Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Antoch

Evaluation der ASL-Bildgebung und höherer mathematischer Modelle der DWI-Bildgebung in der MRT-Mammographie

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Marcel Miekley
2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Klöcker
Erstgutachterin: Frau Prof. Obenauer
Zweitgutacher: Herr Prof. Ruckhäberle

Meiner Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Buchbender, S., Obenauer, S., Mohrmann, S., Martirosian, P., Buchbender, C., Miese, FR., Wittsack, HJ., Miekley, M., Antoch, G., Lanzman, RS. (2013), Arterial spin labelling perfusion MRI of breast cancer using FAIR TrueFISP: initial results. *Clinical Radiology*, (Volume 68)
e123 - e127

1 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden mit der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) und der arterial spin labeling Technik (ASL) funktionelle Verfahren der Mamma-Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht. Die Untersuchungen wurden bei Karzinompatientinnen und gesunden Probandinnen durchgeführt, bei der diffsuionsgewichteten Bildgebung wurden zudem Patientinnen mit Fibroadenomen untersucht. Die Bilder wurden an einer externen Workstation weiter analysiert.

Die untersuchten höheren mathematischen Modelle (biexponentielle ADC und Kurtosis) zur Auswertung der DWI wiesen eine teils bessere mathematische Genauigkeit (96,2%-98,4%) im Vergleich zu der bisher genutzten monoexponentiellen ADC Auswertung (97,9%) auf [1-5]. Die Sensitivität zur Unterscheidung von Karzinomen und Fibroadenomen der Brust lag bei den höheren mathematischen Modellen zwischen 88% und 91%, die Spezifität zwischen 66% und 83%. Bei der monoexponentiellen Untersuchung lagen die Sensitivität bei 97% und die Spezifität bei 75%. Die höheren mathematischen Modelle verbesserten somit nicht die diagnostische Genauigkeit bei der Unterscheidung zwischen Karzinomen und Fibroadenomen im Vergleich zur bisher angewandten monoexponentiellen DWI Auswertung. In der ASL Teilstudie konnte gezeigt werden, dass die kontrastmittelfreie Perfusionsmessung zwischen invasiv duktalen Karzinomen der Brust (88,2 ±39,5 ml/100g/min) und gesundem Drüsengewebe der Brust (24,9 ± 12,7 ml/100g/min) unterscheiden kann. Eine Unterscheidung zwischen invasiv lobulären Karzinomen der Brust (30,5 ± 4,3 ml/100g/min) und gesundem Drüsenparenchym gelang nicht. Funktionelle Verfahren in der Mammadiagnostik mittels MRT haben das Potential Untersuchungsergebnisse zu verbessern. Höhere mathematische Modelle der diffusionsgewichteten Bildgebung haben in dieser Studie keinen diagnostischen Benefit im Vergleich zu der bisher angewandten Auswertung mittels ADC-Wert. Die ASL Messungen in dieser Studie zeigen eine Unterscheidbarkeit von invasiv duktalen Karzinomen und gesundem Gewebe, nicht jedoch von invasiv lobulären Karzinomen und gesundem Gewebe. Die Ergebnisse müssten in einer größeren Studie verifiziert und auf klinische Anwendbarkeit geprüft werden.

2 Abstract

In this study functional techniques in the magnet resonanz imaging (MRI) of the breasts were examined. Diffusion weighted imaging (DWI) and arterial spin labeling (ASL) were used.

The examinations were executed in patients with carcinomas and in healthy probands. Diffusion weighted imaging was also done in patients with fibroadenomas. The further analysis was done on an external workstation.

The investigated higher mathematic models of DWI (biexponetial ADC and kurtosis) showed in part a higher mathematical precision (96,2%-98,4%) compared to the monoexponetial ADC which is used so far [1-5]. The sensitivity of the higher mathematical models for the differentiation of carcinomas and fibroadenomas lies from 88% to 91%, the specificity from 66% and 83%. The sensitivity and specificity of the monoexponetial ADC are 97% and 75%. Therefore the higher mathematical methods have no diagnostic benefit compared to the so far used monoexponential ADC.

The ASL study showed that contrast agent free perfusion rating can differentiate between invasive ductal carcinomas (88,2 ±39,5 ml/100g/min) of the breast and healthy parenchyma of the breast (24,9 ± 12,7 ml/100g/min). The ASL was not able to make a differentiation between invasive lobular carcinomas of the breast (30,5 ± 4,3 ml/100g/min) and healthy parenchyma of the breast. Functional methods in breast MRI diagnostic have the potential to improve the results of examinations. Higher mathematic models in diffusion weighted imaging have not shown a diagnostic benefit compared to the so far used ADC analysis in diffusion weighted imaging. The ASL Analysis was able to differentiate between invasive ductal carcinomas and normal tissue but not between invasive lobular carcinomas and normal tissue. The results have to be verified in larger studies and have to show their diagnostic benefit.

3 Abkürzungsverzeichnis

ADC	apparent diffusion coefficient
ASL	arterial spin labeling
AUC	area under the curve
BET	Brust erhaltende Therapie
BI-RADS	breast imaging reporting and data system
BRCA 1	breast cancer gene 1
BRCA 2	breast cancer gene 2
bSSFP	balanced steady-state free precession
CASL	continuous arterial spin labeling
CIS	carcinoma in situ
CT	Computertomographie
CUP	cancer of unknown primary
DCE	dynamic contrast enhanced
DCIS	ductales carcinoma in situ
DICOM	digital imaging and communications in medicine
DWI	diffusion weighted imaging
EPI	echo planar imaging
EKG	Elektrokardiographie
FAIR	flow-sensitive alternating inversion recovery
FISP	fast imaging with steady state precession
FLASH	fast low-angle shot
FOV	field of view
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hz	Hertz
IVIM	intravoxel incoherent motion
KM	Kontrastmittel
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
MRI	magnet resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
NSF	nephrogene systemische Fibrose

PACS	picture archiving and communication system
PASL	pulsed arterial spin labeling
ROC	receiver operating characteristics
ROI	region of interest
SI	Signalintensität
SNR	signal to noise ratio
SSFSE	single-shot fast spin echo
STIR	short-tau inversion recovery
TE	echo time
TR	repetition time
ZNS	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung I

2 Abstract II

3 Abkürzungsverzeichnis III

4 Einleitung 1

4.1 Hintergrund 1

4.2 Diagnostik des Mammakarzinoms 3

4.2.1 Konventionelle Mammographie 3

4.2.2 Sonographie 5

4.2.3 Magnetresonanztomographie (MRT) 5

4.2.4 Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) 12

4.2.5 Arterial Spin Labeling-Perfusion (ASL) 15

4.3 Ziele der Arbeit 17

5 Material und Methoden 18

5.1 Patienten 18

5.2 Studiendurchführung 19

5.3 Statistik 21

6 Ergebnisse 24

7 Diskussion 30

8 Literatur 37

4 Einleitung

4.1 Hintergrund

Mit 70 bis 100 Neuerkrankungen pro 100000 Frauen/Jahr ist das Mammakarzinom der häufigste bösartige Tumor der Frau und für ca. 20 % aller Krebstodesfälle der Frau verantwortlich [6; 7].
In der westlichen Welt erkrankt durchschnittlich jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Karzinome vor dem 25. Lebensjahr sind sehr selten und häufig mit Mutationen im breast cancer gene 1 (BRCA 1) und breast cancer gene 2 (BRCA 2) vergesellschaftet [8; 9].

Es werden unterschiedliche Ursachen für die Entstehung von Mammakarzinomen diskutiert. So soll eine erhöhte Östrogenexposition des Brustparenchyms, zum Beispiel durch in der Menopause verabreichte östrogenhaltige Hormonpräparate, das Brustkrebsrisiko erhöhen [7]. Auch Umweltfaktoren gelten bisweilen als Risikofaktoren. Bei etwa 5 Prozent aller Mammakarzinome sind Mutationen im BRCA 1- und BRCA 2- Gen, sowie im p53- Gen mitverantwortlich. Weitere Faktoren sind [7; 10; 11]:
-positive Familienanamnese
-frühe Menarche / späte Menopause
-späte Erstgeburt oder Nullipara
-hormonelles Ungleichgewicht
-Adipositas
-Karzinom in der kontralateralen Mamma
-Alkoholkonsum
-Nikotinabusus
-hohe Dichte der Brust

Die unterschiedlichen histologischen Subtypen der Mammakarzinome unterscheiden sich hinsichtlich Verlauf, Prognose und auch Therapieansprechen.

Carcinoma in situ (CIS)

Das Carcinoma in situ (CIS) gilt als Vorläuferläsion des Mammakarzinoms. Innerhalb der duktalen beziehungsweise lobulären Drüsenschläuche sind charakteristische maligne epitheliale Zellen mit neoplastischer Proliferation, bei erhaltener Basalmembran und fehlender Infiltration in umliegendes Gewebe zu finden.
Zu unterscheiden sind das duktale Carcinoma in situ (DCIS), das 95% der CIS ausmacht, sowie das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS), das für 5% der CIS verantwortlich ist [7].
Bei kleineren Läsionen und DCIS liegen häufig duktale Mikroverkalkungen vor, die insbesondere mittels Mammographie nachweisbar sind [12].

Invasives Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist ein infiltrativ wachsender epithelialer Tumor, der lymphogen und hämatogen metastasieren kann. Bei der lymphogenen Metastasierung sind häufig die Lymphknoten entlang der Vena axillaris und seltener die Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna betroffen [7]. Nach dem histologischen Aufbau lassen sich 90 % der Mammakarzinome in zwei Hauptwachstumsmuster aufteilen.

Invasiv lobuläres Karzinom
Etwa 10 bis 15 % der invasiven Karzinome der Brust sind invasiv lobuläre Karzinome. Histologisch liegen dissoziiert wachsende Tumorzellen vor.

Invasiv duktales Karzinom
Dies ist die häufigste Form des Mammakarzinoms. Meist wird zusätzlich ein umgebendes DCIS festgestellt [7].

Die hämatogene Metastasierung des Mammakarzinoms erfolgt hauptsächlich in das Skelettsystem (70%), die Lunge (60%), die Leber (50%) und in das Gehirn (3-16%) [13-15].

4.2 Diagnostik des Mammakarzinoms

Für die Mammadiagnostik sind unterschiedliche Verfahren verfügbar. Neben der klinischen Untersuchung stehen in Form von konventioneller Mammographie, Sonographie und Magnetresonanztomographie unterschiedliche bildgebende Techniken zur Verfügung [16].

4.2.1 **Konventionelle Mammographie**

Die konventionelle Mammographie wird zur Früherkennung, Abklärung klinischer Befunde und Nachsorge nach Therapie eingesetzt [17; 18]. Sie wird als flächendeckende Screeningmethode allen Frauen zwischen 50 und 69 Jahren im zwei Jahres Rhythmus angeboten [16]. Bei der Mammographie werden Röntgenstrahlen verwendet, die, basierend auf den spezifischen Gewebeeigenschaften der Brust, abgeschwächt und dann auf einem Aufnahmegerät erfasst werden [19].

Routinemäßig werden bei der Mammographie Aufnahmen in zwei Projektionen (craniocaudal und mediolateral) angefertigt [20-22]. Suspekte Befunde können unter Röntgen-kontrolle stereotaktisch biopsiert werden [17].

Unterschiede in der Sensitivität sind in erster Linie von der Dichte der Brust abhängig. Bei weniger dichten Brüsten ist die Sensitivität am höchsten (bis zu 85%), bei sehr dichten Brüsten am geringsten (30%) [23-25]. Eine ergänzende Sonographie bietet sich bei dichten Brüsten an [12].

Für Läsionen ≥5mm im involutierten, fettreichen Drüsenkörper erreicht die Mammographie eine hohe Sensitivität von über 90%. Bei bis zu 30% der invasiven Karzinome und etwa 80% der in situ Karzinome können in der Mammographie Mikroverkalkungen detektiert werden [12]. Das American College of Radiology hat eine Klassifikation zur Beschreibung der Dichte der weiblichen Brust eingeführt. Die Dichte der Brust wird in vier Kategorien (ACR1-4) eingeteilt [26; Tabelle 1.1].

ACR 1	Brust nahezu komplett lipomatös
ACR 2	Verteilte firbroglanduläre Bereiche in der Brust
ACR 3	Brust heterogen dicht, kann Läsionen verschleiern
ACR 4	Brust extrem dicht, kann Sensitivität der Mammographie senken

Tabelle 1.1 **ACR-Katergorien** [26].

Mit Hilfe der breast imaging reporting and data system Klassifikation (BI-RADS) [Tabelle 1.2] werden die morphologischen Befunde in Kategorien eingeteilt. Anhand dieser Kategorien wird das weitere Vorgehen definiert [12; 27; 28].

BI-RADS	Bedeutung	Prozedere
0	Keine Aussage möglich	Weitere Untersuchungen nötig, z.B. MRT, Vergleichsmammographie, Sonographie
1	Normalbefund (negativ)	Keine weitere Abklärung, Kontrolle im Routineintervall
2	Befund, sicher gutartig	Keine weitere Abklärung, Kontrolle im Routinentervall
3	Befund sehr wahrscheinlich gutartig (unter 2% Malignomwahrscheinlichkeit)	Kontrolle in kurzem Intervall
4	Suspekte Veränderung, nicht malignomtypisch, Malignom jedoch möglich	Biopsie
5	Befund, der alle Kriterien eines Malignoms erfüllt, ohne histologische Sicherung (über 95% Malignomwahrscheinlichkeit)	Histologische Sicherung; Biopsie
6	Histologisch gesichertes Karzinom	Dokumentation vor Therapie

Tabelle 1.2 **BI-RADS Klassifikation der Mammographie** [12;27;28].

4.2.2 **Sonographie**

Die Sonographie wird als weiteres bildgebendes Verfahren routinemäßig zur Untersuchung der Brüste eingesetzt. Nach erfolgter Mammographie wird die Sonographie beispielsweise bei unklaren und nicht zu tastenden Befunden (BI-RADS 0, III, IV) eingesetzt. Zudem wird die Sonographie komplementär zur Mammographie und Magnetresonanztomographie bei Hochrisikopatientinnen im Rahmen der intensivierten Früherkennung genutzt [16; 29]. Der Vorteil der Sonographie ist, dass die Untersuchung beliebig oft wiederholt werden kann, da keine Kontrastmittel (KM) oder Röntgenstrahlen zum Einsatz kommen. Allerdings weist die Sonographie insbesondere bei Präkanzerosen, wie dem DCIS und dem LCIS, kleinen Mammakarzinomen unter 5 mm und auch in der Detektion von Mikrokalk wesentliche Limitationen auf, da durch zum Teil ähnliche Schalldichte im Vergleich zum normalen Parenchym eine Abgrenzung erschwert ist. Ein weiterer Faktor, der die Untersuchungsqualität einschränken kann, ist die Untersucherabhängigkeit [19]. Die ultraschallgesteuerte Punktion ist eine im Allgemeinen rasch verfügbare Methode, um sonographisch sichtbare Läsionen zu punktieren [17].

4.2.3 **Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die Magnetresonanztomographie der Brust ist ein Verfahren, dass auf der Messung von magnetischen Signalen basiert [30]. Als Ausschlusskriterium für eine MRT-Untersuchung der Mamma gelten lediglich patientenbezogene Faktoren wie Klaustrophobie oder nicht MRT-taugliche Implantate [31]. Eine mammographische MRT-Untersuchung erfolgt in Bauchlage mit einer speziellen dezidierten Brustspule (Abb. 1.3). Die Untersuchung sollte für eine zufriedenstellende Bildqualität bei ≥1,5 Tesla durchgeführt werden [32].

In der Magnetresonaztomographie werden die Spins der Protonen im Tomographen entlang eines Magnetfeldes ausgerichtet und durch einen Radiofrequenzpuls ausgelenkt und angeregt. Die freien Protonen relaxieren nun entsprechend der Spin-Gitter-Wechselwirkung und der Spin-Spin-Wechselwirkung. Die Rückbewegung der Protonen zur Ausgangsposition entlang des Magnetfeldes erzeugt messbare Signale.

Die T1 Relaxation beschreibt die longitudinale Relaxation entlang des Magnetfeldes. Bei der T1 Wichtung wird der Kontrast durch die unterschiedliche Relaxationszeit (T1 Zeit) der Gewebe bestimmt. Die T1 Relaxationszeit beschreibt die Dauer, in der sich 37% der Spins wieder entlang des Magnetfeldes ausrichten und somit die Dauer bis zu einer erneuten Ansprechbarkeit für eine weitere Auslenkung [30]. Die unterschiedliche Relaxationszeit von Geweben wird genutzt, um einen Weichteilkontrast zu erhalten. Für die T1-Wichtung werden Sequenzen mit einer relativ kurzen Repetitionszeit (repetition time, TR, die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Radiofrequenzimpulsen) verwendet. Gewebe mit kurzer T1 Zeit relaxieren schnell und sind daher auch bei niedriger TR erneut signalgebend [30].

Die T2 Relaxation beschreibt die transversale Relaxation. Nach der Anregung präzedieren die Spins in Phase, wobei durch eine zunehmende Phasendispersion im Verlauf das messbare Signal abnimmt. Die T2 Zeit beschreibt die Zeitdauer bis zu der die Transversalmagnetisierung auf 37 % des Ursprunges zurückgegangen ist. Eine T2 Wichtung wird anhand von Sequenzen mit einer relativ langen Echozeit (echo time, TE, Zeit zwischen 2 Gradientenimpulsen) erreicht. Bei kürzerer Echozeit sind die Signalunterschiede noch klein, da die T2 Relaxation gerade erst begonnen hat. Bei längerer TE kommen Signalunterschiede zwischen den Geweben deutlicher zur Geltung [X40].

MRTs der Mamma werden mit Hilfe spezieller Mammaspulen angefertigt (Abb.1.3). Neben einem Scout zur Planung, anatomischen T2 und fettgesättigten T2 Sequenzen werden in der MRT der Brüste dynamische, Kontrastimmtel gestützte T1 Sequenzen verwendet (Dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI).

Bei ausgeprägten Drüsenkörpern kann es erschwert sein diese vollständig in den Brustspulen zu lagern. Beide Brüste müssen vollständig in die Spule passen. Positionierungspads und Polster sollten benutzt werden, um Hautfalten innerhalb der Spule, in der Nähe der Axilla und unter der Brust (z.B. Bauchfett) zu vermeiden.

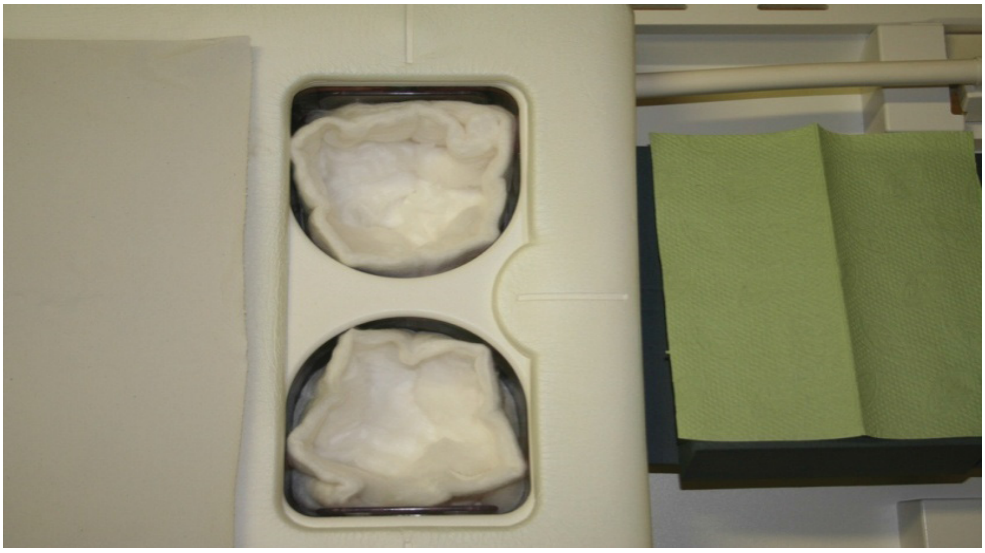


Abb.1.3: Doppelmammaspule, mit freundlicher Genehmigung des Institus für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universität Düsseldorf.

Bei den kontrastmittelgestützten T1 Sequenzen der Brust wird die Anflutung und Auswaschung des Kontrastmittels aus dem Gewebe und aus Tumoren über den zeitlichen Verlauf analysiert.

Bei der Kontrastmittel gestützten MRT Untersuchung der Brust wird Gadolinium haltiges Kontrastmittel verwendet. Gadolinium ist ein Lanthanoid mit paramagnetischen Eigenschaften und bewirkt vornehmlich eine raschere Relaxation der benachbarten Protonen und verkürzt damit die T1 Zeit. Somit ist die Signalintensität in Bereichen mit Gadolinium haltigem Kontrastmittel höher und der Kontrast zum umgebenden Gewebe erhöht. Zusätzlich wird die T2 und T2* Zeit verkürzt [30].

Beschreibende Analysen der sogenannten wash-in und wash-out Kurven sind ein wichtiges Kriterium für die Charakterisierung von Brustläsionen [33; 34]. Es werden drei Kurventypen unterschieden [Abb. 1.4 und Abb. 1.5]. Bei der Typ-1 Kurve zeigt die untersuchte Region über den Zeitraum der Untersuchung einen kontinuierlichen Signalanstieg, bei der Typ-2 Kurve kommt es nach einer initialen Phase des Anstiegs zu einer Plateauphase, in der die Signalintensität gleich bleibt. Die Typ-3 Kurve zeichnet sich dadurch aus, dass es nach einem Anstieg des Signals zu einem sogenannten wash-out kommt, dass heißt das es einen Signalabfall von über 10 % gibt, der durch das Auswaschen des Kontrastmittels aus der Untersuchungsregion bedingt ist [33;34].

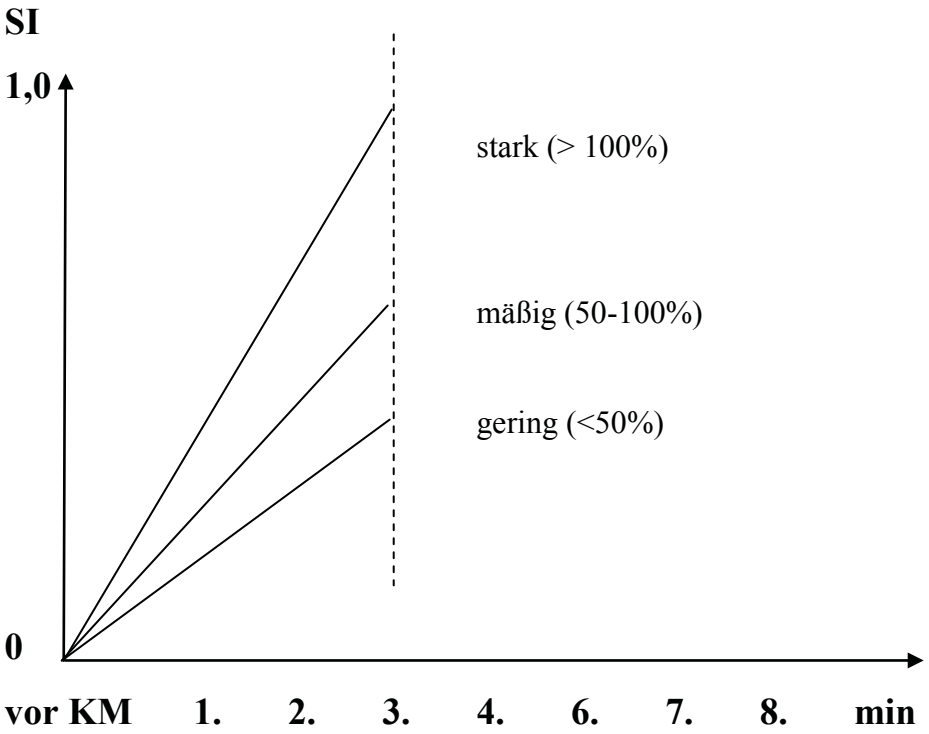


Abb. 1.4 Initialer Signalanstieg. Maximaler prozentualer Signalanstieg innerhalb der ersten Messung nach Kontrastmittelgabe in Prozent als Grundlage der Bestimmung des initialen Signalanstiegs. SI=Signalintensität, KM=Kontrastmittel [35]

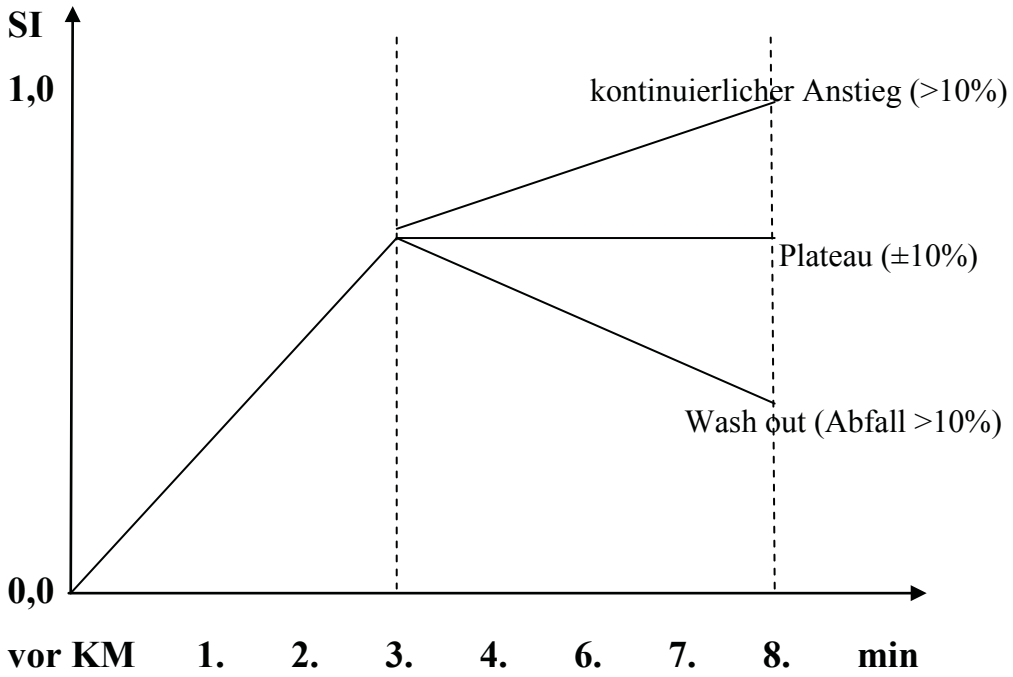


Abb. 1.5 postinitialer Signalverlauf. Maximum innerhalb der ersten zwei Messungen nach Kontrastmittelgabe als Bezugspunktzur Festlegung des postinitialen Signalverlaufs. SI=Signalintensität, KM=Kontrastmittel [36]

Dem Tumor zugehörige Gefäße haben eine erhöhte Permeabilität, was zu einer unverzüglichen Aufnahme des Gadoliniums und einer schnellen Auswaschung des Kontrastmittels führt. Dies geschieht innerhalb der ersten ein bis zwei Minuten nach Gabe des Kontrastmittels. So kommt es zu einer messbaren, raschen Anreicherung und einem schnellen Auswaschen (washout) im MRT, entsprechend einer Typ-3 Kurve. Dieses rasch ablaufende Muster hilft Karzinome von benignen Läsionen zu unterscheiden [37].

Wie beschrieben werden MRTs der Mamma standardmäßig mit Kontrastmittel durchgeführt und haben mit 93% bis 99% die höchste Sensitivität aller bildgebenden Verfahren zur Diagnostik von Mammakarzinomen [23; 24; 38-46].
Die Spezifität des Mamma MRTs wird in der Literatur mit 30 bis 99% [17; 24] angegeben, wobei insbesondere ältere Studien auch aufgrund der damals schlechteren Bildqualität niedrige Spezifitäten aufweisen [24; 46]. In neueren Studien ist die Spezifität deutlich höher und wird beispielsweise mit 95 bis 99% in der EVA-Studie von 2010 angegeben [24].
Potentiell kann es durch den Einsatz der MRT bei Brüsten zu Überdiagnosen kommen, die durch vermehrte Biopsien Mehrkosten verursachen und zudem die Patientinnen einer erheblichen psychischen Belastung aussetzen können. Daher werden im Rahmen der S3-Leitlinie für Brustkrebsfrüherkennung der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. und der Deutschen Krebshilfe e.V. [29] spezielle Indikationen für den Einsatz der MR-Mammographie definiert:
-Screening bei Hochrisiko Patientinnen (BRCA 1 und BRCA 2 Genträgerinnen)
-cancer of unknown primary (CUP)
-okkultes Mammakarzinom
-unklare Befunde nach Brust erhaltender Therapie (BET)
-Abklärung von Silikonimplantaten
-Staging vor geplanter Therapie beim invasiv lobulärem Mammakarzinom
-Therapiemonitoring bei Zustand nach Tumorektomie zur Differenzierung zwischen Narbe und Lokalrezidiv [47]

Kuhl et al konnten in der EVA-Studie zeigen, dass das MRT bei der Diagnostik von Karzinomen bei Hochrisikopatientinnen mit Mutationen im BRCA 1 oder BRCA 2 Gen

sowohl der Diagnostik mittels Mammographie, als auch per Ultraschall sowie deren Kombination überlegen ist [24].

Eine MRT Untersuchung vor geplanter Therapie des Mammakarzinoms ist vor allem bei invasiv lobulären Karzinomen hilfreich, da in bis zu 32% ipsilateral und bis zu 9% kontralateral weitere Tumore gefunden werden. Dadurch ergibt sich in bis zu 28% der Fälle eine Änderung des Therapiekonzeptes. Auch ist nach einem Staging mittels MRT die Reoperationsrate geringer als ohne MRT (9% vs. 27%) [48-50]. Ob mittels präoperativem MRT die Lokalrezidivrate effizient gesenkt werden kann, ist jedoch noch nicht ausreichend geklärt [51].
Bei der Abklärung unklarer Befunde nach brusterhaltender Therapie (BET) hilft das MRT um bei Befunden im Rahmen der Kontrollen der Brust zwischen Narbe und Karzinom zu unterscheiden [52]. Bei klinischen Beschwerden kann ein MRT auch bei Silikonimplantaten angewandt werden, diese können auf Rupturzeichen untersucht werden. Mittels MRT entdeckte Herdbefunde, die mittels konventioneller Mammographie oder Sonographie nicht erkannbar sind [53-55], können MRT gesteuert mittels minimalinvasiver Vakuumbiopsie histologisch abgeklärt werden [53-55].

4.2.3.1 Kontrastmittel Nebenwirkungen

Gadolinium wird in Form eines Chelats appliziert, da freie Gadoliniumionen hoch toxisch sind. Gadolinium kann an lineare und an makrozyklische Chelate gebunden werden, wobei makrozyklische Chelate eine stabilere Bindung mit Gadolinium eingehen und somit ein niedrigeres Risiko haben, Ablagerungen zu bilden [56].
Eine zu beachtende Nebenwirkung durch Gadolinium ist die Nephrogene Systemische Fibrose (NSF). Bisher wurden in den über 300 bisher publizierten Fällen von NSF, eine Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von unter 30 ml/min beschrieben. Es sind jedoch keine Fälle beschrieben, bei denen die GFR über 30 ml/min lag. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der vorangegangenen Nierenfunktionseinschränkung und der Wahrscheinlichkeit eines Auftretens einer NSF [57]. Die Schwere des Krankheitsverlaufs kann stark variieren. Häufig sind langsam progrediente Formen der Krankheit. Klinische Symptome sind bei dieser Form erythematöse Papeln und bräunliche hyperpigmentierte Plaques der Cutis und Subcutis,

sowie Ödeme. Durch die Hautverdickungen kann es zu eingeschränkter Gelenkbeweglichkeit und Kontrakturen kommen. Auch die Skelettmuskulatur kann betroffen sein. Selten, jedoch weitaus bedrohlicher sind fulminante, meist letale Verläufe, bei denen die Lunge, das Zwerchfell oder auch der Herzmuskel betroffen sein können und es so zu einer Insuffizienz der betreffenden Organe kommen kann [58-60].
Bei Patienten, die wiederholt lineares Gadoliniumkontrastmittel appliziert bekamen, konnten Ablagerungen von Gadolinium in den Globus pallidi und den Nuclei dentati nachgewiesen werden. Klinische Konsequenzen aus den intrazerebralen Gadoliniumablagerungen konnten bislang nicht nachgewiesen werden [61; 62].
Mit einer Inzidenz von 0,48% sind allergische Reaktionen selten, schwere allergische Reaktionen treten mit 0,01% - 0,03% noch weitaus seltener auf [63; 64].

4.2.4 **Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI)**

Die unterschiedlichen Diffusionseigenschaften von Wassermolekülen bzw. Protonen in Abhängigkeit von ihrer Umgebung bilden die Basis für die diffusionsgewichtete Bildgebung.
Diffusion ist die zufällige und thermische (Brown'sche) Bewegung von Molekülen[65; 66].
Das Ausmaß der Diffusion ist unter anderem abhängig von der Zellularität und Zellgröße im Untersuchungsgebiet.
Mit modernen MRT-Scannern können diffusionsgewichtete Bilder auf Basis schneller echo planar imaging Sequenzen (EPI) erstellt werden[67; 68].
Zunächst werden alle Spins vom ersten Gradientenpuls dephasiert und im Anschluss rephasiert. Bewegliche Spins verlassen die Phase bis zum zweiten Gradientenpuls und werden somit nicht mehr angeregt. Somit tragen nur die statischen Spins zum Signal bei, die bis zum entgegengesetzen Gradientenpuls in der ursprünglichen Phase verbleiben, und von diesem erfasst werden [69; 70]. Der *b*-Wert entspricht bei der diffusionsgewichteten Bildgebung dem Gradientenfaktor, der von Stärke, Dauer und zeitlichem Abstand der Gradientenpulse bestimmt wird und in s/mm² angegeben wird. Daher ist bei steigenden *b*-Werten die Signalintensität in Regionen mit pathologisch eingeschränkter Diffusion höher. Gewöhnlich wird eine Akquisition bei *b*=0 erfolgen,

also ohne zusätzlichen Diffusionsgradienten. Bei der diffusionsgewichteten Bildgebung der Mamma werden *b*-Werte bis zu 1000 s/mm² eingesetzt [71; 72].

Signalintensitäten, die bei verschiedenen *b*-Werten gemessen werden, können in einer logarithmischen Anpassungsgeraden aufgetragen werden. Anhand dieser Anpassungsgeraden kann der apparant diffusion coefficient (ADC) berechnet werden, der ein quantitatives Maß für die Diffusionseigenschaften im Gewebe darstellt [Abb. 1.6].

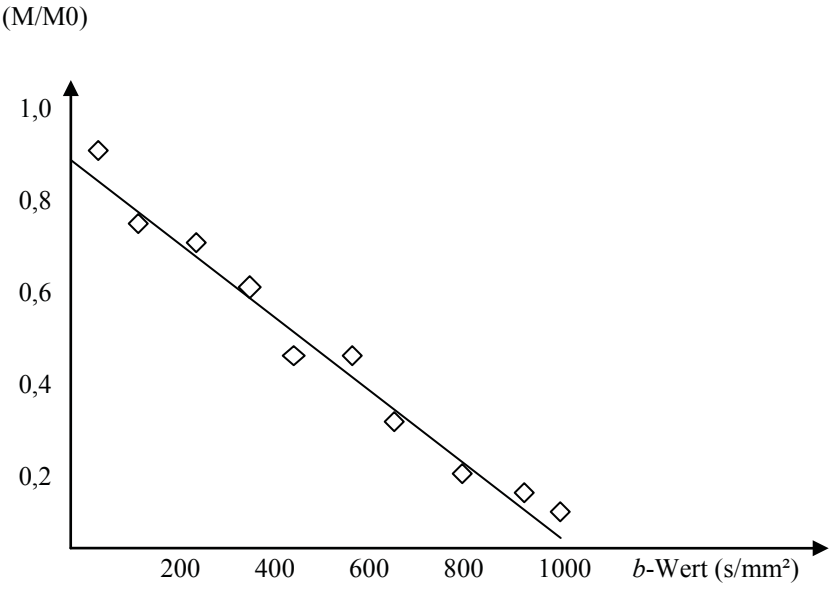


Abb. 1.6 beispielhafte Anpassungsgerade ADC: $S_{(b)} = S_0^{\exp(-bADC)}$ (s.u.) SI=Signalintensität.

In verschiedenen Studien [1-5] konnte gezeigt werden, dass sich ADC-Werte von malignen und benignen Brustläsionen signifikant unterscheiden. So wurden Sensitivitäten von 90% bis 95% für die ADC von Brustkrebs angegeben. Die Spezifität der ADC reichte von 76,5% bis 91% [1-5].
Neben der reinen Diffusion tragen insbesondere bei niedrigen *b*-Werten auch Perfusionseinflüsse zum Signal bei. Um diesen unterschiedlichen Einflüssen Rechnung zu tragen, wurde von Le Bihan das intravoxel incoherent motion Modell (IVIM) eingeführt.
Le Bihan et al zeigten in vergleichenden Phantom- und in vivo Messungen, dass die ADC Werte im menschlichen Zentralnervensystem (ZNS) deutlich höher waren, als es nach den Phantommessungen anzunehmen gewesen wäre. Die in vivo höheren ADC Werte sind durch die im Voxel miterfasste kapillare Mikrozirkulation, einem Perfusionseinfluss, der zur Signalintensität beitragen könnte, erklärbar. Der Effekt des Perfusionseinflusses wird als IVIM-Modell bezeichnet. Man geht davon aus, dass bei *b*-Werten unter 200 s/mm² der Perfusionsanteil zu einem signifikanten Anteil zum gemessenen Signalabfall beiträgt, Bei *b*-Werten >200 s/mm² trägt eher die pure Diffusion zum Signalabfall bei [30; 35].

Um Effekte der Perfusion in dem zu untersuchenden Gewebe zu berücksichtigen wurden biexponentielle Modelle entwickelt. Die in der monoexponentiellen Analyse miterfassten Perfusionseffekte werden als Pseudodiffusion bezeichnet.
Anhand einer biexponentiellen Auswertung (Formel 1.1) können Diffusions- und Perfusionseinflüsse berechnet werden:

Formel 1.1: $S_{(b)} = S_0[(1-F_P)e^{-bADC_D} + F_P e^{-bADC_P}]$

$S_{(b)}$ entspricht der Signalintensität in Bezug zum *b*-Wert, *b* dem Gradientenfaktor, S_0 der Signalstärke und F_P der Perfusionsfraktion. ADCp ist die Diffusionskonstante der Pseudodiffusion und ADCd die Diffusionskonstante der reinen Diffusion [73-78].

Eine weitere mögliche Analyse des *b*-Wert-abhängigen Signalabfalls bietet das Kurtosis-Modell. Hierbei wird das Ausmaß der Diffusionsabweichung von der

Gauß'schen Normalverteilung bestimmt. Diese Abweichung von einer Gauß'schen Kurve ist durch verschiedene Barrieren (z.B. Zellmembranen) und Kompartimente (Intrazellularraum und Extrazellularraum) bedingt, die die Wassermoleküle an einer freien Diffusion hindern [79; 80]. Somit kann man die Abweichung von der Gauß'schen Kurve als Maßstab für die Komplexität des untersuchten Gewebes sehen. Kurtosis Parameter können anhand der folgenden Formel 1.2 [80] bestimmt werden:

Formel 1.2: $S = \left\{\eta^2 + \left[S_0 \left(-bDapp + \frac{1}{6}\, x\, b^2 D^2 appKapp\right)\right]^2\right\}^{1/2}$

S ist hierbei die Signalintensität, η ist das Hintergrundgeräusch, Dapp ist die Kalkulation für den Diffusionskoeffizient in parallel zur Orientierung der diffusions sensibilisierenden Gradienten, Kapp ist die Kalkulation für die Diffusionskurtosis in gleicher Richtung. Die *b*-Werte sollten für die jeweiligen Kurtosis Untersuchungen in verschiedenen Organen ausgewählt und angepasst werden [81].

4.2.5 **Arterial Spin Labeling-Perfusion (ASL)**

Die arterial spin labeling (ASL) MRT Technik ermöglicht Perfusionsmessungen ohne exogenes Kontrastmittel [82]. Bei dieser Technik wird magnetisch markiertes Blut als endogenes Kontrastmittel verwendet. In den Gefäßen, die zu dem Untersuchungsgebiet führen, werden die Protonen des Blut-Wassers magnetisch markiert (gelabelt) [83; 84]. Bei der flow-sensitive alternating inversion recovery Technik (FAIR) wird ein Bild nach einem schichtselektiven Inversionsimpuls, sowie ein Bild nach einem globalen Inversionsimpuls akquiriert [82; 84-86]. Zwischen dem Labeling und der Bildakquisition gibt es eine zeitliche Verzögerung, während der die markierten Wasser-Protonen mit dem Blut bis in die Kapillarebene gelangen und dort als Signaländerung gemessen werden können [87: 88]. Die Markierungsimpulse der Protonen können sowohl kontinuierlich (continuous ASL: CASL) als auch gepulst (pulsed ASL: PASL) gesetzt werden [89; 90]. Die Signalintensität im Subtraktionsbild ist direkt proportional

zur Gewebeperfusion [89; 91]. Unter Kenntnis verschiedener Gewebsparameter kann die Perfusion mittels ASL gemäß Formel 1.3 quantifiziert werden:

Formel 1.3: $f = \frac{\lambda}{2TI} * \frac{\Delta M(TI)}{M0} * \exp(\frac{TI}{T1})$

M0 repräsentiert die Gewebe gleiche Magnetisierung pro Masseneinheit. F ist die Perfusionsrate und λ der Blut-Wasser Aufteilungskoeffizient, welcher üblicherweise als konstanter Wert von 80 ml/100g angenommen wird. T1 entspricht der T1 Zeit im untersuchten Gewebe [92].

Das Signal zu Rausch Verhältnis (signal to noise ratio; SNR) ist bei diesem Verfahren sehr gering, da die Signaländerungen zwischen markierten und nicht markierten Messungen nur 0,5% bis 1,5% betragen [87]. Daher sind in der Regel Messwiederholungen notwendig [33]. In der abdominellen Bildgebung werden in erster Linie balanced steady state free precession Sequenzen (bSSFP) und single shot fast spin echo Sequenzen (SSFSE) eingesetzt, da sie im Gegensatz zu echo planar imaging Sequenzen (EPI) unempfindlicher gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten sind. Diese entstehen an Grenzflächen von Luft zu Feststoffen [93; 94].
Da bei der ASL Bildgebung kein Kontrastmittel benötigt wird ist sie insbesondere für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Patienten die regelmäßige Kontrolluntersuchungen (follow-up) benötigen interessant [87]. Vielversprechende Ergebnisse konnten bislang zum Beispiel für das Monitoring einer antiangiogenentischen Therapie von Metastasen von Nierenzellkarzinomen gezeigt werden [95].

4.3 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es die DWI mit höheren mathematischen Modellen und die ASL Bildgebung für die MRT Untersuchung der Brust zu evaluieren.

1. DWI: Die diagnostische Genauigkeit der monoexponentiellen DWI, biexponentiellen DWI und des Kurtosis-Modells in der MRT der BRust wurden untersucht.

2. ASL: Die Machbarkeit der Perfusionsquantifizierung von benignen und malignen Mamma-Raumforderungen mittels ASL Bildgebung wurde evaluiert.

5 Material und Methoden

5.1 Patienten

Die Studie wurde vom lokalen Ethikkomitee überprüft und genehmigt (Studiennummer 3594). Die Studienbedingungen wurden von allen Testpersonen akzeptiert.

Teilstudie der DWI:

66 Patientinnen wurden untersucht (Durchschnittsalter 50 Jahre, ±13 Jahre). Bei zehn Patientinnen konnte die Untersuchung nicht durchgeführt werden. Bei 34 Patientinnen lag ein Karzinom vor, wobei 30 Patientinnen ein invasiv duktales Karzinom und vier Patientinnen ein invasiv lobuläres Karzinom aufwiesen. Bei zwölf Patientinnen lag ein Firboadenomen vor. Bei zehn Patientinnen ohne Raumforderung wurde das gesunde Drüsengewebe untersucht.

Teilstudie der ASL:

Es wurden 22 Patientinnen untersucht (Durchschnittsalter 51 Jahre, ±13 Jahre). Bei fünf Patientinnen konnte die Untersuchung nicht durchgeführt werden. Bei 13 Patientinnen lag ein maligner Tumor vor, wobei zehn Patientinnen ein invasiv duktales und drei Patientinnen ein invasiv lobuläres Karzinom aufwiesen. Das gesunde Drüsengewebe wurde bei vier Patientinnen untersucht.

Die endgültige Histologie der Raumforderungen wurde mittels Biopsie oder Resektion gesichert und war bei allen Patientinnen vorhanden.

5.2 Studiendurchführung

Bei Patientinnen mit klinischem Tumorverdacht und diagnostischem MRT wurden bei Zustimmung zusätzliche DWI und ASL Sequenzen angefertigt. Nach Abschluss der histologischen Sicherung der Diagnose erfolgte die Analyse und Auswertung der DWI und ASL Messungen.

Tabelle 5.1 gibt einen Überblick über die Studienprotokolle der MRT-Untersuchung.

	Localizer	anatomische T2	Fettgesättigte T2	DWI	ASL	Dynamische KM-Messung
Ausrichtung		transversal	koronal	transversal	koronal	transversal
Field of view	400 mm	340 mm	340 mm	340 mm	180 mm	340 mm
TR	7,1 ms	5800 ms	4500 ms	5600 ms	4,6 ms	7,3 ms
TE	3,32 ms	101 ms	56 ms	91 ms	2,3 ms	4,76 ms
Schichtdicke	6 mm	4 mm	4 mm	4 mm	8 mm	2,5 mm
KM-Dynamik	vor KM	vor KM	vor KM	vor KM	vor KM	vor KM; 2,5 min; 7: min post KM

Tabelle 5.1 **Untersuchungsprotokolle der Studie**

Die MRT Untersuchung der Brust wurde in einem 1,5 Tesla System (Magnetom Avanto, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Es wurde eine dezidierte bilaterale Vierkanal Brustspule genutzt. Die Patientinnen wurden in Bauchlage untersucht. Zunächst erfolgte die Anfertigung eines Localizers, sowie einer anatomischen und einer fettgesättigten T2 Sequenz. Im Anschluss erfolgte die Anfertigung der DWI Sequenzen in transversaler Orientierung. Diese wurden mit einem field of view (FOV) von 340mm und einer Schichtdicke von 4,0 mm angefertigt. Die Schichtdicke betrug 4,0 mm und die in-planare Auflösung 1,8 x 1,8 mm. Die Matrix betrug 192 x 192mm. Die Durchführung erfolgt mit einer TR von 5600 ms und einer TE von 91ms bei vier Messwiederholungen. Zunächst erfolgte eine Sequenz ohne weiteren Gradientenpuls, also bei b=0 s/mm², im Anschluss die Messung mit Gradientenpulsen von 50; 100; 150; 200; 300; 400; 600; 800 und 1000 s/mm². Die Akquisitionszeit betrug bei der DWI 5,35 Minuten.
Nach der DWI Datenakquisition wurde die FAIR True FISP ASL Technik (FISP = fast imaging with steady state precession) in koronarer Orientierung durchgeführt. Die Planung basierte auf den präkontrast T2 und fettgesättigten T2 Sequenzen. Somit konnte die ASL Messung nur bei Tumoren angewendet werden, die makroskopisch in den nativen Sequenzen sichtbar waren, da die ASL vor der Kontrastmittelserie durchgeführt wurde und anhand der Nativsequenzen die exakten Schichten für die ASL-Messung bestimmt wurden.
Die ASL-Messung wurde als Frequenz Abstand korrigierte Inversion durchgeführt und mit einer schnittselektiven, adiabatischer Inversion von 10,24 ms angefertigt. Der T-shape Puls betrug μ=5, β=935, die Bandbreite 1500 Hz und die Schichtdicke 20 mm. Die Inversionszeit betrug 1200 ms. Bei der Messung betrug die TR 4,6 ms und die TE 2,3 ms. Die Matrix lag bei 128 x 128, die flip angle bei 70°. Das FOV hatte eine Größe von 180 x 180 mm. Die Bandbreite lag bei 651 Hz pro Pixel und die Schichtdicke betrug 8 mm.

Zur Kalibrierung der Untersuchung wurde ein True FISP Bild ohne Inversion (M0) benötigt. 50 Datenakquisitionen mit selektiver und 50 Datenakquisitionen mit nicht selektiver Inversion wurden erstellt. Eine zentrisch aufgezeichnete Phasenkodierung wurde angewandt, um sichere quantitative Perfusionsabbildungen zu bekommen. Die absolute Scanzeit belief sich bei der True FISP ASL auf 4,5 Minuten.

Die T1 Realxationszeiten wurden mittels einer T1 gewichteten 3D FLASH (fast low-angle shot) Sequenz bestimmt, mit variierenden flip Winkeln von 12° und 20°.
Zuletzt wurden im Rahmen der klinischen Routine die Kontrastmittelsequenzen angefertigt. Hierbei betrug das FOV 340 mm und die Schichtdicke 2,5 mm. Bei den Sequenzen wurden eine TR von 7,3 ms und eine TE von 4,76 ms angewandt. Die Messungen erfolgten vor Kontrastmittelgabe sowie 2,5 Minuten und 7 Minuten nach erfolgter Kontrastmittelgabe.

5.3 Statistik

Zunächst wurden im picture archiving and communication system (PACS) die Tumore und das gesunde Brustdrüsengewebe identifiziert und die Tumorgröße ausgemessen. Im Anschluss wurden die Pathologiebefunde geprüft und ebenso wie die Größe der gemessenen Tumore und des Drüsengewebes, in einer Excel-Tabelle (Microsoft Office 2007) systematisch erfasst.
Für weitere Analysen wurden die DWI und ASL Akquisitionen als digital imaging and communications in medicine Dateien (DICOM) gespeicherten und an einen separaten, externen Computer übermittelt. An diesem externen Gerät wurden die Dateien in die von der Heinrich-Heine-Universität hauseigene Software STROKETOOL V2.4 (http://www.digitalimagesolutions.de) eingelesen.
Bei der DWI Teilstudie wurde zunächst ein Gaus'scher Glättungsfilter (3x3) eingesetzt. Die Brusttumore sowie das gesunde Brustparenchym wurden auf dem *b*=0 Bild als region of interest (ROI) eingezeichnet. Diese ROI wurde auf die entsprechenden Bilder der weiteren *b*-Werte kopiert. Im Anschluss erfolgte die Berechnung des ADC-Wertes, sowie die Berechnung des biexponentiellen Wertes mit einer zusätzlichen Aufteilung in die Perfusionskomponente (biADCp) und die Diffusionskomponente (biADCd). Weiterhin erfolgte die Berechnung der Kurtosis (kurt AIC) mit einer entsprechenden Aufteilung in Kapp und Dapp. Desweiteren wurden die Regressionsgraden (R^2) der verschiedenen Auswertemethoden bestimmt, die die mathematische Genauigkeit der Anpassungsgraden wiederspiegeln. Dies erfolgte mit Hilfe von einem Auswertealgorithmus, der zuvor in die Software Stroketool eingespeichert wurde. Die erhaltenen Messwerte wurden in einer Microsoft Excel Tabelle eingefügt und entsprechend mit den Größenangaben und den pathologischen Befunden geordnet.

Für die monoexponentielle Berechnung des ADC Wertes wurde die bereits oben erwähnte Formel 5.1:

$$5.1: \quad S_{(b)} = S_0^{\exp(-bADC)}$$

angewandt.
Dabei entspricht ADC der apparenten Diffusionskonstanten, *b* dem Gardientenfaktor und S_0 der Signalstärke ohne Diffusionsgradienten.
Biexponentielle Paramater wurden gemäß der Formel 1.1

$$1.1: \quad S_{(b)} = S_0[(1-F_P)e^{-bADC_D} + F_P e^{-bADC_P}]$$

errechnet.
$S_{(b)}$ entspricht der Signalintensität in Bezug zum *b*-Wert, *b* dem Gardientenfaktor, S_0 der Signalstärke und F_P der Perfusionsfraktion. ADCp ist die Diffusionskonstante der Pseudodiffusion und ADCd die Diffusionskonstante der reinen Diffusion.

Zudem wurde die Formel 1.2

$$1.2: \quad S = \left\{\eta^2 + \left[S_0(-bDapp + \frac{1}{6}\, x\, b^2 D^2 appKapp)\right]^2\right\}^{1/2}$$

zur Berechnung der Kurtosis Parameter angewandt.

S ist hierbei die Signalintensität, η ist das Hintergrundgeräusch, Dapp ist die Kalkulation für den Diffusionskoeffizient in parallel zur Orientierung der diffusions sensibilisierenden Gradienten, Kapp ist die Kalkulation für die Diffusionskurtosis in gleicher Richtung.

Bei der ASL Teilstudie wurden die Bilder ebenfalls in STROKETOOL V2.4 eingelesen. Nachdem eine region of interest (ROI) per Hand eingezeichnet wurde, wurde zur Berechnung der Perfusion und T1 Quantifizierung ein Auswertealgorythmus

genutzt. Die folgende Formel (1.3) wurde für die pixelbasierte Kalkulation der ASL Messung genutzt:

1.3: $$f = \frac{\lambda}{2TI} * \frac{\Delta M(TI)}{M0} * \exp(\frac{TI}{T1})$$

M0 repräsentiert die Gleichgewichtsmagnetisierung des Gewebes pro Masseneinheit. F ist die Perfusionsrate und λ der Blut-Wasser Aufteilungskoeffizient, welcher üblicherweise als konstanter Wert von 80 ml/100 g angenommen wird. Für T1 wurde, wie oben beschrieben, ein Wert von 1043 ms ermittelt.

Im Anschluss erfolgte die statistische Auswertung der gewonnen Daten. Bei der DWI Teilstudie wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen Auswertemethoden bestimmt. Der Vergleich der Histologien erfolgte aufgrund unterschiedlicher Probandenzahl mittels Welch Test für unabhängige Varianzen [96; 97], wobei eine statistische Signifikanz bei $p<0,05$ angenommen wurde. Verglichen wurden Karzinome mit Fibroadenomen und normalem Brustparenchym sowie invasiv duktale Karzinome mit invasiv lobulären Karzinomen. Der Vergleich von R^2 zwischen den Auswertemethoden der DWI Teilstudie wurde ebenfalls mittels Welch-Test durchgeführt, wobei ebenfalls eine statistische Signifikanz von $p<0,05$ angenommen wurde. Zudem erfolgte eine Receiver-Operating-Characteristic-Analyse (ROC-Analyse) zur Bestimmung der optimalen Sensitivität und Spezifität von Karzinomen und Fibroadenomen der verschiedenen DWI Auswertemethoden mittels Microsoft Excel® [98; 99]. Die Sensitivitäten und Spezifitäten aller Messwerte wurden für die unterschiedlichen Auswertemethoden in einem Graph aufgetragen und die Flächen unter dem Graphen berechnet (Area under the curve / AUC) [100]. Je größer die Fläche unter der Kurve ist, umso höher sind die Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Auswerteverfahren. Die AUC spiegelt somit die Genauigkeit der jeweiligen Auswerteverfahren wieder.

Bei der ASL Teilstudie erfolgte ebenfalls die Bestimmung von Mittelwerten und Standardabweichungen. Miteinander verglichen wurden invasiv lobuläre Karzinome und invasiv duktale Karzinome sowie jeweils mit normalem Brustdrüsenparenchym. Mittels Welch Test wurde die statistische Signifikanz überprüft, die bei $p<0,05$ angenommen wurde.

6 Ergebnisse

Die DWI-Datensätze von 56 von 66 Patientinnen konnten erfolgreich ausgewertet werden. Bei zehn Karzinompatientinnen konnte die DWI Messung, aufgrund von Bewegungsartefakten (n=6), einer unzureichenden Abdeckung des Tumors im Untersuchungsvolumen (n=3), oder einer fehlerhaften Datenübertragung (n=1) nicht durchgeführt werden. Des Weiteren wurde das Drüsengewebe von zehn gesunden Probandinnen erfolgreich untersucht. Somit konnten letztendlich 34 Karzinome, davon 30 invasiv duktale Karzinome und vier invasiv lobuläre Karzinome sowie zwölf Fibroadenome und zehn gesunde Kontrollen vollständig ausgewertet werden.

Zunächst wurde die mathematische Genauigkeit der Ausgleichgraden der monoexponentiellen ADC, der biexponentiellen Messungen sowie der Kurtosis Analyse berechnet. Hierbei wurde anhand von Regressionsgeraden (R^2) berechnet, wie nahe die Ausgleichsgeraden an den tatsächlich gemessenen Werten lagen. Für die ADC Messung ergab sich ein R^2 von 97,9%. Bei den invasiv duktalen Karzinomen ergab sich ein R^2 von 97,5%, bei den invasiv lobulären Karzinomen von 95,5%, sowie für Fibroadenome 98,6% und für gesundes Drüsengewebe 99,1%.

Bei der biexponentiellen Auswertung lag R^2 bei 98,4%, sowie von 98,1% für invasiv duktale und 95,8% für invasiv lobuläre Karzinome. Bei den Fibroadenomen hatte die biexponentielle Auswertung eine mathematische Genauigkeit von 99,1%, bei gesundem Drüsengewebe von 99,7%.

Das R^2 betrug 96,2% für das Kurtosis-Modell. Bei den invasiv duktalen Karzinomen ergab sich ein R^2 von 94,4%. Bei den invasiv lobulären Karzinomen 98,7%. Für Fibroadenome 97,1% und für gesundes Drüsengewebe 99,4%.

Die Abbildungen 6.1 und 6.2 zeigt Beispielhaft eine anatomische Sequenz eines Mammakrazinoms sowie das Kontrastmittelverhalten und diffusionsgewichtete Aufnahmen bei *b* 50 und *b* 1000 mit Abblassen des Drüsengewebes bei hohen *b*-Werten und noch deutlichem Signal des Karzinoms.

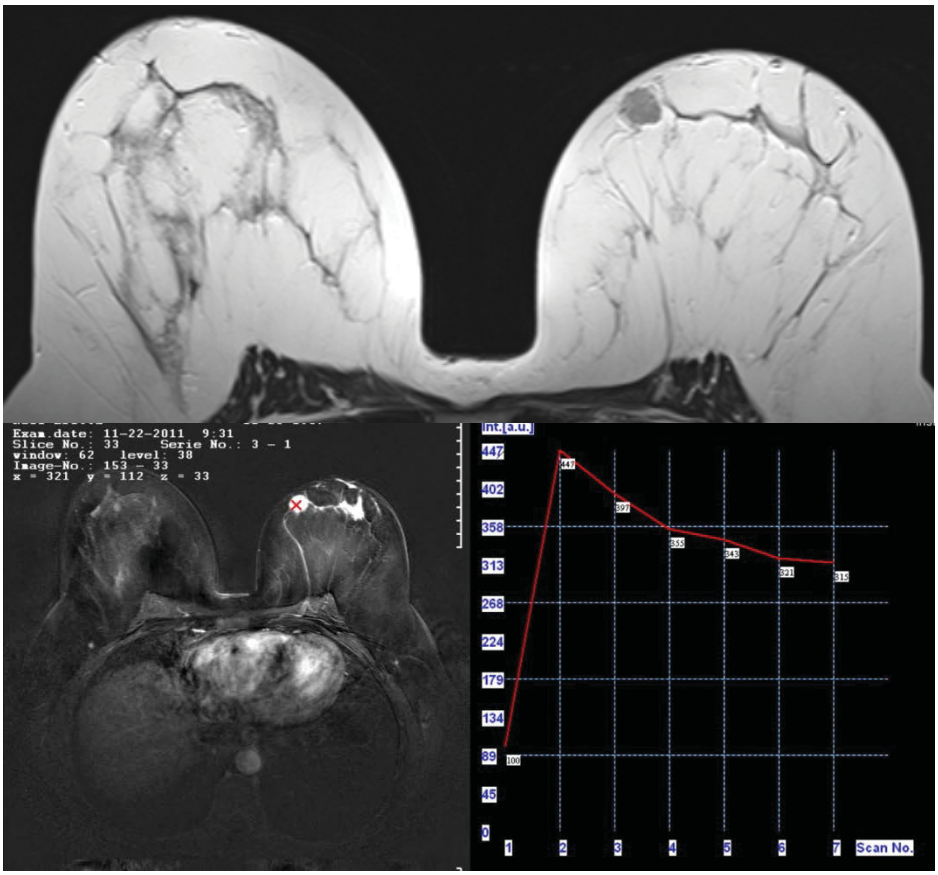


Abb. 6.1 Karzinom der linken Brust, T2 Bild und KM-Analyse

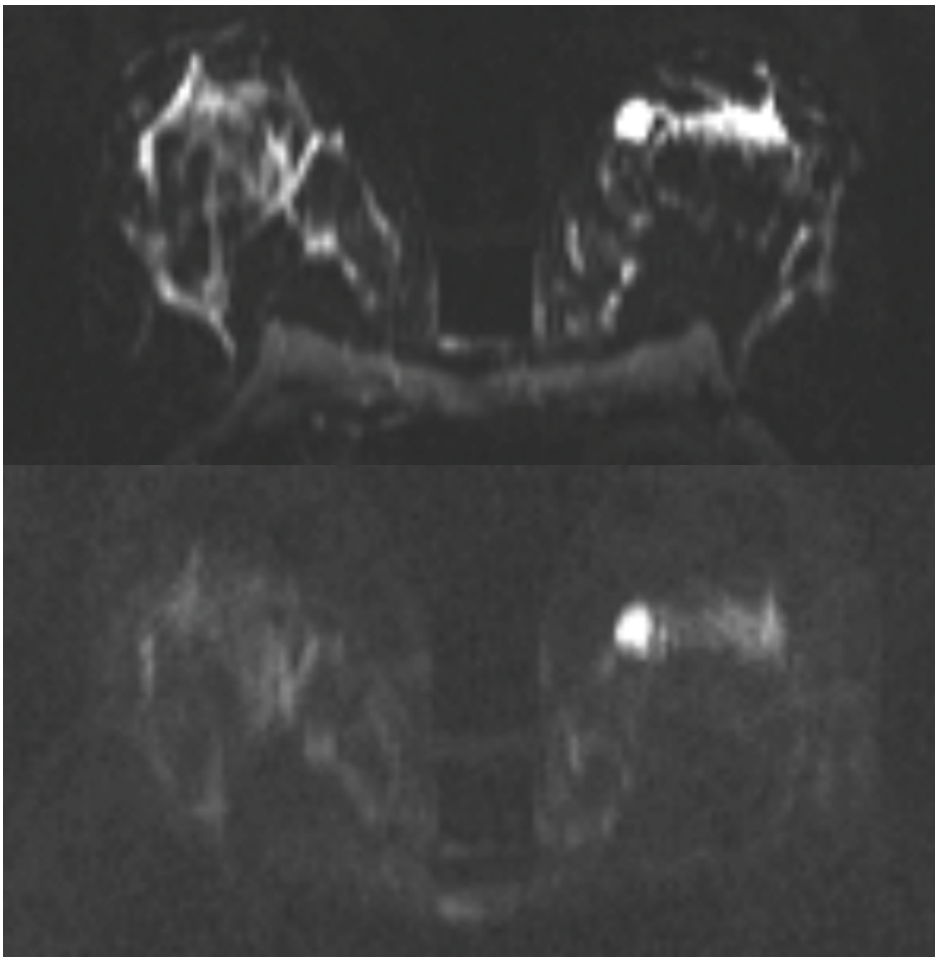
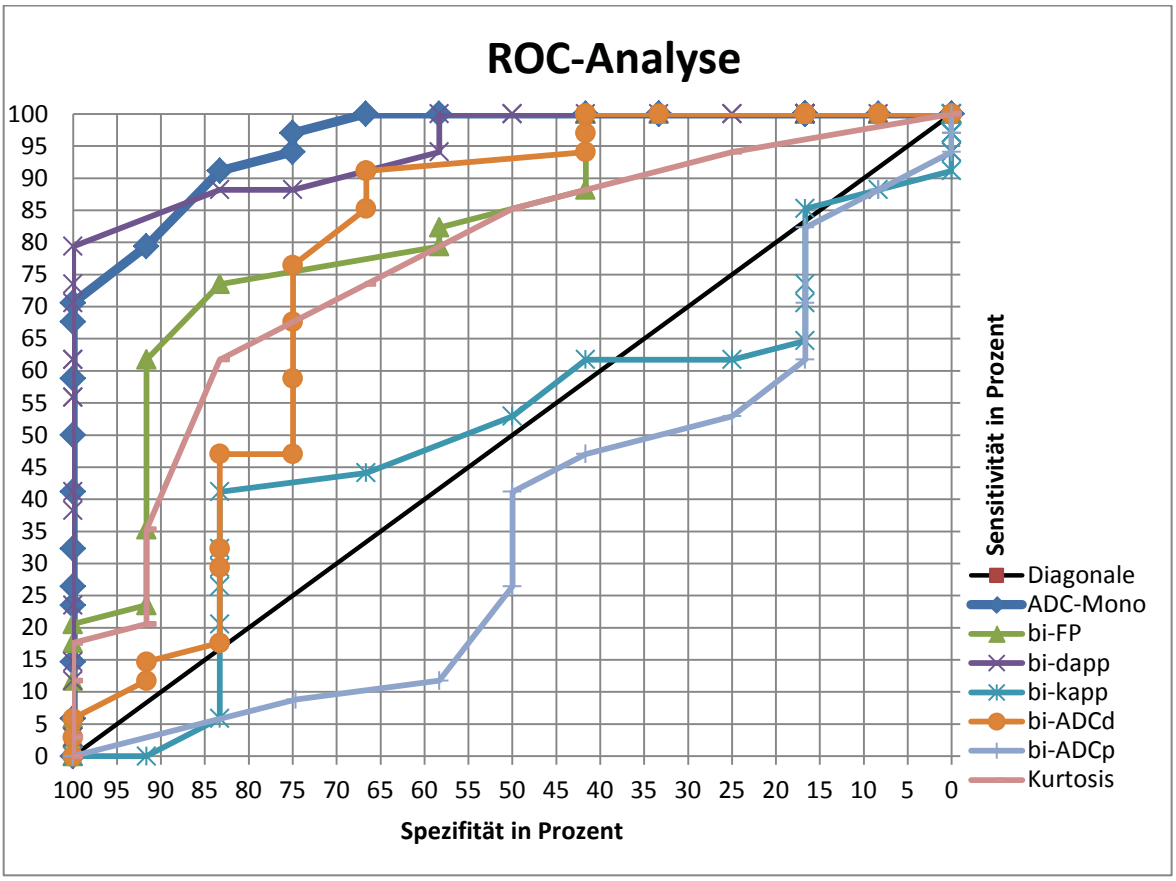


Abb. 6.2Karzinom der linken Brust, DWI bei *b* 50, *b* 1000

Eine Übersicht über die Ergebnisse gibt Tabelle 6.1. Die Receiver Operating Characteristics-Analyse (ROC) ist in Graph 6.2 aufgetragen.

	ADC mono in mm²/s	ADC biexp in mm²/s	biADCp in mm²/s	biADCd in mm²/s	AIC kurt in mm²/s	Kapp in mm²/s	Dapp in mm²/s
R^2	0,979	0,984			0,962		
Karzinome gesamt	129,8 ±20,15	25,98 ±8,3	666,01 ±362,44	118,87 ±21,40	68,25 ±11,89	46,24 ±28,33	139,38 ±24,57
invasiv duktale Karzinome	129,69 ±20,47	25,46 ±8,28	664,6 ±372,9	120,5 ±22,3	69,32 ±10,46	46,3 ±28,9	139,3 ±24,1
invasiv lobuläre Karzinome	130,63 ±20,38	29,85 ±8,49	667 ±316,4	107 ±5,8	64 ±22,21	46,1 ±26,78	139,8 ±31,93
Fibroadenome	181,52 ±33,75	37,45 ±12,32	538,6 ±336,4	152,5 ±39,3	57,17 ±8,81	44,3 ±22,8	197,9 ±42,4
benignes Drüsengewebe	182,23 ±8,06	38,86 ±8,06	681,4 ±202	135,9 ±30,4	40,12 ±7,82	53 ±12,8	206 ±17,2
Sensitivität	97%	82,30%	47%	91,10%	85%	85%	88%
Spezifität	75%	58,30%	42%	66,6%	50%	16,70%	83%
AUC der ROC-Analysen	0,952	0,797	0,401	0,756	0,745	0,48	0,943

Tabelle 6.1 **Ergebnisse der DWI Studie**, AUC=Area under the curve



Graph 6.2 ROC-Analyse

Bei hoher mathematischer Genauigkeit der verschiedenen Analysemodelle erreichte die ADC mono Untersuchung die höchste Sensitivität mit 97% (Spezifität 75%). Bei der

ADC mono Untersuchung war ebenfalls die area under the curve (AUC) mit 0,952 am höchsten. Die höchste Spezifität (88%) erzielte, bei einer ebenfalls hohen Sensitivität (83%), der Dapp des Kurtosismodells bei einer AUC von 0,943. Die Sensitivität und Spezifität der Diffusionskomponente bei der biexponentiellen Analyse war ebenfalls hoch mit einer Sensitivität von 91,1% und einer Spezifität von 66,6 %. Die bi-ADCd zeigte eine AUC von 0,756.
Die bei der ADC mono Analyse, dem Dapp und der biexponentiellen Diffusionskomponente gemessenen Durchschnittswerte der malignen Tumore unterschieden sich signifikant von Fibroadenomen (ADC mono p=<0,05; Dapp p=<0,05; biFPd p=<0,05). Die Durchschnittswerte der Karzinome unterschieden sich auch signifikant von gesundem Drüsengewebe (ADC mono p=<0,05; Dapp p=<0,05; biADCd p=0,05). Zwischen invasiv duktalen und invasiv lobulären Karzinomen unterschieden sich die gemessenen Mittelwerte nicht signifikant voneinander (ADC mono p=0,93; Dapp p=0,97; biADCd p=0,24).

Die Berechnung der ASL Perfusion wurde bei 17 von 22 Patientinnen erfolgreich durchgeführt. Bei fünf Tumorpatientinnen konnte die ASL Perfusion, durch Bewegungsartefakte (n=1), technische Probleme der Fettsättigung (n=2) oder dadurch, dass der Tumor in den single slice Messungen nicht erfasst war (n=2) nicht durchgeführt werden. Somit konnten letztlich 13 Karzinome, davon zehn invasiv duktale Karzinome und 3 invasiv lobuläre Karzinome sowie vier gesunde Kontrollen vollständig ausgewertet werden. Das normale Brustparenchym der Kontrollen zeigte eine durchschnittliche Relaxationszeit von 1043 ms, welches vergleichbar mit Werten aus der Literatur ist [101]. Die durchschnittliche Perfusion des gesunden Brustparenchyms (n=4) betrug 24,9 ± 12,7 ml/100g/min. Die durchschnittliche ASL Perfusion von invasiv duktalen Karzinomen (n=10) war signifikant höher (88,2 ±39,5 ml/100g/min) im Vergleich mit normalem Brustgewebe (p<0,05). Es gab allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen invasiv lobulären Karzinomen (n=3) (30,5 ± 4,3 ml/100g/min) und normalem Brustgewebe (p=0,97). Die durchschnittliche ASL Perfusion von invasiv duktalen Karzinomen war signifikant höher als die durchschnittliche ASL Perfusion von invasiv lobulären Karzinomen (p<0,05).

7 Diskussion

In dieser Studie wurde der diagnostische Stellenwert der funktionellen, kontrastmittelfreien DWI und ASL Sequenzen zur Charakterisierung von Raumforderungen der weiblichen Brust untersucht.
Die diffusionsgewichtete Bildgebung zeigt einen hohen Signalkontrast zwischen malignen Läsionen und normalem Brustgewebe und ermöglicht dabei eine Visualisierung der Läsionen.
Die Sensitivität wird in aktuellen Studien mit 90% bis 95% für den monoexponentiellen ADC Wert angegeben. Die Spezifität reicht für die monoexponentielle ADC Auswertung von 76,5% bis 91% [1-5]. Die Sensitivität und die Spezifität der diffusionsgewichteten Bildgebung sind somit etwas geringer als die Sensitivität und die Spezifität der dynamischen, kontrastmittelgestützen Auswertung [23; 24; 38-46]. In bisherigen Studien wurde sich auf die Durchführung der monoexponentiellen Auswertung fokussiert, alternative Auswerteverfahren der diffusionsgewichteten Bildgebung fanden wenig Beachtung [1-5]. In dieser Studie wurden alternative, mathematische Modelle zur Auswertung der Diffusion betrachtet. Eine in dieser Studie genutzte, diffusionsgewichtete Analyse ist das Kurtosis Modell. Die Komplexität des Gewebes behindert durch verschiedene Barrieren und Kompartimente die freie Diffusion der Wassermoleküle. Bei dem Kurtosis Modell wird das Ausmaß der Diffusionsabweichung von der Gauß´schen Normalverteilung einer idealen Flüssigkeit bestimmt [79; 80]. In dieser Studie zeigte der Dapp der Kurtosis einen signifikant niedrigeren Wert (139,38±24,57 mm²/s) bei Karzinomen als bei Fibroadenomen (197,9±42,4 mm²/s) und gesundem Drüsengewebe (206±17,2 mm ²/s). Ein Vergleich zwischen verschiedenen Entitäten ist somit möglich. Die Sensitivität lag bei 88%, die Spezifität bei 83% und die AUC bei 0,943. Die Kurtosis erreicht in dieser Studie somit eine höhere Spezifität als die bisher zumeist genutzte ADC mono (75%). Die Sensitivität ist bei der ADC mono jedoch deutlich höher (97%). Die AUC der Kurtosis ist mit 0,943 etwas niedriger als die der ADC mono (0,952).

Die in vorangegangenen Studien zumeist genutzte monoexponentielle ADC Analyse berücksichtigt nicht den Einfluss von Perfusionseffekten auf den Signalabfall bei

steigenden *b*-Werten. Allerdings konnte anhand von Messungen der Nieren gezeigt werden, dass die Gewebeperfusion sehr wohl einen Einfluss auf den ADC Wert hat. So wurde in einer Studie mittels einer EKG getriggerten Datenakquisition der renale ADC-Wert bei maximalem (systolisch) und minimalem (diastolisch) Blutfluss gemessen. Dabei zeigten sich signifikant höhere ADC Werte in der Systole im Vergleich zur Diastole. Dies lässt darauf schließen, dass der Effekt der Perfusion die diffusionsgewichtete Bildgebung beeinflusst. Bei der biexponentiellen Auswertung wird die Perfusion als sogenannte Pseudodiffusion mit einbezogen. Der Effekt der Pseudodiffusion wird durch den ADCp Wert, der für eben jene Pseudodiffusion steht, und den Fp Wert, der die Fraktion der Pseudodiffusion repräsentiert, mit eingeschlossen. So kann der Perfusionsanteil aus der Messung heraus gerechnet werden und man erhält den biADCd Wert, der die reine Diffusion wiederspiegelt [102; 103]. Die Perfusionskomponente ist in dieser Studie bei Karzinomen mit 666,01±362,44 mm²/s höher als bei Fibroadenomen (538,6±336,4mm²/s) und ähnlich hoch wie bei gesundem Drüsengewebe (681,4±202 mm²/s). Dies zeigt die hohe Perfusion in Karzinomen, die die monoexponentielle Messung beeinflussen kann. Die reine Diffusion in der biexponentiellen Messung beträgt 118,87±21,40 mm²/s für Karzinome und ist deutlich geringer als bei Fibroadenomen (152,5±39,3 mm²/s) und auch niedriger als bei gesundem Gewebe (135,9±30,4 mm²/s). Für die biADCd liegt die Sensitivität bei 91,1%, die Spezifität bei 66,6% und die AUC bei 0,756, bei der ADC mono beträgt die Sensitivität 97%, die Spezifität 75% und die AUC; 0,952. Somit konnte gezeigt werden, dass in Karzinomen eine niedrigere Diffusion als in gesundem Drüsengewebe und in Fibroadenomen vorliegt, die Perfusion jedoch höher ist als in Fibroadenomen. Ein diagnostischer Vorteil gegenüber der monoexponentiellen Auswertung ergab sich in dieser Studie hieraus jedoch nicht.

Die Analysen der Regressionsgraden (R^2) der verschiedenen diffusionsgewichteten Analysen zeigten eine hohe mathematische Annäherung der Ausgleichsgeraden an die gemessenen Signalintensitäten. Die mathematische Genauigkeit der drei Modelle (monoexponentielle ADC, biexponentielle ADC und Kurtosis) war mit durchschnittlich 97,5% sehr hoch, am höchsten bei der biexponentiellen Messung (98,4%), am niedrigsten bei der Kurtosis (96,2%). Die gemessene Sensitivität und Spezifität der ADC Analyse dieser Studie entsprach den in der Literatur angegebenen Werten (Sensitivität: 90%-95%; Spezifität: 76,5%-91%) [1-5]. Trotz der hohen mathematischen Genauigkeit der biexponentiellen Untersuchung und der Kurtosis zeigt

die ADC mono Untersuchung in dieser Studie jedoch die höchste Sensitivität (97%) und die höchste AUC (0,952). Die höchste Spezifität wurde in der dapp Analyse der Kurtosis erreicht (83%), bei einer ebenfalls hohen Sensitivität (88%) und einer AUC von 0,943. Die Sensitivität und Spezifität der ADCd der biexponentiellen Analyse waren niedriger als bei der monoexponentiellen Analyse (91,1% und 66%), auch die AUC war deutlich niedriger mit 0,756. In der DWI Teilstudie konnte somit gezeigt werden, dass die Diffusion von Karzinomen signifikant niedriger ist, als die von Fibroadenomen. Zusammenfassend zeigen die in dieser Studie genutzten höheren mathematischen Modelle (Kurtosis und biexponentieller ADC) jedoch keine höheren Sensitivitäten und Spezifitäten sowie AUCs in den ROC-Analysen im Vergleich zu der monoexponentiellen ADC Auswertung. Trotz theoretisch genauerer Annäherung der Ausgleichsgeraden der höheren Rechenmodelle an die DWI Messungen konnte somit in dieser praktischen Studie bei der Analyse der Ausgleichsgeraden im Vergleich zur monoexponentiellen Ausgleichsgeraden jedoch kein diagnostischer Benefit für die MR-Untersuchung der Brust erreicht werden.

In der biexponentiellen Auswertung der DWI zeigte sich neben einer erniedrigten Diffusion bei Karzinomen gegenüber gesundem Drüsengewebe und Fibroadenomen eine erhöhte Perfusion von Karzinomen gegenüber Fibroadenomen. So wurde in dieser Studie versucht die Perfusion von Karzinomen und Fibroadenomen mittels ASL Messung zu quantifizieren und zu vergleichen. In einigen Studien wurde dies bislang mittels Kontrastmittel verstärkten CTs und MRTs sowie Positronen Emmissions Tomographien versucht [104; 105]. Diese Studien zeigten ebenfalls höhere Perfusion von Brustkrebsgewebe im Vergleich zu fibroglandulärem Gewebe. In verschiedenen Studien wurden deutliche Schwankungen der Perfusion von Brustkrebsgewebe festgestellt, so reichten die gemessenen Werte von 8-80ml/100ml/min bis zu 84 ± 46 ml/100mg/min [104-106]. Die in der ASL Teilstudie gefundenen Perfusionswerten zeigten, dass insbesondere die Perfusion von invasiv duktalen Karzinomen (88,2 ±39,5 ml/100g/min) deutlich höher war als die Perfusion von gesundem Drüsengewebe (24,9 ± 12,7 ml/100g/min). Zwischen invasiv lobulären Karzinomen (30,5 ± 4,3 ml/100g/min) und gesundem Drüsengewebe war der Unterschied nicht signifikant (p=0,97).

Technologische Fortschritte der Krebsbildgebung haben zu einer Veränderung von rein morphologischer Tumorbewertung hin zu hochentwickelten funktionellen Bewertungen der Gewebeeigenschaften geführt [107]. Ein weiterer interessanter Bereich der MRT Bildgebung besteht in der Kontrolle von Therapiekonzepten, die auf der Inhibition der Tumorangiogenese basieren. Neoangiogenese ist die Basis für Krebswachstum [108]. Der klinische Wert von der Kombination aus antianginösen Mitteln und cytostatischen Medikamenten steht zurzeit unter Beobachtung. Tatsächlich ist die neoadjuvante Chemotherapie Standard um lokal fortgeschrittene Tumoren zu behandeln und einen downstaging Effekt zu erzielen [108; 109]. Die Tumorantwort auf die Chemotherapie wird durch die Kombination von physischen Untersuchungen, Ultraschall, Mammorgaphie und MRT beobachtet [108]. Allerdings sind Veränderungen der Tumormorphologie, vor allem der Größe, erst relativ spät im Verlauf der Therapie zu erkennen. Biomarker, die eine frühe Erkennung der Tumorantwort auf die Therapie ermöglichen, können non-responder frühzeitig erkennen und Patienten vor unnötiger Toxizität schützen [108; 109]. Therapiemonitoringverfahren, die ausschließlich die Tumorgröße im Verlauf untersuchen, sind somit möglicherweise zu Beginn der Therapie nicht ausreichen, da sich die Größe des Tumors erst verzögert ändern kann. Dementsprechend werden Methoden benötigt, die die Wirkung der neuen, antianginösen Mittel frühzeitig beurteilen können [95].

Die diffusionsgewichtete Bildgebung kann dazu dienen, Veränderungen des Tumors während der Therapie auf zellulärer Ebene zu erfassen, da Veränderung der Zellularität die Diffusion beeinflussen [69; 70]. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der ADC Wert im Anschluss an eine Chemotherapie signifikant ansteigt [110; 111]. Auch bei Brustkrebs konnte dieser Effekt bereits nachgewiesen werden [112].

Mittels ASL MRT kann die Quantifizierung der Gewebeperfusion einfach berechnet werden, da die Signalveränderungen proportional zum Blutfluss sind. Diese Eigenschaft könnte sehr gut genutzt werden, um durch unterschiedliche Vaskularität zwischen den Tumorentitäten der Brust zu unterscheiden und um potentielle biologische Marker zu identifizieren, die für gezielte Therapien genutzt werden können [113]. Verschiedene Studien versuchten die Charakterisierung der Tumorperfusion zu verbessern, sowohl um die Spezifität der Tumorentdeckung zu erhöhen, als auch um die Effektivität der Behandlung zu beobachten [108; 114]. Diffusionsgewichtete Bildgebung und ASL MRT erscheinen als kontrastmittelfreie Untersuchungsmethode gut geeignet um den Therapieverlauf zu beobachten.

Der Vorteil der funktionellen Bildgebung ist, dass sie wiederholt werden kann, ohne Schwierigkeiten durch wiederholte Kontrastmittelgabe zu verursachen. Gerade bei jungen Frauen, die im Rahmen des Hochrisikoscreenings oder Patientinnen, die im Rahmen einer Therapie häufiger MRTs der Brust bekommen, könnte es vorteilhaft sein auf das gadoliniumhaltige Kontrastmittel zu verzichten. Da sich Gadolinium nachweislich im Gehirn in den Globus pallidi und den Nuclei dentati ablagert, sollte die wiederholte Kontrastmittelgabe kritisch betrachtet werden. Auch wenn aktuell noch keine klinischen Folgen dieser Ablagerungen bekannt sind, sollte das Risiko von Spätfolgen insbesondere für junge Frauen minimiert werden [61; 62]. Darüber hinaus kann man funktionelle Untersuchungen nutzen, um Patientinnen mit Kontraindikationen, für gadoliniumhaltiges Kontrastmittel, wie zum Beispiel Niereninsuffizienz und dem Risiko für eine Nephrogene Systemische Fibrose, eine sichere, nicht invasive Untersuchung anbieten zu können. In Kombination mit Anamnese und klinischer Untersuchung könnte so eine hohe Sensitivität und Spezifität geboten werden und die funktionelle Untersuchung somit als Entscheidungsgrundlage für weitere Maßnahmen dienen und die Akzeptanz bei Patientinnen weiter erhöhen.

Die hier dargelegte Studie hat Limitationen. Die ASL Messung muss vor der Kontrastmittelgabe angefertigt werden. Dazu muss der Tumor zunächst mittels anatomischer Sequenzen lokalisiert werden und die ASL Messung muss möglichst das Zentrum des Tumors erfassen. Dies erfolgt als Einzelschichtmessung. Als anatomische Sequenzen dieser Studie wurden coronale T2- und short tau inversion recovery Sequenzen (STIR) genutzt. Sollte ein Tumor in diesen Sequenzen nicht abgrenzbar sein ist eine ASL Messung nicht möglich, da keine zu untersuchende Schicht definiert werden kann. Bei zwei Patientinnen wurde in dieser Studie beobachtet, dass der Tumor in den selektierten Einzelschichten nicht ausreichend erfasst wurde, so konnte die Auswertung der ASL Messung im Anschluss nicht durchgeführt werden. Weitere Entwicklungen in Bezug auf multislice ASL Messungen könnten die Anwendbarkeit der ASL Perfusion im klinischen Alltag verbessern. Zum Vergleich der ASL Perfusion bei Brustkrebs wurde in dieser Studie ausschließlich gesundes, fibroglanduläres Brustgewebe genutzt. ASL Messungen bei verschiedenen Pathologien der Brust wurden nicht durchgeführt und könnten sich deutlich von gesundem Drüsengewebe unterscheiden und somit eine Diagnostik erschweren.

Die diffusionsgewichteten Sequenzen bildeten, entsprechend der anatomischen Sequenzen, die gesamte Brust ab. Doch zunächst musste anhand der anatomischen Sequenzen der Tumor identifiziert und eine ROI bestimmt werden. Diese ROI wurde auf die entsprechenden Schichten der weiteren *b*-Wert Messungen übertragen. Bei Bewegungen der Brust zwischen den einzelnen DWI-Messungen kann es zu einer Positionsänderung des Tumors kommen und so das Ergebnis verfälscht werden. In dieser Studie konnten aufgrund von Bewegungsartefakten die diffusionsgewichteten Sequenzen bei sechs Patientinnen nicht ausgewertet werden. Es ist also absolut notwendig, dass die Patientin sich nicht bewegt. Dies könnte bei Patientinnen, die unter Tremor oder Klaustrophobie leiden ein Problem darstellten.

Schlussfolgerung

Funktionelle Verfahren in der MR Mammadiagnostik haben Potential Untersuchungsergebnisse zu verbessern und eine Überwachungsmöglichkeit für neue Therapiekonzepte darzustellen. Höhere mathematische Modelle der diffusionsgewichteten Bildgebung haben in dieser Studie keinen diagnostischen Benefit im Vergleich zu der bisher angewandten Auswertung mittels ADC-Wert. Die ASL Messungen in dieser Studie zeigen eine Unterscheidbarkeit von invasiv duktalen Karzinomen und gesundem Gewebe, nicht jedoch von invasiv lobulären Karzinomen und gesundem Gewebe. Dies müsste in größeren Studien überprüft und verifiziert werden.

8 Literatur

1 Glady G, Victor Ai, John KF, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of Breast Lesions: First Experiences at 3 T. J Comput Assist Tomogr January/February 2009; Volume 33 Number 1: 63-69

2 Baltzer PAT, Benndorf M, Dietzle M, et al. Sensitivity and specificity of unenhanced MR mammography (DWI combined with T2-weighted TSE imaging, ueMRM) for the differentiation of mass lesion. Eur Radiol 2010; 20: 1101-1110

3 Yong Guo, You-Quan Cai, et al. Differentiation of Clinically Benign and Malignant Breast Lesions Using Diffusion-Weighted Imaging. Journal Of Magnetic Resonance Imaging 2002; 16: 172-178

4 Orguc S, Basara I, Coskun T. Diffusion-weighted MR imaging of the breast: comparison of apparent diffusion coefficient values of normal breast tissue with benign and malignant breast lesions. Singapore Med J 2012; 53(11): 737-742

5 Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, et al. 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 September/October 2005; Volume 29 Number 5: 644-649

6 Ahmedin Jemal, et al. Global Cancer Statistics: CA CANCER J CLIN 2011;61:69-90

7 Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. Pathologie Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag 2008, 4. Auflage: 1011-1023

8 King MC, Rowell S, Love SM. Inherited breast and ovarian cancer. What are the risks? What are the choices? JAMA 1993; 269:1975.

9 Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. N Engl J Med 1997; 336:1401

10 Pięta B, et al. Life style and risk of development of breast and ovarian cancer. Annals of Agricultural and Environmental Medicine 2012; Vol. 19; No 3: 379-384

11 McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15:1159

12 Untuch M, Sittek H. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms; Zuckerschwerdt 2008; 5: 69-76.

13 Lin NU, et al. Management of brain metastases in breast cancer. http://www.uptodate.com/contents/management-of-brain-metastases-in-breast-cancer?source=search_result&search=breast+cancer+metastasis&selectedTitle=5~150; 2013, March.

14 Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. Br J Cancer 1987; 55:61

15 Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, et al. Trends in survival over the past two decades among white and black patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26:4891

16 Interdisziplinäre S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2012; 3.0: 54-62.

17 Heywang-Köbrunner, Schreer I, et al. Bildgebende Mammadiagnostik Untersuchungstechnik, Befundmuster, Differnzialdiagnose und Interventionen. Georg Thieme Verlag 2003, 2.Auflage;19-181

18 Fischer U, Baum F. Pareto-Reihe Radiologie Mamma. Georg Thieme Verlag 2007; 1-24

19 Venkataraman S, et al. Breast-imaging Mammography and ultrasonography: http://www.uptodate.com/contents/breast-imaging-mammography-and-ultrasonography?source=search_result&search=Breast+imaging%3A+Mammography+and+ultrasonography&selectedTitle=1~150

20 DeMartini WB, Ichikawa L, Yankaskas BC, et al. Breast MRI in community practice: equipment and imaging techniques at facilities in the Breast Cancer Surveillance Consortium. J Am Coll Radiol 2010; 7:878

21 Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. N Engl J Med 2007; 356:1295

22 Harms SE, Flamig DP, Hesley KL, et al. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathologic correlation. Radiology 1993; 187:493

23 Obenauer S. Sohns C, et al. Impact of Breast Density on Computer-Aided Detection in Full-Field Digital Mammography. Journal of Digital Imaging, Vol 19, No 3, 2006: 258-263

24 Kuhl C, Weigel S, Schrading S, et al. Prospective Multicenter Cohort Study to Refine Management Recommendations for Women et Elevated Familial Risk of Breast Cancer: The EVA Trial. Journal of Clinical Oncology March 2010; Volume 28; Number 9: 1450-1457

25 Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D Finder CA, Taplin SH, White E: Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screendetected cancers. J Natl Cancer Inst 92:1081Y1087, 2000

26 American College of Radiology. ACR BI-RADS® Atlas – Mammography. American College of Radiology; 5. Auflage: 3-140.

27 Eberl MM, Fox CH, et al. BI-RADS Classification for Management of Abnormal Mammograms; J Am Board Fam Med 2006; 19:161-164.

28 Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Atlas. 4th Edition. American College of Radiology, Reston, VA, 2003

29 Albert U.-S. et al. Stufe 3 Leitlinie Brustkrebs Früherkennung in Deutschland; Zuckerschwerdt 2008; 1: 68-73.

30 Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. Springer-Verlag 2009; 6. Auflage:1-201

31 Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. Radiologie. Urban & Fischer Verlag Elsevier 2006, 3. Auflage;242-245.

32 Kuhl C, Jost P, Morakkabati N, et al. Enhanced MR imaging of the breast at 3.0T and 1.5T in the same patients; initial experience. Radiology 2006;239:666-676.

33 Petcharunpaisan S, Ramalho J, Castillo M. Arterial spin labeling in neuroimaging. World J Radiol 2010;2:384-398

34 Chou CP, Wu MT, Chang HT, et al. Monitoring breast cancer response to neoadjuvant systemic chemotherapy using parametric contrast-enhanced MRI: a pilot study. Acad Radiol. 2007; 14(5):561-573.

35 Fischer U. Atlas der MR-Mammografie. Hochauflösende Mamma-MRT. Georg Thieme Verlag 2010, 2. Auflage: 42; Abb. 5.15

36 Fischer U. Atlas der MR-Mammografie. Hochauflösende Mamma-MRT. Georg Thieme Verlag 2010, 2. Auflage: 42; Abb. 5.16

37 Slanetz PJ, Chagpar AB, et al. MRI of the breast and emerging technologies. http://www.uptodate.com/contents/mri-of-the-breast-and-emerging-technologies?source=search_result&search=breast+cancer+mri&selectedTitle=1~150; April 2013.

38 Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, et al. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. AJR Am J Roentgenol 2003; 181:619.

39 Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, et al. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. Breast Cancer Res Treat 2000; 63:53.

40 Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA 2004; 292:1317.

41 Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2001; 93:1095.

42 Seely JM, Nguyen ET, Jaffey J. Breast MRI in the evaluation of locally recurrent or new breast cancer in the postoperative patient: correlation of morphology and enhancement features with the BI-RADS category. Acta Radiol 2007; 48:838

43 DeMartini W, Lehman C. A review of current evidence-based clinical applications for breast magnetic resonance imaging. Top Magn Reson Imaging 2008; 19:143

44 Gareth ED, Nisha K, Yit L, et al. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis; Breast Cancer Research and Treatment April 2014

45 Taif SA. Breast Magnetic Resonance Imaging Indications in Current Practice; Asian Pac J Cancer Prev, 15(2), 569-575

46 Kuhl C. The Current Status of Breast MR Imaging; Part I. Choice of Technique, Image Interpretation, Diagnostic Accuracy and Transfer to Clinical Practice. Radiology August 2007; Volume 244; Number 2: 356-378

47 Fischer U, et al. Lehratlas der MR-Mammographie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2000;1 Auflage:9-156.

48 Mann RM, et al. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature; Breast Cancer Res Treat. 2008 Jan;107(1)1-14

49 Mann RM, et al. The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan; 119(2):415-22

50 Mann RM, Loo CE, Wobbes T, et al. The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast; Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan; 119(2):415-422.

51 Fischer U, Zachariae O, Baum F et al.The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. Eur Radiol 2004; 14: 1725-31.

52 Drukteinis JS, et al. MR imaging assessment of the breast after conservation therapy: distinguishing benign from malignant lesions. Radiographics: 2012 Jan-Feb;32(1):219-34.

53 Bauer S, Möller U, et al. G-3 Gutachten: Indikationen zur MRT-Diagnostik und MRT - gestützte Mamma-Biopsie. SEG7 “Methoden- und Produktbewertung“ der MDK-Gemeinschaft beim MDS. 2007 August. http://www.mds-ev.de/media/pdf/B___Reiner-Theisen_-Umsetzung_im_MDK_07-10-09_abgestimmt.pdf

54 Fischer U. Atlas der MR-Mammografie. Hochauflösende Mamma-MRT. Georg Thieme Verlag 2010, 2. Auflage: 42; 217-220

55 Barth V, Herrmann J, Köllner B, et al. Atlas der Mammadiagnostik Mammographie und Sonographie intensiv trainieren. Georg Thieme Verlag 2006, 2.Auflage; 246-257.

56 BfArM. Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte, www.bfarm.de . Gadoliniumhaltige Kontrastmittel: Umsetzung des Beschlusses der europäischen Kommission zum Risiko der nephrogenen systemischer Fibrose. Stand Januar 2012.

57 Willicombe M, Cunningham J. Nephrogenic systemic fibrosis: a sufficient reason to avoid gadolinium-based contrast in all patients with renal impairment? Semin Dial 2008;21:140-141

58 Daram SR, Cortese CM, Bastani B. Nephrogenic fibrosing dermopathy/nephrogenic systemic fibrosis: report of a new case with literature review. Am J Kidney Dis 2005;46:754-759

59 Galan A, Cowper SE, Bucala R. Nephrogenic systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermopathy). Curr Opin Rheumatol 2006;18:614-617

60 Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. Radiology 2007;242:647-649

61 Kanal M, Tweedle MF. Residual or Retained Gadolinium: Practical Implications for Radiologists and Our Patients; Radiology 2015; 275:630-634.

62 Welk B, McArthur, et al. Association Between Gadolinium Contrast Exposure and the Risk of Parkinsonism. JAMA 2016; 316(1): 96-98.

63 Bleicher AG, Kanal E. Assessment of adverse reaction ratest o a newly approved MRI contrast agent: review of 23,553 administrations of gadobenate dimeglumine. AJR American Journal of Roentgenology 2008; 191 (6):W307-311.

64 LI A, Wong CS, et al. Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media – gadolinium chelates. British Journal of Radiology 2006, 79 (941):368-371.

65 R. B. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen and plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. In. Phil Mag; 1928:161-173

66 JL. D. The Brownian movement and stochastic equations. In. Ann Math; 1942:351-369

67 T M. Diffusion-Weighted MR Imaging of the brain. In: Ekholm S WP ed: Springer Verlag Berlin Heidelberg New York; 2005

68 Stejeskal EO. Spin diffusion measurements: spin echos in the presence of time dependent field gradient. In: Tanner JE ed. J Chem Phys; 1965:288-292

69 Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology 1988;168:497-505

70 Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology 1986;161:401-407

71 Dorrius MD, Dikstra H, et al. Effect of b value and pre-admission of contrast on diagnostic accuracy of 1.5-T breast DWI: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2014 Nov;24(11):2835-47. doi: 10.1007/s00330-014-3338-z. Epub 2014 Aug 9.

72 Tamura T, Murakami S, Naito K, Yamada T, Fujimoto T, Kikkawa T. Investigation of the optimal b-value to detect breast tumors with diffusion weighted imaging by 1.5-T MRI. Cancer Imaging. 2014;14(1):11. doi:10.1186/1470-7330-14-11.

73 Luciani A, Vignaud A, Cavet M, et al. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging--pilot study. Radiology 2008;249:891-899

74 Callot V, Bennett E, Decking UK, Balaban RS, Wen H. In vivo study of microcirculation in canine myocardium using the IVIM method. Magn Reson Med 2003;50:531-540

75 Patel J, Sigmund EE, Rusinek H, et al. Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience. J Magn Reson Imaging 2010;31:589-600

76 Wirestam R, Borg M, Brockstedt S, et al. Perfusion-related parameters in intravoxel incoherent motion MR imaging compared with CBV and CBF measured by dynamic susceptibility-contrast MR technique. Acta Radiol 2001;42:123-128

77 Yao L, Sinha U. Imaging the microcirculatory proton fraction of muscle with diffusion-weighted echo-planar imaging. Acad Radiol 2000;7:27-32

78 Chandarana H, Lee VS, Hecht E, Taouli B, Sigmund EE. Comparison of biexponential and monoexponential model of diffusion weighted imaging in evaluation of renal lesions: preliminary experience. Invest Radiol 2011;46:285-291

79 Jensen JH, Helpern JA et al. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. NMR Biomed 2010;23:698-710.

80 Jensen JH, Helpern JA,Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-Gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. Magn Reson Med 2005; 53:1432-1440.

81 Masaaki et al. Visualizing Non-Gaussian Diffusion: Clinical Application of q-Space Imaging and Diffusional Kurtosis Imaging oft he Brain and Spine. Magn Reson Med Sci 2012;Vol.11:Nr.4:221-233

82 Martirosian P, Boss A, Schraml C, et al. Magnetic resonance perfusion imaging without contrast media. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37 Suppl 1:S52-64

83 Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, et al. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 1: technique and artifacts. AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:1228-1234

84 Wolf RL, Detre JA. Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging. Neurotherapeutics 2007;4:346-359

85 Petersen ET, Zimine I, Ho YC, Golay X. Non-invasive measurement of perfusion: a critical review of arterial spin labelling techniques. Br J Radiol 2006;79:688-701

86 Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89:212-216

87 Petersen ET, Lim T, Golay X. Model-free arterial spin labeling quantification approach for perfusion MRI. Magn Reson Med 2006;55:219-232

88 Pollock JM, Tan H, Kraft RA, et al. Arterial spin-labeled MR perfusion imaging: clinical applications. Magn Reson Imaging Clin N Am 2009;17:315-338

89 Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. Magn Reson Med 1992;23:37-45

90 Wong EC, Buxton RB, Frank LR. Implementation of quantitative perfusion imaging techniques for functional brain mapping using pulsed arterial spin labeling. NMR Biomed 1997;10:237-249

91 Detre JA, Zhang W, Roberts DA, et al. Tissue specific perfusion imaging using arterial spin labeling. NMR Biomed 1994;7:75-82

92 Pollock JM, Tan H, Kraft RA, Whitlow CT, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial Spin Labeled MRI Perfusion Imaging: Clinical Applications. Magnetic resonance imaging clinics of North America. 2009;17(2):315-338. doi:10.1016/j.mric.2009.01.008.

93 Martirosian P, Klose U, Mader I, Schick F. FAIR true-FISP perfusion imaging of the kidneys. Magn Reson Med 2004;51:353-361

94 Robson PM, Madhuranthakam AJ, Dai W, et al. Strategies for reducing respiratory motion artifacts in renal perfusion imaging with arterial spin labeling. Magn Reson Med 2009;61:1374-1387

95 de Bazelaire C, Alsop DC, George D, et al. Magnetic resonance imaging-measured blood flow change after antiangiogenic therapy with PTK787/ZK 222584 correlates with clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma. Clin Cancer Res. 208;14(17):5548-5554.

96 Welch, B. L.. The generalization of "Student's" problem when several different population variances are involved. Biometrika 1947 34 (1–2): 28–35.

97 Ruxton GD. The unequal variance t-test is an underused alternative to Student's t-test and the Mann–Whitney U test. Behavioral Ecology 2006 17: 688–690.

98 Abel U. Bewertung diagnostischer Tests. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1993, 216.

99 Youden, W. Index rating for Diagnostic Test: Cancer. 3. 1950, 32–35.

100 Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology 1982, 143, 29-36.

101 Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, et al. Physiologic changes in breast magnetic resonance imaging during the menstrual cycle: perfusion imaging, signal enhancement, and influence of the T1 relaxation time of breast tissue. Breast J 2005;11:236e41.

102 Wittsack HJ, Lanzman RS, Quentin M, et al. Temporally resolved electrocardiogram-triggered diffusion-weighted imaging of the human kidney: correlation between intravoxel incoherent motion parameters and renal blood flow at different time points of the cardiac cycle. Invest Radiol. 2012 April; 47(4):226-30

103 Heusch P, Wittsack HJ, Kröpil P, et al. Impact of blood flow on diffusioncoefficients of the human kidney: a time-resolved ECG-triggered diffusion-tensor imaging (DTI) study at 3T. J Magn Reson Imaging. 2013 Jan; 37(1):233-6

104 Makkat S, Luypaert R, Sourbron S, Stadtnik T, De Mey J. Quantification of perfusion and permeability in breast tumors with a deconvolution-based analysis of second-bolus T1-DCE data. J Magn Reson Imaging. 2007;25(6):1159-1167.

105 Brix G, Kiessling F, Lucht R, et al. Microcirculation and microvasculature in breast tumors: pharmacokinetic analysis of dynamic MR image series. Magn Reson Med. 2004;52(2):420-429.

106 Vaupel P, Hockel M. Blood supply, oxygenation status and metabolic micromilieu of breast cancers: characterization and therapeutic relevance. Int J Oncol. 2000;17(5):869-879.

107 Gore JC, Manning HC, Quarles CC, Waddell KW, Yankeelov TE. Magnetic resonance in the era of molecular imaging of cancer. Magn Reson Imaging. 2011;29(5):587-600.

108 Iacconi C, Giannelli M, Marini C, et al. The role of mean diffusività (MD) as a predictive index of the response to chemotherapy in locally advanced breast cancer: a preliminary study. Eur Radiol. 2010;20(2):303-308.

109 DeMartini W, Lehman C, Partridge S. Breast MRI for cancer detection and characterization: a review of evidence-based clinical applications. Acad Radiol. 2008;15(4):408-416.

110 Sedlaczek O, Wiedemann C, et al. Alteration of MR-DWI/ADC before and 24h after induction of chemotherapy in patients with lung cancer. Cancer Imaging. 2014; 14(Suppl 1): P34

111 Demir S, Altinkaya N, et al. Variations in apparant diffusion coefficient values following chemotherapy in pediatric neuroblastoma. Diagn Interv Radiol. 2015 Mar-Apr; 21(2): 184–188.

112 Park SH, Moon WK, Cho N, et al. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and FDG PET/CT to predict pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. Eur Radiol. 2012 Jan;22(1):18-25. doi: 10.1007/s00330-011-2236-x. Epub 2011 Aug 16.

113 Li SP, Padhani AR, Makris A. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging for the assessment of changes in tumor biology with treatment. J Natl Cancer Inst Monogr. 2011;2011(43):103-107.

114 Ah-See ML, Makris A, Taylor NJ, et al. Early changes in functional dynamic magnetic resonance imaging predict for pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. Clin Cancer Res. 2008;14(20):6580-6589.

Danksagung

Ich danke meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Obenauer und meinem Betreuer Herr Prof. Dr. Lanzman für die Unterstützung bei diesem Projekt. Ich danke meiner Frau und meiner Familie für die Unterstützung in allen Lebenslagen.