

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Jonat)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**MESSUNG VON SCHALLEITGESCHWINDIGKEITEN IN
LÄSIONEN DER WEIBLICHEN BRUST UND KORRELATION MIT
DEM HISTOLOGISCHEN BEFUND**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
CONSTANZE FALK
aus Neumünster

Kiel 2010

1. Berichterstatter	Prof. Dr. Strauss, Klinik f. Gynäkologie und Geburtshilfe
2. Berichterstatter	Prof. Dr. Heller, Klinik f. Diagnostische Radiologie
Tag der mündlichen Prüfung	12. Juli 2011
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	12. Juli 2011
gez.	Prof. Dr. Arnold, Klinik f. Gynäkologie und Geburtshilfe

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1 INZIDENZ UND PRÄVALENZ.....	1
1.2 FRÜHERKENNUNG	1
1.2.1 <i>Klinische Untersuchung durch den Arzt und Selbstuntersuchung</i>	1
1.2.2 <i>Mammographie</i>	2
1.2.3 <i>Ultraschall</i>	3
1.2.4 <i>Magnetresonanztomographie</i>	3
1.2.5 <i>Zusammenfassung</i>	3
1.3 SONOGRAPHIE	3
1.3.1 <i>Qualitative Sonographie-Kriterien der Dignität von Läsionen</i>	3
1.3.2 <i>Quantitative Sonographie-Kriterien der Dignität von Läsionen</i>	4
1.3.3 <i>Bisherige Studien zu quantitativen Messverfahren</i>	4
1.4 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	5
2. Patientinnen und Methoden	6
2.1 PATIENTINNEN	6
2.2 EINSCHLUSSKRITERIEN	6
2.3 TECHNISCHE GERÄTE	6
2.3.1 <i>Ultraschallgerät</i>	6
2.3.2 <i>Mammographie-Gerät</i>	6
2.4 ULTRASCHALLMESSMETHODE.....	6
2.5 MESSUNGEN	8
2.6 WEITERE ANAMNESTISCHE UND APPARATIVE DATEN	9
2.7 AUFARBEITUNG DER PATHOLOGIE	9
2.8 STATISTIK	10
3. Ergebnisse	11
3.1 PATIENTINNEN	11
3.1.1 <i>Alter</i>	11

3.1.2 Läsionen	11
3.1.3 Verteilung der Befunde auf die Quadranten	12
3.1.4 Diagnostik der Befunde	13
3.1.5 Therapie	13
3.2 SCHALLEITGESCHWINDIGKEITEN	15
3.2.1 Gesamt.....	15
3.2.2 Varianzen der Schallleitgeschwindigkeitsmessungen.....	16
3.2.3 Mammakarzinome.....	17
3.2.4 Fibroadenome.....	17
3.2.5 Zysten	18
3.2.6 Vergleiche der Schallleitgeschwindigkeiten der verschiedenen Läsionen	19
3.2.7 Vergleiche der Differenzen der Schallleitgeschwindigkeiten (Läsion – Normalgewebe) der verschiedenen Entitäten	20
3.2.8 Vergleiche der Differenzen der Schallleitgeschwindigkeiten (Läsion – Normalgewebe) der verschiedenen Entitäten (Mammakarzinome versus Fibroadenome und Zysten): Spezifität und Sensitivität	21
3.3 DICHT-KLASSIFIKATION NACH DEM AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (ACR)	22
3.3.1 Kategorisierung	22
3.3.2 Korrelation der Schallleitgeschwindigkeiten des Normalgewebes mit der ACR-Dichte	23
3.4 GRÖÖE DER EINZELNEN LÄSIONEN	25
3.4.1 Kategorisierung	25
3.4.2 Korrelation der Schallleitgeschwindigkeiten mit der Größe: Gesamt.....	26
3.4.3 Korrelation der Schallleitgeschwindigkeit mit der Größe: Mammakarzinome.....	27
3.4.4 Korrelation der Schallleitgeschwindigkeit mit der Größe: Fibroadenome.....	28
3.4.5 Korrelation der Schallleitgeschwindigkeit mit der Größe: Zysten	28
3.4.6 Korrelation der Schallleitgeschwindigkeit mit der Größe: Vergleiche der Läsionsgrößen	30
3.5 DIFFERENZIERUNG (GRADING).....	30
3.5.1 Kategorisierung	30
3.5.2 Korrelation der Schallleitgeschwindigkeit mit der Differenzierung	31

4. Diskussion	33
4.1 PATIENTINNEN	33
4.1.1 Operative Therapie	35
4.1.2 Befundverteilung auf die Quadranten der Brust	36
4.1.3 Diagnostik der Befunde	36
4.1.4 Sonographische Eigenschaften der benignen Läsionen.....	37
4.2 SCHALLEITGESCHWINDIGKEITEN.....	38
4.2.1 Einflussfaktoren auf die Schallleitgeschwindigkeit	38
4.2.2 Histologische Merkmale der verschiedenen Läsionen.....	39
4.2.2.1 Fibroadenome	39
4.2.2.2 Zysten.....	39
4.2.2.3 Mammakarzinome	40
4.3 KORRELATION DER SCHALLEITGESCHWINDIGKEIT MIT DER LÄSION.....	41
4.3.1 Unterscheidung Läsion von Normalgewebe	41
4.3.2 Unterscheidung Läsionen untereinander.....	42
4.3.3 Unterscheidung Differenzen (Läsion – Normalgewebe) der verschiedenen Läsionen	44
4.4 KORRELATION DER SCHALLEITGESCHWINDIGKEIT MIT DER ACR-KATEGORIE	46
4.5 KORRELATION DER SCHALLEITGESCHWINDIGKEIT MIT DER GRÖÖBE DER LÄSION.....	47
4.6 KORRELATION DER SCHALLEITGESCHWINDIGKEIT MIT DER DIFFERENZIERUNG (GRADING)	48
4.7 ANDERE SCHALLEITGESCHWINDIGKEITS-MESSVERFAHREN	48
4.7.1 In-Vitro-Messverfahren	49
4.7.2 In-Vivo-Messverfahren.....	49
4.8 METHODENKRITIK.....	51
5. Zusammenfassung	52
5.1 HINTERGRUND UND ZIEL DER STUDIE	52
5.2 PATIENTINNEN UND DATEN	52
5.3 SCHALLEITGESCHWINDIGKEITEN.....	52
5.4 DICHTKATEGORIEN.....	53
5.5 DIFFERENZIERUNG	53

5.6 GRÖßE DER LÄSION	53
5.7 AUSBLICK	54
6. Tabellenverzeichnis	I
7. Abbildungsverzeichnis.....	III
8. Literaturverzeichnis	V
9. Danksagung	XII
10. Lebenslauf	XIII

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
AUC	Area under the curve
CARI	Clinical Amplitude/Velocity Reconstructive Imaging
CURE	Computed Ultrasound Risk Evaluation
m/s	Meter pro Sekunde
ROI	Region of Interest
ROC	Receiver Operating Characteristic
UTCTB	Ultrasound Transmission Computed Tomography of the Breast

1. Einleitung

1.1 Inzidenz und Prävalenz

Jährlich wird bei etwa 1 Million Frauen auf der Welt Brustkrebs diagnostiziert [1, 2], davon bei über 57.000 Frauen in Deutschland [3]. Brustkrebs ist damit die häufigste onkologische Erkrankung der Frau, mit weitem Abstand gefolgt von Darmkrebs (ca. 36.000 Frauen im Jahr in Deutschland) und Lungenkrebs (ca. 13.200 Frauen im Jahr in Deutschland) [3].

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt im Durchschnitt bei ca. 81% und ist damit wesentlich höher als die von Patientinnen mit Darmkrebs (ca. 60 %) und Patientinnen mit Lungenkrebs (ca. 18%) [3]. Die 5-Jahres-Überlebensrate hat sich vor allem in den letzten Jahren in vielen Ländern verbessert [1, 2]. Brustkrebs gilt dadurch allgemein als eine in vielen Fällen gut therapierbare Erkrankung. Neben der histologischen Subgruppe und der Klassifikationen anhand bestimmter Rezeptoren auf der Oberfläche des Tumors ist die Tumorgöße ein wesentlicher Einflussfaktor für die Prognose, da diese mit der lymphogenen und hämatogenen Metastasierungswahrscheinlichkeit korreliert [4].

1.2 Früherkennung

Da die Tumorgöße und die Prognose korrelieren, ist es von größter Bedeutung Malignome des Brustdrüsengewebes in einem möglichst frühen Stadium zu entdecken. Hierzu stehen heute folgende vier Früherkennungsuntersuchungen zur Verfügung:

- klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation durch einen Gynäkologen oder Radiologen) sowie Eigenuntersuchung durch die Patientin
- Röntgenuntersuchung der Brust (Mammographie)
- Sonographie
- Magnetresonanztomographie (MRT).

1.2.1 Klinische Untersuchung durch den Arzt und Selbstuntersuchung

Die klinische Untersuchung wird von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [5] jeder gesunden Frau spätestens ab dem 30. Lebensjahr in regelmäßigen

Abständen empfohlen. Die Sensitivität der klinischen Untersuchung wird mit durchschnittlich etwa 54% (bzw. 59% [6]), die Spezifität im Mittel mit 94% angegeben [7].

Weiterhin wird jeder Frau empfohlen, in regelmäßigen Abständen ihre Brust selbst abzutasten und zu untersuchen. Der Sinn wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. So gibt es einige Autoren, die in ihren Studien diesbezüglich keinen Überlebensvorteil fanden [8]. Andere Autoren diskutieren, ob die Selbstuntersuchung sogar Nachteile haben könnte: Zu viele Patientinnen könnten sich in der fälschlichen Annahme, einen bösartigen Tumor ertastet zu haben, unnötige Sorgen machen. Zudem könnten bei fraglich auffälligen Befunden zu viele unnötige Biopsien durchgeführt werden [9]. Andere Autoren stellten hingegen in Untersuchungen fest, dass bei Patientinnen, die ihre Brust regelmäßig selbst untersuchen, Tumore in einem früheren Stadium entdeckt werden als in einer Vergleichsgruppe oder dass ein Vorteil in der Überlebenswahrscheinlichkeit besteht [10-12].

1.2.2 Mammographie

Die Mammographie gilt als Goldstandard in der Mammadiagnostik und wird im „Mammographie Screening Programm“, das seit 2006 kontinuierlich in ganz Deutschland aufgebaut wird, allen Frauen von 50 bis 69 Jahren angeboten [5]. Die Sensitivität der Mammographie wird in der Literatur mit 62 - 87 % angegeben, die Spezifität mit 89 – 96% [13]. Die Sensitivität ist unter anderem stark von der Dichte des Brustdrüsengewebes abhängig [13, 14]. Bei jüngeren Frauen wird momentan (Stand Mai 2010) keine Mammographie zum Screening empfohlen. Ein Grund hierfür ist die niedrigere Sensitivität der Mammographie bei jüngeren Frauen, die in aller Regel eine erhöhte Dichte des Brustdrüsengewebes aufweisen. Dies führt zu einer erhöhten Rate an falsch negativen Befunden von bis zu 25% [15]. Zudem ist jede Mammographie mit einer Strahlenbelastung für die Patientin verbunden, die nur dann gerechtfertigt ist, wenn der Nutzen der Früherkennung den potentiellen Schaden durch die Strahlenbelastung überwiegt [16]. Außerdem wird die Wahrscheinlichkeit für Frauen unter 36 Jahren an Brustkrebs zu erkranken allgemein als sehr niedrig angegeben, so dass Screening-Mammographien hier keinen großen Nutzen brächten [17]. Für Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren wurde festgestellt, dass sie von einem Mammographie-Screening eher profitieren als Schaden nehmen [18]. Die *American Cancer Society* empfiehlt daher auch ein Mammographie-

Screening für Frauen ab 40 Jahren [19]. Bis heute besteht keine Einigkeit, ab welchem Alter der Nutzen einer Früherkennung den Schaden durch etwaige Strahlenbelastung und falsch positiven Befunden tatsächlich überwiegt.

1.2.3 Ultraschall

Für jüngere Frauen wird neben der klinischen Untersuchung zur Abklärung tastbarer Befunde die Mammasonographie empfohlen. Ihre Sensitivität wird in der Literatur mit etwa 98% angegeben, die Spezifität der Mammasonographie liegt bei etwa 68% [20]. Sie ergänzt auch bei älteren Frauen die Mammographie in Fällen, in denen die Brustdrüse so dicht ist, dass sie durch die Mammographie allein nicht ausreichend beurteilbar ist [5].

1.2.4 Magnetresonanztomographie

Für die Magnetresonanztomographie (MRT) der weiblichen Brust gibt es nach den S-3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [5] aktuell nur eine Screening-Indikation für Frauen, bei denen eine familiäre Brustkrebsbelastung bekannt ist. Die Sensitivität der MRT bei diesen Patientinnen wird in der Literatur mit Werten zwischen 71 und 100% angegeben [21]. Die Spezifität liegt zwischen 81 und 97% [21].

Für Frauen ohne Fälle von Brustkrebs in der Familie wird das MRT heute nicht als Screening-Methode verwendet [5]. Gründe hierfür sind die schlechte Spezifität, die hohen Kosten und die Tatsache, dass intravenöse Kontrastmittel verabreicht werden müssen [22, 23]. Zudem gibt es noch keine Vereinheitlichung der Technik und der Interpretation [22].

1.2.5 Zusammenfassung

Die Kombination dieser drei bzw. vier Methoden bietet nach heutigem Wissensstand das beste Ergebnis der Früherkennung [5].

1.3 Sonographie

1.3.1 Qualitative Sonographie-Kriterien der Dignität von Läsionen

In der Sonographie gibt es feste Kriterien, nach denen Befunde im Brustdrüsengewebe morphologisch beurteilt werden.

Tabelle 1: Benignitäts- und Malignitätskriterien in der Mammasonographie [20, 24-27]

Kriterium	Morphologie weist hin auf	
	Gutartigkeit	Bösartigkeit
Echogenität	hyperechogen	hypoechogen
Tumorachse	horizontal	vertikal
Dorsales Schallverhalten	Schallverstärkung	Schallauslöschung
Komprimierbarkeit der Läsion	gut	schlecht
Umgebungsarchitektur	erhalten	zerstört
Begrenzung	glatt	spikuliert
Binnenechos	nein	ja

1.3.2 Quantitative Sonographie-Kriterien der Dignität von Läsionen

Physikalische Eigenschaften, die in Zahlenwerten messbar sind und damit eine quantitative Beurteilung der Läsion ermöglichen würden, wie zum Beispiel Schallleitgeschwindigkeit, Beugung, Brechung, Reflexion, Absorption und Seitenkeulenverhalten, werden heute im klinischen Alltag aber noch nicht berücksichtigt.

1.3.3 Bisherige Studien zu quantitativen Messverfahren

Auch in Tumoren anderer Organe des Menschen wurden die oben genannten Eigenschaften bisher nur experimentell untersucht.

Im Jahr 1986 wurden in einer Studie Leberproben verstorbener Patienten echographisch untersucht. Hierbei wurde festgestellt, dass die Schallleitgeschwindigkeit in Lebermetastasen signifikant kleiner ist als in der normalen Leber [28]. 1987 untersuchte eine andere Forschungsgruppe die Schallleitgeschwindigkeit in vivo in Leber und Milz und fand heraus, dass die Schallgeschwindigkeit umso höher ist, je fibrotischer das Gewebe ist [29]. 1991 wurde außerdem festgestellt, dass die Schallleitgeschwindigkeit in Magenkarzinomen mit dem Grad der Differenzierung steigt [30].

Außerdem untersuchten verschiedene Forschungsgruppen Veränderungen der Schallleitgeschwindigkeiten in Läsionen der weiblichen Brust in vitro und in vivo [31-40].

Hierbei wurden zum Teil vielversprechende Ergebnisse erzielt. So fanden beispielsweise Pedersen et al. einen generellen Unterschied der Schallleitgeschwindigkeit in Läsionen und im umliegenden Normalgewebe [39] und einige Gruppen kamen zu dem Schluss, dass eine Differenzierung von malignem und benignem Gewebe möglich sei [36, 38, 40]. Glide et al. stellten zudem 2007 fest, dass die Schallleitgeschwindigkeit mit der Dichte des Brustdrüsengewebes korreliert [41].

1.4 Fragestellung der Arbeit

In dieser Studie sollte herausgefunden werden, ob die Ergebnisse der in den vergangenen 30 Jahren durchgeführten Studien, dass Veränderungen der Schallleitgeschwindigkeit mit histologischen Veränderungen korrelieren, auf Läsionen der Brust übertragbar sind und ob die Ergebnisse der neueren Studien bestätigt werden können. Ein neu am Markt befindliches Ultraschallgerät (*Z.one* der Firma ZONARE Medical Systems Inc, Mountain View, California, USA) ermöglicht eine einfache Messung der Schallleitgeschwindigkeit direkt an Patientinnen.

Diese Studie soll zeigen, ob es möglich ist, isolierte Läsionen der Brust mit verschiedener Histologie in vivo anhand ihrer Schallleitgeschwindigkeit zu unterscheiden und ob eine Korrelation zwischen der Dichte des Brustdrüsengewebes und der Schallleitgeschwindigkeit besteht.

2. Patientinnen und Methoden

2.1 Patientinnen

Im Zeitraum von Februar bis April 2008 wurden Messungen an 105 Patientinnen durchgeführt, die sich in der Kieler Universitätsfrauenklinik entweder im Mammazentrum zur Abklärung eines Befundes oder in der Onkologischen Tagesklinik zur neoadjuvanten Chemotherapie eines Mammakarzinoms bzw. zur stationären Aufnahme zwecks Therapie eines in dieser Klinik oder auswärtig diagnostizierten Befundes befanden.

2.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patientinnen, die einen oder mehrere isolierte Befunde in der Brust aufwiesen, die entweder histologisch gesichert oder klinisch und mit der Bildgebung eindeutig als benigne identifiziert werden konnten.

2.3 Technische Geräte

2.3.1 Ultraschallgerät

Zur Messung der Schalleitgeschwindigkeiten wurde das Ultraschallschallgerät *Z.one* der Firma ZONARE Medical Systems Inc (Mountain View, California, USA) mit einem 7 MHz-Linear-Schallkopf verwendet.

2.3.2 Mammographie-Gerät

Zur Erstellung von Mammographien wurde im Mammazentrum entweder das Gerät *Mammomat 3000 Nova* der Firma Siemens oder das Gerät *Selenia* der Firma Hologic verwendet. Zudem wurde auch mit Mammographien gearbeitet, die außerhalb der Klinik erstellt worden waren.

2.4 Ultraschallmessmethode

Ultraschall beruht auf dem Prinzip, dass Schallwellen von einem Schallkopf in das Gewebe abgegeben und dort reflektiert, gebeugt, gebrochen oder absorbiert werden. Die Schallwellen werden erzeugt, indem ein in einem Schallkopf befindlicher Kristall durch Anlage einer elektrischen Spannung in Schwingungen versetzt wird (piezoelektrischer Effekt). Die im

Gewebe reflektierten Schallwellen werden vom Schallkopf wieder aufgenommen und in Spannung umgewandelt.

Wird nur die Amplitude der Spannung auf einem Monitor dargestellt, wird dieses A-Mode genannt. Wird zusätzlich die Schallkopfposition und die Schallwellenrichtung im Bild berücksichtigt, entsteht das zweidimensionale sogenannte B-Bild.

Ultraschallgeräte sind so konzipiert, dass B-Bilder unter der Annahme einer überall im Gewebe identischen Schallleitgeschwindigkeit von 1540 m/s erzeugt werden. Diese Geschwindigkeit ist aber nur im Mittel richtig. Die Geschwindigkeit, mit der sich der Schall im Gewebe ausbreitet, ist in verschiedenen Geweben stark unterschiedlich. Im Knochen liegt sie beispielsweise bei ca. 2500 – 3000 m/s während sie im Fettgewebe mit etwa 1450 m/s deutlich niedriger liegt [42]. Sie ist von verschiedenen Faktoren, aber insbesondere von der Gewebedichte abhängig. B-Bilder, die von ungenauen oder falschen Schallleitgeschwindigkeiten ausgehen und nach diesen dargestellt werden, werden besonders in der Tiefe unscharf und ungenau.

Mithilfe des Zone-Gerätes, das die Bilder aus Zonen anstelle von horizontalen Linien zusammensetzt, kann in einer bestimmten Zone die jeweilige Schallleitgeschwindigkeit gemessen und das Bild dementsprechend angepasst dargestellt werden. Hieraus resultiert eine gegenüber konventionellen Geräten bessere Auflösung und ein besserer Kontrast [43]. Auf dem Monitor kann die gemessene Schallleitgeschwindigkeit für eine bestimmte *region of interest (ROI)* als positive oder negative Differenz zu 1540 m/s angezeigt werden.

Um die Schallleitgeschwindigkeit zu messen, werden die aus dem Gewebe kommenden reflektierten Schallwellen im Schallkopf aufgenommen. Diese werden im Gerät zu Daten verarbeitet. Der komplette Datensatz wird gespeichert. Das Gerät erstellt dann intern multiple B-Bilder, wobei für verschiedene mögliche Schallleitgeschwindigkeiten jeweils ein Bild aus den Rohdaten erstellt wird. Das bedeutet konkret, dass dem Gerät intern für jede Schallleitgeschwindigkeit von 1400 m/s bis 1650 m/s in Zehnerschritten (also 1400 m/s, 1410 m/s, 1420 m/s usw.) ein korrelierendes B-Bild aus den Rohdaten vorliegt.

Mit einem entsprechenden Algorithmus wird geräteintern mit Hilfe eines Fokus-Qualitätsdetektors die Fokusqualität berechnet, indem die laterale Fokusqualität in allen

Bildern analysiert wird. In dem Bild, in dem die Fokusqualität am besten ist, wird von der tatsächlichen Schallleitgeschwindigkeit ausgegangen.

Sobald sie bestimmt wurde, wird das B-Bild mit dieser errechneten Schallleitgeschwindigkeit optimiert dargestellt [43].

2.5 Messungen

Es wurden 10 Messungen in der Läsion und jeweils 10 Messungen im sonographisch normalen Brustgewebe der übrigen drei Quadranten durchgeführt, so dass für jede Läsion 40 Messdaten vorliegen. Die Messwiederholungsrate von 10 wurde gewählt, um Streuungen durch Mittelwertsbetrachtungen zu neutralisieren. Einige Patientinnen wiesen mehrere Befunde auf, die in die Studie eingeschlossen wurden. Lagen diese Befunde in einem Quadranten, wurde das Normalgewebe der übrigen drei Quadranten nur einmal gemessen. Lagen die Befunde in unterschiedlichen Quadranten oder in der anderen Brust, wurden die drei Quadranten des Normalgewebes mehrfach ausgemessen.

Um die Schallleitgeschwindigkeit in der Läsion zu messen, wurde der Befund im maximalen Durchmesser eingestellt und dann eine Region-of-interest Box, die eine Größe von 10 mm x 4 mm aufweist, so über dem Befund positioniert, dass sich so wenig umliegendes Gewebe und so viel Läsionsgewebe wie möglich in der Box befand. Der entsprechende Bereich wurde mit der Option *Zoom* vergrößert und daraufhin die Schallleitgeschwindigkeit gemessen. Anschließend wurde in den anderen drei Quadranten jeweils eine 10 mm x 10 mm große Region-of-interest Box positioniert, wobei darauf geachtet wurde, dass ein Bereich gewählt wurde, der sich oberhalb der *Mm. pectorales* und unterhalb der Hautoberfläche befand.

Auch dieser Bereich wurde dann mit der Option *Zoom* vergrößert und jeweils zehnmal die Schallleitgeschwindigkeit gemessen.

Für jede Patientin wurde dann aus jedem der drei normalen Quadranten ein Mittelwert errechnet. Aus diesen Mittelwerten wurde ein Mittelwert für das gesamte normale Brustgewebe der einzelnen Patientin berechnet. Außerdem wurde aus den zehn Messungen im Tumor ein Mittelwert errechnet.

Anschließend wurde die Differenz des Mittelwertes des normalen Gewebes und des Mittelwertes des Tumorgewebes errechnet.

2.6 Weitere anamnestische und apparative Daten

Zudem wurde erhoben, ob in den vergangenen 12 Monaten bei der Patientin von der betroffenen Brust eine Mammographie gemacht wurde und ob eine eindeutige Brustgewebsdichte-Kategorisierung nach dem American College of Radiology (ACR) [44] vorlag. Mit der ACR-Kategorisierung wird die Brust anhand der Mammographie-Aufnahme in vier Dichtegrade eingeteilt. ACR I bedeutet weniger als 25% der Brust zeigt in der Mammographie röntgendichtes Brustdrüsengewebe. Bei ACR II liegt der Anteil bei 25 - 50 %, bei ACR III bei 50 – 75% und bei ACR IV über 75%. Lag eine ACR-Kategorisierung vor, wurde die Dichte mit dem Mittelwert der 3 sonographischen Schallleitgeschwindigkeitsmessungen im gesunden Gewebe verglichen.

Als weiterer Wert wurde die Größe der Läsion erhoben, sofern diese von einem Radiologen ausgemessen worden war und der Wert auch dokumentiert worden war. Die Größen einiger Befunde waren nicht radiologisch vermessen worden. Hierzu gehörten in erster Linie Zysten, aber auch unklare aber eindeutig als benigne eingestufte Befunde und ein Fibroadenom im Falle einer Patientin mit multiplen Fibroadenomen beidseits. Bei einigen Befunden konnte die Größe nicht erhoben werden, da die Dokumentation zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht abgeschlossen war.

Die Größe der Läsion wurde mit der gemessenen Schallleitgeschwindigkeit verglichen, da ein Befund, der kleiner als die ROI-Box war, eine Verzerrung des Messwertes durch mitgemessenes normales Brustdrüsengewebes verursacht.

Außerdem wurde die weitere Diagnostik und Therapie der Mammakarzinom-Patientinnen in die Studie aufgenommen, sofern sich diese in unserer Klinik hatten weiterbehandeln lassen.

2.7 Aufarbeitung der Pathologie

War die Histologie der Läsion noch nicht bestimmt worden oder war die Läsion in der Sonographie nicht eindeutig zu klassifizieren, wurde entweder eine Stanzbiopsie oder eine Feinnadelpunktion zur histologischen Sicherung durchgeführt.

Bei der Stanzbiopsie wurden mit einer Nadel der Stärke 14 Gauge 3-5 Proben unter Ultraschallsicht aus dem Knoten entnommen. Diese wurden dann in der Pathologie aufgearbeitet und histopathologisch untersucht.

Bei der Feinnadelpunktion wurde eine Nadel der Stärke 21 oder 22 Gauge unter Ultraschallsicht zum Befund vorgeschoben und dann Zellmaterial aus der Läsion aspiriert. Dieses Material wurde dann ebenfalls in der Pathologie aufgearbeitet und zytopathologisch untersucht.

2.8 Statistik

Die Schalleitgeschwindigkeiten wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Nicht-Normalverteilung getestet. Waren die Werte normalverteilt, wurden jeweils Mittelwert, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum berechnet. Waren die Werte nicht normalverteilt, wurde der Median, Interquartilabstand sowie Minimum und Maximum ermittelt.

Der Vergleich der Gruppen (Mammakarzinome, Fibroadenome, Zysten) erfolgte bei normalverteilten Messungen mit dem t-Test bzw. mit einer Varianzanalyse (ANOVA), bei nicht normalverteilten Werten durch den Wilcoxon-Rangsummentest (U-Test).

Ein Wert $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Zur graphischen Darstellung der Sensitivität und Spezifität der Differenz der Schalleitgeschwindigkeit zwischen Läsionsgewebe und Normalgewebe im Vergleich Mammakarzinome versus benigne Läsionen (Fibroadenome und Zysten) wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve erstellt. Zur genauen Bestimmung der größten Sensitivität und Spezifität wurde der Youden-Index verwendet. Alle Berechnungen und graphischen Darstellungen wurden mit SPSS und Microsoft Excel durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientinnen

Es wurden 105 Patientinnen mit insgesamt 128 Befunden in die Studie aufgenommen.

3.1.1 Alter

Das Alter der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Messung im Bereich von 21 bis 88 Jahren, das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug 53,8 Jahre.

3.1.2 Läsionen

Von den 105 Patientinnen wiesen 50 je ein Mammakarzinom und 25 Patientinnen insgesamt 33 Fibroadenome auf. 17 Patientinnen wiesen insgesamt 25 Zysten auf. Die übrigen Patientinnen hatten andere Läsionen (Tabelle 2).

Tabelle 2: In die Studie eingeschlossene Läsionen der Brust und die entsprechenden Fallzahlen

Gutartige Läsionen (n)	Bösartige Läsionen (n)
Fibroadenom (33)	Invasiv-duktales Mammakarzinom (47)
Zyste (25)	Muzinöses Mammakarzinom (2)
unklare benigne Läsion (4)	Invasiv-lobuläres Mammakarzinom (1)
Fibroadenomatöse Hyperplasie (3)	Metastase eines Mammakarzinoms (1)
Sklerotische fibröse Läsion (3)	
Ölzyste (2)	
Serom (2)	
Mastopathie (2)	
Abszess (1)	
Myofibroblastom (1)	
tubuläre Läsion unklarer Dignität (1)	

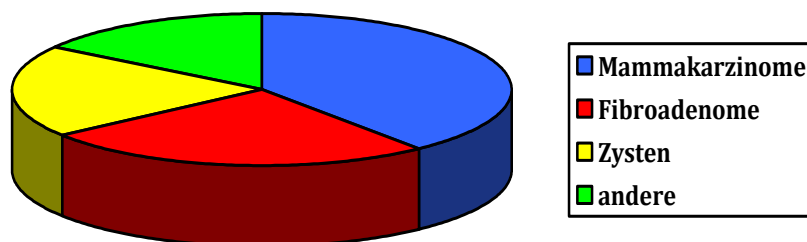


Abbildung 1: Anteile der Läsionen

3.1.3 Verteilung der Befunde auf die Quadranten

Die Verteilung aller Befunde ergab: 59 Befunde oben außen, 31 Befunde oben innen, 25 Befunde unten außen, 11 Befunde unten innen, 2 Befunde axillär. Um eine eindeutige Einordnung in Quadranten zu gewährleisten wurden Befunde, die retromammillär lagen, ausgeschlossen. •

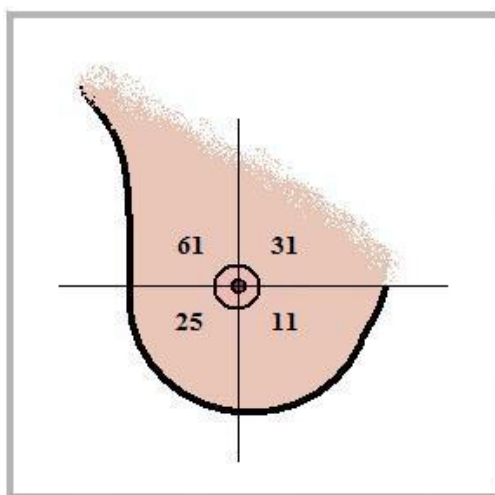


Abbildung 2: Anzahl aller Läsionen in jedem Quadranten

3.1.4 Diagnostik der Befunde

83 Läsionen wurden durch Stanzbiopsien abgeklärt. Bei einer Patientin wurde die Läsion (Fibroadenom) durch eine Feinnadelpunktion zytopathologisch identifiziert.

Bei zwei Patientinnen wurde die Läsion nach der Messung in einer OP entnommen und daraufhin histologisch untersucht.

42 gutartige Läsionen waren durch bildgebende Verfahren eindeutig als solche bestimmt worden. Hiervon waren 24 Befunde Zysten, 2 Serome, 2 Ölzysten, 12 Fibroadenome, ein Abszess und eine Mastopathie-Insel.

3.1.5 Therapie

Von 105 Frauen kamen 84 zur Abklärung eines Befundes ambulant ins Mammazentrum.

Von 50 Mammakarzinom-Patientinnen ließen sich 17 außerhalb der Universitätsfrauenklinik weiterbehandeln.

Von den 33 Patientinnen, die in der Universitätsfrauenklinik behandelt wurden, wurde bei 19 Patientinnen eine Segmentektomie und bei 12 Patientinnen eine Mastektomie vorgenommen. Zwei Patientinnen wurden bis zum Abschluss der Datenerhebung nicht operativ behandelt.

Von den 33 Patientinnen erhielten 15 in der Onkologischen Tagesklinik eine primär systemische Therapie.

Eine adjuvante Chemotherapie erhielten 17 Patientinnen. Es wurden 26 Patientinnen postoperativ bestrahlt. Dreizehn Patientinnen wurde die Einnahme eines Aromatasehemmers empfohlen. Acht Patientinnen nahmen nach der operativen Therapie Tamoxifen ein. Zwei Patientinnen wurden mit einem GnRH-Analogen behandelt. Zudem erhielten drei Patientinnen eine nicht näher spezifizierte Hormontherapie. Eine Patientin mit einem Her2+++-exprimierenden Tumor wurde mit einer Immuntherapie behandelt.

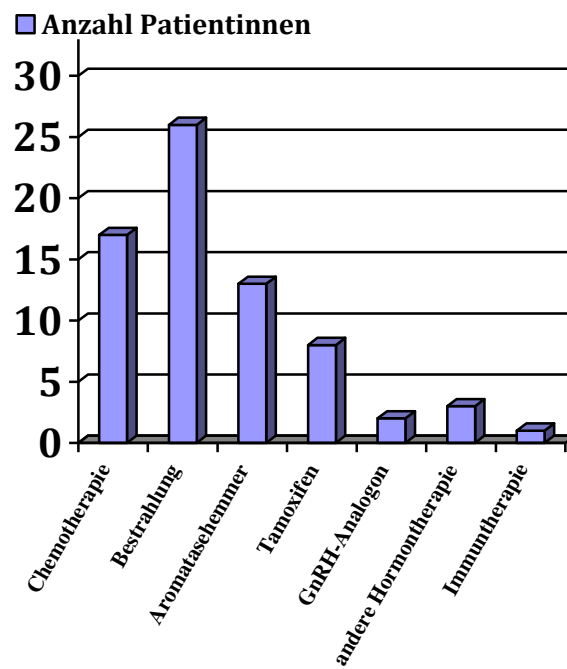


Abbildung 3: Adjuvante Therapien der Mammakarzinom-Patientinnen

Von den 31 Karzinom-Patientinnen, die in der Universitätsfrauenklinik Kiel operiert wurden, lag jeweils die TNM-Klassifikation vor (Tabelle 3).

Tabelle 3: Elemente der TNM-Klassifikation und die Anzahl der Patientinnen, die das jeweilige Stadium aufwiesen

	x	0	1	2	3	-	+	++	+++
T	-	1	16	14	-				
N	1	20	6	2	2				
M	1	30	-						
L	-	26	5						
V	-	31	-						
R	1	30	-	-					
ER						7	24		
PR						13	18		
Her2						8	1	11	11

3.2 Schalleitgeschwindigkeiten

3.2.1 Gesamt

Der Mittelwert der mittleren Schalleitgeschwindigkeit in allen normalen 3 Quadranten betrug 1493 m/s. Der Mittelwert der Schalleitgeschwindigkeiten aller Läsionen betrug 1570 m/s. Der kleinste Mittelwert betrug 1444 m/s, der größte 1650 m/s.

Die Differenz der Schalleitgeschwindigkeit des Läsionsgewebes zur Schalleitgeschwindigkeit des Normalgewebes jeder Patientin lag im Mittel bei 77 m/s und reichte von -70 m/s bis 164 m/s.

Tabelle 4: Schalleitgeschwindigkeiten aller Läsionen, aller gesunden Quadranten und die Differenz zwischen Tumor und Normalgewebe in m/s

Alle Läsionen	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Interquartilabstand
Schalleitgeschwindigkeit gesund (m/s)	128	1444	1562	1493	22,9	1488	26
Schalleitgeschwindigkeit Läsion (m/s)	128	1444	1650	1570	50,7	1576	79
Differenz (Läsion - gesund) (m/s)	128	-70	164	77	51,3	83	82

3.2.2 Varianzen der Schalleitgeschwindigkeitsmessungen

Um zu beurteilen, wie genau das Gerät maß und wie stark die einzelnen Werte schwankten, wurde von jeder 10er-Messreihe der Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt. Hieraus wurde der Variationskoeffizient (Standardabweichung/Mittelwert) berechnet.

Die Mittelwerte der einzelnen drei Quadranten des Normalgewebes hatten Variationskoeffizienten von 1,63 bis 1,66 %.

Tabelle 5: Analyse der Schwankungsbreite der Werte in den einzelnen Quadranten des Normalgewebes

	n	Mittelwert der 10 gemessenen Werte (m/s)	Standardabweichung vom Mittelwert der 10 gemessenen Werte (m/s)	Variationskoeffizient %
Quadrant 1	128	1492	27,9	1,66
Quadrant 2	128	1493	30,2	1,64
Quadrant 3	128	1494	30,7	1,63

Auch die Werte in Mammakarzinomen und Fibroadenomen wiesen einen Variationskoeffizienten von unter 2% auf. In Zysten variierten die Werte stärker mit einem Variationskoeffizienten von 2,02%.

Tabelle 6: Analyse der Schwankungsbreite der Werte in den Läsionen

	n	Mittelwert (m/s)	Standardabweichung (m/s)	Variationskoeffizient %
Mammakarzinome	50	1587	25,6	1,61
Fibroadenome	33	1562	30,5	1,95
Zysten	25	1546	31,2	2,02

3.2.3 Mammakarzinome

Die Schallleitgeschwindigkeiten der Mammakarzinome lagen im Mittelwert bei 1587 m/s. Der Mittelwert des Karzinoms mit der langsamsten Schallleitgeschwindigkeit betrug 1455 m/s, der des schnellsten 1650 m/s. Das normale Brustdrüsengewebe der Tumorpatientinnen wies eine durchschnittliche Schallleitgeschwindigkeit von 1488 m/s auf. Es gab eine signifikante ($p < 0,01$) intraindividuelle Differenz zwischen Tumor und Normalgewebe mit einem Mittelwert von 98 m/s.

Tabelle 7: Schallleitgeschwindigkeiten der Mammakarzinome, der dazugehörigen gesunden Quadranten und die Differenz zwischen Karzinom und Normalgewebe in m/s

Mammakarzinome	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Interquartilabstand	Test
Schallleitgeschwindigkeit Tumor	50	1455	1650	1587	50,4	1602	63	t-Test bei gepaarten Stichproben, $p < 0,01$
Schallleitgeschwindigkeit gesund	50	1444	1543	1488	20,6	1487	30	
Differenz (Tumor - gesund)	50	-70	164	98	49,7	115	53	t-Test bei einer Stichprobe, $p < 0,01$

3.2.4 Fibroadenome

Fibroadenome hatten im Durchschnitt eine Schallleitgeschwindigkeit von 1562 m/s. Die Schallleitgeschwindigkeiten aller Fibroadenome lagen zwischen 1467 m/s und 1641 m/s. Die Schallleitgeschwindigkeiten des Normalgewebes aller Patientinnen mit Fibroadenom waren im Mittel 1495 m/s. Fibroadenom und normales Brustdrüsengewebe waren intraindividuell signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$). Die durchschnittliche Differenz betrug 67 m/s.

Tabelle 8: Schallleitgeschwindigkeiten der Fibroadenome, der dazugehörigen gesunden Quadranten und die Differenz zwischen Fibroadenom und Normalgewebe in m/s

Fibroadenome	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Interquartilabstand	Test
Schallleitgeschwindigkeit Fibroadenom	33	1467	1641	1562	51,8	1573	99	t-Test bei gepaarten Stichproben, $p < 0,01$
Schallleitgeschwindigkeit gesund	33	1462	1540	1495	21,0	1488	23	
Differenz (Fibroadenom - gesund)	33	-30	144	67	49,1	63	84	t-Test bei einer Stichprobe, $p < 0,01$

3.2.5 Zysten

Zysten wiesen eine durchschnittliche Schallleitgeschwindigkeit von 1546 m/s auf. Die kleinste durchschnittliche Schallleitgeschwindigkeit in einer Zyste betrug 1444 m/s, die größte 1629 m/s.

Patientinnen mit Zysten hatten im Normalgewebe eine durchschnittliche Schallleitgeschwindigkeit von 1489 m/s. Die intraindividuelle Differenz zwischen Zyste und Normalgewebe betrug im Durchschnitt 57 m/s und war ebenfalls signifikant ($p < 0,01$).

Tabelle 9: Schallleitgeschwindigkeiten der Zysten, der dazugehörigen gesunden Quadranten und die Differenz zwischen Zyste und Normalgewebe in m/s

Zysten	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Interquartilabstand	Test
Schallleitgeschwindigkeit Zyste	25	1444	1629	1546	45,9	1554	64	t-Test bei gepaarten Stichproben, $p < 0,01$
Schallleitgeschwindigkeit gesund	25	1455	1539	1489	18,7	1486	23	
Differenz (Zyste - gesund)	25	-31	151	57	46,8	72	67	t-Test bei einer Stichprobe, $p < 0,01$

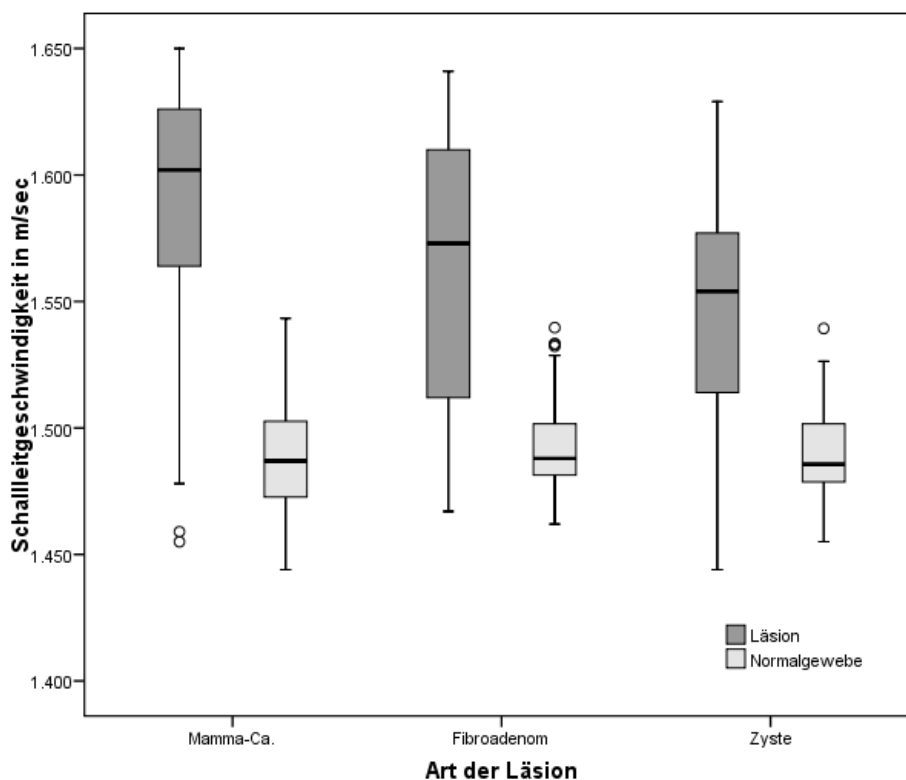


Abbildung 4: Schalleitgeschwindigkeiten der Läsionen im Vergleich zu den jeweiligen gesunden Quadranten

3.2.6 Vergleiche der Schalleitgeschwindigkeiten der verschiedenen Läsionen

Die Mittelwerte der Schalleitgeschwindigkeiten von Mammakarzinomen und Fibroadenomen unterschieden sich im Mittel um 24 m/s, was nicht signifikant war ($p = 0,099$).

Die Mittelwerte von Mammakarzinomen und Zysten hingegen unterschieden sich signifikant um im Mittel 41 m/s ($p = 0,005$).

Fibroadenome und Zysten unterschieden sich wiederum ebenfalls nicht signifikant in ihren Mittelwerten der Schalleitgeschwindigkeiten. Hier lag die durchschnittliche Differenz bei 17 m/s ($p=0,459$).

Tabelle 10: Vergleiche der Schallleitgeschwindigkeiten der Läsionen untereinander in m/s

Art der Läsion (A)	Art der Läsion (B)	Differenz der Mittelwerte (A-B)	Standardfehler	Signifikanz (Varianzanalyse)	95% Konfidenzintervall Untergrenze	95% Konfidenzintervall Obergrenze
Mammakarzinom	Fibroadenom	24	11,2	0,099	-3	52
	Zyste	41	12,2	0,005	11	71
Fibroadenom	Mammakarzinom	-24	11,2	0,099	-52	3
	Zyste	17	13,2	0,459	-16	49
Zyste	Mammakarzinom	-41	12,2	0,005	-71	-11
	Fibroadenom	-17	13,2	0,459	-49	16

3.2.7 Vergleiche der Differenzen der Schallleitgeschwindigkeiten (Läsion – Normalgewebe) der verschiedenen Entitäten

Die Differenz (Läsion – Normalgewebe) unterschied sich signifikant ($p = 0,02$) zwischen Mammakarzinomen und Fibroadenomen um im Mittel 31 m/s. Auch von Zysten unterschieden sich die Differenzen zwischen Läsion und Normalgewebe signifikant von Mammakarzinomen ($p = 0,003$) um im Durchschnitt 42 m/s. Die Differenzen von Fibroadenomen und Normalgewebe sowie Zysten und Normalgewebe unterschieden sich nicht signifikant um im Mittel 10 m/s ($p = 0,722$).

Tabelle 11: Vergleiche der Differenzen (Läsion - Normalgewebe) der verschiedenen Läsionen untereinander in m/s

Art der Läsion (A)	Art der Läsion (B)	Differenz der Mittelwerte der Differenzen (A-B)	Standardfehler	Signifikanz (Varianzanalyse)	95% Konfidenzintervall Untergrenze	95% Konfidenzintervall Obergrenze
Mammakarzinom	Fibroadenom	31	11,0	0,02	4	58
	Zyste	42	12,0	0,003	12	71
Fibroadenom	Mammakarzinom	-31	11,0	0,02	-58	-4
	Zyste	10	13,0	0,722	-22	43
Zyste	Mammakarzinom	-42	12,0	0,003	-71	-12
	Fibroadenom	-10	13,0	0,722	-43	22

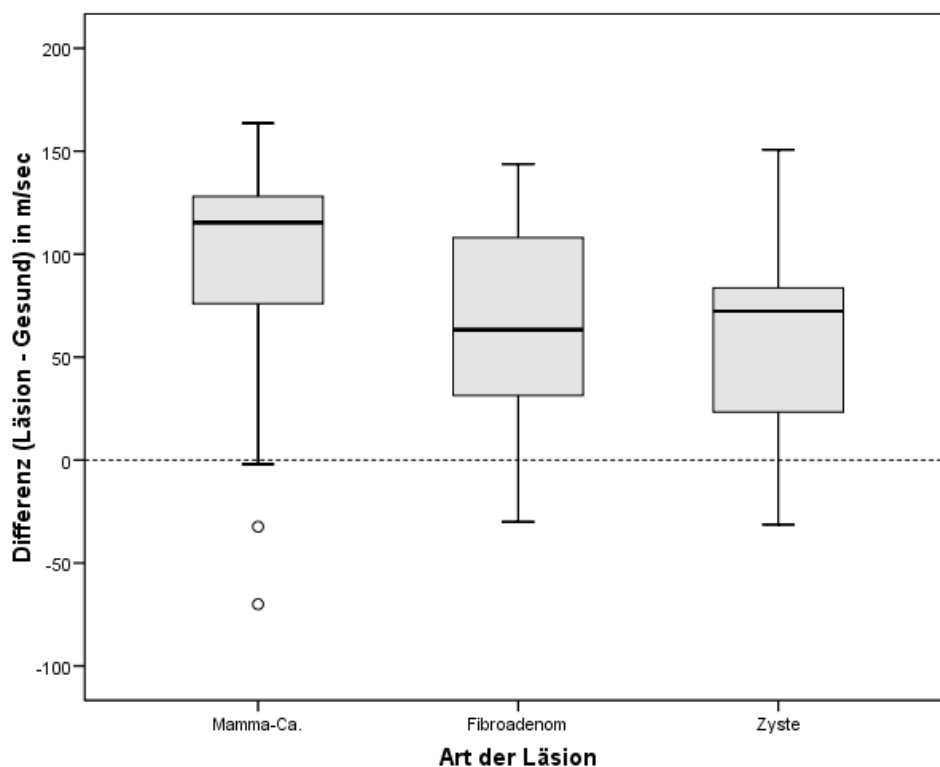


Abbildung 5: Vergleiche der Differenzen (Läsion – Normalgewebe) der verschiedenen Läsionen untereinander

3.2.8 Vergleiche der Differenzen der Schallleitgeschwindigkeiten (Läsion – Normalgewebe) der verschiedenen Entitäten (Mammakarzinome versus Fibroadenome und Zysten): Spezifität und Sensitivität

Bei der Erstellung einer ROC-Kurve (Abbildung 6) ergab sich ein signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied zwischen den Differenzen der Schallleitgeschwindigkeit (Läsion – Normalgewebe) von Mammakarzinomen versus Fibroadenomen und Zysten. Die *Area under the curve* (AUC) betrug 0,72. Die höchste Sensitivität ($0,70 = \sim 70,0\%$) und Spezifität ($0,724 = \sim 72,5\%$) ergab sich bei einem Youden-Index von 0,42. Der korrelierende Cut-off-Wert zwischen benignen und malignen Läsionen lag bei einer Differenz von 93 m/s.

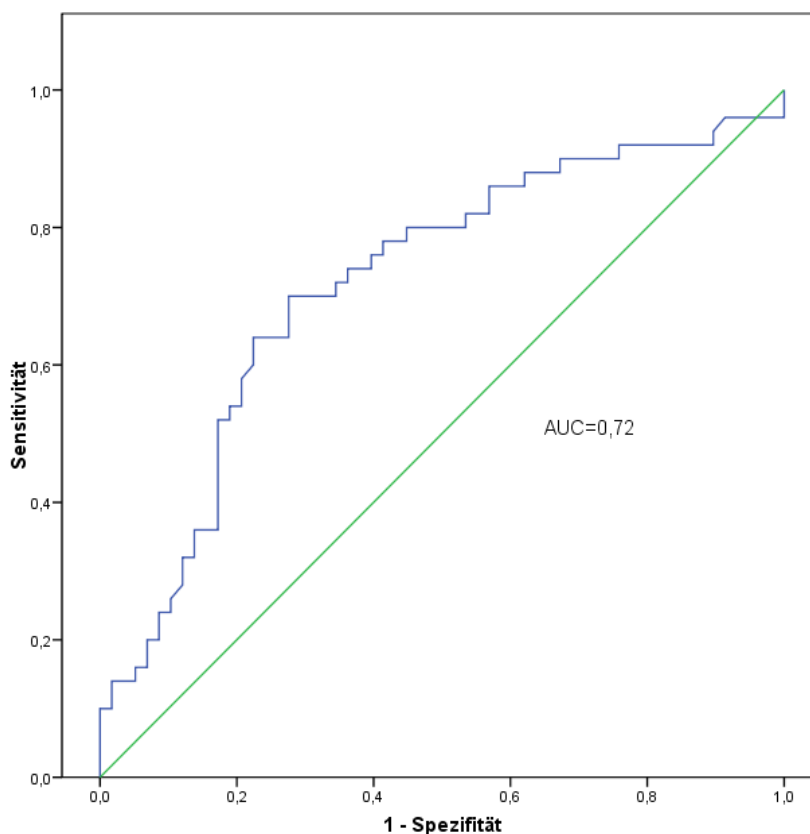


Abbildung 6: Darstellung der ROC-Kurve zur Spezifität und Sensitivität der Differenzen Läsion – Normalgewebe bei Mammakarzinomen versus Fibroadenomen und Zysten

3.3 Dichte-Klassifikation nach dem American College of Radiology (ACR)

3.3.1 Kategorisierung

Von 82 der 105 Patientinnen (78,1%) wurde die in der Mammographie gesehene Dichte des Brustdrüsengewebes nach dem *American College of Radiology* kategorisiert. Bei 23 Patientinnen lag keine Kategorisierung vor.

Von den 82 Patientinnen lag bei 4 die Kategorie ACR I vor. 17 Patientinnen wurden der Kategorie ACR II zugeordnet, 55 Patientinnen der Kategorie ACR III und 6 Patientinnen der Kategorie ACR IV.

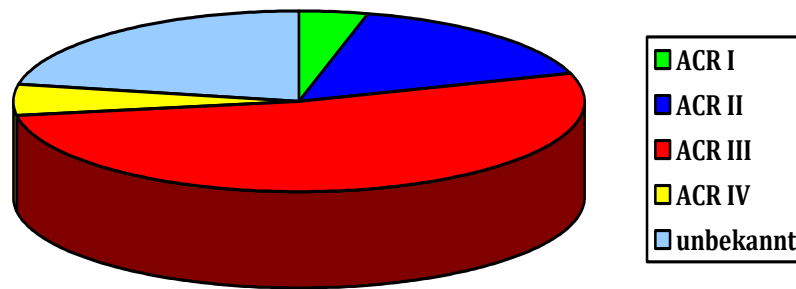


Abbildung 7: ACR-Kategorie-Verteilung aller Patientinnen

3.3.2 Korrelation der Schallleitgeschwindigkeiten des Normalgewebes mit der ACR-Dichte

Bei den Patientinnen der ACR I-Gruppe lag die durchschnittliche Schallleitgeschwindigkeit des Normalgewebes bei 1483 m/s. Der kleinste Wert lag bei 1470 m/s, der schnellste bei 1497 m/s.

Patientinnen der ACR-Kategorie II wiesen als durchschnittliche Schallleitgeschwindigkeit des Normalgewebes 1478 m/s auf. Die Standardabweichung betrug 18 m/s.

Die größte Gruppe der Patientinnen mit der Einordnung ACR III hatte im normalen Brustdrüsengewebe eine durchschnittliche Schallleitgeschwindigkeit von 1495 m/s und ein Minimum von 1446 m/s sowie ein Maximum von 1545 m/s.

Die zweitkleinste Gruppe der Kategorie ACR-IV-Patientinnen hatte im Normalgewebe eine Schallleitgeschwindigkeit von 1510 m/s mit einer Standardabweichung von 32,9 m/s.

Tabelle 12: Korrelation ACR-Kategorien mit Schallleitgeschwindigkeit in m/s

ACR-Kategorie	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Interquartilabstand
I	4	1470	1497	1483	11,4	1482	20
II	17	1449	1505	1478	18,0	1480	35
III	55	1446	1545	1495	19,9	1491	25
IV	6	1472	1550	1510	32,9	1511	49

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen insbesondere in Kategorie I und IV wurden Kategorie I und II sowie III und IV jeweils gemeinsam betrachtet. Hierbei ergab sich bei den Patientinnen mit einer kleineren Dichte des Brustdrüsengewebes (ACR I und II) eine durchschnittliche Schallleitgeschwindigkeit von 1479 m/s und für die Patientinnen mit dichtem Brustdrüsengewebe (ACR III und IV) ein Mittelwert der Schallleitgeschwindigkeit von 1497 m/s. Die Standardabweichungen betragen 16,8 m/s bzw. 22,4 m/s. Der Unterschied war signifikant mit $p = 0,003$.

Tabelle 13: ACR-Kategorien I + II sowie III + IV zusammengefasst in m/s

ACR-Kategorie	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Interquartil-abstand	Test
I + II	21	1449	1505	1479	16,8	1480	24	Mann-Whitney-U-Test $p = 0,003$
III + IV	61	1446	1550	1497	22,4	1493	30	

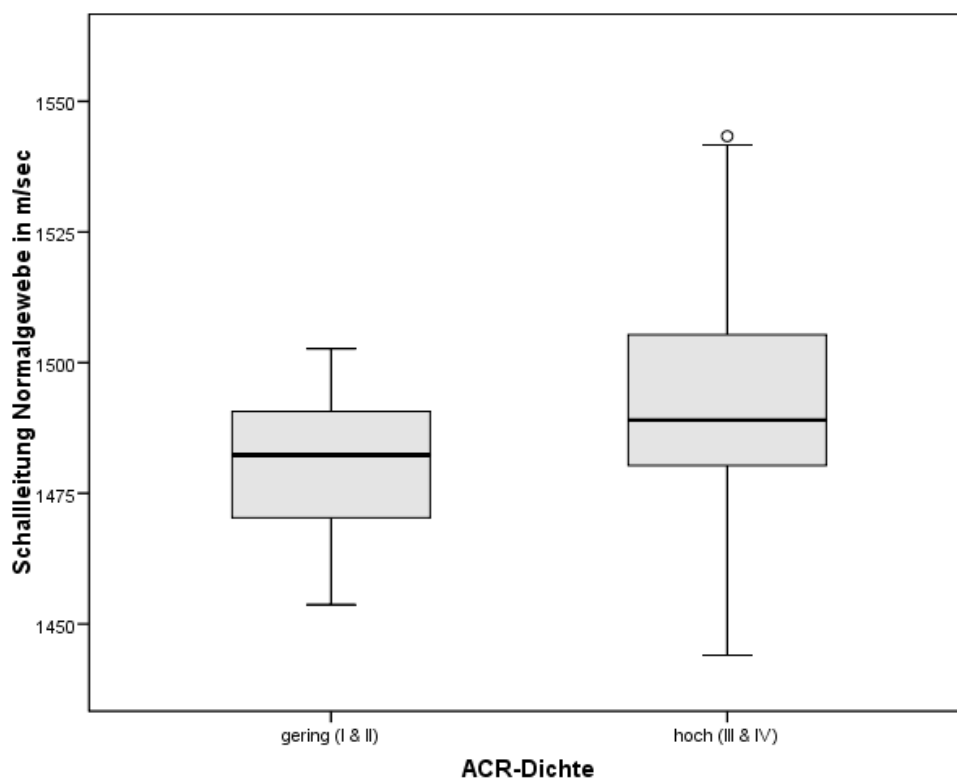


Abbildung 8: ACR-Kategorien zusammengefasst in m/s

3.4 Größe der einzelnen Läsionen

3.4.1 Kategorisierung

Die größte Läsion war zum Zeitpunkt der Messung 47 x 46 x 20 mm groß, die kleinste maß 5 x 5 x 5 mm.

Als Einteilung in *groß*, *mittel* und *klein* wurden alle Läsionen mit einer Achse über 19 mm als *groß* bezeichnet. Alle Läsionen deren größte Achse 10 bis einschließlich 19 mm groß war wurden als *mittelgroß* bezeichnet und alle, deren größte Achse kleiner als 10 mm war wurden als *klein* bezeichnet.

In die Kategorie *groß* fielen 42 Läsionen. 52 Läsionen wurden der Kategorie *mittelgroß*, 19 Läsionen der Kategorie *klein* zugeordnet. 15 Läsionen waren nicht vermessen worden oder die Maße waren nicht eruierbar.

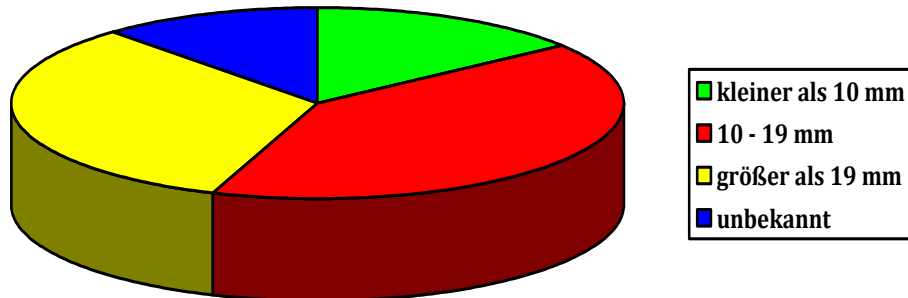


Abbildung 9: Größenverteilungen aller Läsionen

3.4.2 Korrelation der Schallleitgeschwindigkeiten mit der Größe: Gesamt

Die Schallleitgeschwindigkeit der *kleinen* Läsionen betrug im Mittel 1536 m/s mit einer Standardabweichung von 50,3 m/s und die der *mittleren* Läsionen 1571 m/s mit einer Standardabweichung von 47,8 m/s. Die *großen* Läsionen wiesen im Durchschnitt eine Schallleitgeschwindigkeit von 1586 m/s auf, die Standardabweichung betrug hier 46,0 m/s.

Tabelle 14: Korrelation Größenverteilung aller Läsionen mit der Schallleitgeschwindigkeit in m/s

Größe	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Interquartilabstand
< 10 mm	19	1444	1623	1536	50,3	1534	80
10 – 19 mm	52	1459	1641	1571	47,8	1576	84
> 19 mm	42	1455	1650	1586	46,0	1589	67

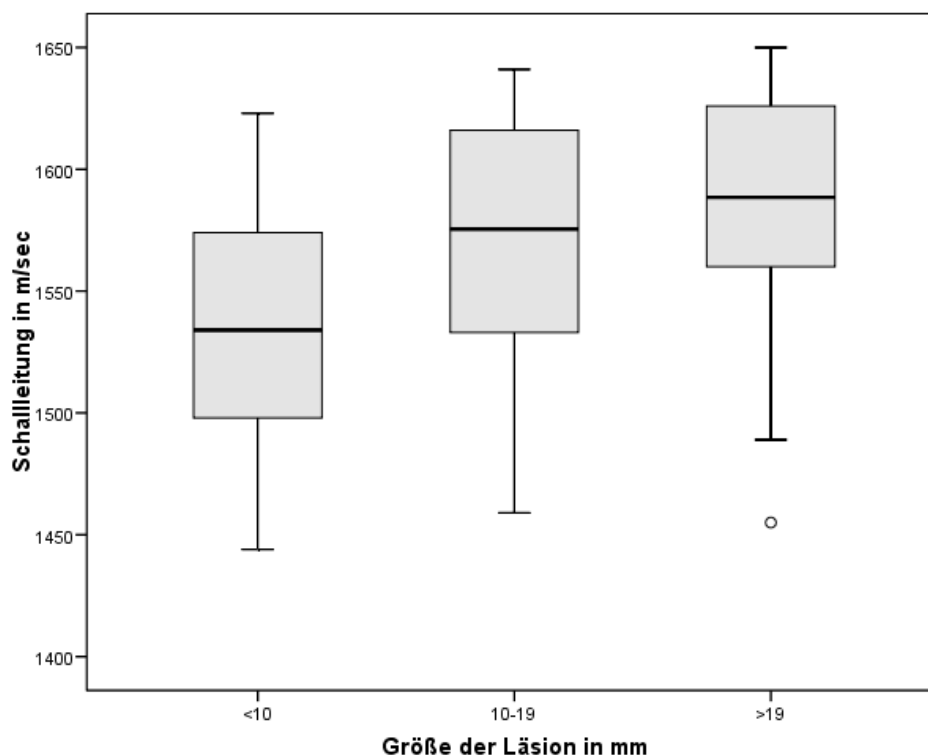


Abbildung 10: Korrelation Schallleitgeschwindigkeit mit Größe der Läsion

3.4.3 Korrelation der Schallleitgeschwindigkeit mit der Größe: Mammakarzinome

Von den Mammakarzinomen waren 19 der Gruppe *mittelgroß* und 30 der Gruppe *groß* zuzuordnen. In einem Fall war die Größe zum Zeitpunkt der Messung nicht bekannt. Die Schallleitgeschwindigkeit der *mittelgroßen* Mammakarzinome lag im Mittel bei 1571 m/s mit einer Standardabweichung von 57,7 m/s. Die Schallleitgeschwindigkeit der *großen* Mammakarzinome lag im Mittel bei 1596 m/s, die Standardabweichung betrug 44,5 m/s. Es bestand ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen ($p = 0,1$).

Tabelle 15: Korrelation Mammakarzinome (eingeteilt in zwei Größenkategorien) mit der Schallleitgeschwindigkeit in m/s

Größe Mammakarzinom	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Interquartil-abstand	Test
< 10 mm	0							ANOVA, p = 0,1
10 – 19 mm	19	1459	1640	1571	57,7	1592	105	
> 19 mm	30	1455	1650	1596	44,5	1608	59	

3.4.4 Korrelation der Schallleitgeschwindigkeit mit der Größe: Fibroadenome

6 Fibroadenome wurden zu den *kleinen* Läsionen gerechnet, der Mittelwert ihrer Schallleitgeschwindigkeit betrug 1519 m/s, die zugehörige Standardabweichung war 59,8 m/s groß.

19 Fibroadenome fielen in die Kategorie der *mittelgroßen* Läsionen, ihr Mittelwert betrug 1571 m/s mit einer Standardabweichung von 47,0 m/s.

Von den *großen* Läsionen waren 5 Fibroadenome mit Mittelwerten der Schallleitgeschwindigkeit von 1508 m/s bis 1613 m/s und einem Mittelwert bei 1566 m/s. Auch hier war der Unterschied zwischen den drei Läsionen nicht signifikant ($p = 0,094$).

Tabelle 16: Korrelation Fibroadenome (eingeteilt in drei Größenkategorien) mit der Schallleitgeschwindigkeit in m/s

Größe Fibroadenom	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Interquartil-abstand	Test
< 10 mm	6	1467	1610	1519	59,8	1492	112	ANOVA, p = 0,094
10 – 19 mm	19	1493	1641	1571	47,0	1574	101	
> 19 mm	5	1508	1613	1566	46,4	1567	91	

3.4.5 Korrelation der Schallleitgeschwindigkeit mit der Größe: Zysten

Von den Zysten waren 9 den *kleinen* Läsionen zuzuordnen, hier betrug die durchschnittliche Schallleitgeschwindigkeit 1535 m/s. 7 Zysten wurden zu der Kategorie *mittelgroß* gezählt. Die durchschnittliche Schallleitgeschwindigkeit lag hier bei 1562 m/s. Zur Gruppe der *großen*

Läsionen gehörten 3 Zysten mit einem Mittelwert der Schallleitgeschwindigkeit von 1545 m/s. Die Unterschiede in der Schallleitgeschwindigkeit waren nicht signifikant ($p = 0,5$).

Tabelle 17: Korrelation Zysten (eingeteilt in drei Größenkategorien) mit der Schallleitgeschwindigkeit in m/s

Größe Zyste	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Interquartilabstand	Test
< 10 mm	9	1444	1577	1535	46,0	1560	70	ANOVA, p = 0,521
10 – 19 mm	7	1513	1629	1562	41,4	1565	66	
> 19 mm	3	1489	1593	1545	52,5	1553	-	

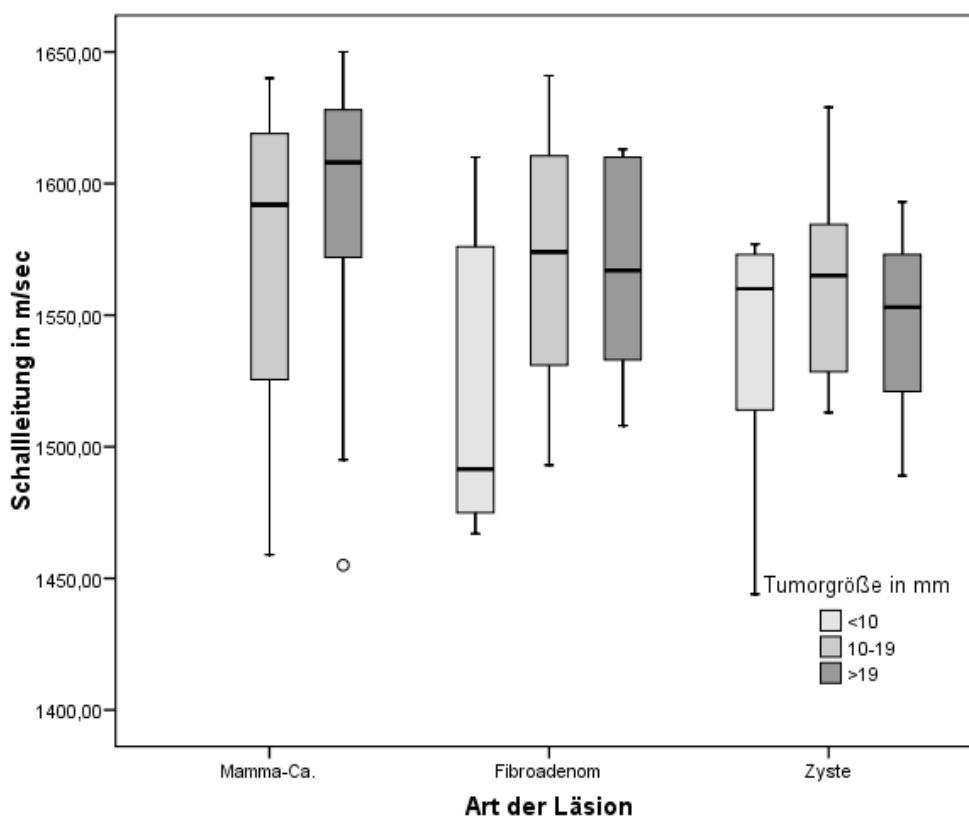


Abbildung 11: Schallleitgeschwindigkeiten der jeweiligen Läsionen aufgeteilt nach Größen

3.4.6 Korrelation der Schalleitgeschwindigkeit mit der Größe: Vergleiche der Läsionsgrößen

Kleine Läsionen unterschieden sich von *mittelgroßen* Läsionen signifikant in ihrer Schalleitgeschwindigkeit ($p = 0,029$) mit durchschnittlich 34 m/s. Von *großen* Läsionen unterschieden sich *kleine* Läsionen mit im Mittel 49 m/s ebenfalls signifikant ($p = 0,001$). *Mittelgroße* Läsionen unterschieden sich von *großen* Läsionen nicht signifikant um durchschnittlich 15 m/s.

Tabelle 18: Differenzen der Schalleitgeschwindigkeiten der einzelnen Läsionsgrößenkategorien untereinander in m/s

Läsionsgröße (A)	Läsionsgröße (B)	Differenz der Mittelwerte der Absolutwerte (A-B)	Standardfehler	Signifikanz (Varianzanalyse)	95% Konfidenzintervall Untergrenze	95% Konfidenzintervall Obergrenze
< 10 mm	10 – 19 mm	-34	12,7	0,029	-66	-3
	> 19 mm	-49	13,1	0,001	-82	-17
10 – 19 mm	< 10 mm	34	12,7	0,029	3	66
	> 19 mm	-15	9,9	0,322	-39	10
> 19 mm	< 10 mm	49	13,1	0,001	17	82
	10 – 19 mm	15	9,9	0,322	-10	39

3.5 Differenzierung (Grading)

3.5.1 Kategorisierung

Von den 50 Mammakarzinomen waren 11 als wenig differenziert invasiv-dukta und 28 als mäßig differenziert invasiv-dukta bewertet worden. 3 waren als gut differenziert invasiv-dukta eingeschätzt worden. Bei den übrigen war die Differenzierung nicht eindeutig eruierbar oder es handelte sich nicht um invasiv-dukta Mammakarzinome.

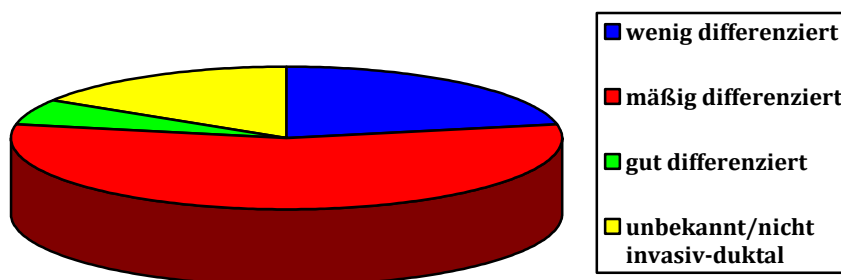


Abbildung 12: Differenzierungsgrade der Mammakarzinome

3.5.2 Korrelation der Schallleitgeschwindigkeit mit der Differenzierung

Die 3 gut differenzierten invasiv-duktaalen Mammakarzinome wiesen Werte der Schallleitgeschwindigkeit von 1612 m/s, 1615 m/s und 1621 m/s auf, der Mittelwert betrug 1616 m/s.

Die durchschnittliche Schallleitgeschwindigkeit der mäßig differenzierten invasiv-duktaalen Mammakarzinome betrug 1574 m/s mit einer Standardabweichung von 59,9 m/s.

Die wenig differenzierten invasiv-duktaalen Mammakarzinome wiesen als Mittelwert eine Schallleitgeschwindigkeit von 1605 m/s auf mit einem kleinsten Wert von 1558 m/s und einem maximalen Wert von 1650 m/s. Aufgrund der kleinen Fallzahl der gut differenzierten invasiv-duktaalen Karzinome wurden nur die wenig und mäßig differenzierten Karzinome verglichen. Ihre Schallleitgeschwindigkeiten unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,175$) um im Mittel 31 m/s.

Tabelle 19: Differenzierungen der Mammakarzinome korreliert mit der Schallleitgeschwindigkeit in m/s

Differenzierung	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Interquartilabstand	Test
gut (G1)	3	1612	1621	1616	4,6	1615	-	U-Test, $p = 0,175$
mäßig (G2)	28	1455	1649	1574	59,9	1596	101	
wenig (G3)	11	1558	1650	1605	33,4	1592	58	

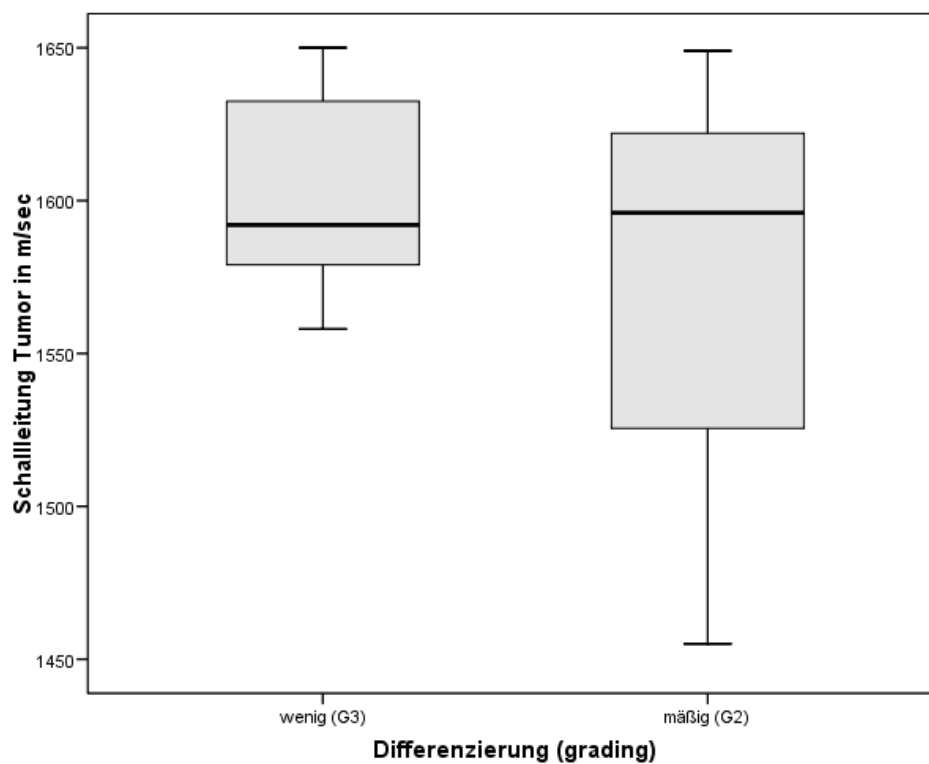


Abbildung 13: Wenig und mäßig differenzierte invasiv-duktales Mammakarzinome und die jeweiligen Schalleitgeschwindigkeiten

4. Diskussion

4.1 Patientinnen

In diese Studie wurden 50 Mammakarzinom-Patientinnen eingeschlossen. Diese waren im Schnitt 57,7 Jahre alt. In Malaysia sind 64,1% der Brustkrebspatientinnen zwischen 40 und 59 Jahre alt [45]. Skaane et al. beschreiben in einer Studie von 1989 – 1992 mit 194 Patientinnen mit invasiv-duktalem Karzinom einen Altersschnitt von 64 Jahren [27]. Veronesi et al. untersuchten in einer Studie 701 Brustkrebs-Patientinnen, die im Durchschnitt 50,5 Jahre alt waren [46]. Montazeri et al. führten eine 18-monatige Follow-Up-Untersuchung zur Lebensqualität von 167 Brustkrebspatientinnen durch. Diese Patientinnen waren im Durchschnitt 47,2 Jahre alt [47]. In einer Studie von Pedersen et al. zur Schalleitgeschwindigkeitsmessung in Läsionen der weiblichen Brust lag das Durchschnittsalter der Mammakarzinompatientinnen bei 62 Jahren [39].

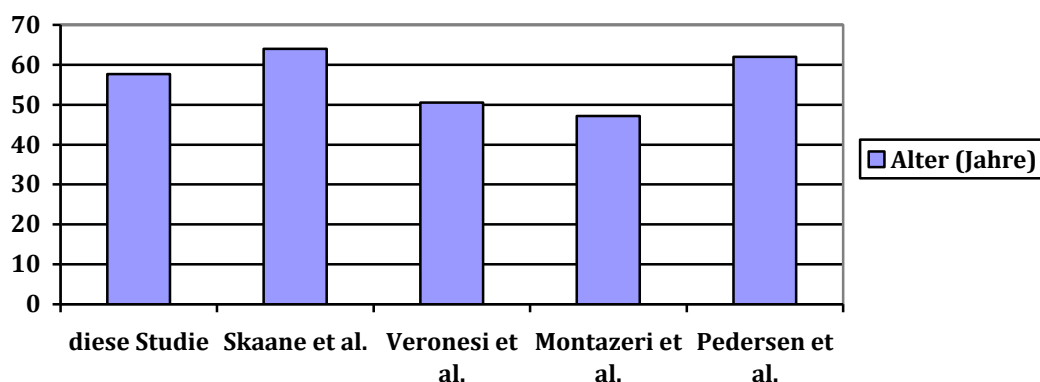


Abbildung 14: Altersdurchschnitt Mammakarzinom-Patientinnen diese und andere Studien [27, 39, 46, 47]

Der Altersschnitt in unserer Studie wurde dadurch gesenkt, dass viele Patientinnen in der Onkologischen Tagesklinik rekrutiert wurden, wo sie eine ambulante Chemotherapie erhielten. Diese Patientinnen sind im Altersdurchschnitt jünger. Unter diesen Patientinnen waren 5 Patientinnen unter 45 Jahre alt.

Der Altersschnitt der 25 Patientinnen in unserer Studie, die insgesamt 33 Fibroadenome aufwiesen, war 44,9 Jahre.

Fornage et al. untersuchten die sonographischen Eigenschaften von Fibroadenomen an 92 Patientinnen, die insgesamt 101 Fibroadenome aufwiesen. Hier lag der Altersschnitt bei 39 Jahren [48]. In einer ähnlichen Studie von Jackson et al. wurden 79 Patientinnen mit 85 Fibroadenomen untersucht. Die Patientinnen waren im Durchschnitt 31 Jahre alt [49]. Skaane et al. untersuchten 142 Fibroadenom-Patientinnen, die ein durchschnittliches Alter von 39 Jahren [27] aufwiesen. Kuijper et al. fanden in einer Studie mit 358 Patientinnen und insgesamt 396 Fibroadenomen einen Altersdurchschnitt von 33,4 Jahren [50]. Eine andere Studie mit 122 Patientinnen, die insgesamt 140 Fibroadenome der Brust hatten, fand einen Altersschnitt von 32 Jahren [51]. Laut Pruthi et al. treten Fibroadenome in einem medianen Alter von 30 auf [15].

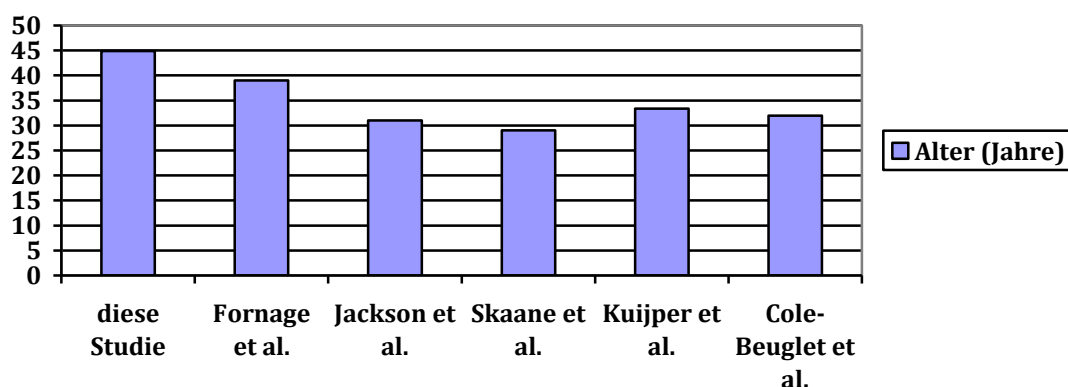


Abbildung 15: Altersdurchschnitt Fibroadenom-Patientinnen diese und andere Studien [27, 48-51]

Außerdem untersuchten wir 17 Patientinnen, die insgesamt 25 Zysten aufwiesen. Der Altersschnitt lag bei 56,9 Jahren.

In einer Studie untersuchten Berg et al. 133 Patientinnen, die insgesamt 150 Zysten aufwiesen. Das mittlere Alter dieser Patientinnen war 48,4 Jahre [52]. Vargas et al. untersuchten 176 Patientinnen mit Zysten, die im Durchschnitt 44,1 Jahre alt waren [53]. Jones et al. führten eine Studie zur Präsentation und Entwicklung von makroskopisch sichtbaren Zysten an 322 Patientinnen durch und beobachtete ebenfalls ein Durchschnittsalter

von 44,1 Jahren [54]. Pruthi et al. berichten, dass Zysten meistens im 4. Lebensjahrzehnt auftreten [15].

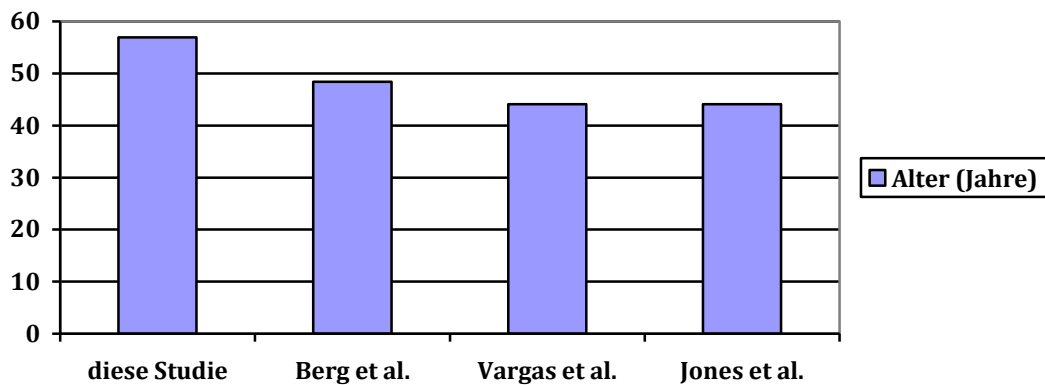


Abbildung 16: Altersdurchschnitt Patientinnen mit Zysten diese und andere Studien [52-54]

Die in dieser Studie vorliegenden, höheren Altersschnitte liegen wahrscheinlich ursächlich an der Rekrutierung der Patientinnen. Die meisten Patientinnen hatten nur nebenbefundlich Zysten, waren aber eigentlich wegen einer anderen Läsion ins Mammazentrum einbestellt worden, wobei der Altersschnitt dieser andern Läsionen höher liegt. Dies trifft auch für einige Fibroadenom-Patientinnen zu. Zudem wurden viele Zysten bei Frauen gemessen, die sich zur Brustkrebsvorsorge-Untersuchung im Mammazentrum befanden und die daher 40 Jahre und älter waren.

Dadurch, dass es sich in dieser Studie in vielen Fällen um Nebenbefunde handelt, kann mit den Altersdurchschnitten auch keine Aussage darüber gemacht werden, wann das Fibroadenom oder die Zyste zum ersten Mal aufgefallen ist, sondern nur, dass die Patientin die Läsion in diesem Alter aufwies.

4.1.1 Operative Therapie

In einer Studie von Fischer et al. wurden die Morbidität und die Mortalität von Patientinnen mit Mastektomie, brusterhaltender Therapie ohne Bestrahlung und brusterhaltende Therapie mit Bestrahlung verglichen. Hierbei wurden 2163 Mammakarzinom-Patientinnen operiert. 32,9% erhielten eine Mastektomie, 67,1% wurden brusterhaltend therapiert [55]. In einer

anderen Studie mit ähnlichem Design von Veronesi et al. wurden genau 50% der Patientinnen mit einer Mastektomie und 50% mit einer Quadrantektomie behandelt [46].

Die in dieser Studie gesehene Verteilung von 61% Segmentektomien und 39% Mastektomien trifft etwa die Beobachtung anderer Studien.

4.1.2 Befundverteilung auf die Quadranten der Brust

Sohn et al. untersuchten 13.984 Brustkrebstumore und fanden folgende Verteilung der Befunde auf die verschiedenen Quadranten: 58 % oben außen, 14% oben innen, 10% unten außen und 9% unten innen. 9% waren der Mamillenregion zugerechnet worden [56]. Bleicher et al. untersuchten 169 Mammakarzinome und fanden die Verteilung 50% oben außen, 17% oben innen, 14% unten außen, 10% unten innen und 8% zentral [57].

Die Verteilung der Mammakarzinome in unserer Studie auf die verschiedenen Quadranten sah folgendermaßen aus: 50% oben außen, 22% oben innen, 16% unten außen und 12% unten innen. Tumore, die der Mamillenregion zuzuordnen gewesen wären, wurden ausgeschlossen. Unsere Verteilung entspricht ungefähr der in anderen Studien gesehenen Verteilung.

Tabelle 20: Verteilung der Befunde auf die Quadranten in dieser und anderen Studien [56, 57]

Studie	oben außen	oben innen	unten außen	unten innen	zentral /Mamille
diese Studie	50%	22%	16%	12%	0%
Sohn et al.	58%	14%	10%	9%	9%
Bleicher et al.	50%	17%	14%	10%	8%

4.1.3 Diagnostik der Befunde

Bei dem Großteil der Befunde wurde eine Stanzbiopsie (n = 83) oder eine offene Biopsie (n = 2) vorgenommen, um eine histopathologische Untersuchung zu ermöglichen. Die Stanzbiopsie wird neben der Vakuumbiopsie und der offenen Biopsie von der „Konzertierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ zur histologischen Diagnostik abklärungsbedürftiger Befunde empfohlen [5].

Kein Befund in dieser Studie wurde mit einer Vakuumbiopsie abgeklärt, da dieses Verfahren nur bei mammographisch auffälligen Befunden, die sonographisch nicht zu sehen sind, verwendet wird [58, 59].

Bei einem Befund wurde mit Hilfe einer Feinnadelpunktion Material gewonnen, das zytopathologisch untersucht wurde. Die Feinnadelpunktion wird von der „Konzertierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ nicht zur histologischen Sicherung abklärungsbedürftiger Befunde empfohlen [5], einige Studien diskutieren aber, ob die Feinnadelpunktion nicht als kostengünstige, schnelle und ähnlich genaue Untersuchungsmethode wie die Stanzbiopsie auch bei Verdacht auf Malignität häufiger angewendet werden kann [60, 61].

Von 128 Befunden waren 42 (33%) benigne Läsionen sonographisch eindeutig als solche identifiziert worden.

4.1.4 Sonographische Eigenschaften der benignen Läsionen

Sonographische Benignitäts- und Malignitätskriterien wurden bereits in der Einleitung beschrieben (siehe Tabelle 1, Seite 4). Verschiedene benigne Läsionen haben verschiedene sonographische und klinische Eigenschaften, anhand derer man sie bis zu einem gewissen Grad voneinander unterscheiden kann.

Echofreie Läsionen mit scharf abgegrenztem Rand und dorsaler Schallverstärkung weisen eindeutig auf eine einfache Zyste hin [62]. In der Regel erfolgt hier keine bioptische Abklärung [52].

Die sonographischen Eigenschaften von Fibroadenomen sind inhomogen. Es finden sich häufig runde oder ovale Läsionen mit glatter Oberfläche und schwachen Binnenechos [51]. Die Mehrheit der Befunde ist hyperechogen und weist ein homogenes Echomuster auf [48]. Meistens findet sich weder eine dorsale Schallverstärkung noch –abschwächung [49].

Abszesse werden häufig durch die Klinik mit Infektionszeichen (Rötung, Schwellung, Schmerz) als solche erkannt. Sonographisch stellen sie sich als hypoechogene Läsion mit unregelmäßig geformter Kontur und relativ schlecht definiertem Rand dar. Häufig weisen sie wenig oder mäßig ausgeprägte Binnenechos auf [63, 64].

In einem Fall wurde in einer von einer Patientin ertasteten Läsion die Schalleitgeschwindigkeit gemessen, die sich in der anschließenden sonographischen Untersuchung durch den Radiologen als Mastopathie-Insel darstellte. Eine bioptische Abklärung stellte sich daher als nicht notwendig heraus. Mastopathisches Gewebe stellt sich im Ultraschall als Brustdrüsengewebe mit diffusem Echomuster und hypoechogenen, zystischen Läsionen dar [65].

4.2 Schalleitgeschwindigkeiten

4.2.1 Einflussfaktoren auf die Schalleitgeschwindigkeit

Die Schalleitgeschwindigkeit eines Gewebes hängt von verschiedenen Eigenschaften des Gewebes ab. Ein wichtiger Faktor ist die Dichte des Gewebes. Saijo et al. fanden heraus, dass die Dichte positiv mit der Schalleitgeschwindigkeit korreliert [30]. Auch andere Studiengruppen kamen zu dem Schluss, dass die Dichte eines Gewebes mit der Schalleitgeschwindigkeit assoziiert ist [28, 41].

Robinson et al. und Duric et al. stellten außerdem fest, dass sich die Elastizität bzw. die Kompressibilität eines Gewebes auf die Schalleitgeschwindigkeit auswirkt [66, 67]. Saijo et al. fanden hierbei eine positive Korrelation [30].

Die Dichte ist in verschiedenen Gewebskomponenten unterschiedlich, und somit ist auch die Schalleitgeschwindigkeit in Geweben nicht gleich, deren Zusammensetzung unterschiedlich ist. Die Schalleitgeschwindigkeit sinkt beispielsweise proportional mit steigendem Wasseranteil eines Gewebes [28, 68].

Einige Forschungsgruppen untersuchten die Assoziation der Schalleitgeschwindigkeit mit dem Grad an Fibrose in Leber und Milz. Chen et al. fanden heraus, dass die Schalleitgeschwindigkeit mit steigender Fibrose niedriger wird [29]. Robinson et al. fanden hingegen eine steigende Schalleitgeschwindigkeit bei erhöhtem Fibrosegrad [66]. Auch Edmonds et al. kamen zu dieser Schlussfolgerung [40].

In mehreren Studien wurde herausgefunden, dass der Gehalt an Fett in einem Gewebe die Schalleitgeschwindigkeit reduziert [31, 40, 69].

Saijo et al. diskutierten 1991 zudem, ob die Schalleitgeschwindigkeit auch von intrazellulären chemischen Komponenten abhängig sein könnte. In ihrer Studie stellte sich die Schalleitgeschwindigkeit des Siegelringzell-Karzinoms des Magens langsamer als im normalen Magengewebe und in Adenokarzinomen des Magens dar. Saijo führten das auf den hohen Muzingehalt der Siegelringzell-Karzinom-Zellen zurück [30].

Ein weiterer Einflussfaktor auf die Schalleitgeschwindigkeit ist die Temperatur des Gewebes. Sarvazyan et al. fanden heraus, dass sich die Schalleitgeschwindigkeit bei Raumtemperatur pro 1°Celsius um 1 m/s und bei niedrigeren Temperaturen noch mehr beschleunigt [68]. Madsen et al. bezifferten den Unterschied mit 1,6 m/s pro 1°Celsius [70].

Da in unserer Studie Brustdrüsengewebe in vivo gemessen wurde ist der Temperatureinfluss zu vernachlässigen. Relevant ist er aber im Vergleich von Studien, die Schalleitgeschwindigkeiten in der Brust in vivo oder in vitro gemessen haben.

Sarvazyan et al. fanden keinen signifikanten Unterschied der Schalleitgeschwindigkeit in stark komprimierten oder nicht komprimierten Geweben [68]. Der Druck, den der Schallkopf auf das Gewebe ausgeübt hat, sollte also keinen Einfluss auf die Messung gehabt haben.

4.2.2 Histologische Merkmale der verschiedenen Läsionen

4.2.2.1 Fibroadenome

Fibroadenome bestehen aus Wucherungen der Azini und der Milchgänge, die dann zum Teil von lobulärem Mantelgewebe umwuchert werden [71]. Dieses Mantelgewebe ist häufig lockeres Bindegewebe, das sehr wasser- und mukopolysaccharidhaltig ist [72].

Das Mantelgewebe kann die Milchgänge so stark komprimieren, dass ihre Lumina nur noch als hirschgeweiartig verästelte Spalten zu erkennen sind [71].

4.2.2.2 Zysten

Zysten der Brust sind lokale Erweiterungen der peripheren Gangsegmente und sind mit Flüssigkeit gefüllt. Man unterscheidet einfache von komplizierten Zysten. Einfache Zysten sind von Epithel und einer Myoepithelschicht ausgekleidet. Dieses Epithel ist meist von verdichtetem Bindegewebe umgeben.

Komplizierte Zysten können potentiell maligne sein und entstehen in Milchgängen, in einfachen Zysten oder in nekrose- oder blutungsbedingten Hohlräumen [72].

4.2.2.3 Mammakarzinome

Mammakarzinome kann man in verschiedene Gruppen unterteilen. Die größte Gruppe machen die duktales invasiven Mammakarzinome aus. Ihre Histologie ist sehr heterogen mit unterschiedlich großen Zellen [72]. Die Tumorzellen sehen aus wie Drüsenschläuche oder bilden solide Zellbalken. Die Tumorzellen haben unterschiedlich stark die Fähigkeit, das Stroma zum Proliferieren anzuregen, so dass einige Tumore aus viel und andere Tumore aus wenig Stroma bestehen. Die Kerne sind sehr polymorph.

Das muzinöse Karzinom kann zu den invasiv-duktales Karzinomen gezählt werden. Seine Zellen produzieren sehr viel Schleim, sind uniform und bilden Zapfen [71].

Lobuläre Mammakarzinome sind die zweithäufigsten Mammakarzinome. Es handelt sich um relativ kleine, runde, uniforme Zellen [72], die aufgrund einer E-Cadherin-Mutation einen geringen Zellzusammenhang aufweisen. Es können unterschiedliche Wachstumsmuster auftreten. Ein Beispiel ist das *Gänsemarschmuster*, bei dem einreihige Tumorzellstränge auftreten, die von viel Stroma rundherum umgeben sind. Ein anderes Beispiel ist das *Schießscheibenmuster*. Hierbei umwachsen Tumorzellen zirkulär einzelne normale Milchgänge [71].

Die Dichte von Flüssigkeiten ist kleiner als die von Feststoffen. Da Zysten vorrangig aus Flüssigkeit bestehen, ist die Schalleitgeschwindigkeit von Zysten im Durchschnitt kleiner als die von Fibroadenomen oder Mammakarzinomen.

Fibroadenome sind in der Regel zellärmer als Mammakarzinome und bestehen aus viel Bindegewebe, daher ist die Schalleitgeschwindigkeit in Fibroadenomen zwar größer als in Zysten aber kleiner als in Mammakarzinomen.

Mammakarzinome bestehen in den meisten Fällen hauptsächlich aus Zellen und aus weniger Stroma, daher ist die in ihnen gemessene Schalleitgeschwindigkeit am größten.

4.3 Korrelation der Schalleitgeschwindigkeit mit der Läsion

4.3.1 Unterscheidung Läsion von Normalgewebe

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich die Schalleitgeschwindigkeit von Läsionen der weiblichen Brust von normalem Brustdrüsengewebe signifikant unterscheidet.

Auch Edmonds et al. kamen 1991 zu dem Schluss, dass abnormales Brustgewebe anhand der Schalleitgeschwindigkeit recht gut von normalem Gewebe unterschieden werden kann [40].

Pedersen et al. stellten 1997 bei einer Untersuchung an 66 Patientinnen fest, dass verschiedene benigne und maligne Läsionen der Brust eine im Durchschnitt um 6% höhere Schalleitgeschwindigkeit aufweisen als das umliegende Normalgewebe [39].

Greenleaf et al. fanden in ihrer Studie ebenfalls eine erhöhte Schalleitgeschwindigkeit in soliden Läsionen im Verhältnis zum normalen Brustdrüsengewebe. Auf Zysten traf das in dieser Untersuchung aber nicht zu [73].

Richter et al. stellten hingegen in ihrer Studie fest, dass die Schalleitgeschwindigkeit in erster Linie in bösartigen Tumoren erhöht ist, benigne Läsionen veränderten die Schalleitgeschwindigkeit dagegen nur wenig oder gar nicht [34].

Glover et al. fanden zwar durchschnittlich eine höhere Schalleitgeschwindigkeit in Läsionen als im Normalgewebe, stellten aber außerdem fest, dass das normale Brustdrüsengewebe bei jungen Frauen mit dichten Mammæ zum Teil eine höhere Schalleitgeschwindigkeit aufweist als Mammakarzinome in weniger brustgewebsdichten Mammæ [74].

Auch in anderen Organen des menschlichen Körpers wurde experimentell untersucht, ob sich die Schalleitgeschwindigkeit in Tumoren von der im Normalgewebe des Organs unterscheidet. Cloostermans et al. untersuchten Leberproben und fanden, dass die durchschnittliche Schalleitgeschwindigkeit in Lebermetastasen mit 1551 ± 8 m/s signifikant kleiner ist als im normalen Lebergewebe, wo sie 1561 ± 6 m/s beträgt [28]. Chen et al. kamen hingegen zu dem Schluss, dass sich die Schalleitgeschwindigkeit in der Leber nicht signifikant in Metastasen oder im Normalgewebe unterscheidet. Die mittlere Schalleitgeschwindigkeit in der normalen Leber beträgt in ihrer Studie 1578,3 m/s, die in

Metastasen 1581 m/s [29]. Auch Robinson et al. fanden keinen Unterschied der Schallleitgeschwindigkeit zwischen Normalgewebe und Lebertumoren [66].

In Läsionen der weiblichen Brust zeigen sich hier also eindeutigere Ergebnisse.

4.3.2 Unterscheidung Läsionen untereinander

In dieser Studie wurde gezeigt, dass sich die Schallleitgeschwindigkeiten von Mammakarzinomen und Zysten signifikant unterscheiden. Fibroadenome, deren Schallleitgeschwindigkeit zwischen denen von Mammakarzinomen und Zysten liegt, lassen sich von keiner der beiden anderen Entitäten signifikant unterscheiden.

In der Literatur wurde die Möglichkeit der generellen Unterscheidung von benignen und malignen Läsionen diskutiert.

In einer von Scherzinger et al. publizierten Studie wurden 4 verschiedene Schallleitgeschwindigkeits- und Schallabschwächungs-Parameter untersucht. Sie kamen mit ihrer Methode zu dem Schluss, dass die Schallleitgeschwindigkeit bei gleichzeitiger Betrachtung der Schallabschwächung Mammakarzinome von der Gruppe der soliden benignen Befunde und Zysten abgrenzen kann. Sensitivität und Spezifität liegen hierbei bei 83 - 86%. Sie stellten besonders einen hohen Unterschied der Schallleitgeschwindigkeit zwischen Mammakarzinomen und dem Normalgewebe der betroffenen Brust fest. Die Gruppe maß eine durchschnittliche Schallleitgeschwindigkeit von 1550 ± 35 m/s in Mammakarzinomen, 1565 ± 17 m/s in Fibroadenomen und 1568 ± 40 m/s in Zysten. Bei Messung des Normalgewebes wurde in Normalgewebe der Brust mit Läsion und der kontralateralen Brust unterschieden. Hier ergaben sich Durchschnittswerte der Schallleitgeschwindigkeit von 1493 ± 34 m/s bzw. 1498 ± 38 m/s. Sie schlussfolgerten außerdem aus ihren Ergebnissen, dass die Schallleitgeschwindigkeit relativ präzise die Gewebeeigenschaften repräsentiert [33].

Andere Gruppen leiteten aus ihren Forschungsergebnissen grobe Richtlinien ab, ab welchen Geschwindigkeiten eine Läsion als „eher bösartig“ oder „eher gutartig“ eingeschätzt werden könne.

Edmonds et al. untersuchten 128 Läsionen der Brust 1991 in vitro auf Schalleitgeschwindigkeit, Schallabschwächung und andere quantitative Parameter und fanden, dass die Schalleitgeschwindigkeit der beste von allen Parametern zur Unterscheidung zwischen gutartigem und bösartigem Gewebe ist. Sie bezeichneten Läsionen mit einer Schalleitgeschwindigkeit von ≤ 1470 m/s als eher benigne, schnellere Läsionen als eher suspekt und von diesen dann bei gleichzeitiger Betrachtung der Schallabschwächung alle Läsionen > 1550 m/s als eher maligne [40].

Schreiman et al. stellten fest, dass eine hohe Schalleitgeschwindigkeit auf Malignität hinwies, während eine niedrige Schalleitgeschwindigkeit aber Malignität nicht ausschloss [75].

In der von Weiwad et al. 1999 publizierten Studie wurde zwar ein signifikanter Unterschied zwischen sowohl Mammakarzinomen und Fettgewebe als auch Mastopathie und Fettgewebe festgestellt. Mammakarzinome, Mastopathien und Fibroadenome ließen sich aber nicht signifikant voneinander unterscheiden. Sie schlussfolgerten einen diagnostischen Zugewinn durch Schalleitgeschwindigkeitsmessung in Verbindung mit Messung der Echogenität der Läsion. Mammakarzinome wiesen eine durchschnittliche Schalleitgeschwindigkeit von $1523,1 \pm 5,9$ m/s auf, Fibroadenome waren sogar schneller mit einer Schalleitgeschwindigkeit von $1533,2 \pm 3,8$ m/s [31].

Glover et al. gaben den Unterschied zwischen der Schalleitgeschwindigkeit von Wasser und dem jeweiligen Gewebe an und maßen für Zysten eine Steigerung von 0 - 0,5%, für Fibroadenome 2 - 2,8%, für Mammakarzinome 4 - 5,5 % und für das normale Parenchym 0,8 - 6%. Sie fanden, dass eine Differenzierung von benignen und malignen Läsionen anhand der Schalleitgeschwindigkeit möglich sein kann, obwohl in ihrer Studiengruppe das normale Brustdrüsengewebe junger Frauen zum Teil höhere Schalleitgeschwindigkeiten aufwies als Mammakarzinome älterer Patientinnen [74].

Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Messung der Schalleitgeschwindigkeit der Läsion und des Normalgewebes und die Bildung der Differenz als Wert sinnvoller sein kann.

Tabelle 21: Darstellung der Ergebnisse dieser und anderer Studien [31, 33, 40, 67, 73, 74, 76] zur Schallleitgeschwindigkeitsmessung in Läsionen der weiblichen Brust

	alle Läsionen gesamt	Mammakarzinom	Fibroadenom	Zyste	normales Brustdrüsengewebe
diese Studie	1570 m/s	1587 m/s	1562 m/s	1546 m/s	1493 m/s
Edmonds et al.		> 1550 m/s			
Duric et al.		1555 ± 5 bzw. 1565 ± 15 m/s			1513 ± 3 m/s
Carson et al.				ca. 1574 m/s	
Scherzinger et al.		1550 ± 35 m/s	1565 ± 17 m/s	1568 ± 40 m/s	1493 ± 34 bzw. 1498 ± 38 m/s
Glover et al.		4 - 5,5% schneller als Wasser	2 -2,8 % schneller als Wasser	0-0,5 % schneller als Wasser	0,8 - 6% schneller als Wasser
Greenleaf et al.		1500 - 1540 bzw. > 1540 m/s		1500 - 1520 m/s	
Weiwad et al.		1523,1 ± 5,9 m/s	1533,2 ± 3,8 m/s		

4.3.3 Unterscheidung Differenzen (Läsion – Normalgewebe) der verschiedenen Läsionen

Zudem konnte in unserer Studie eine Unterscheidung zwischen Mammakarzinomen und Fibroadenomen bzw. Zysten beim Vergleich der Differenz der Schallleitgeschwindigkeit (Läsion – Normalgewebe) dargestellt werden. Fibroadenome ließen sich von Zysten aber auch auf diese Art nicht eindeutig unterscheiden. Es ist somit möglich, Läsionen anhand ihrer Schallleitgeschwindigkeit in benigne und maligne zu unterscheiden.

Richter et al. stellten fest, dass maligne Läsionen im Vergleich zum Normalgewebe generell eine höhere Schallleitgeschwindigkeit als benigne Läsionen haben und definierten Kriterien, nach denen Läsionen anhand von Schallleitgeschwindigkeit, Schallabschwächung und dem Mammographie-Befund als eher gutartig, suspekt oder malignitätsverdächtig eingestuft wurden. Eine erhöhte Schallleitgeschwindigkeit wies hier generell auf Malignität hin und der Verdacht wurde stärker mit dem Maße der Erhöhung. Sie schlussfolgerten, dass die Schallleitgeschwindigkeit in Läsionen im Verhältnis zum Normalgewebe wichtiger als alle anderen B-Bild-Kriterien in der Diagnose von Brustläsionen werden könnte [34, 35]. Die Autoren legten Wert auf den Nutzen der Schallleitgeschwindigkeit zur Differenzierung von malignen und benignen Befunden insbesondere in Kombination mit dem Mammographiebefund [36].

Schreiman et al. untersuchten 78 Fälle, darunter 40 Mammakarzinome, auf Schallleitgeschwindigkeit und Schallabschwächung. Schallleitgeschwindigkeit beurteilten sie als einen besseren Mess-Parameter als die Schallabschwächung. Sie stellten genauere Grenzwerte dar: Läsionen, deren Geschwindigkeit sich vom umliegenden Normalgewebe um 95 m/s oder mehr unterschied, wurden als maligne eingestuft [75]. Dieses Ergebnis ist dem der vorliegenden Studie sehr ähnlich, nach dem Läsionen, deren Geschwindigkeit sich vom Normalgewebe um 93 m/s oder mehr unterscheidet als eher maligne, langsamere Läsionen als eher benigne eingeschätzt werden können. Schreiman et al. unterschieden desweiteren in Läsionen welche sich zwischen 70 und 95 m/s vom Normalgewebe unterscheiden und solche, die sich vom umliegenden Gewebe um weniger als 70 m/s unterscheiden. Bei ersteren galt die Dignität als unklar, es sei denn sie wiesen gleichzeitig eine sehr starke Schallabschwächung auf, was auf Malignität hinweist. Läsionen mit Differenzen von weniger als 70 m/s galten als benigne, außer, sie wiesen wiederum eine hohe Schallabschwächung auf [75].

1988 untersuchten Carson et al. 42 Läsionen und stellten fest, dass die Differenzen (Tumor – Normalgewebe) der Schallleitgeschwindigkeit beim Screening für Brustkrebs hilfreich sein können. Die 8 von dieser Gruppe gemessenen Zysten wiesen Schallleitgeschwindigkeitswerte von um die 1574 m/s auf. Die Differenzen von Mammakarzinomen und ihrem Normalgewebe waren im Durchschnitt 31 ± 11 m/s. Für die korrekte Erkennung einer Läsion als Mammakarzinom gab es eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 50% [76].

Pedersen et al. fanden in ihrer Studie hingegen, dass sich Mammakarzinome zwar stärker vom Normalgewebe unterschieden als Fibroadenome, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant [39].

Schütze et al. fanden eine hohe Sensitivität, aber eine niedrige Spezifität bei der Unterscheidung benignen und malignen Läsionen. Sie schlugen vor, die Schallleitgeschwindigkeitmessung in Kombination mit anderen B-Bild-Dignitätskriterien zu verwenden [38].

Greenleaf et al. untersuchten ca. 150 Patientinnen mit 30 Mammakarzinomen. Sie fanden, dass die Schallleitgeschwindigkeit in Mammakarzinomen höher ist als im umliegenden Normalgewebe. Bei ihren Ergebnissen fanden sie bei der Erkennung von Mammakarzinomen in der gemeinsamen Betrachtung von Schallleitgeschwindigkeit und Schallschwächung

Sensitivitäten und Spezifitäten ähnlich denen der Mammographie. In jungen Patientinnen fanden sie das normale Brustdrüsengewebe als netzartiges Muster von mittelhohen Schalleitgeschwindigkeiten und Schallabschwächungen. Zysten wiesen in dieser Studie Schalleitgeschwindigkeiten von 1500 – 1520 m/s auf. Die Gruppe unterschied außerdem zwischen extrem fibrösen und anderen Mammakarzinomen und fand hier, dass die stark fibrösen eine höhere Schalleitgeschwindigkeit über 1530 m/s aufwiesen. Mammakarzinome in Mammæ mit niedriger Brustgewebisdichte hatten im Durchschnitt eine Schalleitgeschwindigkeit von 1500 - 1540 m/s und bei Patientinnen unter 40 Jahren lag die Geschwindigkeit in den Mammakarzinomen bei über 1540 m/s [73].

Tabelle 22: Darstellung der Ergebnisse dieser und anderer Studien [39, 75, 76] zur Schalleitgeschwindigkeitsmessung in Läsionen der weiblichen Brust im Verhältnis zum umliegenden Normalgewebe

	alle Läsionen gesamt	Mammakarzinom	Fibroadenom	Zyste
diese Studie	77 m/s	98 m/s	67 m/s	57 m/s
Pedersen et al.	6% schneller als Normalgewebe			
Carson et al.		31 ± 11 m/s		
Schreiman et al.		≥ 95 m/s		

4.4 Korrelation der Schalleitgeschwindigkeit mit der ACR-Kategorie

In dieser Studie wurde die ACR-Dichtekategorie von 82 Patientinnen mit der Schalleitgeschwindigkeit im Normalgewebe verglichen. Die Fallzahlen in Kategorie I und IV waren verhältnismäßig klein (n=4 und n=6) und machten insgesamt nur 11,9% aller ACR-kategorisierten Fälle aus. Eine ähnliche Verteilung findet sich auch in anderen Studien [41, 77, 78] und in der Allgemeinbevölkerung [41].

Aufgrund der kleinen Fallzahlen wurden die Kategorien I und II sowie III und IV jeweils zusammengefasst. Dies bedeutet, dass nur eine Aussage über brustgewebisdichte (III und IV) und weniger dichte (I und II) Mammographiebefunde möglich ist. Die Zusammenfassung in zwei Kategoriegruppen wurde auch von anderen Studiengruppen in dieser Form vollzogen [79, 80].

Die Schalleitgeschwindigkeit in dichtem Brustdrüsengewebe ist signifikant höher als in weniger dichtem Brustdrüsengewebe. Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen einer

Studie von Glide et al. überein. Die Gruppe hatte 2007 gezeigt, dass es einen starken positiven Zusammenhang zwischen Schallleitgeschwindigkeit und Dichte des Brustdrüsengewebes gibt. Sie gab einen Unterschied in der Geschwindigkeit von 92,3 m/s zwischen ACR-Kategorie I und IV an [41].

Eine Brust mit den ACR-Kategorien III und IV enthält vorrangig Fett und wenig Brustdrüsengewebe. Dass Fett eine niedrigere Schallleitgeschwindigkeit als Brustdrüsengewebe hat, wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen [32, 42, 67, 74].

Die Schallleitgeschwindigkeitsmessung stellt also eine Möglichkeit dar, die Einschätzung der Brustgewebisdichte zu objektivieren. Glide-Hurst et al untersuchten 2007 mithilfe eines speziellen Mammographie-Verfahrens ebenfalls die Genauigkeit der ACR-Dichte-Kategorien. Sie begründeten die Wichtigkeit der Objektivierung der Brustgewebisdichtemessung damit, dass Frauen mit der ACR-Dichte III und IV ein etwa dreifach erhöhtes Risiko haben, an Brustkrebs zu erkranken und damit einem intensivierten Screening zugeführt werden müssten [81].

Die positive Korrelation von ACR-Dichte-Kategorie und Brustkrebsrisiko ist hinlänglich bekannt [82-84].

4.5 Korrelation der Schallleitgeschwindigkeit mit der Größe der Läsion

Diese Arbeit zeigt, dass die Schallleitgeschwindigkeit in großen Tumoren der weiblichen Brust (größte Achse > 19 mm) signifikant größer ist als in kleineren Tumoren (größte Achse < 10 mm). Die Erklärung hierfür liegt in den technischen Voraussetzungen der Studie: Je kleiner die Läsion, desto mehr gesundes, „langames“ Gewebe befand sich in der Region-of-Interest-Box, in der die Schallleitgeschwindigkeit ermittelt wurde. Hierdurch wurde die gemessene Schallleitgeschwindigkeit für diese Box kleiner als die Geschwindigkeit allein in der Läsion war. Umgekehrt gilt: je größer die Läsion desto weniger normales Gewebe befand sich in der Box und desto weniger konnte dieses Gewebe die gemessene Schallleitgeschwindigkeit in der Region of Interest mindern.

4.6 Korrelation der Schalleitgeschwindigkeit mit der Differenzierung (Grading)

Die Schalleitgeschwindigkeit wurde von Saijo et al. in verschiedenen Magenkarzinomen in vitro gemessen, unter anderem in gut differenzierten tubulären Adenokarzinomen, mittelgradig differenzierten tubulären Adenokarzinomen und schlecht differenzierten Adenokarzinomen. Die Schalleitgeschwindigkeit war in schlecht differenzierten Karzinomen mit $1556,7 \pm 4,1$ m/s am langsamsten. Daraufhin folgten die mittelgradig differenzierten Karzinome mit $1600,2 \pm 5$ m/s. Am schnellsten war die Schalleitgeschwindigkeit in gut differenzierten Karzinomen gemessen worden, hier lag sie bei $1666,9 \pm 16,7$ m/s [30].

Es wurde also eine Tendenz nachgewiesen, dass die Schalleitgeschwindigkeit schneller wird, je stärker differenziert ein Karzinom ist. Dies wurde damit erklärt, dass im Elektronenmikroskop gezeigt werden konnte, dass mit dem Grad der Differenzierung auch die Ausbildung von *tight junctions* steigt und die Zellen im Allgemeinen gleichmäßiger angeordnet sind.

In dem in unserer Studie beschriebenen Versuchsaufbau konnten beim Messen der Schalleitgeschwindigkeit nur wenig differenzierte invasiv-duktales und mäßig differenzierte invasiv-duktales Mammakarzinome untersucht werden, da von den 50 Mammakarzinomen nur drei gut differenziert waren. Zwischen diesen beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied in der Schalleitgeschwindigkeit nachgewiesen werden.

Es ist möglich, dass sich im Brustgewebe eine stärkere Differenzierung nicht durch stärkere Ausbildung von *tight junctions* und einer normaleren Zellanordnung auszeichnet, wie das im Magen der Fall zu sein scheint. Das könnte ein Grund sein, warum die Ergebnisse von Saijo et al. laut dieser Studie nicht auf die Brust übertragen werden können.

4.7 Andere Schalleitgeschwindigkeits-Messverfahren

Generell unterschieden werden müssen die in Studien bisher genutzten Verfahren zur Bestimmung der Schalleitgeschwindigkeit in In-Vitro bzw. In-Vivo-Messverfahren.

4.7.1 In-Vitro-Messverfahren

In-Vitro-Messverfahren beinhalten die Exzision der zu untersuchenden Gewebeprobe und dann die sofortige Untersuchung oder eine Konservierung, beispielsweise mit Formalin, und die anschließende Untersuchung.

Bei In-Vitro-Messverfahren wird die Gewebeprobe in der Regel in eine Ultraschallapparatur eingebracht, die aus einem Ultraschallsender und einem –empfänger besteht. Auf diese Art wurde in einer Studie von Edmonds et al. die Schallleitgeschwindigkeit in Brustläsionen verschiedener Dignität bestimmt [40].

Weiwad et al. veröffentlichten 1999 und 2000 verschiedene Studien, in denen sie ebenfalls die Schallleitgeschwindigkeiten in verschiedenen Brustgewebeproben bestimmten. Sie verwendeten eine Klemme, in deren Branchen jeweils ein Ultraschallsender und ein Ultraschallempfänger eingearbeitet sind. Diese waren mit 15 mm² Fläche kleiner als jedes untersuchte Gewebestück. Das Gewebe wurde in der Klemme fixiert. Mit Hilfe eines Oszilloskops wurde die Transmissionszeit des Schalls durch das Gewebestück gemessen. Anschließend erfolgte eine Vergleichsmessung mit gleichem Versuchsaufbau mit destilliertem Wasser, hierbei wurde auf die Abhängigkeit der Schallleitgeschwindigkeit von der Temperatur des gemessenen Objektes Rücksicht genommen [31, 32].

4.7.2 In-Vivo-Messverfahren

In-Vivo-Messverfahren, zu denen auch das in dieser Studie beschriebene Verfahren gehört, untersuchen die gesamte Brust oder Teile der Brust im lebenden Gewebe der Patientin.

Richter et al. verwendeten 1995 das sogenannte CARI- (Clinical Amplitude/Velocity Reconstructive Imaging) – Verfahren. Hierbei wird die Brust zwischen zwei Plexiglasplatten, die jeweils 10 mm dick sind, komprimiert. Die Position ähnelt der bei der Mammographie. Es ist möglich, durch die Platten zu schallen. Eine Stahlplatte wird auf der Seite auf einer der Plexiglasplatten fixiert, von der nicht geschallt wird. Anschließend erfolgt ein Ultraschall durch die Plexiglasplatte hindurch. Die Stahlplatte stellt sich hier als hyperechogene Linie dar. Durch eine erhöhte Schallleitgeschwindigkeit in dem Befund stellt sich diese Linie nach oben gebogen dar. Diese Höhenveränderung wird gemessen und mit der Größe der Läsion korreliert [34-36].

Schütze et al. verwendeten in ihrer Studie von 1998 ebenfalls die CARI-Methode [38].

Eine Methode ähnlich der CARI-Methode verwendeten Pedersen et al. 1997. Anstelle einer Stahlplatte stellten sie aber lediglich in einer normalen Ultraschalluntersuchung den Befund so ein, dass hinter ihm eine Rippe oder der Pleura-Lungen-Übergang zu sehen war. Diese Struktur übernahm dann die Rolle der Stahlplatte als hyperechogene Linie. Wiederum wurde die Höhe der hyperechogenen Linie hinter dem Befund im Vergleich zu der Höhe hinter dem Normalgewebe ausgemessen [39].

Bei der von Glide et al. und Duric et al. verwendeten Ultraschall-Tomographie (*compound sonography*) liegt die Patientin auf dem Bauch auf einer Liege, die zu messende Brust befindet sich in einem Loch im Tisch, ähnlich der Position bei der stereotaktischen Vakuumbiopsie. Die Brust befindet sich dabei in einem Wassertank. Die Schallleitgeschwindigkeit dieses Wassers ist exakt bekannt und das Wasser dient als Kontaktmittel für den Schallkopf. Die Autoren betonen hierbei den Vorteil, dass die Brust im Wasser ihre natürliche Form behält und nicht wie bei der Mammographie oder traditionellen Sonographie deformiert wird. Der verwendete Schallkopf ist ringförmig, besteht aus 256 Schallelementen und liegt im Wasser um die Brust herum. Es werden ungefähr 45 tomographische Schichtaufnahmen angefertigt, beginnend am Brustkorb der Patientin und endend in der Mamillenregion. Um die Schallleitgeschwindigkeit zu messen wird auch in diesem Fall die Zeit, die der Schall durch das Gewebe braucht, mit der von Wasser verglichen. Um die Schallleitgeschwindigkeit zu bestimmen werden die Schallamplituden und die Zeit, die vergeht, bis das erste ausgesendete Signal am Empfänger registriert wird, gemessen. Die Methode wird als CURE (Computerized Ultrasound Risk Evaluation) beschrieben [41, 67].

Einen ähnlichen Versuchsaufbau beschrieben Schreiman et al. bereits 1984. In ihrem Verfahren mit dem Namen UTCTB (Ultrasound Transmission Computed Tomography of the Breast) wurde aber kein ringförmiges Schallelement, sondern stattdessen 4 Schallelement-Paare, die jeweils aus Sender und Empfänger bestehen, und die sich in 20 cm Abstand voneinander vertikal zur Brust befinden, verwendet. Diese rotieren um die Brust. Es resultieren 8 koronare Schnittaufnahmen, die ca. 3 mm dick sind. Auch hier wird die

Ankunftszeit des Schalls am Empfänger gemessen, um die Schallleitgeschwindigkeit zu bestimmen [75].

Auch Carson et al. und Scherzinger et al. verwendeten in den späten 80er Jahren die Ultraschalltomographie zur Schallleitgeschwindigkeitsmessung. Wie Schreiman et al. verwendeten diese Gruppen Schallelemente, die um die Brust rotieren. Spezielle Software machte es möglich, die Schallleitgeschwindigkeit in einer bestimmten *region of interest* abzulesen [33, 76].

4.8 Methodenkritik

Kritisch zu betrachten in dieser Studie sind Bewegungsartefakte der Patientin, da die Brust nicht wie beispielsweise bei der von Richter et al. beschriebenen CARI-Methode [34] am Messgerät fixiert ist.

Bei der Messung der normalen Brustquadranten wurde nicht die Schallleitgeschwindigkeit des gesamten Quadranten, sondern nur ein Teil, der abhängig von der Größe der Brust nur einen kleinen Teil der Gewebeverteilung wiedergibt, gemessen. Das könnte die Ergebnisse verfälschen. Ein Extremfall könnte zum Beispiel sein, dass die vom Radiologen vergebene ACR-Dichte-Kategorie IV betrug, in der Schallleitgeschwindigkeitsmessung aber ein vorwiegend aus Fett bestehender Bereich gemessen wurde. Die Ergebnisse der Arbeit sind aber ähnlich denen der Arbeit von Glide et al., die in ihrem Ultraschalltomographen die Geschwindigkeit der kompletten Brust gemessen haben [41], was für die in dieser Studie verwendete Methode und gegen Verfälschungen spricht.

In Folgestudien sollte eine größere Fallzahl eingeplant werden. Insbesondere um Schallleitgeschwindigkeitsunterschiede in unterschiedlich differenzierten Mammakarzinomen näher zu untersuchen und eine genauere Abgrenzung aller 4 ACR-Brustgewebisdichte-Kategorien zu ermöglichen, ist dies unbedingt vonnöten.

Desweiteren ist die Größe der *Region-of-interest*-Box mit 10 x 4 mm in vielen Fällen zu groß, um einen Befund komplett abzudecken, was die Messung ins Negative verzerrt. Die Verkleinerung der Box durch ZONARE Medical Systems Inc. wäre hilfreich.

5. Zusammenfassung

5.1 Hintergrund und Ziel der Studie

In verschiedenen Studien wurde die Fragestellung bearbeitet, ob sich histologisch unterschiedliche Befunde desselben Organs oder in der Brust anhand ihrer Schallleitgeschwindigkeit unterscheiden lassen. Hierbei wurden bereits in den 1980er Jahren in Magen, Leber und Milz und in den 1990er und 2000er Jahren in der Brust vielversprechende Ergebnisse erzielt.

Mit dieser Studie sollte herausgefunden werden, ob die Messung der Schallleitgeschwindigkeit in Läsionen der weiblichen Brust in vivo einen Rückschluss auf die Dignität und möglicherweise auf die Läsionsart zulässt. Ein neu in den Markt eingeführtes Ultraschallgerät ermöglicht eine einfache Messung der Schallleitgeschwindigkeit in einer definierten *Region of Interest*.

5.2 Patientinnen und Daten

Es wurden 105 Patientinnen mit insgesamt 128 Läsionen in die Studie eingeschlossen. Hierunter fielen 51 bösartige und 76 gutartige sowie eine unklare Läsion.

Neben der Messung der Schallleitgeschwindigkeit wurden verschiedene anamnestische und andere apparative Daten erhoben.

5.3 Schallleitgeschwindigkeiten

Es stellte sich heraus, dass sich Läsionen in ihrer Schallleitgeschwindigkeit im Allgemeinen signifikant von normalem Brustdrüsengewebe unterscheiden.

Es wurden dann die drei Entitäten Mammakarzinom (n=50), Fibroadenom (n=33) und Zyste (n=25) gesondert betrachtet und festgestellt, dass sich Mammakarzinome und Zysten signifikant voneinander unterscheiden. Fibroadenome, deren Schallleitgeschwindigkeit zwischen der von Mammakarzinomen und Zysten liegt, unterscheiden sich von beiden nicht signifikant.

Anschließend wurde der Unterschied zwischen der Läsion und dem Normalgewebe der jeweiligen Patientin berechnet. Diese Differenzen wurden wieder miteinander verglichen.

Hierbei stellte sich heraus, dass sich Mammakarzinome sowohl von Fibroadenomen als auch von Zysten signifikant unterscheiden. Die Differenzen von Fibroadenomen und Zysten unterscheiden sich nicht signifikant. Über die Differenzen ist es also möglich, Läsionen der weiblichen Brust anhand ihrer Schallleitgeschwindigkeit zu unterscheiden. Die Schallleitgeschwindigkeit kann einen Hinweis auf die Dignität geben. Bei Differenzen Läsion-Normalgewebe > 93 m/s liegen eher bösartige, darunter eher gutartige Läsionen vor. Die Sensitivität liegt bei 70,0%, die Spezifität beträgt 72,5%.

5.4 Dichtekategorien

Desweiteren wurde festgestellt, dass eine anhand einer Mammographie eingeschätzte höhere Dichte-(ACR)-Kategorie mit einer höheren Schallleitgeschwindigkeit assoziiert ist.

5.5 Differenzierung

Es wurde versucht, die Schallleitgeschwindigkeit mit der Differenzierung von invasiv-duktalem Mammakarzinomen zu korrelieren. Die in der Literatur beschriebenen Erfolge hinsichtlich der Differenzierung bei Magenkarzinomen konnten in dieser Studie aber nicht auf die Brust übertragen werden. Die erhöhte Schallleitgeschwindigkeit in den wenig differenzierten Mammakarzinomen im Vergleich zu den mittelgradig differenzierten Mammakarzinomen war nicht signifikant.

5.6 Größe der Läsion

Zudem wurde überprüft, ob die Größe der Läsion einen Einfluss auf die Schallleitgeschwindigkeit hat. Hierbei wurde herausgefunden, dass sich kleine Läsionen (< 10 mm) signifikant von mittelgroßen (10-19 mm) und von großen Läsionen (> 19 mm) unterscheiden, sich aber mittelgroße nicht signifikant von großen unterscheiden.

Dieses Ergebnis spricht dafür, dass sich in kleineren Läsionen in der Region-of-Interest-Box jeweils zu viel Normalgewebe befand, was den Mittelwert der Schallleitgeschwindigkeiten senkte.

5.7 Ausblick

Weitere Studien mit größerer Fallzahl und einer kleineren Region-of-interest-Box sind notwendig. Dies würde zu genaueren Ergebnissen und kleineren Standardabweichungen der Messwerte der Läsionen führen.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Benignitäts- und Malignitätskriterien in der Mammasonographie [20, 24-27].....	4
Tabelle 2: In die Studie eingeschlossene Läsionen der Brust und die entsprechenden Fallzahlen.....	11
Tabelle 3: Elemente der TNM-Klassifikation und die Anzahl der Patientinnen, die das jeweilige Stadium aufwiesen	15
Tabelle 4: Schallleitgeschwindigkeiten aller Läsionen, aller gesunden Quadranten und die Differenz zwischen Tumor und Normalgewebe in m/s.....	16
Tabelle 5: Analyse der Schwankungsbreite der Werte in den einzelnen Quadranten des Normalgewebes.....	16
Tabelle 6: Analyse der Schwankungsbreite der Werte in den Läsionen	16
Tabelle 7: Schallleitgeschwindigkeiten der Mammakarzinome, der dazugehörigen gesunden Quadranten und die Differenz zwischen Karzinom und Normalgewebe in m/s	17
Tabelle 8: Schallleitgeschwindigkeiten der Fibroadenome, der dazugehörigen gesunden Quadranten und die Differenz zwischen Fibroadenom und Normalgewebe in m/s	17
Tabelle 9: Schallleitgeschwindigkeiten der Zysten, der dazugehörigen gesunden Quadranten und die Differenz zwischen Zyste und Normalgewebe in m/s	18
Tabelle 10: Vergleiche der Schallleitgeschwindigkeiten der Läsionen untereinander in m/s	20
Tabelle 11: Vergleiche der Differenzen (Läsion - Normalgewebe) der verschiedenen Läsionen untereinander in m/s	20
Tabelle 12: Korrelation ACR-Kategorien mit Schallleitgeschwindigkeit in m/s	23
Tabelle 13: ACR-Kategorien I + II sowie III + IV zusammengefasst in m/s.....	24

II

Tabelle 14: Korrelation Größenverteilung aller Läsionen mit der Schalleitgeschwindigkeit in m/s.....	26
Tabelle 15: Korrelation Mammakarzinome (eingeteilt in zwei Größenkategorien) mit der Schalleitgeschwindigkeit in m/s.....	28
Tabelle 16: Korrelation Fibroadenome (eingeteilt in drei Größenkategorien) mit der Schalleitgeschwindigkeit in m/s.....	28
Tabelle 17: Korrelation Zysten (eingeteilt in drei Größenkategorien) mit der Schalleitgeschwindigkeit in m/s.....	29
Tabelle 18: Differenzen der Schalleitgeschwindigkeiten der einzelnen Läsionsgrößenkategorien untereinander in m/s	30
Tabelle 19: Differenzierungen der Mammakarzinome korreliert mit der Schalleitgeschwindigkeit in m/s.....	31
Tabelle 20: Verteilung der Befunde auf die Quadranten in dieser und anderen Studien [56, 57].....	36
Tabelle 21: Darstellung der Ergebnisse dieser und anderer Studien [31, 33, 40, 67, 73, 74, 76] zur Schalleitgeschwindigkeitsmessung in Läsionen der weiblichen Brust.....	44
Tabelle 22: Darstellung der Ergebnisse dieser und anderer Studien [39, 75, 76] zur Schalleitgeschwindigkeitsmessung in Läsionen der weiblichen Brust im Verhältnis zum umliegenden Normalgewebe.....	46

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anteile der Läsionen	12
Abbildung 2: Anzahl aller Läsionen in jedem Quadranten	12
Abbildung 3: Adjuvante Therapien der Mammakarzinom-Patientinnen	14
Abbildung 4: Schallleitgeschwindigkeiten der Läsionen im Vergleich zu den jeweiligen gesunden Quadranten	19
Abbildung 5: Vergleiche der Differenzen (Läsion – Normalgewebe) der verschiedenen Läsionen untereinander.....	21
Abbildung 6: Darstellung der ROC-Kurve zur Spezifität und Sensitivität der Differenzen Läsion – Normalgewebe bei Mammakarzinomen versus Fibroadenomen und Zysten	22
Abbildung 7: ACR-Kategorie-Verteilung aller Patientinnen	23
Abbildung 8: ACR-Kategorien zusammengefasst in m/s.....	25
Abbildung 9: Größenverteilungen aller Läsionen.....	26
Abbildung 10: Korrelation Schallleitgeschwindigkeit mit Größe der Läsion	27
Abbildung 11: Schallleitgeschwindigkeiten der jeweiligen Läsionen aufgeteilt nach Größen	29
Abbildung 12: Differenzierungsgrade der Mammakarzinome	31
Abbildung 13: Wenig und mäßig differenzierte invasiv-duktales Mammakarzinome und die jeweiligen Schallleitgeschwindigkeiten	32
Abbildung 14: Altersdurchschnitt Mammakarzinom-Patientinnen diese und andere Studien [27, 39, 46, 47]	33
Abbildung 15: Altersdurchschnitt Fibroadenom-Patientinnen diese und andere Studien [27, 48-51].....	34

Abbildung 16: Altersdurchschnitt Patientinnen mit Zysten diese und
andere Studien [52-54]35

8. Literaturverzeichnis

- [1] Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol.* 2005 Apr;34(2):405-12.
- [2] Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res.* 2004;6(6):229-39.
- [3] Krebs in Deutschland 2003 - 2004. Häufigkeit und Trends. 6. überarb. Aufl. ed. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) 2008.
- [4] Harvey JA, Nicholson BT, Cohen MA. Finding early invasive breast cancers: a practical approach. *Radiology.* 2008 Jul;248(1):61-76.
- [5] Albert US, Altland H, Duda V, Engel J, Geraedts M, Heywang-Kobrunner S, et al. [Summary of the updated stage 3 guideline for early detection of breast cancer in Germany 2008]. *Rofo.* 2008 May;180(5):455-65.
- [6] Bobo JK, Lee NC, Thames SF. Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Jun 21;92(12):971-6.
- [7] McDonald S, Saslow D, Alciati MH. Performance and reporting of clinical breast examination: a review of the literature. *CA Cancer J Clin.* 2004 Nov-Dec;54(6):345-61.
- [8] Thomas DB, Gao DL, Self SG, Allison CJ, Tao Y, Mahloch J, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Mar 5;89(5):355-65.
- [9] Cole P, Austin H. Breast self-examination: an adjuvant to early cancer detection. *Am J Public Health.* 1981 Jun;71(6):572-4.
- [10] Kuroishi T, Tominaga S, Ota J, Horino T, Taguchi T, Ishida T, et al. The effect of breast self-examination on early detection and survival. *Jpn J Cancer Res.* 1992 Apr;83(4):344-50.
- [11] Harvey BJ, Miller AB, Baines CJ, Corey PN. Effect of breast self-examination techniques on the risk of death from breast cancer. *Cmaj.* 1997 Nov 1;157(9):1205-12.
- [12] Foster RS, Jr., Costanza MC. Breast self-examination practices and breast cancer survival. *Cancer.* 1984 Feb 15;53(4):999-1005.
- [13] Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med.* 2003 Feb 4;138(3):168-75.

- [14] Yaffe MJ. Mammographic density. Measurement of mammographic density. *Breast Cancer Res.* 2008;10(3):209.
- [15] Pruthi S. Detection and evaluation of a palpable breast mass. *Mayo Clin Proc.* 2001 Jun;76(6):641-7; quiz 7-8.
- [16] Nekolla EA, Griebel J, Brix G. [Radiation risk associated with mammography screening examinations for women younger than 50 years of age]. *Z Med Phys.* 2008;18(3):170-9.
- [17] Farres MT, Grabenwoger F, Dock W, Metz V, Salomonowitz E. [The value of mammography in patients up to the age of 35]. *Rofo.* 1991 May;154(5):560-2.
- [18] Mattsson A, Leitz W, Rutqvist LE. Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life. *Br J Cancer.* 2000 Jan;82(1):220-6.
- [19] Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP, 3rd, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003 May-Jun;53(3):141-69.
- [20] Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology.* 1995 Jul;196(1):123-34.
- [21] Schlossbauer T, Hellerhoff K, Reiser M. [Value of breast MRI as supplement to mammography and sonography for high risk breast cancer patients]. *Radiologe.* 2008 Apr;48(4):351-7.
- [22] Lalonde L, David J, Trop I. Magnetic resonance imaging of the breast: current indications. *Can Assoc Radiol J.* 2005 Dec;56(5):301-8.
- [23] Rim A, Chellman-Jeffers M. Trends in breast cancer screening and diagnosis. *Cleve Clin J Med.* 2008 Mar;75 Suppl 1:S2-9.
- [24] Vlaisavljevic V. Differentiation of solid breast tumors on the basis of their primary echographic characteristics as revealed by real-time scanning of the uncompressed breast. *Ultrasound Med Biol.* 1988;14 Suppl 1:75-80.
- [25] Ohlinger R, Klein GM, Kohler G. Ultrasound of the breast - value of sonographic criteria for the differential diagnosis of solid lesions. *Ultraschall Med.* 2004 Feb;25(1):48-53.
- [26] Rahbar G, Sie AC, Hansen GC, Prince JS, Melany ML, Reynolds HE, et al. Benign versus malignant solid breast masses: US differentiation. *Radiology.* 1999 Dec;213(3):889-94.
- [27] Skaane P, Engedal K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 Jan;170(1):109-14.

- [28] Cloostermans MJ, Mol H, Verhoef WA, Thijssen JM, Kubat K. In vitro estimation of acoustic parameters of the liver and correlations with histology. *Ultrasound Med Biol*. 1986 Jan;12(1):39-51.
- [29] Chen CF, Robinson DE, Wilson LS, Griffiths KA, Manoharan A, Doust BD. Clinical sound speed measurement in liver and spleen in vivo. *Ultrason Imaging*. 1987 Oct;9(4):221-35.
- [30] Saijo Y, Tanaka M, Okawai H, Dunn F. The ultrasonic properties of gastric cancer tissues obtained with a scanning acoustic microscope system. *Ultrasound Med Biol*. 1991;17(7):709-14.
- [31] Weiwad W, Heinig A, Gotz L, Lampe D, Buchmann J, Millner R, et al. [Direct in-vitro measurement of ultrasound velocity in carcinomas, mastopathic tissue, fatty tissue and fibroadenomas of the female breast]. *Rofo*. 1999 Dec;171(6):480-4.
- [32] Weiwad W, Heinig A, Goetz L, Hartmann H, Lampe D, Buchmann J, et al. Direct measurement of sound velocity in various specimens of breast tissue. *Invest Radiol*. 2000 Dec;35(12):721-6.
- [33] Scherzinger AL, Belgam RA, Carson PL, Meyer CR, Sutherland JV, Bookstein FL, et al. Assessment of ultrasonic computed tomography in symptomatic breast patients by discriminant analysis. *Ultrasound Med Biol*. 1989;15(1):21-8.
- [34] Richter K. Clinical amplitude/velocity reconstructive imaging (CARI)--a new sonographic method for detecting breast lesions. *Br J Radiol*. 1995 Apr;68(808):375-84.
- [35] Richter K, Heywang-Kobrunner SH. Quantitative parameters measured by a new sonographic method for differentiation of benign and malignant breast disease. *Invest Radiol*. 1995 Jul;30(7):401-11.
- [36] Richter K, Heywang-Kobrunner SH. Sonographic differentiation of benign from malignant breast lesions: value of indirect measurement of ultrasound velocity. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Oct;165(4):825-31.
- [37] Richter K, Willrodt RG, Opri F, Heywang-Kobrunner SH. Differentiation of breast lesions by measurements under craniocaudal and lateromedial compression using a new sonographic method. *Invest Radiol*. 1996 Jul;31(7):401-14.
- [38] Schutze B, Marx C, Fleck M, Reichenbach J, Kaiser WA. Diagnostic evaluation of sonographically visualized breast lesions by using a new clinical amplitude/velocity reference imaging technique (CARI sonography). *Invest Radiol*. 1998 Jun;33(6):341-7.
- [39] Pedersen JF. A simple method for relative assessment of the sound propagation velocity in breast tumors: technique and diagnostic efficacy. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Jun;168(6):1591-4.

- [40] Edmonds PD, Mortensen CL, Hill JR, Holland SK, Jensen JF, Schattner P, et al. Ultrasound tissue characterization of breast biopsy specimens. *Ultrason Imaging*. 1991 Apr;13(2):162-85.
- [41] Glide C, Duric N, Littrup P. Novel approach to evaluating breast density utilizing ultrasound tomography. *Med Phys*. 2007 Feb;34(2):744-53.
- [42] Goss SA, Johnston RL, Dunn F. Comprehensive compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues. *J Acoust Soc Am*. 1978 Aug;64(2):423-57.
- [43] Napolitano D, Chou CH, McLaughlin G, Ji TL, Mo L, DeBusschere D, et al. Sound speed correction in ultrasound imaging. *Ultrasonics*. 2006 Dec 22;44 Suppl 1:e43-6.
- [44] (ACR) ACoR. Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS). Reston VA: American College of Radiology 2003.
- [45] Yip CH, Taib NA, Mohamed I. Epidemiology of breast cancer in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006 Jul-Sep;7(3):369-74.
- [46] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1227-32.
- [47] Montazeri A, Vahdaninia M, Harirchi I, Ebrahimi M, Khaleghi F, Jarvandi S. Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study. *BMC Cancer*. 2008;8:330.
- [48] Fornage BD, Lorigan JG, Andry E. Fibroadenoma of the breast: sonographic appearance. *Radiology*. 1989 Sep;172(3):671-5.
- [49] Jackson VP, Rothschild PA, Kreipke DL, Mail JT, Holden RW. The spectrum of sonographic findings of fibroadenoma of the breast. *Invest Radiol*. 1986 Jan;21(1):34-40.
- [50] Kuijper A, Mommers EC, van der Wall E, van Diest PJ. Histopathology of fibroadenoma of the breast. *Am J Clin Pathol*. 2001 May;115(5):736-42.
- [51] Cole-Beuglet C, Soriano RZ, Kurtz AB, Goldberg BB. Fibroadenoma of the breast: sonomammography correlated with pathology in 122 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1983 Feb;140(2):369-75.
- [52] Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic lesions of the breast: sonographic-pathologic correlation. *Radiology*. 2003 Apr;227(1):183-91.
- [53] Vargas HI, Vargas MP, Gonzalez KD, Eldrageely K, Khalkhali I. Outcomes of sonography-based management of breast cysts. *Am J Surg*. 2004 Oct;188(4):443-7.
- [54] Jones BM, Bradbeer JW. The presentation and progress of macroscopic breast cysts. *Br J Surg*. 1980 Sep;67(9):669-71.

- [55] Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
- [56] Sohn VY, Arthurs ZM, Sebesta JA, Brown TA. Primary tumor location impacts breast cancer survival. *Am J Surg*. 2008 May;195(5):641-4.
- [57] Bleicher RJ, O'Sullivan MJ, Ciocca V, Ciocca RM, Perkins LA, Ross E, et al. A prospective feasibility trial to determine the significance of the sentinel node gradient in breast cancer: a predictor of nodal metastasis location. *Cancer*. 2008 Oct 30.
- [58] Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, Hopper KD, Yakes WF. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology*. 1991 Aug;180(2):403-7.
- [59] Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology*. 1994 Nov;193(2):359-64.
- [60] Cobb CJ, Raza AS. Obituary: "alas poor FNA of breast-we knew thee well!" *Diagn Cytopathol*. 2005 Jan;32(1):1-4.
- [61] Chaiwun B, Thorner P. Fine needle aspiration for evaluation of breast masses. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Feb;19(1):48-55.
- [62] Hilton SV, Leopold GR, Olson LK, Willson SA. Real-time breast sonography: application in 300 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1986 Sep;147(3):479-86.
- [63] Tiu CM, Chiou HJ, Chou YH, Hsu CC, Lin KJ, Chen CM, et al. Sonographic features of breast abscesses with emphasis on "hypoechoic rim" sign. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2001 Mar;64(3):153-60.
- [64] Crowe DJ, Helvie MA, Wilson TE. Breast infection. Mammographic and sonographic findings with clinical correlation. *Invest Radiol*. 1995 Oct;30(10):582-7.
- [65] Asai S, Miyachi H, Ochiai N, Kubota M, Tsumita S, Hotta T, et al. Mastopathy-mimicking ultrasonographic appearance in a case with Burkitt's lymphoma. *Clin Imaging*. 2001 Sep-Oct;25(5):309-11.
- [66] Robinson DE, Gill RW, Kossoff G. Quantitative sonography. *Ultrasound Med Biol*. 1986 Jul;12(7):555-65.
- [67] Duric N, Littrup P, Poulou L, Babkin A, Pevzner R, Holsapple E, et al. Detection of breast cancer with ultrasound tomography: first results with the Computed Ultrasound Risk Evaluation (CURE) prototype. *Med Phys*. 2007 Feb;34(2):773-85.
- [68] Sarvazyan A, Tatarinov A, Sarvazyan N. Ultrasonic assessment of tissue hydration status. *Ultrasonics*. 2005 Aug;43(8):661-71.

- [69] Lin T, Ophir J, Potter G. Correlations of sound speed with tissue constituents in normal and diffuse liver disease. *Ultrason Imaging*. 1987 Jan;9(1):29-40.
- [70] Madsen EL, Frank GR, Carson PL, Edmonds PD, Frizzell LA, Herman BA, et al. Interlaboratory comparison of ultrasonic attenuation and speed measurements. *J Ultrasound Med*. 1986 Oct;5(10):569-76.
- [71] Riede U-N, Schaefer H-E, Werner M. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 5., kompl. überarb. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme 2004.
- [72] Heywang-Kobrunner S, Schreer I. *Bildgebende Mammadiagnostik*. 2., vollst. überarb. u. erw. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme 2003.
- [73] Greenleaf JF, Bahn RC. Clinical imaging with transmissive ultrasonic computerized tomography. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1981 Feb;28(2):177-85.
- [74] Glover GH. Computerized time-of flight ultrasonic tomography for breast examination. *Ultrasound Med Biol*. 1977;3(2-3):117-27.
- [75] Schreiman JS, Gisvold JJ, Greenleaf JF, Bahn RC. Ultrasound transmission computed tomography of the breast. *Radiology*. 1984 Feb;150(2):523-30.
- [76] Carson PL, Scherzinger AL, Meyer CR, Jobe W, Samuels B, Adler DD. Lesion detectability in ultrasonic computed tomography of symptomatic breast patients. *Invest Radiol*. 1988 Jun;23(6):421-7.
- [77] Venta LA, Hendrick RE, Adler YT, DeLeon P, Mengoni PM, Scharl AM, et al. Rates and causes of disagreement in interpretation of full-field digital mammography and film-screen mammography in a diagnostic setting. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 May;176(5):1241-8.
- [78] Brisson J, Diorio C, Masse B. Wolfe's parenchymal pattern and percentage of the breast with mammographic densities: redundant or complementary classifications? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Aug;12(8):728-32.
- [79] Aiello EJ, Buist DS, White E, Porter PL. Association between mammographic breast density and breast cancer tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Mar;14(3):662-8.
- [80] Fasching PA, Heusinger K, Loehberg CR, Wenkel E, Lux MP, Schrauder M, et al. Influence of mammographic density on the diagnostic accuracy of tumor size assessment and association with breast cancer tumor characteristics. *Eur J Radiol*. 2006 Dec;60(3):398-404.
- [81] Glide-Hurst CK, Duric N, Littrup P. A new method for quantitative analysis of mammographic density. *Med Phys*. 2007 Nov;34(11):4491-8.
- [82] Lam PB, Vacek PM, Geller BM, Muss HB. The association of increased weight, body mass index, and tissue density with the risk of breast carcinoma in Vermont. *Cancer*. 2000 Jul 15;89(2):369-75.

[83] Harvey JA, Bovbjerg VE. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. *Radiology*. 2004 Jan;230(1):29-41.

[84] 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 Jun;15(6):1159-69.

9. Danksagung

Ich möchte mich bei allen Frauen, die an dieser Studie teilgenommen haben, sehr für ihr Vertrauen und den Zeitaufwand bedanken.

Ich danke auch den Ärzten, die mich beim praktischen Teil dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben, dazu gehören Frau Prof. Dr. Ingrid Schreer, Dr. Fritz Schäfer, Dr. Berndt Order, Dr. Sünje Osterholz, Dr. Roland Lukas und der Rest des Teams des Mammazentrums Kiel sowie Dr. Ortrud Stremme von der Onkologischen Tagesklinik.

Für die Unterstützung bei der Bearbeitung der statistischen Fragestellungen der Arbeit bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dipl. Inform. Jürgen Hedderich.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. Ivo Heer, der als „Betreuer“ immer ein offenes Ohr für mich hatte, sowohl beim praktischen Teil aber auch weit darüber hinaus. Ihm ist es zu verdanken, dass auftauchende Stolpersteine schnell wieder verschwanden.

Bei Herrn Prof. Dr. Alexander Strauss bedanke ich mich für die Überlassung des Themas und für die jederzeit freundliche Hilfe, wenn ich sie brauchte.

Nicht zuletzt danke ich auch meinem privaten Umfeld, hier insbesondere meinem Freund David Wunberg für seine bedingungslose Unterstützung und Hilfe.

10. Lebenslauf

Constanze Falk

<u>geboren</u>		6. September 1984 in Neumünster
<u>Schulzeit</u>	1991-1994	Grundschule Groß Kummerfeld
	1994-1995	Timm-Kröger-Grundschule Neumünster
	1995-2004	Klaus-Groth-Schule Neumünster
	2001-2002	Burges High School El Paso, Texas, USA
<u>Allgemeine Hochschulreife</u>	Juni 2004	
<u>Studium</u>	2004-2011	Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
	August 2006	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	Jan 2008 – Mai 2010	Dissertation
	Juni 2011	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Approbation
<u>Veröffentlichungen</u>	Oktober 2008	Zweitautorin Abstract „Messung der Schalleitgeschwindigkeit in der Mammasonographie – Machbarkeitsstudie zur Anwendung zonaren Ultraschalls in der Routine“