höhere räumliche Auflösung zu investierenden SNR notwendig sind.

In der vorliegenden Studie wurde die Echo Planar Imaging (EPI) Sequenz verwendet, welche zwar auf der einen Seite das höchste Signal- zu- Rausch- Verhältnis der verfügbaren Sequenzen für die Diffusionsbildgebung bietet, jedoch auf der anderen Seite stark bewegungsempfindlich bezüglich Herzaktionen, Lungenbewegungen sowie auch Willkürbewegungen des Patienten ist. Zusätzlich ist eine Fettsättigung in der EPI Sequenz obligat, um diagnostisch zuverlässige Bilder zu erhalten. Unzureichende Fettsättigung während der Messung ist eine der bekannten Ursachen technischer Fehler (Baltzer et al. 2009c) und wurde auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet.

Die hier berichteten Messergebnisse für ADC Werte benigner und maligner Läsionen stimmen gut mit den Resultaten vorangegangener Studien überein (Tsushima et al. 2009). Die im Vergleich zu benignen Herden erniedrigte Diffusivität maligner Herde wird unter anderem auf einen Zusammenhang zwischen der Zellularität von Tumoren und dem ADC Wert zurückgeführt (Guo et al. 2002, Hatakenaka et al. 2008, Woodhams et al. 2009). Weitere Ursachen können ein erniedrigter Flüssigkeitsgehalt und die Veränderung der extrazellulären Matrix durch chronische Umbauprozesse in malignen Tumoren sein. ADC Werte zeigen hohe Sensitivitäten und Spezifitäten. In der vorliegenden Studie ergaben sich eine Sensitivität von 92,6% sowie eine Spezifität von 88,2% für ADC Messungen. In der Studie von Yabuuchi et. al wird ein niedriger ADC Wert als wichtiger und unabhängiger Prädiktor für die Differentialdiagnose von malignen Läsionen angesehen (Yabuuchi et al. 2008). Jedoch ist das Wissen über den diagnostischen Wert des ADC Wertes im Vergleich zu morphologischen und dynamischen Deskriptoren noch eingeschränkt (Malich et al. 2005). Es bedarf weiterführender Studien darüber, ob es einen tatsächlichen inkrementellen Wert von ADC Messungen in der Brust gibt, verglichen mit routinemäßiger MR- Mammographie (Partridge et al. 2010, Tsushima et al. 2009).

Die Ergebnisse der eigenen Arbeit sowie die von Partridge et al. zeigen eine Störung der dukталen Mikroanatomie der Mamma durch benigne und maligne neoplastische Prozesse auf. Die beiden Arbeiten unterscheiden sich hauptsächlich hinsichtlich der FA Ergebnisse in benignen Herden, welche durch die Autorin als Ausdruck von Partialvolumeneffekten gedeutet werden (vgl. oben). Der differentialdiagnostische Nutzen der FA Messungen wurde folglich in der vorliegenden Arbeit als nicht inkrementell gegenüber von ADC Messungen sowie in der Arbeit von Partridge et al. als nicht vorhanden gefunden (Partridge et al. 2010).

Die effizienteste differentialdiagnostische Methode besteht den eigenen Ergebnissen zufolge darin, die am suspekteste Stelle innerhalb der Läsio-

on zu messen und auszuwerten. Um einen möglichen Nutzen der FA unter anderen Studienbedingungen (verbesserte Technik, andere Herdzusammensetzung) zu dokumentieren, bedarf es weiterführender Studien.

Schlussfolgerungen

Mit dieser Arbeit konnte die Anwendbarkeit der Diffusions- Tensor- Bildgebung an der Mamma gezeigt werden. Während das gesunde Parenchym der Mamma eine vorherrschende Diffusionsrichtung in anterior-posteriorer Orientierung zeigt, ist eine solche in der Mehrheit der benignen und malignen Herdbefunde nicht zu dokumentieren. Diese Beobachtung wird durch eine Störung der physiologischen Mikroanatomie der Mamma durch neoplastische Veränderungen der Mamma interpretiert. Die quantitativen Parameter FA und ADC zeigten signifikante Unterschiede zwischen Herdbefunden und nicht betroffenen Parenchym, allerdings konnte kein inkrementeller diagnostischer Nutzen der für die DTI charakteristischen FA Messung gegenüber der ADC Messung objektiviert werden. Den höchsten differentialdiagnostischen Nutzen hat die Messung von ADC Werten im signalreichsten Anteil von Herdbefunden in der diffusionsgewichteten Darstellung. Weitere Studien an repräsentativen Patientenkollektiven mit entsprechenden Subgruppenanalysen könnten aufzeigen, ob die DTI klinisch gewinnbringend eingesetzt werden kann.

Literatur

National Cancer Institute - Statistical Research and Applications Branch.

Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. 2007. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 4 (3):316-329.

Altman DG, Bland JM. 1994a. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ*, 308 (6943):1552.

Altman DG, Bland JM. 1994b. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ*, 309 (6948):188.

Athanasίου A, Tardivon A, Ollivier L, Thibault F, El Khoury C, Neuenschwander S. 2009. How to optimize breast ultrasound. *Eur J Radiol*, 69 (1):6-13.

Balci NC, Perman WH, Saglam S, Akisik F, Fattahi R, Bilgin M. 2009. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas. *Top Magn Reson Imaging*, 20 (1):43-47.

Baltzer PA, Benndorf M, Dietzel M, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. 2009a. Sensitivity and specificity of unenhanced MR mammography (DWI combined with T2-weighted TSE imaging, ueMRM) for the differentiation of mass lesions. *Eur Radiol*.

Baltzer PA, Dietzel M, Vag T, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. 2009b. Diffusion Weighted Imaging - Useful in all kinds of lesions? A systematic review. *Eur Radiol*, 19 ((Suppl 4)):S765- S769.

Baltzer PA, Benndorf M, Dietzel M, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. 2009c. Sensitivity and specificity of unenhanced MR -mammography (DWI combined with T2-weighted -TSE imaging, ueMRM) for the differentiation of mass lesions. *Eur Radiol*, [epub ahead of print].

Baltzer PA, Dietzel M, Vag T, Beger S, Freiberg C, Herzog AB, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. 2009d. Can Color-Coded Parametric Maps Improve Dynamic Enhancement Pattern Analysis in MR Mammography? *Rofo*.

Baltzer PA, Renz DM, Herrmann KH, Dietzel M, Krumbein I, Gajda M, Camara O, Reichenbach JR, Kaiser WA. 2009e. Diffusion-weighted imaging (DWI) in MR mammography (MRM): clinical comparison of echo planar imaging (EPI) and half-Fourier single-shot turbo spin echo (HASTE) diffusion techniques. *Eur Radiol*, 19 (7):1612-1620.

Bässler R, Hrsg. 1997. *Mamma*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.

Baum F, Fischer U, Voshenrich R, Grabbe E. 2002. Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast. *Eur Radiol*, 12 (5):1087-1092.

- Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, Ioffe OB. 2004. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*, 233 (3):830-849.
- Bergers G. 2002. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nature*, 3 (June 2003).
- Birdwell RL. 2009. The preponderance of evidence supports computer-aided detection for screening mammography. *Radiology*, 253 (1):9-16.
- Birdwell RL, Bandodkar P, Ikeda DM. 2005. Computer-aided detection with screening mammography in a university hospital setting. *Radiology*, 236 (2):451-457.
- Bland JM. 2000. An introduction to medical statistics. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Brix G, Kolem H, Nitz WR, Bock M, Huppertz A, Zech CJ, Dietrich O. 2008. Basics of Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy. In: Reiser MF, Semmler W, Hricak H, Hrsg. *Magnetic Resonance Tomography*. Berlin: Springer.
- Burdette JH, Ricci PE, Petitti N, Elster AD. 1998. Cerebral infarction: time course of signal intensity changes on diffusion-weighted MR images. *AJR Am J Roentgenol*, 171 (3):791-795.
- Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P. 2008. Infertility as a cancer risk factor - a review. *Placenta*, 29 Suppl B:169-177.
- Chabottaux V, Noel A. 2007. Breast cancer progression: insights into multifaceted matrix metalloproteinases. *Clin Exp Metastasis*, 24 (8):647-656.
- Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, Ries LA, Hankey BF, Miller BA, Edwards BK. 1996. Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival, and mortality rates. *J Natl Cancer Inst*, 88 (21):1571-1579.
- Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, Olander JV, Eppley BL, Delfino JJ, Siegel NR, Leimgruber RM, Feder J. 1989. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest*, 84 (5):1470-1478.
- Coyle YM. 2009. Lifestyle, genes, and cancer. *Methods Mol Biol*, 472:25-56.
- Dietrich O. 2008. Diffusion-Weighted Imaging and Diffusion Tensor Imaging. In: Reiser MF, Semmler W, Hricak H, Hrsg. *Magnetic Resonance Tomography*. Berlin Heidelberg: Springer, 130-149.
- Easton DF. 2002. Familial risks of breast cancer. *Breast Cancer Res*, 4 (5):179-181.
- Ferda J, Kastner J, Mukensnabl P, Choc M, Horemuzova J, Ferdova E, Kreuzberg B. 2009. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of glial brain tumors. *Eur J Radiol*.

- Field AS, Alexander AL. 2004. Diffusion tensor imaging in cerebral tumor diagnosis and therapy. *Top Magn Reson Imaging*, 15 (5):315-324.
- Folkman J. 2006. Angiogenesis. *Annu Rev Med*, 57:1-18.
- Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struewing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Zelada-Hedman M, et al. 1998. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*, 62 (3):676-689.
- Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, Wang B, Sorensen AG, Koroshetz WJ. 1999. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*, 210 (1):155-162.
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. 2000. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*, 50 (1):7-33.
- Guinebretiere JM, Le Monique G, Gavaille A, Bahi J, Contesso G. 1994. Angiogenesis and risk of breast cancer in women with fibrocystic disease. *J Natl Cancer Inst*, 86 (8):635-636.
- Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, Mahankali S, Gao JH. 2002. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*, 16 (2):172-178.
- Halavaara J, Lukkarinen S, Sepponen R, Markkola A, Tanttu J. 2003. Contrast-to-noise ratio of multiple slice spin lock technique: prospects for liver imaging. *Br J Radiol*, 76 (911):788-791.
- Hammer C, Fanning A, Crowe J. 2008. Overview of breast cancer staging and surgical treatment options. *Cleve Clin J Med*, 75 Suppl 1:S10-16.
- Hanahan D, Weinberg RA. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100 (1):57-70.
- Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, Meiches MD, Jensen RA, Evans WP, Savino DA, Wells RV. 1993. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. *Radiology*, 187 (2):493-501.
- Hatakenaka M, Soeda H, Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Oda Y, Tsuneyoshi M, Honda H. 2008. Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. *Magn Reson Med Sci*, 7 (1):23-29.
- Hojilla CV, Wood GA, Khokha R (Department of Medical Biophysics, Ontario Cancer Institute, Toronto, M5G 2M9 Canada.). 10. 2. Inflammation and breast cancer: metalloproteinases as common effectors of inflammation and extracellular matrix breakdown in breast cancer

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18394187.

- Hong AS, Rosen EL, Soo MS, Baker JA. 2005. BI-RADS for sonography: positive and negative predictive values of sonographic features. *AJR Am J Roentgenol*, 184 (4):1260-1265.
- Hosseinzadeh K, Schwarz SD. 2004. Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. *J Magn Reson Imaging*, 20 (4):654-661.
- Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, Irwig L. 2008. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol*, 26 (19):3248-3258.
- Ikeda DM, Hylton NM, Kuhl CK, Weinreb JC, Morris EM, Kinkel K, Hochmann MG, Kaiser WA, Lewin J, Degani H, Viehweg P, Schnall MD. 2003. *MRI Breast Imaging Reporting And Data System Atlas*.: 1 ed. Reston: American College of Radiology.
- Kaiser WA. 1994. False-positive results in dynamic MR mammography. Causes, frequency, and methods to avoid. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2 (4):539-555.
- Kaiser WA, Zeitler E. 1989. MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. *Radiology*, 170 (3 Pt 1):681-686.
- Kartalis N, Lindholm TL, Aspelin P, Permert J, Albiin N. 2009. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours. *Eur Radiol*, 19 (8):1981-1990.
- Katalinic A, Bartel C, Raspe H, Schreer I. 2007. Beyond mammography screening: quality assurance in breast cancer diagnosis (The QuaMaDi Project). *Br J Cancer*, 96 (1):157-161.
- Katz-Brull R, Lavin PT, Lenkinski RE. 2002. Clinical utility of proton magnetic resonance spectroscopy in characterizing breast lesions. *J Natl Cancer Inst*, 94 (16):1197-1203.
- Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma E, Narita M. 2002. Diffusion-weighted half-Fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumors: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *J Comput Assist Tomogr*, 26 (6):1042-1046.
- Koh DM, Padhani AR. 2006. Diffusion-weighted MRI: a new functional clinical technique for tumour imaging. *Br J Radiol*, 79 (944):633-635.
- Koh DM, Collins DJ. 2007. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol*, 188 (6):1622-1635.
- Koomen M, Pisano ED, Kuzmiak C, Pavic D, McLelland R. 2005. Future directions in breast imaging. *J Clin Oncol*, 23 (8):1674-1677.

Krebsregister N 19. Juni 2009 Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen. Datenbankabfrage. <http://www.krebsregister.nrw.de>.

Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D, Bick U, du Bois A, Budach W, Dunst J, Engel J, Ernst B, Geraedts M, Henschler U, Hölzel D, Jackisch C, König K, Kreipe H, Kühn T, Lebeau A, Leinung S, Link H, Lück H-J, Madjar H, Maiwald A, Maiwald G, Marschner N, Marx M, von Minckwitz G, Naß-Griegoleit I, Possinger K, Reiter A, Sauerbrei W, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz K-D, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Wagner U, Weis J, Zemmler T. 2008. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [1. Aktualisierung]. Berlin.

Kuhl C. 2007a. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*, 244 (2):356-378.

Kuhl CK. 2007b. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology*, 244 (3):672-691.

Kuhl CK, Miellcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH. 1999. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*, 211 (1):101-110.

Kuroki-Suzuki S, Kuroki Y, Nasu K, Nawano S, Moriyama N, Okazaki M. 2007. Detecting breast cancer with non-contrast MR imaging: combining diffusion-weighted and STIR imaging. *Magn Reson Med Sci*, 6 (1):21-27.

Kuroki Y, Nasu K, Kuroki S, Murakami K, Hayashi T, Sekiguchi R, Nawano S. 2004. Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique: analysis of the apparent diffusion coefficient value. *Magn Reson Med Sci*, 3 (2):79-85.

Le Bihan D. 1991. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q*, 7 (1):1-30.

Luo JD, Liu YY, Zhang XL, Shi LC. 2007. [Application of diffusion weighted magnetic resonance imaging to differential diagnosis of breast diseases]. *Ai Zheng*, 26 (2):168-171.

Malich A, Fischer DR, Wurdinger S, Boettcher J, Marx C, Facius M, Kaiser WA. 2005. Potential MRI interpretation model: differentiation of benign from malignant breast masses. *AJR Am J Roentgenol*, 185 (4):964-970.

Manenti G, Cariani M, Mancino S, Colangelo V, Di Roma M, Squillaci E, Simonetti G. 2007. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Invest Radiol*, 42 (6):412-419.

Marini C, Iaconi C, Giannelli M, Cilotti A, Moretti M, Bartolozzi C. 2007. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *Eur Radiol*, 17 (10):2646-2655.

- Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. 2008. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29 (4):632-641.
- NCI. National Cancer Institute - Statistical Research and Applications Branch.
- Nitz WR, VM, Schmeets SH, Faulkner WH, Desai NK. 2007. *Praxiskurs MRT Georg Thieme Verlag KG*.
- Park MJ, Cha ES, Kang BJ, Ihn YK, Baik JH. 2007. The role of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient (ADC) values for breast tumors. *Korean J Radiol*, 8 (5):390-396.
- Partridge SC, DeMartini WB, Kurland BF, Eby PR, White SW, Lehman CD. 2009. Quantitative diffusion-weighted imaging as an adjunct to conventional breast MRI for improved positive predictive value. *AJR Am J Roentgenol*, 193 (6):1716-1722.
- Partridge SC, Ziadloo A, Murthy R, White SW, Peacock S, Eby PR, DeMartini WB, Lehman CD. 2010. Diffusion tensor MRI: preliminary anisotropy measures and mapping of breast tumors. *J Magn Reson Imaging*, 31 (2):339-347.
- Peters NH, Borel Rinkes IH, Zuithoff NP, Mali WP, Moons KG, Peeters PH. 2008. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology*, 246 (1):116-124.
- Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V, Metens T, Chao SL, Lemort M. 2006. Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. *J Magn Reson Imaging*, 24 (2):319-324.
- Schneider BP, Miller KD. 2005. Angiogenesis of breast cancer. *J Clin Oncol*, 23 (8):1782-1790.
- Schramm P, Schellinger PD, Klotz E, Kallenberg K, Fiebach JB, Kulkens S, Heiland S, Knauth M, Sartor K. 2004. Comparison of perfusion computed tomography and computed tomography angiography source images with perfusion-weighted imaging and diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke of less than 6 hours' duration. *Stroke*, 35 (7):1652-1658.
- Sijens PE, Wijrdeman HK, Moerland MA, Bakker CJ, Vermeulen JW, Luyten PR. 1988. Human breast cancer in vivo: H-1 and P-31 MR spectroscopy at 1.5 T. *Radiology*, 169 (3):615-620.
- Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, Okuda T, Liang L, Ge Y, Komohara Y, Ushio Y, Takahashi M. 1999. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging*, 9 (1):53-60.

- Thomas DB, Gao DL, Self SG, Allison CJ, Tao Y, Mahloch J, Ray R, Qin Q, Presley R, Porter P. 1997. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst*, 89 (5):355-365.
- Tsushima Y, Takahashi-Taketomi A, Endo K. 2009. Magnetic resonance (MR) differential diagnosis of breast tumors using apparent diffusion coefficient (ADC) on 1.5-T. *J Magn Reson Imaging*, 30 (2):249-255.
- Vizoso FJ, Gonzalez LO, Corte MD, Rodriguez JC, Vazquez J, Lamelas ML, Junquera S, Merino AM, Garcia-Muniz JL. 2007. Study of matrix metalloproteinases and their inhibitors in breast cancer. *Br J Cancer*, 96 (6):903-911.
- Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. 2008. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*, 148 (9):671-679.
- Wenkel E, Geppert C, Schulz-Wendtland R, Uder M, Kiefer B, Bautz W, Janka R. 2007. Diffusion weighted imaging in breast MRI: comparison of two different pulse sequences. *Acad Radiol*, 14 (9):1077-1083.
- Westin CF, Maier SE, Mamata H, Nabavi A, Jolesz FA, Kikinis R. 2002. Processing and visualization for diffusion tensor MRI. *Med Image Anal*, 6 (2):93-108.
- Wheeler-Kingshott CAM, Barker GJ, Steens SCA, van Buchem MA. 2003. D: the Diffusion of Water. In: Tofts PS, Hrsg. *Quantitative MRI of the Brain - Measuring Changes Caused by Disease*. Chichester: John Wiley and Sons Ltd.
- Woodhams R, Kakita S, Hata H, Iwabuchi K, Umeoka S, Mountford CE, Hatabu H. 2009. Diffusion-weighted imaging of mucinous carcinoma of the breast: evaluation of apparent diffusion coefficient and signal intensity in correlation with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol*, 193 (1):260-266.
- Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, Kan S, Hata H, Kuranami M, Watanabe M, Hayakawa K. 2005. Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Assist Tomogr*, 29 (5):644-649.
- Xu J, Humphrey PA, Kibel AS, Snyder AZ, Narra VR, Ackerman JJ, Song SK. 2009. Magnetic resonance diffusion characteristics of histologically defined prostate cancer in humans. *Magn Reson Med*, 61 (4):842-850.
- Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T, Kamitani T, Soeda H, Setoguchi T, Sakai S, Hatakenaka M, Kubo M, Sadanaga N, Yamamoto H, Honda H. 2008. Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging: Lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging*, 28 (5):1157-1165.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. W.A. Kaiser, Herr Dr. med. Pascal Baltzer sowie Herr Dipl.-Phys. David Gräßel. Die ursprünglichen MR-Aufnahmen wurden mit der kompetenten Unterstützung der MRT Assistentinnen des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena akquiriert.

Die Hilfe eines Promotionsberaters wurde nicht in Anspruch genommen, Dritte haben weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum Unterschrift des Verfassers

Danksagung

Ich danke den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen für ihre Teilnahme an dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dipl.- Chem. W. A. Kaiser für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas, die Ermöglichung und Unterstützung dieser Arbeit danken.

Ich danke meinem Pascal Baltzer für seine außergewöhnliche, persönliche Unterstützung und fachliche Anleitung während aller Schritte dieser Arbeit.

Ich danke meiner Familie für ihre Liebe.

Lebenslauf

Name: Anja Schäfer

Geburtsdatum: 11. März 1986

Geburtsort: Moskau

Familienstand: ledig

1992-1996 Astrid-Lindgren-Grundschule, Erfurt

1996-2002 Buchenberggymnasiums, Erfurt

2002-2004 Heinrich- Hertz- Gymnasium, Erfurt

2004 Abitur

10/04-07/06 vorklinisches Studium an der Friedrich-Schiller-Universität
Jena

07/06 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)

ab 10/06 klinisches Studium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

08/2009-07/2010 Praktisches Jahr

08/2009-12/2009 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitäts-
klinikum Jena

12/2009-03/2010 Innere Medizin, Etablissements Hospitaliers du Nord
Vaudois, Yverdon-les-Bains, Schweiz

03/2010-07/2010 Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschi-
rurgie und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/Plastische Chirurgie,
Universitätsklinikum Jena

10/10 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen)