

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Quantitative Beschreibung der zeitlichen Veränderung des
Brustdrüsenvolumens und der Brustdrüsendichte prä-, peri- und
postmenopausaler Frauen und Frauen unter Hormontherapie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Julia Sophie Verena Hammann-Kloss
aus Heidelberg

Datum der Promotion: 22.06.2014

Meiner Großmutter

Inhaltsverzeichnis

1	Abstract	1
2	Einleitung	4
2.1	Grundlagen.....	4
2.1.1	Entwicklung und Aufbau der Mamma	4
2.1.2	Anatomisches Korrelat zu röntgendichtem Gewebe.....	6
2.1.3	Epidemiologische Daten.....	8
2.2	Brustdichte als Risikofaktor für Brustkrebs	9
2.2.1	Brustdichte und Brustkrebs.....	9
2.2.2	Hormone, Brustdichte und Brustkrebsrisiko.....	11
2.2.3	Andere Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs	13
2.3	Durchführung und Aussagefähigkeit der Mammographie.....	14
2.3.1	Screening- und “kurative” Mammographie.....	15
2.3.2	Zweitbefundung von Mammographien	16
2.3.3	Digitale Mammographie und CAD- Systeme	16
2.3.4	Möglichkeiten zur Bestimmung der Drüsendichte.....	17
2.3.5	Qualitätsbewertung von Mammographieaufnahmen	20
2.3.6	Befundbewertung in der Mammographie und BI-RADS	20
2.4	Fragestellung.....	21
2.5	Veröffentlichung der Ergebnisse.....	22
3	Material und Methoden.....	23
3.1	Auswahl der Studienpopulation	23
3.1.1	Nach der Analyse ausgeschlossene Untersuchungen	24
3.2	Patientinnen.....	27
3.2.1	Gruppen von Patientinnen.....	27
3.2.2	Zusätzliche Analyse der Hormonwirkung	28
3.2.3	Berechnungen und Vergleiche	29
3.3	Senographe 2000D.....	30
3.4	R2 Quantra 1.3™	31

3.5	Auswertung und Statistik	33
3.6	Referenzliteratur	33
4	Ergebnisse	35
4.1	Physiologische Entwicklung im Alter.....	36
4.1.1	Absolutes Brust- und Drüsenvolumen sowie absolute Dichtewerte. 36	
4.1.2	Relative jährliche Änderung des Brust- und Drüsenvolumens, sowie der Dichte	39
4.2	Hormontherapie und ihr Einfluss auf das Drüsengewebe, bzw. die Brustdichte.....	42
4.2.1	Einfluss einer neu begonnenen HRT auf Veränderungen des Brustgewebes.....	42
4.2.2	Einfluss einer durchgehenden HRT auf Veränderungen des Brustgewebes.....	45
4.2.3	Einfluss einer beendeter HRT auf Veränderungen des Brustgewebes	47
4.2.4	Auswirkung der Einnahme von Schilddrüsenhormonen (SDH) auf das Brustgewebe.....	49
4.2.5	Auswirkung von Schilddrüsenhormoneinnahme mit gleichzeitiger HRT auf das Brustgewebe.....	51
4.2.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	53
4.3	Abhängigkeit der Volumen- und Dichtewerte vom Druck zwischen den Untersuchungsplatten.....	56
5	Diskussion.....	60
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	60
5.2	Interpretation der Ergebnisse	61
5.3	Vergleich mit anderen Studien.....	61
5.3.1	Physiologische Veränderungen.....	61
5.3.2	Patientinnen mit Hormontherapie	62
5.4	Klinische Bedeutung	63
5.5	Limitationen	64

5.5.1	Zusammensetzung der Studienpopulation	64
5.5.2	Studiendesign.....	65
5.5.3	Ausgeschlossene Untersuchungen	66
	Literaturverzeichnis	69
	Anhang	80
	Abkürzungen	80
	Qualitätsmerkmale einer Mammographie.....	81
	BI-RADS-Klassifikation:.....	82
	Eidesstattliche Erklärung.....	83
	Lebenslauf.....	84
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	86
	Danksagung	87

1 Abstract

Ziel der Arbeit: Das Ziel dieser Studie ist es, Veränderungen des fibroglandulären Gewebes und der Brustdichte quantitativ zu beschreiben und dabei physiologische Veränderungen während des Alterns zu charakterisieren.

Material und Methoden: Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Studie, bei welcher aus dem Zeitraum von 2000 bis 2009 Untersuchungsdaten von Patientinnen mit Hilfe des R2 Quantra 1.3TM - Algorithmus analysiert wurden, wenn mindestens drei vollständige Untersuchungen auf dem Senographe 2000D durchgeführt wurden. Als Ausschlusskriterien galten: jegliche operativen Eingriffe an der Brust (n = 791), sichtbare Gegenstände im Projektionsfeld (n = 5) und technische Probleme (n = 201). Insgesamt wurden 433 Patientinnen mit 1.549 Untersuchungen in die Studie eingeschlossen. Die statistische Analyse erfolgte aufgrund fehlender Normalverteilung mit dem Kruskal-Wallis-, bzw. dem Mann-Whitney-U-Test.

Ergebnisse: Zur Untersuchung der physiologischen Drüsenvolumenänderung wurden die Daten von Patientinnen ohne jegliche Hormoneinnahme zur Analyse herangezogen (n = 208). Bei Betrachtung der absoluten Volumenwerte war auffällig, dass in der Altersgruppe > 55 Jahre ein signifikant höheres Brustvolumen nachweisbar war als in der Altersgruppe < 46 Jahre. In allen Altersgruppen zeigte sich eine konstante relative Zunahme des Brustvolumens von etwa 1 % pro Jahr. Für das Drüsenvolumen zeigte sich in der Altersgruppe < 46 Jahre eine relative Volumenzunahme von 1,5 %, in der Altersgruppe 46 - 55 Jahre eine relative Abnahme von 3,9 %. In der Altersgruppe > 55 Jahre konnte keine Änderung des Drüsenvolumens gezeigt werden. Der Unterschied zwischen den Altersgruppen < 46 Jahre und 46 - 55 Jahre erwies sich als signifikant (p = 0,023), der zwischen den Altersgruppen 46 - 55 Jahre und > 55 Jahre war nicht signifikant (p = 0,094).

Für die Untersuchung des Einflusses von Hormonen wurden die folgenden Gruppen gebildet: Patientinnen mit neu begonnener HRT (n = 21), mit durchgehender HRT (n = 49), mit beendeter HRT (n = 64), mit Schilddrüsenhormoneinnahme (n = 43) und Schilddrüsenhormoneinnahme mit gleichzeitiger HRT (n = 16). Bei der Untersuchung der Patientinnen mit Hormoneinnahme konnte in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied zur korrespondierenden Kontrollgruppe festgestellt werden.

Diskussion: Ein wichtiges Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass nicht hauptsächlich Veränderungen des Drüsenvolumens an der Abnahme der Dichte im höheren Alter verantwortlich sind, sondern besonders die konstante Zunahme des Brustvolumens. Dieser Punkt wurde bisher in Studien nicht untersucht. Die beobachteten Veränderungen des Drüsenvolumens lassen sich gut mit den bisherigen Studiendaten vereinbaren. In der vorliegenden Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede relativer Volumenänderungen zwischen Patientinnen mit exogener Hormonzufuhr und deren Kontrollen festgestellt werden. Es zeigte sich allerdings auch hier ein signifikanter Unterschied in den absoluten Volumina.

Aufgrund eines Berechnungsfehlers bei zu großen Kompressionsdruckunterschieden kam es zum Ausschluss von Daten. Inwiefern dieser Berechnungsfehler Einfluss auf die beschriebenen Ergebnisse hat lässt sich in dieser Studie nicht klären.

Purpose: Aim of this study was to describe physiological changes of breast and gland volume as well as density during aging in quantitative terms.

Material: The present study is a retrospective study. Data from examinations performed from 2000 to 2009 were taken from the radiological archive of Charité Universitätsmedizin Berlin. If there were data of patients with at least three examinations taken on Senographe 2000D, these data were analyzed with the Quantra algorithm of Hologic R2. Criteria for exclusion were: surgery on any breast (n = 791), solid material in the projection area (n = 5), technical problems (n = 201). Data of 433 patients were used for analysis. Because of missing Gaussian distribution, statistical testing was performed using Kruskal-Wallis- respectively Mann-Whitney-U-Test.

Results: To observe the physiological changes of gland volume, the algorithm was used on mammograms of women not taking any hormones (n = 201). When looking at the absolute calculated absolute volume, one could recognize a significant higher breast volume in women aged > 55 years than in women aged < 46 years. A continuous relative increase of breast volume could be shown for all age groups. It appeared that in women < 46 years gland volume increased relatively by 1.5 % per

year. In women aged 46 - 55 years a relative decrease of 3.9 % per year was to be found. No relative change of gland volume could be found in women aged > 55 years. A significant difference could be detected between the group aged < 46 years and the one aged 46 - 55 years ($p = 0.023$). No significant difference could be shown comparing the groups aged 46 - 55 years and the one aged > 55 years ($p = 0.094$). When looking for any changes in gland volume in women taking hormones, five groups were formed: patients with a new HRT ($n = 21$), patients with on-going HRT ($n = 49$), patients with finished HRT ($n = 64$), patients taking thyroid hormones ($n = 43$) and patients taking thyroid hormones and HRT ($n = 16$). In none of the comparisons - with patients not taking hormones - was a significant difference detectable.

Discussion: In this study it was found that the decrease of density during aging is not only based on a decrease of gland volume but also on an increase of breast volume. It was not possible to detect this before using quantitative volume description. When looking at the changes of gland volume, the results of this study for physiological changes can be matched with the ones of studies currently available. Except that the previous data do not offer a quantitative description but only a qualitative one. In the present study it was not possible to find a significant difference in volume changes between the patients taking hormones and their controls. On the other hand the absolute values of breast volume and density were differing significantly between controls and the patients with on-going HRT as well as patients with finished HRT. In a sub-analysis of this study it could be shown that if difference in mean compression force between two examinations was too big, a fault in calculation of volume might be caused.

2 Einleitung

Brustkrebs gehört zu den 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland. 2010 starben insgesamt 17.573 Menschen an Brustkrebs, was zwei Prozent aller Todesfälle entspricht (1). Bei Frauen stehen bösartige Neubildungen der Brust an vierter Stelle der Todesursachen (2). Aufgrund der Tatsache, dass Brustkrebs bei Männern eine eher seltene Erkrankung ist - im Jahr 2008 erkrankten 520 Männer im Gegensatz zu 71.660 Neuerkrankungen bei Frauen (3) - werden in dieser Arbeit nur Frauen untersucht. Die Relevanz der Erforschung und Verbesserung der Diagnostik ergibt sich im Besonderen aus der verbesserten Prognose bei früher Diagnosestellung.

2.1 Grundlagen

2.1.1 Entwicklung und Aufbau der Mamma

Die Anlage der Brustdrüsen, der Glandulae mammariae, beginnt beim weiblichen Fetus im ersten Trimenon der Schwangerschaft in Form von Milchleisten. Diese Milchleisten sind streifenförmige Verdickungen des Epithels, die sich beim 7 Wochen alten Embryo vom Abgang der oberen Extremität bis zum Abgang der unteren Extremität erstrecken und größtenteils im Laufe des dritten Schwangerschaftsmonats wieder zurückgebildet werden. Der verbleibende Anteil im Bereich der späteren Brustregion dringt in das darunterliegende Mesenchym ein und bildet mehrere Aussprossungen, aus denen sich die Milchgänge entwickeln (4). Die Entwicklung der Brustdrüse beginnt unter dem Einfluss von ovariellen Östrogenen ab dem 8.-10. Lebensjahr und wird in der Knospung der Brust, der Thelarche, sichtbar. Die Differenzierung des Gang- und Läppchensystems der Drüsen steht vor allem unter dem Einfluss von Progesteron.

Die Brust unterliegt hormonellen Einflüssen, die Auswirkung auf den Feinbau der Brustdrüse haben. Während der Lutealphase des weiblichen Zyklus, der Phase nach der Ovulation, kommt es zu einer Proliferation des Läppchenepithels, während dagegen die Phase der Menstruation durch Zelluntergang gekennzeichnet ist. In der Schwangerschaft bilden sich unter Östrogeneinfluss bereits in der 5. und 6. Schwangerschaftswoche neue Drüsenknospen und das Bindegewebe wird verdrängt. Durch den Einfluss von Progesteron bilden sich Alveolen, in die während der Laktation von umgebenden Drüsenzellen Fetttröpfchen abgegeben werden. Die Milchgänge und Alveolen sind von

Myoepithelzellen, von Muskelzellen abstammenden Zellen, umgeben, die durch Kontraktion zur Milchabgabe beitragen (5).

Während der Schwangerschaft wird das Brustwachstum der Mutter durch das Hormon Prolactin zusammen mit Östrogen, Progesteron, Glukokortikoiden und Insulin gefördert. Während der Stillzeit kommt es durch den Saugreiz an der Mamille zur Ausschüttung von Prolactin, das die Bildung der Muttermilch fördert (6). Durch das Abstillen sinkt der Prolaktinspiegel rasch und es kommt zur Größenreduktion des Drüsengewebes mit vermehrter Bildung von Bindegewebe.

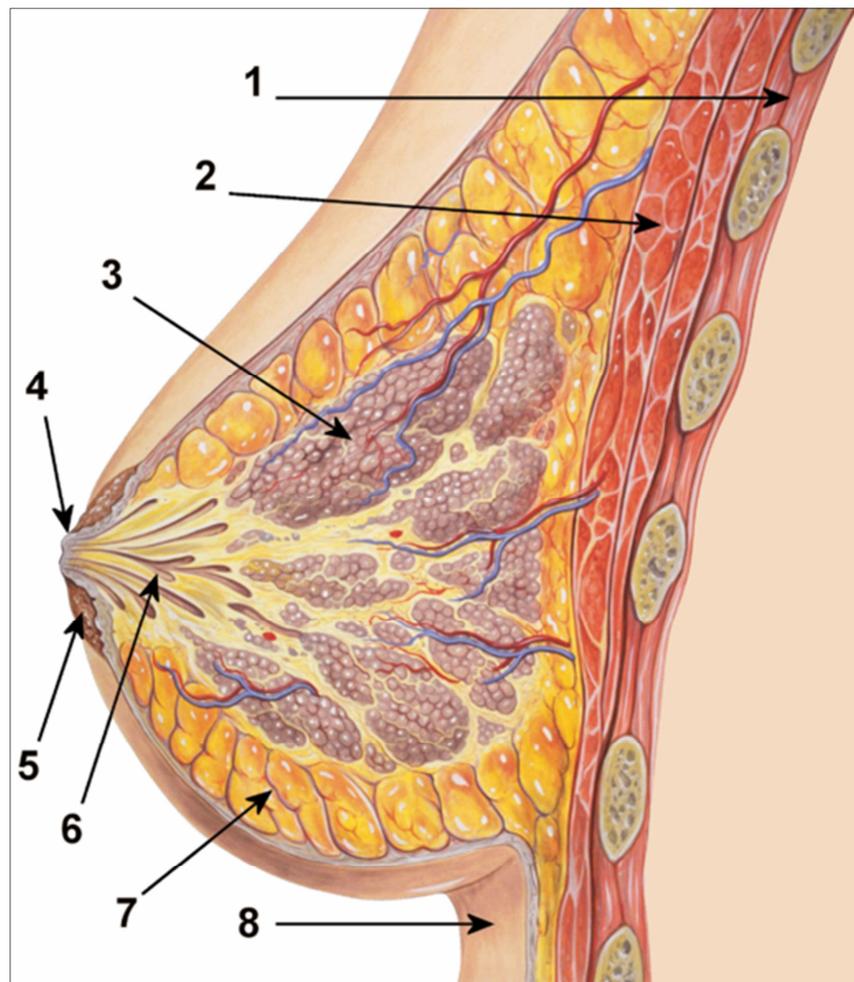


Abbildung 1 Anatomie der weiblichen Brust.

1 Brustkorb; 2 Pektoralismuskel; 3 Drüsenläppchen; 4 Mamille; 5 Areola; 6 Milchgang; 7 Fettgewebe; 8 Haut. Modifiziert nach Lynch, Patrick J., Medical illustrator (7)

Der Aufbau der Brust ist in Abbildung 1 dargestellt (7). Die Brust, Mamma, liegt - durch eine Faszie und eine dünne Schicht Bindegewebe getrennt - auf dem Brustmuskel (in

Abbildung 1 Markierung 2) und wird durch die sogenannten Cooper-Bänder fixiert. Meist befindet sich zentral auf der Brust die Brustwarze (in Abbildung 1 Markierung 4), in der die Milchgänge (in Abbildung 1 Markierung 6) in 10 bis 12 Öffnungen münden. Die Brust besteht aus einem Drüsenkörper und Fettgewebe (in Abbildung 1 Markierung 7), das von Bindegewebe umgeben und gekammert wird. Die Größe der Mamma ist abhängig vom Anteil des Fettgewebes. Eine nichtlaktierende Brustdrüse ist aus 15 bis 20 verzweigten Einzeldrüsen aufgebaut, die unregelmäßig strahlenförmig angeordnet sind und als Lappen, Lobi glandulae mammariae, bezeichnet werden. Diese Lappen sind aus mehreren Läppchen (in Abbildung 1 Markierung 3) aufgebaut, zu welchen je ein Milchgang gehört. Die Milchgänge vereinigen sich und münden im Warzenbereich über Ausführungsgänge an die Mamillenoberfläche (8).

2.1.2 Anatomisches Korrelat zu röntgendichtem Gewebe

Die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen der Brust ist mit etwa 50 % der oberen äußeren Quadranten der Brust, zentral wachsen etwa 20 % und jeweils 10 % in den übrigen Quadranten (9,10).

2.1.2.1 Carcinoma in situ (CIS)

Als Carcinoma in situ bezeichnet man epitheliale Veränderungen, die durch Zellatypien und Architekturstörungen gekennzeichnet sind, jedoch die Basalmembran nicht durchbrechen (11).

2.1.2.1.1 Duktales Carcinoma in situ

Das duktales Carcinoma in situ (DCIS) ist die häufigste Form des Mammakarzinoms und geht vom Epithel der Milchgänge aus. Das DCIS wird meist durch in der Mammographie neu erkennbare suspektere Mikroverkalkungen auffällig (12). Diese entsprechen multiplen kleinen, verkalkten Nekrosen des zentralen DCIS-Anteils und stellen sich häufig in fein verzweigter Form dar. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mittels Mammographie sind heutzutage die meisten DCIS makroskopisch noch nicht sichtbar, so dass vor der chirurgischen Entfernung eine mammographische Markierung erforderlich ist. Die Prognose des DCIS ist von Grad der Differenzierung, Ausdehnung und von Tumorfreiheit des Resektionsrandes abhängig. Ein wichtiger Faktor der Therapieplanung ist die Ausdehnung des DCIS, da bei einem Tumordurchmesser über 4 cm eine brusterhaltende Therapie meist nicht möglich ist. Die Prognose der Erkrankung hängt stark von

der vollständigen Entfernung des Tumors ab, sodass nach brusterhaltender Operation eine Bestrahlung der operierten Brust durchgeführt wird, um auch kleinste Tumorüberreste zu zerstören (8,9). Bei mamillennaher Lage des DCIS können Tumorzellen in das Epithel der Mamille einwachsen und so zu einer Sonderform des DCIS, dem sogenannten Morbus Paget der Mamille, führen.

2.1.2.1.2 Lobuläres Carcinoma in situ

Aus dem Epithel der Läppchen hervorgehende Neubildungen werden als lobuläre Karzinome bezeichnet und werden bei intakter Basalmembran als lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) bezeichnet. Das LCIS macht etwa 1 % aller Mammakarzinome aus; es entwickelt sich häufig multifokal und lässt sich in 30 bis 40 % der Fälle beidseitig nachweisen. In 20 bis 40 % der Fälle tritt das LCIS mit lobulären Mikroverkalkungen mammographisch in Erscheinung; oder histologisch sieht man Gewebeverkalkungen, die das LCIS umgeben. Das LCIS gilt als Präkanzerose für ein invasives Mammakarzinom, das sich bei etwa 10 % der Patientinnen mit diagnostiziertem LCIS auf der kontralateralen Seite entwickelt (9).

2.1.2.2 Invasives Karzinom

Aus allen Formen der in-situ-Karzinome können sich invasive Karzinome entwickeln, wenn beim Tumorwachstum die Basalmembran durchbrochen wird. Da dabei eine natürliche Barriere zerstört wird, ist eine Metastasierung sehr viel wahrscheinlicher als bei in-situ-Karzinomen, die per definitionem nicht metastasieren. Die Metastasierung bei Brustkrebs erfolgt dabei sowohl lymphogen – meist in die ipsilateralen Lymphknoten –, als auch hämatogen in das Skelett, die Lunge und andere Organe (9,10). Wie beim Carcinoma in situ lassen sich auch bei den invasiven Gruppen die zwei Hauptformen invasiv-duktales und invasiv-lobuläres Karzinom unterscheiden (9).

In der Mammographie können sich invasive Karzinome unterschiedlich darstellen. So können sie etwa aufgrund von Mikroverkalkungen auffällig werden, aber auch als dichte Herdbefunde mit runder oder strahlenförmiger Konfiguration (12).

2.1.2.3 Sonstige bösartige Neubildungen der weiblichen Brustdrüse

Die häufigsten malignen Neubildungen der weiblichen Brust sind die duktales und lobulären Karzinome. Weitere bösartige Neubildungen sollen hier nur genannt, aber nicht näher beschrieben werden. Zu diesen selteneren bösartigen Neubildungen der weiblichen

chen Brust zählen tubuläre, medulläre, muzinöse und papilläre Karzinome sowie Sarkome, maligne Lymphome, phylloider Tumor und Metastasen anderer maligner Neubildungen (9).

2.1.3 Epidemiologische Daten

Bisher gibt es in Deutschland kein bundesweites Krebsregister, in dem epidemiologische Daten zusammengetragen werden. Da die einzelnen Bundesländer unterschiedliche Meldeverfahren (Meldepflicht oder Melderecht) (13) haben, beruhen die folgenden Zahlen auf Schätzungen, die auf Basis der existierenden Krebsregister gemacht wurden. Die altersstandardisierte Inzidenz für Brustkrebs ist von etwa 70 pro 100.000 im Jahr 1980 auf etwa 104 pro 100.000 im Jahr 2004 gestiegen, wobei der Anstieg ab 1990 nur noch in der Altersgruppe 45 - 69 Jahre nachweisbar war. Die altersstandardisierte Mortalitätsrate ist im selben Zeitraum von etwa 30 pro 100.000 auf etwa 27 pro 100.000 leicht rückläufig gewesen. Seit 1990 ist die Zahl der Todesfälle an Brustkrebs nahezu konstant bei etwa 18.000 Frauen/ Jahr (14,15). Für den Zeitraum 2008 bis 2010 sind über das Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg (16) Todesfallzahlen nach Altersgruppen zu erhalten. In Tabelle 1 sind diese Todesfallzahlen zusammengefasst als Mittelwerte. Bei der Betrachtung der altersspezifischen Brustkrebsmortalität zeigt sich im Vergleich der Jahre 1990 bis 1992 mit den Jahren 2000 bis 2002 eine Abnahme in fast allen Altersgruppen, jedoch am stärksten bei Frauen < 54 Jahre (im Mittel Abnahme um etwa 27 %). Ob dies auf die verbesserte Früherkennung oder medizinischen Fortschritt zurückzuführen ist lässt sich nicht sicher klären (15).

Tabelle 1 Durchschnittliche Todesfallzahlen für Brustkrebs in den Jahren 2008- 2010, modifiziert nach den Daten Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (16)

Altersgruppe	Fallzahl
< 44 Jahre	659
45 – 54 Jahre	1.730
> 54 Jahre	14.859

2.2 Brustdichte als Risikofaktor für Brustkrebs

2.2.1 Brustdichte und Brustkrebs

2.2.1.1 Mammographische Dichte und Brustkrebs

In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen mammographischer Dichte und der Entwicklung von Brustkrebs gezeigt werden (17–24). Obwohl die Drüsendichte mit dem Alter abnimmt, zeigt die Inzidenz für Brustkrebs im Alter diese Abnahme nicht. Ein Versuch, diesen Zusammenhang zu beschreiben, ist mit dem Modell von Pike und Kollegen (25) geschehen. Mit diesem sollte gezeigt werden, dass nicht das chronologische Alter entscheidend für die altersspezifische Inzidenz ist, sondern vielmehr die Alterungsrate des Brustdrüsengewebes und die Rate der Exposition gegenüber brustkarzinogenen Substanzen (25).

Eine alternative Theorie sieht den Zusammenhang zwischen Brustdichte und Brustkrebsrisiko in der größeren Anzahl an vorhandenen Stammzellen. Dabei wird angenommen, dass ein größeres Drüsenvolumen auf einer höheren Anzahl von spezifischen Stammzellzellen basiert und eine höhere Anzahl dieser Stammzellen eine höhere Wahrscheinlichkeit der Entartung mit sich bringt (26,27).

2.2.1.2 Gewebezusammensetzung und der Einfluss auf die Brustdichte

Martin und Boyd (28) haben in einer Übersichtsarbeit zur Brustdichte verschiedene Variablen beschrieben, die Einfluss auf die Brustdichte und das Brustkrebsrisiko haben. Den größten Teil des dichten Gewebes macht Kollagen aus, dessen Volumen stark mit Veränderungen der Dichte verbunden ist. Der Anteil des Kollagens nimmt mit Gebärfähigkeit und der Nummer der Lebendgeburten ab. Laut Martin und Boyd nimmt die Dichte mit jeder Schwangerschaft durchschnittlich um 2 Prozent ab. Während der Zeit der Menopause kommt es zu einer Abnahme von durchschnittlich 8 Prozent der Dichte (28).

Zudem scheint es ein komplexes System endokriner, parakriner und autokriner Regulationsmechanismen zu geben, die im Zusammenhang mit der Entwicklung der Brustdichte bzw. dem Auftreten von Brustkrebs stehen könnten (29–32).

In Abbildung 2 ist die Mammographie einer Brust mit einem geringen Anteil an fibroglandulärem Gewebe und dementsprechend geringer Dichte dargestellt.

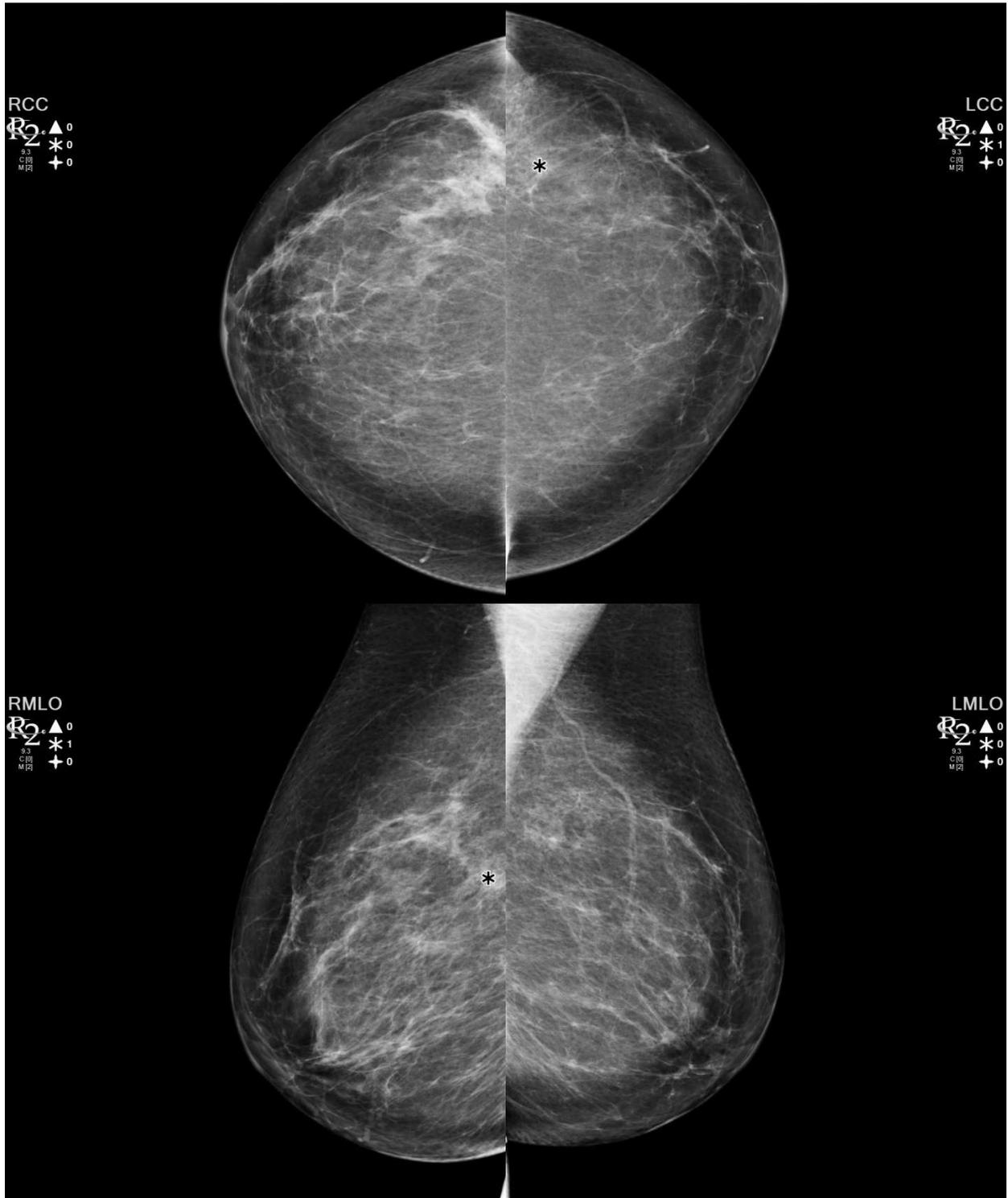


Abbildung 2 Mammographie einer Patientin der Studie mit einem Dichtegrad ACR 1
(Quelle: Archiv der Charité Universitätsmedizin Berlin)

2.2.2 Hormone, Brustdichte und Brustkrebsrisiko

Während der unterschiedlichen Phasen des Menstruationszyklus ändern sich die Konzentrationen der unterschiedlichen Hormone. Während der Follikelphase, der ersten Phase des Zyklus, steigt die Östrogenkonzentration kontinuierlich an bis sie direkt vor der Ovulation den Spitzenwert erreicht. Während der Lutealphase, der Phase nach der Ovulation, steigt das Gestagen Progesteron bis etwa sechs Tage nach der Ovulation und fällt dann bis zur Blutung wieder ab (5). Die Ovarialhormone beeinflussen auch die Brust, was sich an einer Zunahme der Dichte während der Lutealphase zeigt (33). In dieser Zeit ist die Brust sehr empfindlich und dementsprechend auch – von Patientin zu Patientin unterschiedlich – weniger komprimierbar. Unter anderem soll aus diesem Grund eine Mammographieuntersuchung nach Möglichkeit nicht in dieser Phase, sondern in der Follikelphase durchgeführt werden (12).

Heute gelten – wie durch mehrere Studien (34–38) nachgewiesen – eine frühe Menarche und ein später Eintritt der Menopause als anerkannte Faktoren für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Es wird angenommen, dass Stammzellen der Brust den Ursprungsort der malignen Umwandlung darstellen, die zu Brustkrebs führt. In einem Tierversuch mit Mäusen konnte gezeigt werden, dass diese Stammzellen sehr stark auf Progesteron reagieren, indem der Stammzellbestand zunimmt (35). In ähnlicher Art und Weise scheint ein später Eintritt in die Menopause mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs verbunden zu sein. Eine beidseitige Entfernung der Eierstöcke – was der Menopause gleichkommt – vor dem vierzigsten Lebensjahr scheint mit einem 50 % niedrigeren Risiko verbunden zu sein im Gegensatz zu einem natürlichen Eintritt in die Menopause (34).

Das Alter bei der ersten kompletten Schwangerschaft scheint ebenfalls ein wichtiger Faktor des Brustkrebsrisikos zu sein. Frauen, die ihre erste vollständige Schwangerschaft im Alter von 20 Jahren oder weniger haben, weisen vermeintlich zunächst zwar ein erhöhtes Risiko auf, langfristig aber ist das Brustkrebsrisiko vermindert. Dieser Effekt lässt sich nicht bei Schwangerschaften zeigen, die nicht volle zehn Lunarmonate ausgetragen werden. Bei der ersten Schwangerschaft im Alter von über 30 Jahren zeigen Frauen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko gegenüber Frauen gleichen Alters, die nie geboren haben. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die zusätzliche Stimulation vorhandener Tumorzellen durch die Hormone der Schwangerschaft sein. Stillen scheint

das Brustkrebsrisiko erst ab einer Stilldauer von drei Jahren positiv zu beeinflussen (34).

2.2.2.1 Hormonersatztherapie, Brustdichte und Brustkrebs

Bis vor einigen Jahren wurde bei Frauen regelhaft eine peri- und postmenopausale Hormonersatztherapie (HRT) durchgeführt. Aufgrund der WHI-Studie (Women´s Health Initiative) (39), die verschiedene und schwerwiegende Risiken dieser Therapie aufzeigte, kam es in den letzten Jahren zu einer deutlichen Abnahme der Verschreibung dieser Therapie. Im Jahr 2008 erhielten 1.400.000 Frauen in Deutschland eine HRT mit insgesamt 421.000.000 Tagesdosen (DDD). Dies entspricht 3 Prozent der gesamten weiblichen deutschen Bevölkerung (40, 41). Im Vergleich dazu kam es im Jahr 2007 zu einem Rückgang der DDD um 64 Prozent (41).

Unter der Einnahme einer HRT konnte in verschiedenen Studien eine Zunahme der mammographischen Dichte nachgewiesen werden (19, 42 – 47). Der Nachweis eines höheren Brustkrebsrisikos in Verbindung mit einer höheren Gewebedichte konnte in Studien nicht sicher erbracht werden (19, 43, 44, 47). Eine Risikoerhöhung scheint von der Art der Hormonersatztherapie abhängig zu sein. So scheint eine Östrogen/ Progesteron-Kombination eher mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einherzugehen, während für eine reine Östrogentherapie bisher keine Risikoerhöhung nachgewiesen werden konnte (39, 43, 47, 48).

2.2.2.2 Schilddrüsenhormone und ihr Einfluss auf die Brustdrüse

Schilddrüsenhormone haben generell einen großen Einfluss auf das Wachstum und die Entwicklung von Organen, weshalb besonders eine mangelhafte Produktion von Schilddrüsenhormonen frühzeitig medikamentös therapiert werden sollte, um Verzögerungen oder Störungen in der menschlichen Entwicklung zu verhindern (49, 50). In mehreren Studien wurde der Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf die Entwicklung und das Wachstum der Brustdrüse untersucht, da man Rezeptoren dieser im Brustgewebe nachweisen konnte (51 – 55). Die genannten Studien wurden an murinen Modellorganismen geführt. In jungen Tieren konnte ein eindeutiger und positiver Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf das Wachstum der Brustdrüsen nachgewiesen werden. Für ältere Tiere lässt sich für viele Organe eine positive Korrelation zwischen Schilddrüsenhormoneinnahme und Organwachstum nachweisen, bei der Brustdrüse ist diese jedoch nicht eindeutig nachweisbar (51 – 55).

2.2.3 Andere Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs

Die Untersuchung der familiären Belastung als Risikofaktor für eine Erkrankung an Brustkrebs ist immer wieder Gegenstand der Forschung. In einer großen Studie wurde die Prävalenz einer positiven Familienanamnese mit etwa 15 Prozent bei erkrankten Patientinnen angegeben (56). Für die Erkrankung einer erstgradigen Verwandten (Mutter, Schwester) konnte in mehreren Studien ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für betroffene Frauen belegt werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass das Risiko besonders bei einer Erkrankung der Verwandten in jungem Alter (unter 40 Jahre bzw. unter 50 Jahre) erhöht ist und die Betroffenen dann häufig ebenfalls früh an Brustkrebs erkranken (56 – 59). Bis heute sind mehrere verschiedene Veränderungen der DNA bekannt, die sich bei Patientinnen mit einer Brustkrebserkrankung gehäuft nachweisen lassen, und in einigen Fällen familiär gehäuft nachweisbar sind (58, 60 – 62). Zwei gut untersuchte Gene sind die BRCA (Breast Cancer Gene) 1 und 2, auf die im folgenden Abschnitt genauer eingegangen wird.

2.2.3.1 BRCA

Ob in einer Familie eine erbliche Brustkrebsform vorliegt oder aber eine Häufung von Brustkrebs in dieser Familie ohne eine bisher bekannte genetische Veränderung auftritt, kann unter Anderem durch den Nachweis von Mutationen in den sog. BRCA-1- und BRCA-2-Genen aufgedeckt werden. Verschiedene Mutationen dieser Gene sind bekannt. Bei den vor allem in Fällen familiärer Häufung von Brustkrebserkrankungen auftretenden genetischen Veränderungen handelt es sich um eine Mutation in den Genlokalisationen 17q21, bzw. 13q12, auf denen sich die Gene BRCA-1 bzw. BRCA-2 befinden. Mutationen in den Genen BRCA-1 und -2 werden autosomal-dominant vererbt. Da es sich hierbei um eine protoonkogene Mutation handelt, liegt die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung an Brustkrebs für Trägerinnen des BRCA-1 bei etwa 65 %, für Trägerinnen des BRCA-2 hingegen bei etwa 45 %, obwohl das mutierte Gen dominant ist (63). Bei vorliegender BRCA-2-Mutation zeigen auch Männer der betroffenen Familien eine erhöhte Brustkrebsrate. Träger von BRCA-Mutationen haben nicht nur eine erhöhte Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken, sondern auch für andere Krebserkrankungen. So haben zum Beispiel Patientinnen mit einer BRCA-1-Mutation ein zusätzlich erhöhtes Risiko für Eierstockkrebs. Für beide Gene ist bei Mutationen ein erhöhtes Risiko für weitere Krebsarten beschrieben (64 – 66).

2.3 Durchführung und Aussagefähigkeit der Mammographie

Als Mammographie bezeichnet man röntgenologische Nativaufnahmen der Brust, die üblicherweise beidseitig und in zwei Ebenen – craniocaudal (CC) und mediolateral-oblique (MLO) – aufgenommen werden. Ein Mammogramm wird mittels sogenannter weicher Röntgenstrahlung – energiearmer Strahlung – angefertigt, da bei Verwendung weicher Strahlen ähnlich dichte Gewebe besser voneinander abgrenzbar sind. Die Aufnahme wird bei aufrechter Körperhaltung durchgeführt und je eine Brust zwischen zwei Platten fixiert. Zur Verminderung der Objektdicke, die starken Einfluss auf die Schwächung der energiearmen Strahlung hat, und zur Fixierung der Brust wird diese mit bis zu 200 N komprimiert, abhängig von ihrer Beschaffenheit (67, 68). Bei einer drüsenreichen Brust ist eine höhere Kompression notwendig als bei einer Brust mit hohem Fettgewebegehalt.

Heutzutage werden Mammographieaufnahmen meist in digitaler Form im DICOM-Format gespeichert. Die Anfertigung von Mammographien in Film-Folientechnik ist aufgrund der Vorteile digitaler Technik heute nicht mehr Standard (69 – 75). Film-Folienaufnahmen können heute mithilfe bestimmter Geräte nachträglich digitalisiert werden, die Details der Untersuchung werden in diesem Fall jedoch nicht gespeichert. In Abbildung 2 ist ein in digitaler Aufnahmetechnik angefertigtes Mammogramm einer Brust in craniocaudalem Strahlengang dargestellt.

In der Mammographie stehen verschiedene Anoden-Filterkombinationen zur Verfügung, die in Abhängigkeit von Brustdicke, Brustdichte und Film- bzw. Detektortyp zur Optimierung des Verhältnisses von Strahlenkontrast und Dosis zusammengestellt werden. Heutzutage gibt es Molybdän-Rhodium- und Molybdän-Wolfram-Anodenkombinationen sowie Molybdän-, Rhodium- und Silberfilter. Molybdän-gefilterte Röntgenstrahlung hat ein niedrigeres Energiespektrum als Rhodium-gefilterte, sodass bei dicken und dichten Mammae die Strahlungsexposition bei gleichzeitig sinkendem Kontrast steigt. Rhodiumgefilterte Röntgenstrahlung, die ein höheres Energiespektrum hat, zeigt bei dichten Brüsten eine geringere Strahlenexposition bei stärkerem Kontrast (12).

Eine Verwendung von Kontrastmittel ist in der Mammographie heutzutage (noch) nicht üblich, kommt aber zur Anwendung in der Diagnostik bestimmter Befunde mittels der sogenannten Galaktographie. Hierbei wird Kontrastmittel in die Mamille injiziert und ver-

teilt sich retrograd entlang der Milchgänge. Dieses Verfahren dient der Beurteilung der Milchgänge, wenn diese klinisch eine auffällige oder atypische Sekretion zeigen.

2.3.1 Screening- und “kurative” Mammographie

Brustkrebs ist die häufigste Krebsform bei Frauen. Eine früh eingeleitete Therapie geht mit einer verbesserten Prognose für die Patientinnen einher. Mit der Mammographie steht eine Diagnostik mit zufriedenstellender Sensitivität und Spezifität zur Verfügung. Damit sind die Voraussetzungen für eine Screeninguntersuchung gegeben. Unter der Screeningmammographie versteht man die regelmäßige Durchführung einer Mammographieuntersuchung bei asymptomatischen Frauen zur Früherkennung von Mammakarzinom. Man erwartet, dass durch Anwendung dieses Verfahrens die Brustkrebsmortalität um etwa 25 % gesenkt werden kann. In Deutschland wird die Screening-Mammographie nur in speziellen Screeningzentren durchgeführt. Im Jahr 2005 haben die ersten Screeningeinheiten mit dem Programm begonnen. Mittlerweile steht die Screeningmammographie nahezu flächendeckend zur Verfügung, dennoch werden die angestrebten Teilnehmerquoten nur in wenigen Regionen erreicht. In Berlin geht man zurzeit von einer Teilnahmequote von etwa 55 % der eingeladenen Frauen aus. Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren haben theoretisch alle zwei Jahre Anrecht auf Teilnahme am Screeningprogramm (76).

In der „kurativen“ Mammographie wird eine Mammographie – im Gegensatz zu der Screeninguntersuchung – aufgrund einer bestimmten Fragestellung wie etwa bei Verdacht auf Brustkrebs oder bei Tastbefunden unklarer Genese durchgeführt. Der Begriff „kurativ“ ist dabei irreführend, da es sich bei der Mammographie um eine diagnostische und nicht eine therapeutische Maßnahme handelt. Im Unterschied zum Screening wird in der kurativen Mammographie häufig noch eine ergänzende Sonographie durchgeführt. Bei unauffälliger Screeninguntersuchung wird keine zusätzliche Sonographie durchgeführt (77).

2.3.2 Zweitbefundung von Mammographien

Sowohl falsch-positive als auch richtig-positive Untersuchungsergebnisse gehen mit ernsthaften Folgen für die Patientinnen einher.

Man geht davon aus, dass 16 bis 31 % aller detektierbarer Karzinome nicht erkannt werden, wenn eine Befundung der Mammogramme nur durch einen Radiologen erfolgt (78). Verschiedene Studien zeigten einen Anstieg der Karzinomdetektionsrate aufgrund einer Zweitbefundung durch einen weiteren Radiologen (79 – 84). Nicht nur die Karzinomdetektionsrate steigt durch Zweitbefundung, sondern auch die Sensitivität und die Zahl der wiedereinbestellten Patientinnen (85). Aufgrund der signifikanten Steigerung der Sensitivität wird die Befundung eines Mammogramms immer doppelt durchgeführt. Die Erstbefundung muss von einem Radiologen, die andere kann auch mithilfe sogenannter computerassistierter Diagnostik (CAD)-Systeme (s. Abschnitt 1.3.3) durchgeführt werden. Bei Diskrepanzen zwischen beiden Befunden wird das Mammogramm im Screening in einer sogenannten Konsensuskonferenz von einem weiteren Radiologen beurteilt.

In einer großen Metaanalyse wurden die Auswirkungen der zusätzlichen Verwendung von CAD gegenüber der Einzelbefundung von Mammographien untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass bei 4,1 % der aufgrund der CAD-Befunde erneut untersuchten Frauen ein Karzinom diagnostiziert wurde (86). In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Rate einer erneuten Untersuchung um 2 bis 35% zunahm (87 – 89). Im Vergleich mit der Zweitbefundung durch erfahrene Radiologen scheint die Verwendung von CAD für die Sensitivität und Spezifität keinen signifikanten Vorteil zu liefern (90, 91).

2.3.3 Digitale Mammographie und CAD- Systeme

Im Laufe der zunehmenden Anwendung digitaler Aufnahmetechnik hat sich die Qualität der Bilder stetig verbessert; zudem ist die Verarbeitung der Bilder durch den Computer deutlich vereinfacht worden. Mehrere Studien haben gezeigt, dass durch Verwendung digitaler Mammographie die Anzahl der korrekt klassifizierten Läsionen aufgrund der besseren Bildqualität erhöht werden kann (92).

Ein System zur computerassistierten Analyse von Mammographien wurde von Winsberg und Kollegen (93) bereits im Jahr 1967 beschrieben. CAD-Systeme

analysieren die digitalen oder digitalisierten Aufnahmen mittels unterschiedlicher Algorithmen auf Auffälligkeiten. Verdächtige Bereiche werden durch das CAD-System markiert. Üblicherweise werden drei Arten von Veränderungen markiert: Mikroverkalkungen, Verdichtungsherde und gemischte Befunde. Die Kennzeichnung für R2 ist: Verkalkungen = Dreieck, Verdichtungen = Stern, gemischte Befunde = Kreuz. Beispiele hierfür sind in Abbildung 2 (1.2.1.2) und Abbildung 3 (Abschnitt 1.3.4) dargestellt. In Abbildung 2 sind in der LCC- und RMLO-Aufnahme Markierungen für Verdichtungsareale gemacht worden, die in der zweiten Ebene jedoch nicht markiert wurden. In Abbildung 3 ist in der RCC-Aufnahme ein Verdichtungsherd (Stern) durch das CAD markiert worden, in der RMLO-Aufnahme ein Verkalkungs- (Dreieck) und ein Verdichtungsareal (Stern). In der Untersuchung der linken Brust markierte das CAD in der CC-Aufnahme ein Verkalkungs- (Dreieck) und zwei Verdichtungsareale (Stern), in der korrespondierenden MLO-Aufnahme wurden keine auffälligen Befunde durch das CAD markiert.

2.3.4 Möglichkeiten zur Bestimmung der Drüsendichte

Die mammographische Dichte spiegelt die Zusammensetzung von Brustgewebe wieder. Wie unter 1.2.1.2 erwähnt macht den größten Teil des dichten Gewebes Kollagen aus, dessen Volumen stark mit Veränderungen der Dichte verbunden ist (28). Es gibt unterschiedliche Methoden, mit denen die Dichte von Mammographien beschrieben werden kann, sowohl qualitative als auch quantitative.

Die erste qualitative Beschreibung der Dichte erfolgte durch Wolfe (94) in den 1970er Jahren mit einem System aus vier Kategorien: N, P1, P2, DY. Hierbei beschreibt N eine überwiegend fetthaltige Brust, P1 und P2 eine Brust mit einem größeren Anteil an fibroglandulären Gewebe und DY die Anwesenheit sehr dichter fibroglandulärer Areale. Eine weitere – heute kaum gebräuchliche – Einteilung erfolgte 1982 durch Tabár (95). Die „Six-category classification“ (SCC) ist ebenfalls eine qualitative Beschreibung der Dichte, bei der aufgrund des prozentualen Anteils heller (= dichter) Areale eine Einteilung in sechs Kategorien vorgenommen wird (96).

Für Kopans (97) beinhaltet die Bestimmung der Brustdichte aus einem zweidimensionalen Bild Fehler, da hinter dichtem fibroglandulärem Gewebe versteckte, weniger dichte Areale nicht als solche erkannt werden und sich somit falsch hohe Drüsendichtewerte

ergeben. Für die Bestimmung der Dichte schlägt er daher die Verwendung von bildgebenden Verfahren vor, die eine dreidimensionale Rekonstruktion ermöglichen (97).

Die heute am meisten angewandte Methode zur Beschreibung der Dichte ist die des Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) des American College of Radiology (ACR), die in vier Klassen eingeteilt ist. Es handelt sich hierbei um eine teils qualitative, teils quantitative Kategorisierung. Da die Malignitätsbeurteilung von Mammographien ebenfalls in BI-RADS-Kategorien aufgeteilt ist, wird in dieser Arbeit die Dichte als ACR-Wert angegeben. Die vier Kategorien sind in Tabelle 2 beschrieben. Die ACR-Kategorisierung wird durch den befundenden Radiologen durchgeführt.

Tabelle 2 Kategorisierung der Brustdichte nach ACR

ACR-Kategorie	Verbale Beschreibung	Prozentuale Beschreibung
ACR 1	überwiegend fetthaltige Brust	< 25% fibroglanduläres Gewebe
ACR 2	vereinzelte fibroglanduläre Areale	25-50% fibroglanduläres Gewebe
ACR 3	heterogen dichtes Gewebe	51-75 % fibroglanduläres Gewebe
ACR 4	sehr dichtes Gewebe	> 75% fibroglanduläres Gewebe

Zur Visualisierung der in Tabelle 2 angegebenen Werte sei auf das Mammogramm in Abbildung 2 in Abschnitt 1.2.1.2 mit Dichtegrad ACR 1 sowie in Abbildung 3 mit Dichtegrad ACR 4 verwiesen.

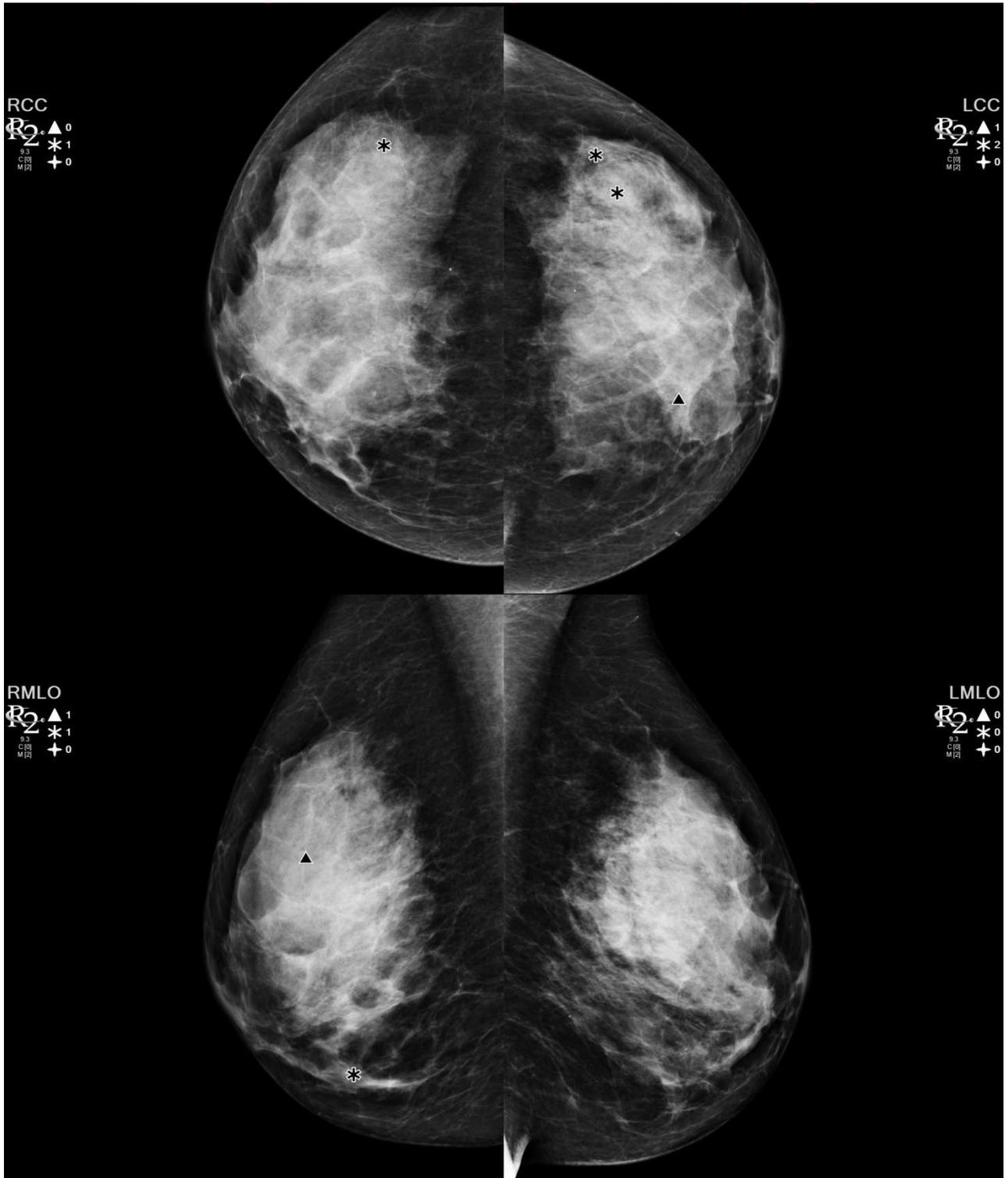


Abbildung 3 Mammographie in den 4 Standardebenen einer Patientin der Studie mit Dichtegrad ACR 4 (Quelle: Archiv der Charité Universitätsmedizin Berlin)

Für eine quantitative Dichtebeschreibung werden zusätzliche Messinstrumente benötigt. Es gibt heutzutage verschiedene Verfahren zur quantitativen Dichtebestimmung; diese sind die sogenannte Planimetrie, die Tresholding-Methode, die Texture-based- Methode

sowie die Standard mammogram form (SMF) (98, 99). Bei der Anwendung der Tresholding- Methode muss der befundende Radiologe zwei Referenzgrauwerte festlegen. Den ersten zur Abgrenzung der Brust vom Bildhintergrund, den zweiten zur Markierung dichter Areale (98, 100). Bei der „Standard Mammogram Form“ (SMF) wird ein standardisiertes Bild produziert, indem im MLO-Bild der Pektoralismuskel automatisch entfernt wird, der Anodenkanteneffekt, der Kompressionsdruck und der Blendeffekt berücksichtigt werden und die Effekte von Streustrahlung und extrafokaler Strahlung entfernt werden. Ebenfalls werden Untersuchungsvariablen wie etwa Anodenspannung, Strahlenexposition und Anoden-Filter-Kombination mit in die Berechnung einbezogen (100). Die SMF kann auf digitalisierte Bilder angewandt werden.

2.3.5 Qualitätsbewertung von Mammographieaufnahmen

Zur Befundung einer Mammographieaufnahme zählt auch die Bewertung der Qualität der erstellten Aufnahme. So wurde für Standardaufnahmen die sogenannte PGMI-Klassifikation eingeführt, mit der ein vergleichbarer Qualitätsstandard in unterschiedlichen Mammographieeinrichtungen erreicht wird. Nach dieser Klassifikation gibt es vier Qualitätsstufen bei den Aufnahmen: perfekt, gut, moderat und inadäquat (PGMI) (12). Eine detaillierte Beschreibung der zu beachtenden Punkte findet sich im Anhang.

2.3.6 Befundbewertung in der Mammographie und BI-RADS

Um die Bewertung von Mammographien bzw. deren Befunde zu vereinheitlichen und damit den Vergleich mit eventuell vorliegenden Vorbefunden zu vereinfachen, wurde in einer Kooperation zwischen dem American College of Radiology (ACR), dem National Cancer Institute, den Centers for Disease Control and Prevention, der Food and Drug Administration (FDA), der American Medical Association, dem American College of Surgeons und dem College of American Pathologists ein Bewertungssystem entwickelt, in welchem sowohl die Befunde bewertet werden als auch das weitere Vorgehen beschrieben ist. Dieses Bewertungssystem ist das sogenannte Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS), welches in die Klassen 0 bis 6 aufgeteilt ist (101–103). Eine ausführliche Darstellung der einzelnen Klassen findet sich im Anhang.

Abbildung 2 in Abschnitt 1.2.1.2 zeigt ein Mammogramm, dem die BI-RADS Klasse 1 zugeordnet werden kann. In Abbildung 4 ist ein Mammogramm mit BI-RADS Klasse 4

dargestellt, es sind ein Verdichtungsherd und einige, jedoch eher unverdächtige, Verkalkungen zu sehen.

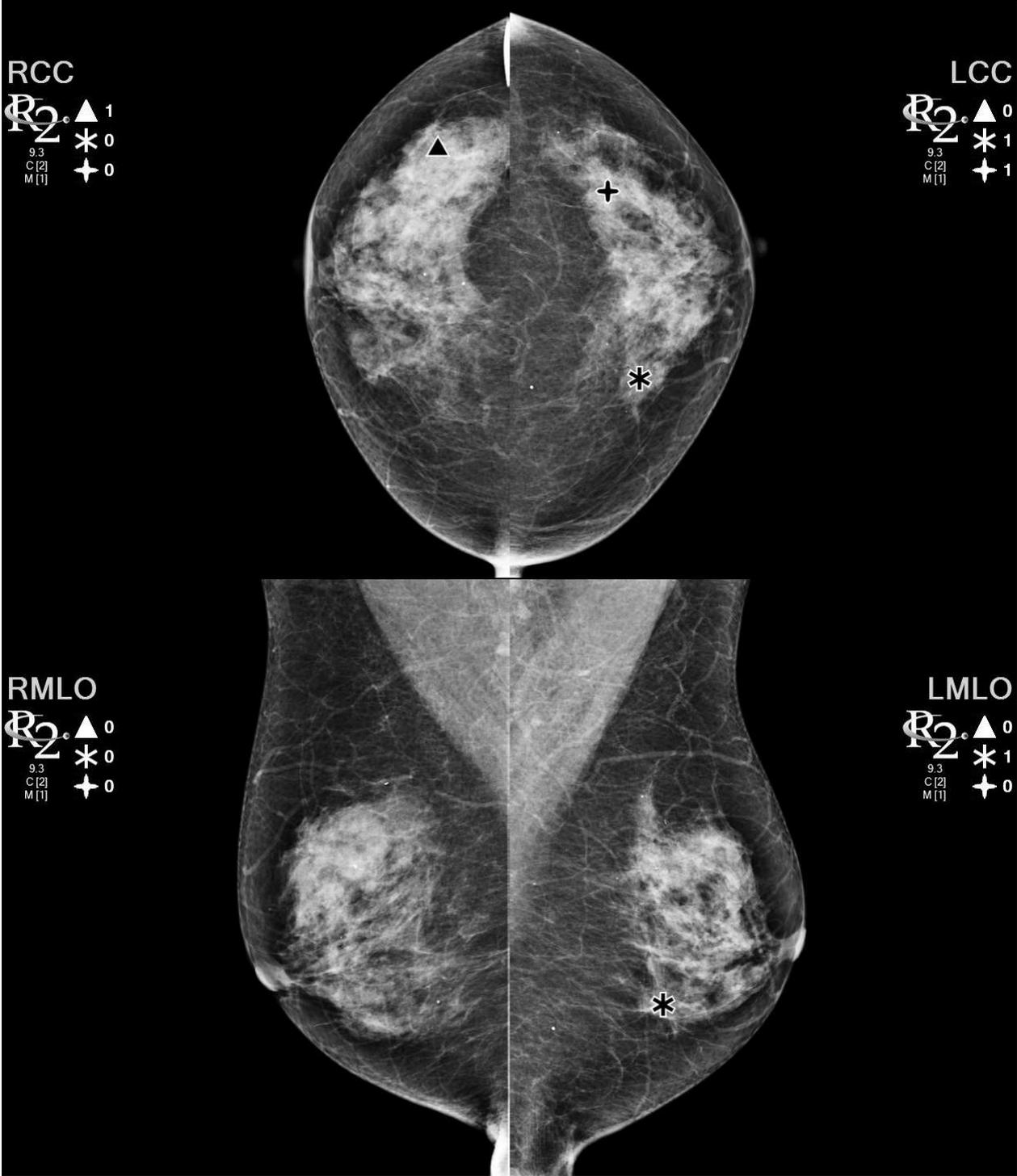


Abbildung 4 Mammographie in 4 Ebenen BI-RADS -Klassifikation 4 (Quelle: Archiv Charité Universitätsmedizin Berlin)

2.4 Fragestellung

Wie den vorangegangenen Abschnitten zu entnehmen ist, ist Brustkrebs eine sehr häufige Erkrankung bei Frauen in der westlichen Welt, die jedoch bei rechtzeitiger Diagnosestellung eine relativ gute Prognose hat. Brustkrebs entwickelt sich in einem Großteil der Fälle aus dem Parenchym des fibroglandulären Gewebes. Dieses wiederum unterliegt in seiner Entwicklung sowie Um- und Rückbildung verschiedenen Einflüssen, wie in Abschnitt 1.2 beschrieben.

In dieser Arbeit soll mit Hilfe eines neuentwickelten Algorithmus versucht werden, die Veränderungen des Drüsenvolumens durch Alterung zu quantifizieren. Als zusätzliche Analyse soll die Wirkung exogener Hormonzufuhr untersucht werden. Durch die Möglichkeit, mittels non-invasiver Untersuchungsmethoden das Volumen von fibroglandulärem Gewebe quantitativ zu bestimmen, wird ein neues Feld der Forschung zum Einfluss verschiedener Faktoren und der Brustkrebsentwicklung eröffnet.

2.5 Veröffentlichung der Ergebnisse

Teile der vorliegenden Arbeit wurden vorab zur Veröffentlichung beim „European Journal of Radiology“ (EJR) eingereicht. Zum Zeitpunkt des Druckauftrages war noch keine Aussage des Verlages über eine eventuelle Veröffentlichung getroffen worden.

3 Material und Methoden

3.1 Auswahl der Studienpopulation

Die in dieser Studie verwendeten digitalen Mammographieaufnahmen stammen aus dem Archiv der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte (CCM) und Campus Virchow Klinikum (CVK). Der Beobachtungszeitraum beginnt mit der Einführung der digitalen Mammographie an der Charité im August 2000, als Enddatum wurde das Ende des Jahres 2009 festgelegt. Eine Voraussetzung für den Einschluss in diese Studie war, dass die Mammographien nicht im Rahmen des Mammographie-Screenings oder bei Patientinnen mit Hochrisikoprofil angefertigt worden waren. Primär wurden alle Patientinnen eingeschlossen, bei denen während dieses Zeitraumes mit dem von General Electrics (GE) entwickeltem Senographe 2000D eine Mammographie durchgeführt wurde. Für die Fragestellung der vorliegenden Studie wurde es als sinnvoll erachtet, Patientinnen auszuschließen, die nicht mindestens drei vollständige Untersuchungen im Studienzeitraum auf dem Senographe 2000D erhielten. Unter einer vollständigen Untersuchung soll in dieser Studie eine Untersuchung beider Brüste in den zwei Standardebenen – craniocaudal (CC) und mediolateral-oblique (MLO) – gelten. Daraus ergeben sich vier Aufnahmen bei einer vollständigen Untersuchung. Aufgrund dieser Vorgaben konnten 1.449 Patientinnen primär in die Studie eingeschlossen werden.

Da das vorrangige Ziel dieser Studie die Bestimmung der quantitativen Veränderung des Brustgewebes unter physiologischen Bedingungen bzw. unter Hormoneinfluss war, wurden Patientinnen, die an der Brust operiert wurden, von der Studie ausgeschlossen ($n = 791$), sofern es nicht mindestens drei vollständige Untersuchungen vor der Operation gegeben hatte. Neben Operationen der Malignomtherapie ($n = 494$) und kosmetischen Operationen ($n = 15$) handelte es sich hierbei vor allem um operative Probenentnahmen ($n = 225$), die seit Einführung der Stanzbiopsie zunehmend seltener durchgeführt werden. Aus den Patientenakten der übrigen Patientinnen ($n = 57$) ließ sich retrospektiv der Grund der Operation nicht entnehmen. Wie in Abschnitt 2.4 näher dargelegt, kommt es durch Anwesenheit solider Materialien zur einer Verfälschung der berechneten Dichte- bzw. Volumenwerte, so dass Patientinnen ausgeschlossen wurden, bei denen Gegenstände wie etwa Portkatheter oder Schrittmacher auf einer oder mehreren Mammographieaufnahmen sichtbar waren ($n=5$).

Tabelle 3 Zustandekommen der endgültigen Studienpopulation

Ausschlusskriterium	Patientinnen	Patientinnen verbleibend
Patientinnen, die von 2000-2009 eine Untersuchung auf dem Senographe 2000D erhielten	6326	6326
Ausgeschlossen, da < 3 vollständige Untersuchungen mit Senographe 2000D	4887	1449
Ausgeschlossen aufgrund einer Operation an der Brust (gesamt)	791	658
- Malignom	494	
- Kosmetisch	15	
- Probeentnahme	225	
- Grund unklar	57	
Ausgeschlossen aufgrund von Gegenständen im Untersuchungsfeld	5	653
Ausgeschlossen aufgrund technischer Probleme	201	452

Technische Probleme führten zum Ausschluss von 201 Patientinnen. Bei diesen technischen Problemen handelte es sich im Besonderen um Importprobleme der gesamten Bildinformation aus dem Archiv. Ein gehäuftes Vorkommen solcher Probleme wurde bei frühen digitalen Untersuchungen aus dem Jahr 2000 beobachtet. Zur besseren Übersicht sind alle bisher genannten Zahlen in Tabelle 3 zusammengefasst. Bei den verbleibenden 452 Patientinnen wurden insgesamt 1.963 Untersuchungen mit dem Senographe 2000D durchgeführt, die zur weiteren Analyse verwendet wurden.

3.1.1 Nach der Analyse ausgeschlossene Untersuchungen

Während der Analyse der Daten war auffällig, dass bei einigen Patientinnen Drüsenvolumen- bzw. Dichteänderungen auftraten, welche als unrealistisch einzuschätzen waren. Bei der Suche nach übereinstimmenden Faktoren all dieser Untersuchungen zeigte

sich, dass im Vergleich zur vorangegangenen Untersuchung eine größere Differenz bei den zwischen den Untersuchungsplatten aufgebauten Druckwerten festzustellen war.

Tabelle 4 Zusammenstellung der Fallzahlen in den unterschiedlichen Kompressionsdruckdifferenzbereichen (n=Zahl der Einzeluntersuchungen)

Druckdifferenzbereich	Fallzahl	
-10 - 10 N	n=791	
(-10) - (-20) N	n=240	
10 - 20 N	n= 400	
(-20) - (-40) N	n= 306	
20 - 40 N	n= 529	
		Gesamt (0 - 40 N) n= 2266
(-40) - (-60) N	n= 145	
40 - 60 N	n= 333	
(-60) - (-80) N	n= 68	
60 - 80 N	n= 170	
< (-80) N	n= 19	
> 80 N	n= 39	
		Gesamt n= 3040

Dabei wurde der Mittelwert der Druckwerte von zusammengehörenden CC- und MLO-Aufnahmen bewertet. Druckdifferenzen bis |40| N scheinen relativ konstante Ergebnisse zu liefern, so dass nur solche eingeschlossen wurden. Zwischen Untersuchungen mit Druckdifferenzen > |40| N scheint es dagegen zu falsch-hohen, bzw. falsch-niedrigen Volumendifferenzen zu kommen. Zur Minimierung falsch-hoher bzw. falsch-niedriger Werte für die Volumen- und Dichteänderungen wurden daher Untersuchungen mit Druckdifferenzen größer |40| N nachträglich von der Auswertung ausgenommen. Um

den Datenverlust möglichst gering zu halten, wurden nur die Untersuchungen der betroffenen Seite ausgeschlossen. Die Volumendifferenzen wurden in diesem Fall zur letzten eingeschlossenen Untersuchung berechnet. In Tabelle 4 sind den jeweiligen Druckdifferenzbereichen die Anzahl der Einzeluntersuchungen zugeordnet, welche in diesem Bereich angefertigt wurde.

Als Einzeluntersuchung wird im Folgenden die Untersuchung je einer Seite mit den jeweils zusammengehörenden CC- und MLO-Aufnahmen verstanden.

Tabelle 5 Zusammenstellung der Zahlen nachträglich ausgeschlossener Untersuchungen

	Patientinnen	Anzahl Einzeluntersuchungen	Verbleibend
Ausgangspopulation	452	3944	
Ausgeschlossen wegen Druckdifferenz > 40 N		774	3170
Ausgeschlossen, da aufgrund zu großer Druckdifferenz nur noch Erstuntersuchung vorhanden	19	38 Einzeluntersuchungen bei Erstuntersuchung	3132
Zur endgültigen Analyse zu Verfügung stehend	433	3132 Hiervon: - 866 Erstuntersuchungen - 2266 Folgeuntersuchungen	

Durch das eben beschriebene Problem der Inkonstanz der Daten bei Druckwerten > |40| N wurden insgesamt 755 Einzeluntersuchungen aufgrund zu großer Druckdifferenzen von der Analyse ausgenommen. Nachfolgend mussten 19 Patientinnen komplett aus der Analysegruppe ausgeschlossen werden, da in diesen Fällen nur noch die Erstuntersuchung zur Verfügung stand. In 157 Fällen wurden Einzeluntersuchungen ausgeschlossen. Somit verbleiben in der Studiengruppe 433 Patientinnen mit 876 Einzelun-

tersuchungen im Rahmen der ersten Untersuchung, so dass insgesamt 3.142 Einzeluntersuchungen zur Analyse herangezogen werden konnten. In Tabelle 5 sind die beschriebenen Zahlen noch einmal zusammengefasst.

3.2 Patientinnen

Für die Bearbeitung der Fragestellung dieser Arbeit war es von großer Bedeutung, ob die Patientinnen Hormone, wie etwa im Rahmen einer Hormonersatztherapie oder Schilddrüsen substitution, zu sich nahmen oder nicht. Diese Information wird in der Charité Universitätsmedizin Berlin vor jeder Untersuchung abgefragt und dokumentiert, so dass für diese Studie auf diese Dokumentation zurückgegriffen werden konnte. Das Alter der Patientinnen und der zeitliche Abstand der Untersuchungen wurden den allgemeinen Patienteninformationen der Akte entnommen.

3.2.1 Gruppen von Patientinnen

Um die physiologischen Veränderungen während des Alterns zu untersuchen, wurden die Daten der Patientinnen ohne Hormoneinnahme analysiert. Aus dieser Gruppe mit insgesamt 208 Patientinnen wurden folgende 3 Subgruppen gebildet:

1. < 46 Jahre als Repräsentation der Prämenopause
2. 46 - 55 Jahre als Repräsentation der Perimenopause bzw. des Klimakteriums
3. > 55 Jahre als Repräsentation der Postmenopause (104)

Unter der Annahme, dass sich in der Altersgruppe < 46 Jahre der Großteil der Patientinnen noch nicht in der Menopause befindet, dagegen die meisten Patientinnen in der Altersgruppe zwischen 46 und 55 Jahre diese durchlaufen und die überwiegende Zahl der Patientinnen > 55 Jahre sich bereits in der Postmenopause befindet, wurde die gesamte Studienpopulation in diese drei Gruppen unterteilt (105). In Tabelle 6 ist diese Aufteilung anhand des Alters bei der ersten unter Studienbedingungen durchgeführten Mammographie dargestellt. Im Beobachtungszeitraum kam es bei vielen Patientinnen zu einem Übertritt in die nächsthöhere Altersgruppe, so dass die Daten einiger Patientinnen in zwei Altersgruppen verwendet wurden.

Tabelle 6 Alter der Patientinnen bei der ersten Mammographie im Rahmen der Studie

Gruppe	Anzahl Patientinnen
Frauen < 46 Jahre	86
Frauen 46 - 55 Jahre	172
Frauen > 55 Jahre	180

3.2.2 Zusätzliche Analyse der Hormonwirkung

Aufgrund der relativ großen Datenmenge wurde zusätzlich eine Analyse der Auswirkungen exogener Hormonzufuhr auf das Düsenvolumen durchgeführt. Zur Betrachtung des Einflusses von Hormonen auf das fibroglanduläre Gewebe bzw. die Brustdichte wurden aus der Gesamtpopulation verschiedene Gruppen gebildet:

1. Patientinnen, die während der gesamten Studiendauer keine Hormone einnahmen (Vergleiche Abschnitt 3.1)
2. Patientinnen, die nach mindestens einer Untersuchung ohne Hormoneinnahme mit einer Hormonersatztherapie (HRT) begannen (Vergleiche Abschnitt 3.2.1)
3. Patientinnen mit durchgehender HRT (Vergleiche Abschnitt 3.2.2)
4. Patientinnen, bei denen nach mindestens einer Untersuchung unter HRT diese beendet wurde (Vergleiche Abschnitt 3.2.3)
5. Patientinnen, die seit Beginn der Untersuchung mit Schilddrüsenhormonen (SDH) therapiert wurden (Vergleiche Abschnitt 3.2.4)
6. Patientinnen, die gleichzeitig Schilddrüsenhormone und HRT einnahmen (Vergleiche Abschnitt 3.2.5)

Als positive Hormoneinnahme wurde auch eine Beendigung der Hormontherapie weniger als 6 Monate vor einer Untersuchung gewertet. Patientinnen, die während des Studienzeitraumes eine hormonelle Kontrazeption durchführten, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

3.2.3 Berechnungen und Vergleiche

Aufgrund der interindividuellen Unterschiede im Gesamtvolumen der Brust und der Brustdrüse erscheint die Betrachtung der absoluten Änderung des Volumina bzw. der Dichte nicht sinnvoll. In dieser Studie wurde daher die relative Änderung derselben umgerechnet auf den Zeitraum eines Jahres betrachtet.

3.2.3.1 Fall-Kontroll-Analysen

Zur Beurteilung der Hormonwirkung auf das Brustgewebe wurde die jeweils zu untersuchende Fallgruppe mit einer Kontrollgruppe aus der Population ohne Hormoneinnahme verglichen.

Eine klassische Fall-Kontroll-Studie konnte nicht durchgeführt werden, da es nicht möglich war Kontrollen zu finden, die bezüglich Alter, Untersuchungsintervall und Gesamtbeobachtungsdauer mit den Fällen übereinstimmten. Daher wurde zur Bildung der Kontrollgruppen primär nur das Alter der Patientinnen aus der jeweiligen Fallgruppe herangezogen. Da sich hierbei zeigte, dass bei Bildung der Kontrollgruppe mit einer der Fallgruppe vergleichbaren Altersspanne signifikante Unterschiede im Durchschnittsalter auftraten, erfolgte die Bildung der Kontrollgruppen über die einfache Standardabweichung des Durchschnittsalters der Fallgruppe. Hiermit sollte versucht werden, die beiden Gruppen im Durchschnittsalter soweit anzunähern, dass eine Verzerrung der Ergebnisse durch mögliche altersbedingte Effekte minimiert wird.

In Abbildung 5 sind die einzelnen Gruppen aufgeführt; es wird deutlich, dass in der gleichen Altersspanne zwischen den einzelnen Fallgruppen und der Kontrollgruppe deutliche Unterschiede im relativen Untersuchungsanteil bestehen.

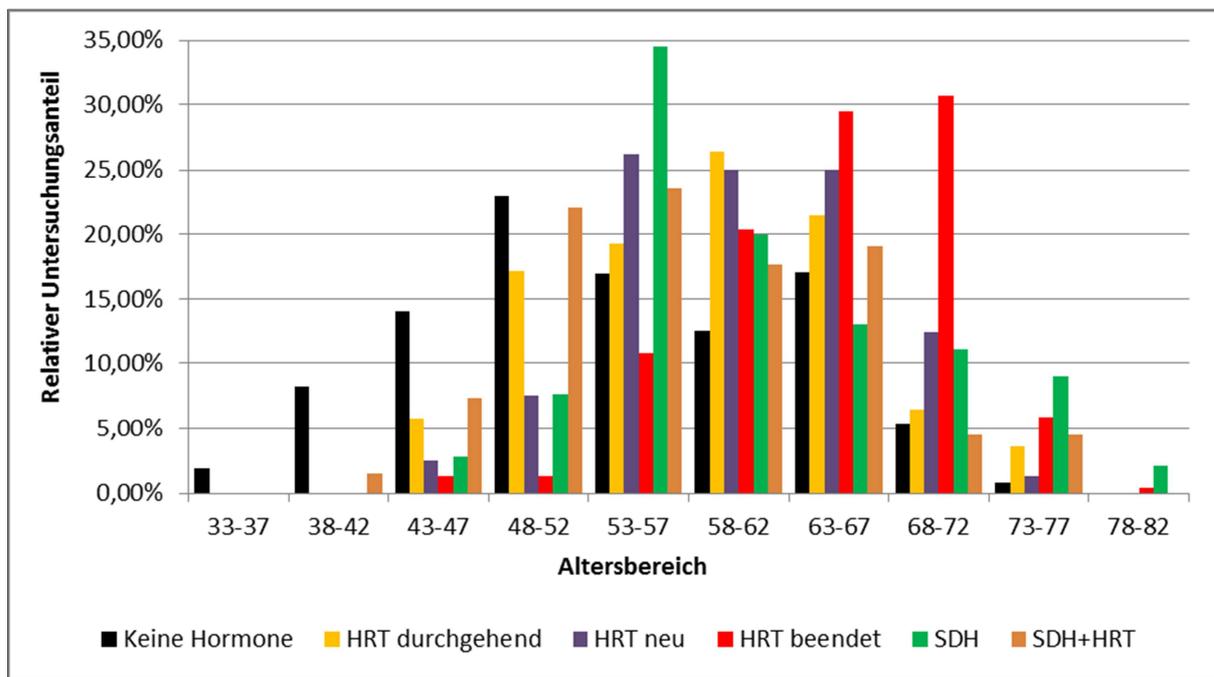


Abbildung 5 Relativer Untersuchungsanteil an der Gesamtzahl der Untersuchungen der jeweiligen Untergruppe aufgeschlüsselt nach Alter (HRT: Hormonersatztherapie; SDH: Schilddrüsenhormone)

3.3 Senographie 2000D

Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die während des Studienzeitraumes durchgeführten Untersuchungen auf dem Senographie 2000D. Während des Studienzeitraumes durchgeführte Mammographien auf anderen Geräten wurden nicht berücksichtigt. Der Senographie 2000D ist ein von GE Healthcare entwickeltes digitales Mammographie-System, dessen nicht-digitale Komponenten auf denen der Senographie DMR Plus-Untersuchungseinheit beruhen. Zur Erzeugung der Röntgenstrahlung wird im Senographie 2000D eine Molybdän/ Rhodiumanode verwendet. Die Spannung an der Röntgenröhre kann beim Senographie 2000D zwischen 22 und 49 kV eingestellt werden; als Marker für die Strahlendosis kann das Produkt aus Röhrenstrom und Belichtungszeit von 4- 500 mAs eingestellt werden (106). Die Detektortechnologie ist eine indirekte, bestehend aus einem Zäsium-Iod-Szintillator, von welchem Photonen auf amorphes Silizium abgegeben werden, aus welchen Elektronen abgegeben werden, die in digitale Informationen umgewandelt werden (107). Die Pixelgröße des Detektors beträgt 100 µm. Wie heute im Allgemeinen üblich, werden die Daten der Untersuchungen auch vom Senographie 2000D im DICOM-Format gespeichert (108). Zu diesen Daten zählen die tatsächlichen Röntgenbilder sowie die zugehörigen Rohdaten. Bei den Roh-

daten der jeweiligen Untersuchung werden zusätzlich zu den reinen Bildinformationen Untersuchungsinformationen wie etwa Kompressionsdruck, Dicke, Feldgröße, Vergrößerung und der Winkel der Platten dokumentiert.

3.4 R2 Quantra 1.3™

R2 Quantra 1.3™ ist ein Algorithmus, der für die Verwendung auf Hologic R2 Cenova™-Servern entwickelt wurde. Der Server kann mit verschiedenen digitalen Mammographiegeräten verbunden werden. Nach Anwendung des Algorithmus werden Werte für das Volumen der Brust und des fibroglandulären Gewebes jeweils in cm³ angegeben, die Dichte wird aus den erhaltenen Werten berechnet und in Prozent angegeben. Die Ergebnisse werden für die linke und rechte Brust getrennt angegeben und aus zwei zusammengehörenden LCC- und LMLO-, bzw. RCC- und RMLO-Aufnahmen berechnet.

Der Algorithmus ist nur für die vier Standardaufnahmen LCC, LMLO, RCC und RMLO validiert und kann nur Ergebnisse für primär digitale Aufnahmen und nicht für digitalisierte Aufnahmen liefern. Von digitalen Vollfeld-Mammographiesystemen wie etwa dem Senographe 2000D werden zwei DICOM- Formate gebildet; die „For Processing“- und die „For Presentation“-Form. In der „For Processing“-Form wird das Mammogramm mit den Rohdaten gespeichert, bei der „For Presentation“-Form sind die Bilder bereits verarbeitet und dienen der Präsentation auf der Workstation. R2 Quantra 1.3™ benötigt die DICOM-„For Processing“-Form für die Berechnungen. Hierzu werden die Bilder inklusive der Rohdaten auf dem R2 Cenova Server gespeichert. Aus den gespeicherten Bilddaten werden die zu verarbeitenden Bilder mithilfe der folgenden Kriterien gewählt:

- Gibt es für jede Standardaufnahme ein Bild, werden alle Bilder verwendet
- Sind in einer Studie eine bis drei der Standardaufnahmen vorhanden, werden alle vorhandenen Bilder verarbeitet
- Sind von einer Standardaufnahme mehrere Bilder vorhanden, wird das zuletzt angefertigte Bild verarbeitet.

Der Algorithmus verwendet zur Berechnung aus den Rohdaten zu entnehmende Informationen sowie physikalische Parameter. Dies sind:

- Der Schwächungskoeffizienten des Brustgewebes
- Das Röntgenspektrum des Anodenmaterials
- Die elektrische Spannung [kVp], die Strahlendosis [mAs], sowie die Dicke des abgebildeten Gewebes

Aufgrund der vom Detektor absorbierten Energie wird pro Pixel berechnet, wie viel fibroglanduläres bzw. überwiegend fetthaltiges Gewebe die Röntgenstrahlung durchdrungen haben muss. Aus den erhaltenen Werten wird das Volumen von fibroglandulärem und überwiegend fetthaltigem Gewebe, und aus dem Verhältnis derselben die Dichte berechnet.

Bekannte Fehlerquellen, die zu einer Über- bzw. Unterschätzung des fibroglandulärem Gewebes führen, die jedoch von dem Algorithmus nicht berücksichtigt werden können, sind:

- Kleine Objekte und Hautfalten, die zu Lufteinschlüssen führen, was eine Überschätzung des Drüsenanteils zur Folge hat.
- Extrem dichte Brust mit nur sehr geringem Fettanteil führt zu einer Unterschätzung des Drüsenanteils.
- Große, dichte Objekte, wie etwa Herzschrittmacher, bei denen keine sichere Vorhersage über eventuelle Verzerrungen der Ergebnisse der volumetrischen Brustdichteanalyse gemacht werden können.

Die Speicherung und Präsentation der Ergebnisse kann in zwei unterschiedlichen Formen erfolgen, entweder im DICOM Structure Report (SR)-Format, dem sogenannten Quantra VA SR 9.3-Format, oder als DICOM Secondary Capture (SC)-Bild, dem Quantra VA SC-Format (109). Beide Formate sind über PACS präsentierbar (110, 111). Im Radiologischen Institut der Charité Universitätsmedizin Berlin wird das DICOM-SR-Format verwendet. Die Ergebnisse werden wie in Abbildung 6 dargestellt.

4/7/2004		
Factor	R	L
Volume of fibroglandular tissue (cm3)	70	81
Volume of breast (cm3)	188	195
Percentage of fibroglandular tissue (%)	38	42

HOLOGIC | **R₂** Earlier. Smarter. Better.™

Abbildung 6 Darstellung der Ergebnisse des R2 Quantra 1.3™ im DICOM-SR-Format
(Quelle: Archiv der Charité Universitätsmedizin Berlin)

3.5 Auswertung und Statistik

Volumen- und Dichtewerte wurden für die einzelnen Untersuchungen jeder Patientin als Absolutwerte in cm³ bzw. Prozent dokumentiert. Da für diese Arbeit die Änderungen der jeweiligen Parameter von besonderer Bedeutung war, wurde mit Hilfe der Untersuchungsintervalle und der Volumen- /Dichtedifferenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen die absolute jährliche Änderungsrate berechnet. Durch Berechnung der Relation der absoluten Änderungsrate zum absoluten Wert der vorangegangenen Untersuchung konnte die relative jährliche Änderung berechnet werden.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Anwendung der Statistiksoftware SPSS Version 20. Es erfolgte eine Überprüfung auf Normalverteilung mittels Kolmorov-Smirnov-Test, bei welchem sich zeigte, dass keine der zu überprüfenden Gruppen eine Normalverteilung der Daten aufweist. Aufgrund dieser Tatsache wurden zur Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test, bei zwei zu vergleichenden Gruppen der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Bei Vorliegen signifikanter Resultate im Kruskal-Wallis-Test wurde anschließend eine paarweise Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Die formulierte Nullhypothese war für alle Fragestellungen dieselbe: „Es gibt keinen Unterschied zwischen den zu vergleichenden Gruppen.“ Das Konfidenzintervall (CI) wurde auf 95 % festgelegt.

3.6 Referenzliteratur

Um die erhaltenen Ergebnisse mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft zu vergleichen, wurde in bisher veröffentlichten Studien nach solchen gesucht, die sich mit der physiologischen Brustentwicklung und der Wirkung von Hormonen auf die Brustdrüse beschäftigten. Nicht beachtet wurden dabei Studien, die das Hauptaugenmerk auf die Entwicklung von Brustkrebs gelegt hatten. Für die Literatursuche wurde die Online-Datenbank Pubmed verwendet. Eine Begrenzung hinsichtlich des Erscheinungsjahrs der Studien wurde dabei nicht vorgenommen.

Zum Vergleich der Studienpopulation mit der deutschen, weiblichen Bevölkerung wurden Vergleichsdaten über das statistische Bundesamt und das Wissenschaftliche Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen, AOK, (WIdO) bezogen. Das WIdO wurde auf Nachfrage vom Deutschen Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als für Arzneiverordnungen beste Datenquelle empfohlen.

4 Ergebnisse

Der ausführlichen Beschreibung der Ergebnisse sei vorangestellt, dass Teilergebnisse dieser Arbeit vorab zur Veröffentlichung beim „European Journal of Radiology“ (EJR) eingereicht wurden, zum Zeitpunkt des Druckes dieser Arbeit lagen noch keine Aussagen des Verlages über die Annahme oder ein mögliches Veröffentlichungsdatum vor.

Nach der Überprüfung der unter 2.1 aufgeführten Ausschlusskriterien standen die Daten von 433 Patientinnen für die Auswertung zur Verfügung. Diese wurden aufgrund der Fragestellung in die großen Gruppen der Patientinnen mit und denen ohne Hormoneinnahme unterteilt. In die Gruppe ohne Hormoneinnahme konnten 208 Patientinnen eingeschlossen werden. In Tabelle 7 sind die einzelnen Gruppen der Patientinnen mit Hormontherapie mit der jeweiligen Anzahl an Patientinnen bzw. Untersuchungen zusammengestellt.

Tabelle 7 Anzahl der Patientinnen/Untersuchungen in den unterschiedlichen Beobachtungsgruppen „Hormone“

	Anzahl Patientinnen	Anzahl Untersuchungen
Keine Hormoneinnahme	208	764
HRT neu begonnen	21	81
HRT durchgehend	49	157
HRT beendet	64	268
Schilddrüsenhormone	43	133
Schilddrüsenhormone + HRT	16	69
Hormonelle Kontrazeption	32	99
Gesamt	433	1571

4.1 Physiologische Entwicklung im Alter

In der Altersgruppe < 46 Jahre konnten 51 Patientinnen mit einer Gesamtzahl von 134 Untersuchungen identifiziert werden, bei denen keine exogenen Hormonzufuhr stattfand. Dies entspricht 24,5 % aller Patientinnen ohne Hormoneinnahme, auf welche ein Anteil von 17,54 % der Gesamtzahl der Untersuchungen in der Gruppe ohne Hormoneinnahme entfällt. Die jüngste Patientin in dieser Gruppe war 33 Jahre alt, im Mittel lag das Alter bei 41,46 Jahren mit einer Standardabweichung von 2,82 Jahren.

Im Alter von 46 bis 55 Jahren konnten im Rahmen der vorliegenden Studie 107 Patientinnen mit 312 Untersuchungen zur Analyse eingeschlossen werden. Damit entfielen 40,84 % aller Untersuchungen in der Gruppe ohne Hormontherapie auf Patientinnen dieser Altersgruppe. Das mittlere Alter dieser Gruppe lag bei 50,4 Jahren (Standardabweichung: 2,62 Jahre). 79 dieser Patientinnen erhielten erstmalig eine Mammographie, welche die Einschlusskriterien dieser Studie erfüllte.

101 Patientinnen im Alter > 55 Jahre konnten identifiziert werden, die keine Hormoneinnahmen. In dieser Gruppe erhielten 78 Patientinnen erstmalig eine Mammographie, welche die Einschlusskriterien dieser Studie erfüllte. Insgesamt wurden in der Altersgruppe > 55 Jahre 318 Untersuchungen angefertigt, was einem Anteil von 41,62 % an der Gesamtzahl der Untersuchungen der Patientinnen ohne Hormoneinnahme entspricht. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe lag bei 63,3 Jahren mit einer Standardabweichung von 4,65 Jahren. Die älteste Patientin, die in dieser Gruppe untersucht wurde war 84 Jahre alt.

In der gesamten Gruppe ohne Hormoneinnahme lag das mittlere Alter bei 54,26 Jahre mit einer Standardabweichung von 9,03 Jahren.

Für die oben beschriebenen Gruppen wurden das mediane absolute Brust- und Drüsenvolumen sowie die Dichte und deren absolute und relative monatliche Änderung berechnet. Diese Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

4.1.1 Absolutes Brust- und Drüsenvolumen sowie absolute Dichtewerte

Für jede Untersuchung wurden die Absolutwerte des Brust- und Drüsenvolumens in cm³ angegeben sowie die aus dem Verhältnis der beiden berechnete Dichte in Prozent (%). Es zeigt sich, dass das Drüsenvolumen in der Altersgruppe < 46 Jahre am größten ist und über die Jahre zunehmend geringer wird. In der paarweisen Analyse zeigt sich zwischen der Altersgruppe < 46 Jahre und der Altersgruppe 46 bis 55 Jahre der Unter-

schied signifikant ($p < 0,001$), zwischen den Altersgruppen 46 bis 55 Jahre und > 55 Jahre ist dieser nicht signifikant ($p = 0,332$).

Bei der Entwicklung des Brustvolumens zeigt sich in der Altersgruppe 46 bis 55 Jahre ein deutlich geringeres Volumen als in den beiden anderen Gruppen. In der statistischen Analyse ist dieser Unterscheid im paarweisen Vergleich signifikant ($p < 0,01$). Bei der Betrachtung der einzelnen Patientinnen fällt auf, dass in der Altersgruppe < 46 Jahre 13 % der Patientinnen ein Brustvolumen von kleiner als 200 cm^3 haben, in der Altersgruppe 46 bis 55 Jahre sind es 27 % und in der Altersgruppe > 55 Jahre 8 %. Es wird also deutlich, dass der Anteil an Patientinnen mit relativ geringerem Volumen in der Altersgruppe 46 bis 55 Jahre um das Doppelte bzw. mehr als das Dreifache höher ist als in den beiden anderen Gruppen.

Zur Übersicht über die errechneten absoluten Brustvolumina sind in Abbildung 7 die relativen Patientenanteil für einen bestimmten Volumenbereich (jeweils $50 \text{ cm}^3/\text{Intervall}$) in den unterschiedlichen Altersgruppen dargestellt.

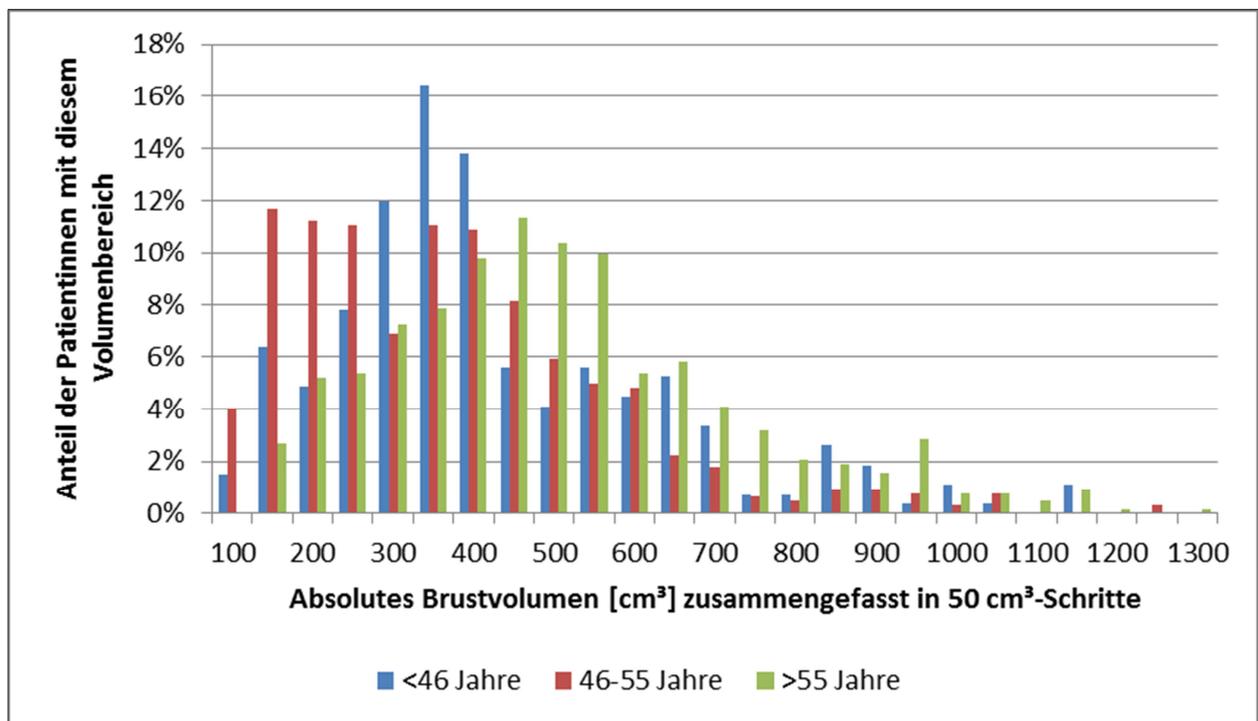


Abbildung 7 Relativer Patientenanteil in definierten Volumenbereichen von 50 cm^3 für das Brustvolumen in den unterschiedlichen Altersgruppen

Die Dichte nimmt ebenso wie das Drüsenvolumen mit zunehmendem Alter ab. In der paarweisen Analyse der absoluten Dichte erscheint der Unterschied in den paarweisen Analysen signifikant ($p < 0,001$). Tabelle 7 fasst die Ergebnisse der Absolutwerte zusammen.

Tabelle 7 Mittlere Absolutwerte für Brust- und Drüsenvolumen sowie Dichte in den verschiedenen Altersgruppen (n= Anzahl der Untersuchungen) [* $p < 0,001$ in der paarweisen Analyse (U- Test)]

	Altersgruppe			p-Wert (Kruskal- Wallis- Test)
	< 46 Jahre (n= 134)	46-55 Jahre (n= 312)	> 55 Jahre (n= 318)	
<u>Brustvolumen [cm³]</u>				
Median	405,5*	380,25*	477,5*	p <0,001
Range	145 - 1088	110 -1194	130 - 1152	
<u>Drüsenvolumen [cm³]</u>				
Median	120,0 *	82,25 *	76,5	p <0,001
Range	34 – 399	24 – 478	21 - 338	
<u>Dichte [%]</u>				
Median	28,0*	23,0*	16,0*	p <0,001
Range	11 - 53	8 – 57	8 - 49	

In der folgenden Abbildung 8 sollen die absoluten Volumina und die Dichte in einer detaillierten Altersaufteilung dargestellt werden. Es ist zu erkennen, dass das absolute Drüsenvolumen ab einem Alter von 55 Jahren nur geringen Änderungen unterliegt, während das Brustvolumen deutlich zunimmt. Da die Dichte als Quotient aus Drüsenvo-

lumen und Brustvolumen angegeben wird, nimmt sie aufgrund der Zunahme des Brustvolumens ab einem Alter von 55 Jahren ab.

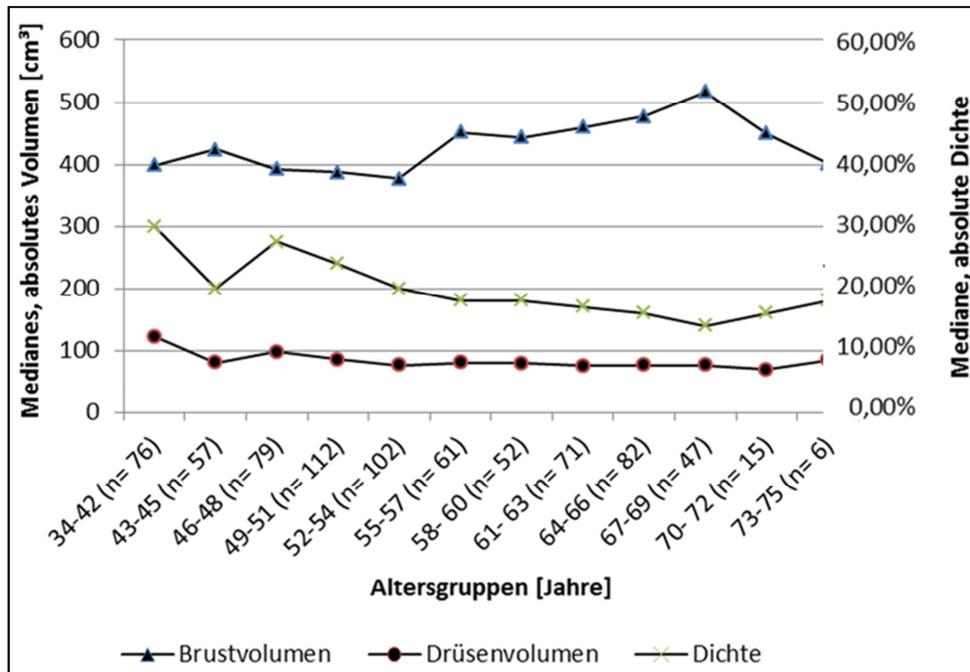


Abbildung 8 Darstellung der absoluten Volumina und der absoluten Dichte in den unterschiedlichen Altersgruppen (n= Anzahl der Untersuchungen)

4.1.2 Relative jährliche Änderung des Brust- und Drüsenvolumens, sowie der Dichte

Betrachtet man die relative jährliche Änderung, so zeigt sich in der Altersgruppe < 46 Jahre eine Zunahme des Drüsenvolumens von im Median 1,5 % pro Jahr, während es in der Altersgruppe 46 bis 55 Jahre zu einer Abnahme um -3,9% pro Jahr kommt. Dieser Unterschied erwies sich in der paarweisen Analyse als signifikant ($p = 0,023$). In der Altersgruppe > 55 Jahre kommt es im Median zu einer relativen Zunahme des Drüsenvolumens von -0,26%/Jahr, im Vergleich mit der Altersgruppe 46 bis 55 Jahre zeigt sich dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,094$). Bei der Betrachtung der Dichte zeigt sich in der Altersgruppe < 46 Jahre im Median keine Änderung der Dichte, in der Altersgruppe 46 bis 55 Jahre eine Abnahme von - 0,57 % pro Jahr. In der paarweisen Analyse zeigte sich dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,159$). In der Gruppe der Patientinnen > 55 Jahre zeigt sich bei der Dichte im Median wiederum keine Änderung. Der paarweise Vergleich mit der Patientengruppe 46 bis 55 Jahre zeigt

einen signifikanten Unterschied ($p = 0,041$). Das Brustvolumen zeigt in allen Altersgruppen eine kontinuierliche relative Zunahme von etwa 1% pro Jahr.

Die Ergebnisse der mittleren relativen jährlichen Änderungsraten sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8 Relative jährliche Änderung des Brust- und Drüsenvolumens sowie der Dichte in den verschiedenen Altersgruppen (n=Anzahl der Untersuchungen) [[#] $p < 0,05$ in der paarweisen Analyse (U-Test)]

	Altersgruppe			p-Wert (Kruskal-Wallis-Test)
	< 46 Jahre (n= 134)	46-55 Jahre (n= 312)	> 55 Jahre (n= 318)	
<u>Brustvolumenänderung</u> [%/Jahr]	1,2	1,1	0,95	p= 0,659
Median	-32 – 55	-36 - 52	-32 - 37	
Range				
<u>Drüsenvolumenänderung</u> [%/Jahr]	1,5 [#]	-3,9 [#]	-0,26	p= 0,013
Median	-47 – 63	-47 - 55	-41 - 53	
Range				
<u>Dichteänderung [%/Jahr]</u>				p= 0,026
Median	0,0	-0,57 [#]	-0,01 [#]	
Range	-36 – 45	-60 - 60	- 40 - 50	

Zur Visualisierung der Verteilung der Dichteänderungen soll außerdem Abbildung 9 dienen. Dabei wird deutlich, dass es besonders in den Altersgruppen 46-55 Jahre und > 55 Jahre eine größere Zahl von Extremwerten gibt.

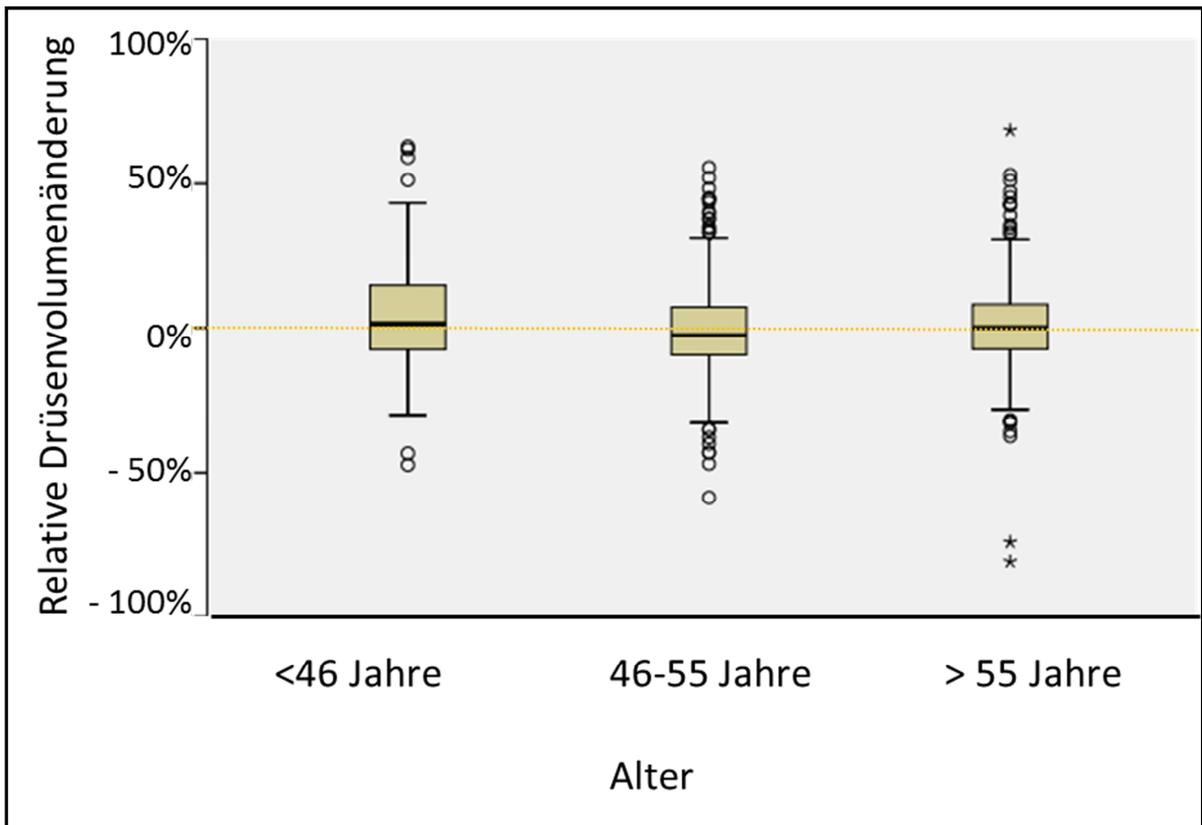


Abbildung 9 Graphische Darstellung der Verteilung der relativen Drüsenvolumenänderung in den verschiedenen Altersgruppen (Gelbe Linie: 0%-Änderung; Begrenzung der Kästen: 25.- bzw. 75.-Perzentile; Horizontale: 10.- bzw. 90.-Perzentile; Kreis: Extremwert; Stern: Ausreißer)

4.2 Hormontherapie und ihr Einfluss auf das Drüsengewebe bzw. die Brustdichte

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Untersuchungen von Patientinnen mit Hormontherapie dargestellt werden.

4.2.1 Einfluss einer neu begonnenen HRT auf Veränderungen des Brustgewebes

Wie aus Tabelle 7 in Abschnitt 3 zu entnehmen ist, haben während des Beobachtungszeitraumes 21 Patientinnen eine Hormontherapie neu begonnen. Das bedeutet, es wurde mindestens eine Untersuchung ohne Hormoneinnahme durchgeführt. Wie in Abschnitt 2.2.2.1 beschrieben, erfolgte die Anpassung der Kontrollgruppe mittels einfacher Standardabweichung des Durchschnittsalters der Fallgruppe. In Abbildung 10 ist die Verteilung der Untersuchungen je nach Alter für die Fall- und die Kontrollgruppe dargestellt. Das Durchschnittsalter in der Fallgruppe betrug 55,49 Jahre (Standardabweichung: 6,44; 95%-Konfidenzintervall: 54,07 – 56,92); in der Kontrollgruppe lag das durchschnittliche Alter bei 55,04 Jahre (Standardabweichung: 4,38; 95%-Konfidenzintervall: 54,42 – 55,66).

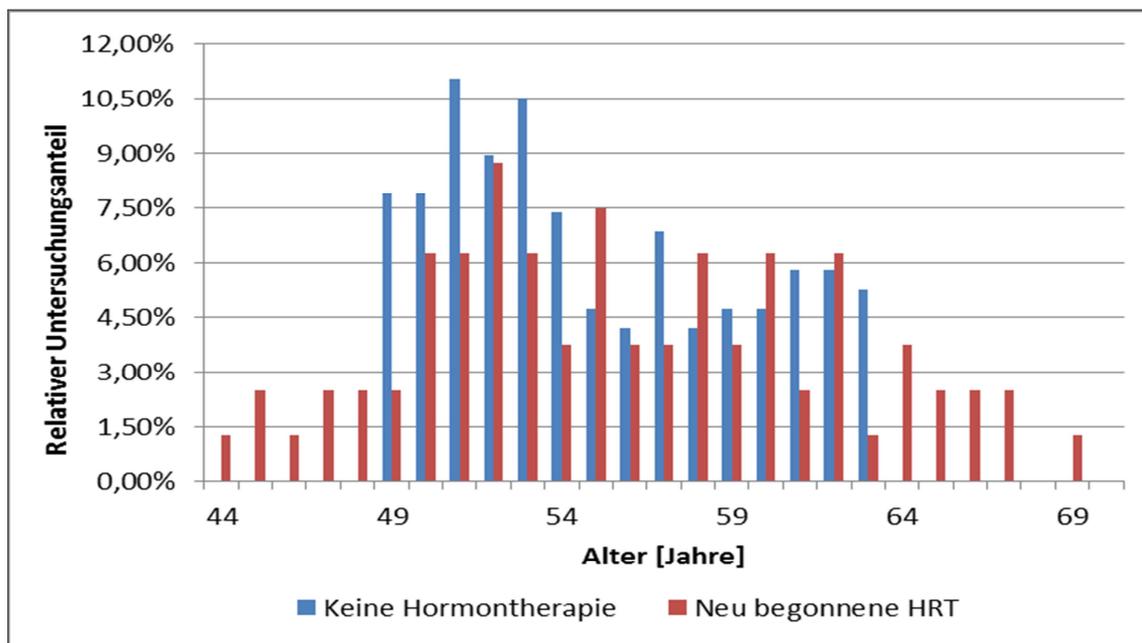


Abbildung 10 Relative Verteilung der Untersuchungen in den Gruppen von Patientinnen mit neu begonnener HRT und der Kontrollgruppe nach Altersanpassung

Die Untersuchungsanzahl in der Fallgruppe liegt bei $n = 81$, in der altersangepassten Kontrollgruppe standen 190 Untersuchungen zur Verfügung. Die Zeit ohne die Anwendung einer HRT lag im Mittel bei 30,7 Monaten (Standardabweichung: 19,9, 95%-Konfidenzintervall: 21,64 – 39,79), die Dauer der Hormoneinnahme während des Beobachtungszeitraumes lag durchschnittlich bei 23,9 Monaten (Standardabweichung: 12,36; 95%-Konfidenzintervall: 18,28 – 29,53).

Für die absoluten Volumina von Brust und Drüse zeigten sich zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,17$; $p = 0,24$); ebenso konnte kein signifikanter Unterschied in der absoluten Dichte zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0,82$)

In Tabelle 9 sind die absoluten Volumina sowie die mittleren relativen Veränderungen von Brust- und Drüsenvolumen ebenso der Dichte der Patientinnen mit neu begonnener HRT und der Kontrollgruppe ohne Hormontherapie zusammengefasst. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe war für keinen Parameter feststellbar.

Tabelle 9 Absolute Volumina und relative Änderung des Brust- und Drüsenvolumens sowie der Dichte bei Patientinnen mit neu begonnener HRT und der Kontrollgruppe

	Gruppe		p-Wert (U-Test)
	Fallgruppe (81 Untersuchungen)	Kontrollgruppe (190 Untersuchungen)	
<u>Brustvolumen absolut [cm³]</u>			
Median	431,00	431,00	$p = 0,174$
Range	159 - 964	123 - 1182	
<u>Drüsenvolumen absolut [cm³]</u>			
Median	80,50	78,50	$p = 0,242$
Range	39 - 414	24 - 301	
<u>Dichte absolut [%]</u>			
Median	18,5	19,0	$p = 0,815$
Range	10 - 58	8 - 53	

<u>Brustvolumenänderung</u>			
<u>[%/Jahr]</u>	0,50	0,44	p= 0,195
Median	-40 - 35	- 52 - 49	
Range			
<u>Drüsenvolumenänderung</u>			
<u>[%/Jahr]</u>	-1,65	-1,7	p= 0,691
Median	-40 - 41	- 39 - 50	
Range			
<u>Dichteänderung [%/Jahr]</u>			
Median	-3,5	0,0	p= 0,438
Range	-34 - 36	- 50 - 53	

Zur Visualisierung der Verteilung der Werte des Vergleiches der relativen Drüsenvolumenänderung bei Patientinnen mit einer neu eingeleiteten HRT mit Patientinnen ohne Hormoneinnahme soll die folgende Abbildung 11 dienen. Es zeigen sich fast deckungsgleiche Mediane und Quartilenbereiche in beiden Gruppen.

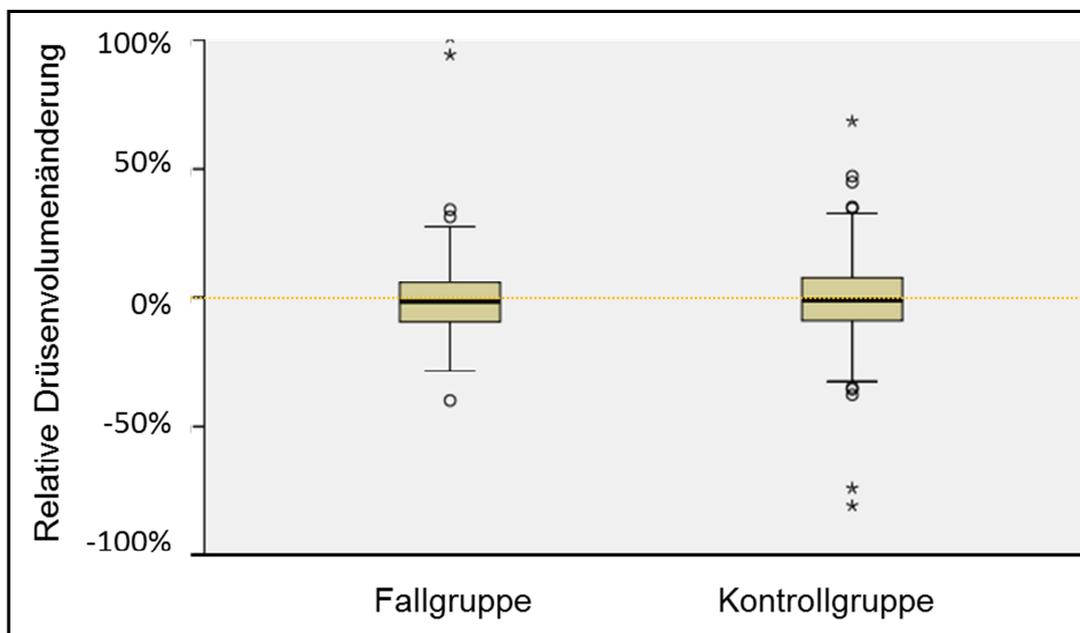


Abbildung 11 Graphische Darstellung der Verteilung der relativen Drüsenvolumenänderung im Vergleich der Patientinnen mit neu begonnener HRT und den Patientinnen ohne Hormoneinnahme (Gelbe Linie: 0%-Änderung; Begrenzung der Kästen: 25.- bzw. 75.-Perzentile; Horizontale: 10.- bzw. 90.-Perzentile; Kreis: Extremwert; Stern: Ausreißer)

4.2.2 Einfluss einer durchgehenden HRT auf Veränderungen des Brustgewebes

49 Patientinnen nahmen durchgehend HRT ein (vgl. Tabelle 7), die durchschnittliche Beobachtungszeit lag bei 48,3 Monaten (Standardabweichung: 18,23; 95%-Konfidenzintervall: 42,35 -54,26). Wie in Abschnitt 2.2.2.1 beschrieben, erfolgte die Anpassung der Kontrollgruppe mittels einfacher Standardabweichung des Durchschnittsalters der Fallgruppe. In Abbildung 12 ist die Verteilung der Untersuchungen je nach Alter für die Fall- und die Kontrollgruppe dargestellt.

Das mittlere Alter der Gruppe von Patientinnen mit durchgehender HRT lag bei 58,56 Jahren (Standardabweichung: 7,26; 98%-Konfidenzintervall: 57,14 -59,99), das mittlere Alter der Kontrollgruppe lag bei 58,23 Jahre (Standardabweichung: 4,66; 98%-Konfidenzintervall: 57,72 – 58,73).

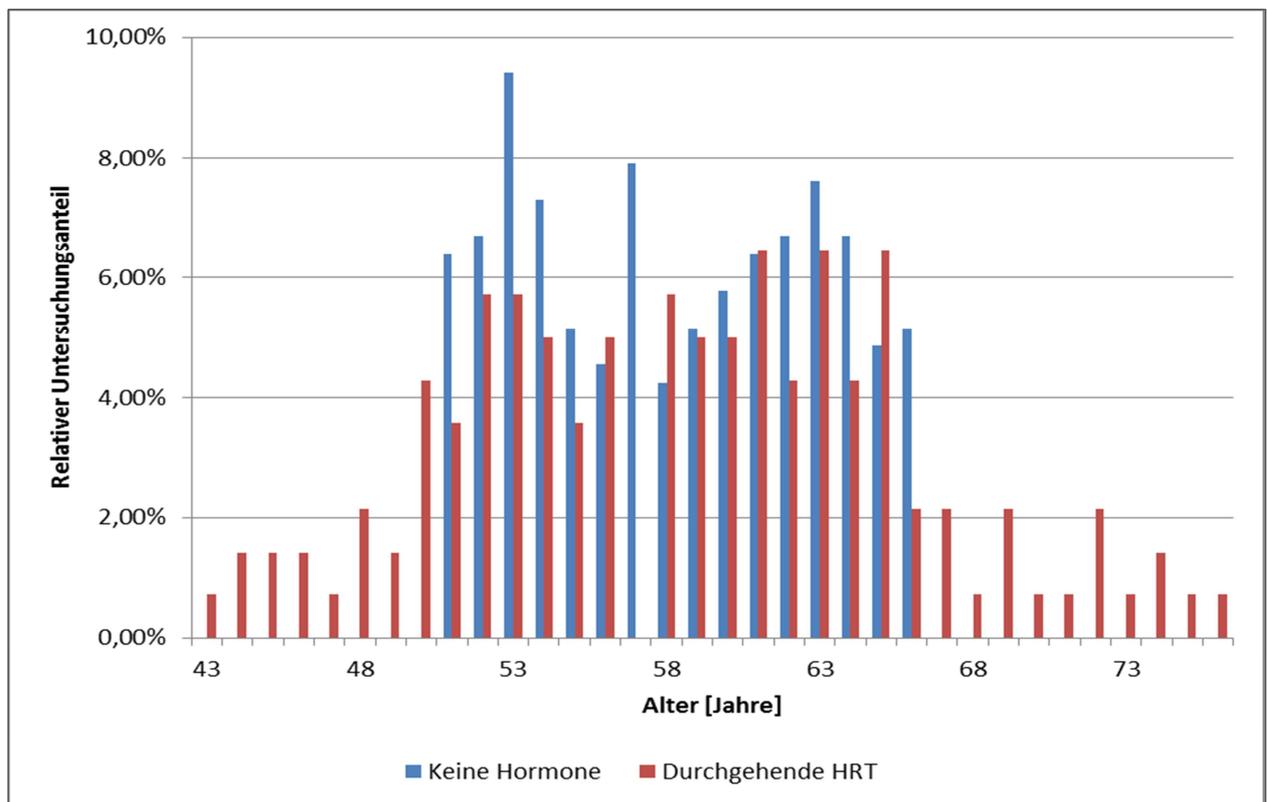


Abbildung 12 Verteilung des relativen Untersuchungsanteils der Patientinnen mit durchgehender HRT und ohne Hormoneinnahme nach Altersjustierung

Beim Vergleich der Absolutwerte zeigte sich in der Fallgruppe ein medianes Drüsenvolumen von 83,5 cm³, die Vergleichsgruppe hingegen zeigte ein medianes Drüsenvolumen von 76 cm³. In der statistischen Analyse zeigt sich dieser Unterschied als signifikant ($p = 0,031$). Bei Betrachtung der absoluten Dichte ist diese in der Fallgruppe mit

einem medianen Wert von 22 % ebenfalls signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit im Median 17 % ($p < 0,001$). Die relativen Änderungen der unterschiedlichen Parameter zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In Tabelle 10 sind die Ergebnisse dieses Vergleiches zusammengefasst.

Tabelle 10 Relative Änderung des Brust- und Drüsenvolumens sowie der Dichte bei Patientinnen mit durchgehender HRT und der Vergleichsgruppe

	Gruppe		p-Wert (U-Test)
	Fallgruppe (157 Untersuchungen)	Kontrollgruppe (329 Untersuchungen)	
<u>Brustvolumen absolut [cm³]</u>			
Median	386,25	447,5	p= 0,117
Range	150 -1062	147 – 1194	
<u>Drüsenvolumen absolut [cm³]</u>			
Median	83,5	76,0	p= 0,031
Range	32 - 252	21 -338	
<u>Dichte absolut [%]</u>			
Median	22,0	17,0	p< 0,001
Range	10 - 52	8 - 57	
<u>Brustvolumenänderung [%/Jahr]</u>			
Median	0,8	0,63	p= 0,75
Range	-28 – 35	-35 – 40	
<u>Drüsenvolumenänderung [%/Jahr]</u>			
Median	0,23	-1,1	p= 0,171
Range	-31 - 51	-53 – 59	
<u>Dichteänderung [%/Jahr]</u>			
Median	0,0	0,0	p= 0,27
Range	-33 - 44	-51 - 60	

4.2.3 Einfluss einer beendeten HRT auf Veränderungen des Brustgewebes

Unter allen Patientinnen fanden sich 64, die im Verlauf der Studie die HRT beendeten. Die mittlere Beobachtungsdauer nach Beendigung der HRT lag bei 35,12 Monaten (Standardabweichung:16,36, 95%-Konfidenzintervall: 30,69 - 39,53); dabei ist zu bemerken, dass eine Beendigung der HRT weniger als 6 Monate vor der Untersuchung als positive Hormoneinnahme zum Untersuchungszeitpunkt gewertet wurde. Zur Beurteilung des Einflusses von Hormonen auf die Entwicklung des Drüsenvolumens sollte eine Fall-Kontroll-Studie mit Patientinnen ohne Hormoneinnahme erfolgen. Wie in Abschnitt 2.2.2.1 beschrieben erfolgte die Anpassung der Kontrollgruppe mittels einfacher Standardabweichung des Durchschnittsalters der Fallgruppe. In Abbildung 13 ist die Verteilung der Untersuchungen je nach Alter für die Fall- und die Kontrollgruppe dargestellt.

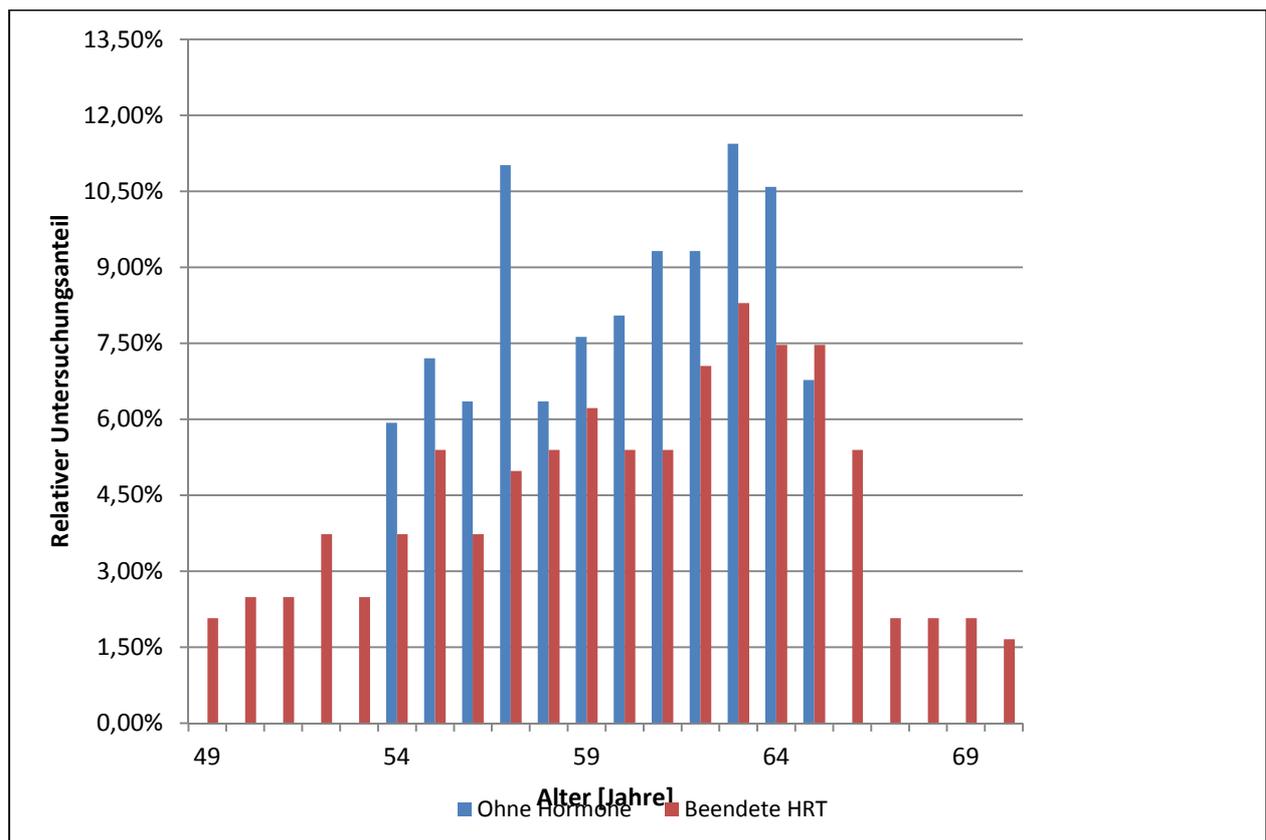


Abbildung 13 Verteilung des relativen Anteils an Untersuchungen bei Patientinnen mit beendeter HRT und der Kontrollgruppe nach durchgeführter Altersanpassung

Das mittlere Alter lag in der Fallgruppe bei 59,6 Jahren (Standardabweichung: 5,88; 98%-Konfidenzintervall: 58,86 - 60,34), das der Kontrollgruppe bei 59,98 (Standardabweichung: 3,35; 95%-Konfidenzintervall: 59,45 - 60,31).

Tabelle 11 Absolute Volumina sowie relative Änderung des Brust- und Drüsenvolumens sowie der Dichte bei Patientinnen mit beendeter HRT und der Kontrollgruppe ohne Hormoneinnahme

	Gruppe		p-Wert (U-Test)
	Fallgruppe (244 Untersuchungen)	Kontrollgruppe (236 Untersuchungen)	
<u>Brustvolumen absolut [cm³]</u>			
Median	401,5	472,75	p < 0,001
Range	121 – 1097	147 - 1194	
<u>Drüsenvolumen absolut [cm³]</u>			
Median	71,5	76,5	p= 0,428
Range	28 – 324	28 – 338	
<u>Dichte absolut [%]</u>			
Median	18,0	16,0	p < 0,001
Range	8 - 57	8 - 57	
<u>Brustvolumenänderung [%/Jahr]</u>			
Median	-1,62	-1,09	p= 0,828
Range	-44 - 46	-41 – 48	
<u>Drüsenvolumenänderung [%/Jahr]</u>			
Median	0,00	0,00	p= 0,44
Range	-34 – 59	-38 – 48	
<u>Dichteänderung [%/Jahr]</u>			
Median	-0,6	-3,3	p= 0,969
Range	-47 - 53	-45 - 55	

Für die Fallgruppe standen insgesamt 244 Untersuchungen zu Verfügung, für die Kontrollgruppe 236. Bei Betrachtung der absoluten Volumina zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. So zeigte die Fallgruppe im Median ein Brustvolumen von 401,5 cm³, während das mediane Volumen in der Kontrollgruppe bei 472,75 cm³ lag ($p < 0,001$). Die absolute Dichte lag in der Fallgruppe im Median bei 18 % und war damit signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit einem medianen Wert von 16 % ($p < 0,001$). Für die relativen Änderungen der unterschiedlichen Parameter zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tabelle 11.

4.2.4 Auswirkung der Einnahme von Schilddrüsenhormonen (SDH) auf das Brustgewebe

Für die Untersuchung der Auswirkung von Schilddrüsenhormonen auf die Volumenentwicklung – besonders des Drüsengewebes – konnten 43 Patientinnen mit insgesamt 133 Untersuchungen gefunden werden, welche ausschließlich mit Schilddrüsenhormonen therapiert wurden. Das mittlere Alter lag in dieser Gruppe bei 55,61 Jahre (Standardabweichung: 8,09; 95%- Konfidenzintervall: 54,3 - 56,93). Wie in Abschnitt 2.2.2.1

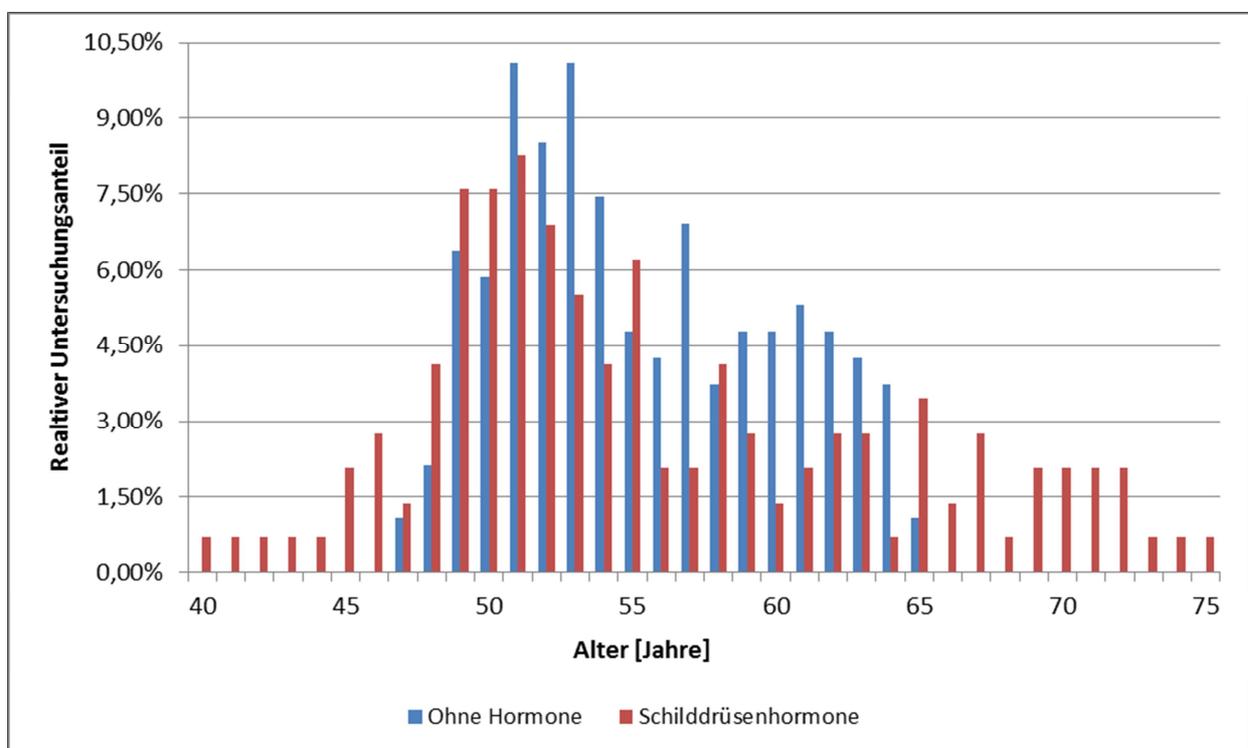


Abbildung 14 Verteilung der relativen Untersuchungsanteile nach Alter nach Altersjustierung der Kontrollgruppe für Patientinnen mit Schilddrüsenhormontherapie

beschrieben erfolgte die Anpassung der Kontrollgruppe mittels einfacher Standardabweichung des Durchschnittsalters der Fallgruppe. In Abbildung 14 ist die Verteilung der Untersuchungen je nach Alter für die Fall- und die Kontrollgruppe dargestellt.

In diesem Vergleich ließen sich weder bei Betrachtung der absoluten Volumina noch der relativen Änderung signifikante Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe feststellen. In Tabelle 12 erfolgt die Zusammenfassung der Ergebnisse dieses Vergleiches.

Tabelle 12 Absolute Volumina und relative Änderung des Brust- und Drüsenvolumens sowie der Dichte bei Patientinnen mit Schilddrüsenhormoneinnahme und der Kontrollgruppe

	Gruppe		p-Wert (U-Test)
	Fallgruppe (133 Untersuchungen)	Kontrollgruppe (188 Untersuchungen)	
<u>Brustvolumen absolut [cm³]</u>			
Median	430,25	434,75	p=0,842
Range	158,5 - 1210,5	140 - 1182	
<u>Drüsenvolumen absolut [cm³]</u>			
Median	89,25	79,5	p= 0,206
Range	33 - 199	24,5 - 301	
<u>Dichte absolut [%]</u>			
Median	22,0	19,0	p= 0,213
Range	9 - 51	9 - 53	
<u>Brustvolumenänderung [%/Jahr]</u>			
Median	1,1	0,45	p= 0,377
Range	-27 - 47	-48 - 45	
<u>Drüsenvolumenänderung [%/Jahr]</u>			
Median	-1,75	-1,19	p= 0,881
Range	-58 - 55	-59 - 47	
<u>Dichteänderung [%/Jahr]</u>			
Median	-0,58	0,00	p= 0,507
Range	-77 - 47	-70 - 50	

4.2.5 Auswirkung von Schilddrüsenhormoneinnahme mit gleichzeitiger HRT auf das Brustgewebe

Zur Überprüfung, welchen Einfluss eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen bei gleichzeitiger Einnahme einer HRT auf die Entwicklung der unterschiedlichen Brustparameter hat, wurden in der Gesamtpopulation die Patientinnen gesucht, die über den gesamten Zeitraum sowohl eine HRT als auch Therapie mit Schilddrüsenhormonen erhielten. Es konnten 16 Patientinnen mit einer Gesamtzahl von 69 Untersuchungen gefunden werden, auf die diese Vorgaben zutrafen. Für die Beurteilung der Auswirkung dieser doppelten Hormontherapie sollte eine Fall-Kontroll-Studie erfolgen.

Wie in Abschnitt 2.2.2.1 beschrieben, erfolgte die Anpassung der Kontrollgruppe mittels einfacher Standardabweichung des Durchschnittsalters der Fallgruppe. In Abbildung 15 ist die Verteilung der Untersuchungen je nach Alter für die Fall- und die Kontrollgruppe dargestellt.

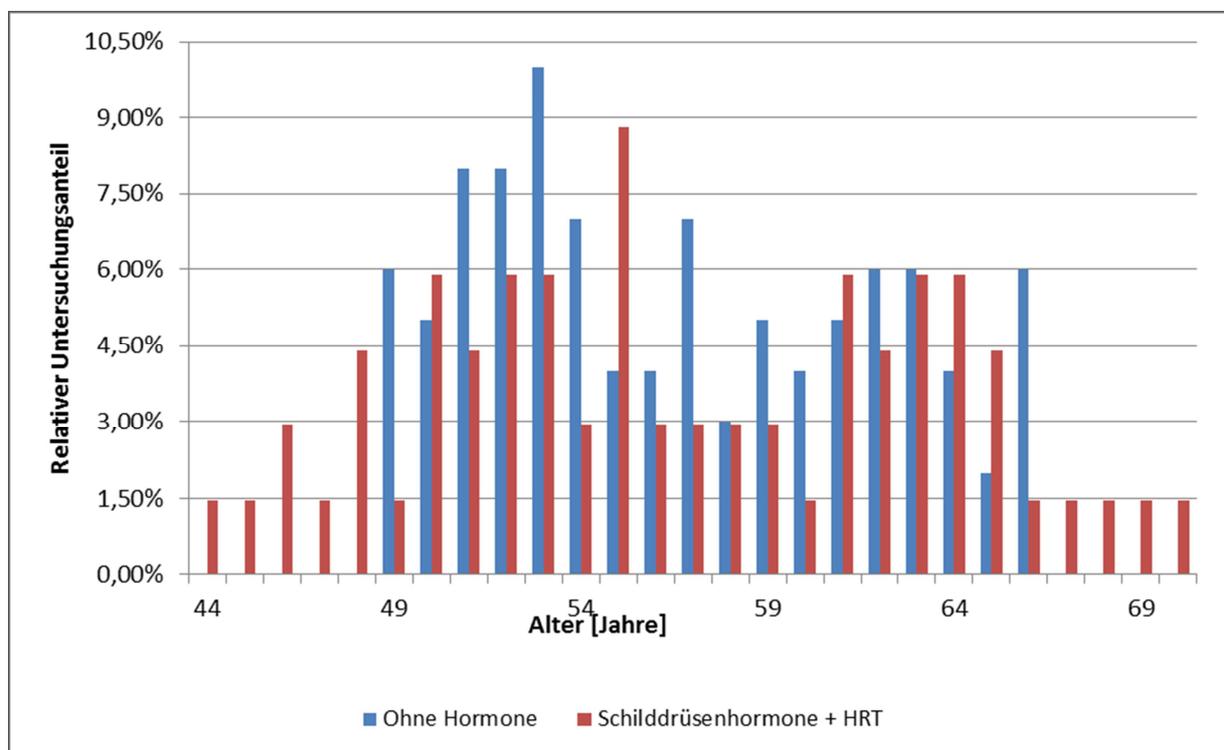


Abbildung 15 Relativer Untersuchungsanteil nach Alter in der Patientengruppen mit Schilddrüsenhormoneinnahme und HRT im Vergleich mit dem relativen Untersuchungsanteil der Kontrollgruppe nach Altersanpassung

Das mittlere Alter der Fallgruppe lag bei 57,24 Jahren (Standardabweichung: 7,7; 95%-Konfidenzintervall: 55,37 - 59,1), das der Kontrollgruppe nach Anpassung bei 56,65

Tabelle 13 Absolutes Volumen und relative Änderung des Brust- und Drüsenvolumens sowie der Dichte bei Patientinnen mit Schilddrüsenhormoneinnahme + HRT und der Kontrollgruppe

	Gruppe		p-Wert (U-Test)
	Fallgruppe (69 Untersu- chungen)	Kontrollgruppe (100 Untersu- chungen)	
<u>Brustvolumen absolut [cm³]</u>			
Median	404,25	460,50	p= 0,978
Range	191 – 965	116 – 1182	
<u>Drüsenvolumen absolut [cm³]</u>			
Median	87,00	75,75	p= 0,37
Range	39 – 324	25 – 337	
<u>Dichte absolut [%]</u>			
Median	22,5	19,0	p= 0,044
Range	9 - 57	8 - 46	
<u>Brustvolumenänderung [%/Jahr]</u>			
Median	1,12	0,47	p= 0,470
Range	-30 - 32	-59 – 42	
<u>Drüsenvolumenänderung [%/Jahr]</u>			
Median	-0,66	-1,78	p= 0,193
Range	-35 - 48	-37 - 42	
<u>Dichteänderung [%/Jahr]</u>			
Median	0,00	0,00	p= 0,403
Range	-33 - 53	-44 - 31	

Jahren (Standardabweichung: 5,19; 95%- Konfidenzintervall:55,62 - 57,68). Für die Fallgruppe standen 69 Untersuchungen zur Analyse zur Verfügung, für die Kontrollgruppe 100.

Der Vergleich der absoluten Volumina sowie der relativen Änderungen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen mit einer Kombination von HRT und SDH gegenüber der Kontrollgruppe ohne Hormoneinnahme (vgl. Tabelle 13). Bei Betrachtung der absoluten Dichte konnte eine signifikant höhere Dichte ($p=0,04$) in der Gruppe der Patientinnen mit kombinierter Hormontherapie festgestellt werden.

4.2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zur besseren Übersicht über die oben beschriebenen Ergebnisse sollen in Tabelle 14 die Ergebnisse der relativen jährlichen Brustvolumenänderung von Patientinnen mit Hormonzufuhr denen ihrer Vergleichsgruppe gegenübergestellt werden. In keinem der Vergleiche konnte ein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe gezeigt werden.

Tabelle 14 Zusammenfassende Gegenüberstellung der medianen, relativen Brustvolumenänderung der einzelnen Patientengruppen mit Hormontherapie und deren zugehörige Kontrollgruppe

	Gruppe		Signifikanz des Unterschiedes
	Fallgruppe Relative Änderung/Jahr [%/Jahr]	Kontrollgruppe Relative Änderung/Jahr [%/Jahr]	
Neu begonnene HRT (n= 81)	0,50	0,44	p= 0,195
Durchgehende HRT (n= 157)	0,8	0,63	p= 0,750
Beendete HRT (n=244)	-1,62	-1,09	p= 0,828
SDH (n= 133)	1,1	0,45	p= 0,377
SDH + HRT (n= 69)	1,12	0,47	p= 0,470

Nach den erhaltenen Ergebnissen kommt es mit zunehmendem Alter zu einer Verringerung des fibroglandulären Gewebes, wobei die Abnahme im Alter von 46 bis 55 Jahren am höchsten ist. Ein Einfluss von Hormonen auf die Veränderungen des fibroglandulären Gewebes konnte nicht sicher nachgewiesen werden. Zur besseren Übersicht werden in Tabelle 15 die medianen, relativen Drüsenvolumenänderungen von Patientinnen mit Hormontherapie und der korrespondierenden Kontrollgruppe noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 15 Zusammenfassende Gegenüberstellung der medianen, relativen Drüsenvolumenänderung der einzelnen Patientengruppen mit Hormontherapie und deren zugehörige Kontrollgruppe

	Gruppe		Signifikanz des Unterschiedes
	Fallgruppe Relative Änderung/Jahr [%/Jahr]	Kontrollgruppe Relative Änderung/Jahr [%/Jahr]	
Neu begonnene HRT (n= 81)	-1,65	-1,7	p= 0,691
Durchgehende HRT (n= 157)	0,23	-1,1	p= 0,171
Beendete HRT (n=244)	0,00	0,00	p= 0,440
SDH (n= 133)	-1,75	-1,19	p= 0,881
SDH + HRT (n= 69)	-0,66	-1,78	p= 0,193

Für die Dichte als Quotient aus Drüsen- und Brustvolumen konnte ebenfalls in keinem der geführten Vergleiche ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Zusammenfassend werden die Ergebnisse der relativen Dichteänderung in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16 Zusammenfassende Gegenüberstellung der medianen, relativen Dichteänderung der einzelnen Patientengruppen mit Hormontherapie und deren zugehörige Kontrollgruppe

	Gruppe		Signifikanz des Unterschiedes
	Fallgruppe Relative Änderung/Jahr [%/Jahr]	Kontrollgruppe Relative Änderung/Jahr [%/Jahr]	
Neu begonnene HRT (n= 81)	-3,5	0,0	p= 0,438
Durchgehende HRT (n= 157)	0,0	0,0	p= 0,27
Beendete HRT (n=244)	-0,6	-3,3	p= 0,969
SDH (n= 133)	-0,58	0,00	p= 0,507
SDH + HRT (n= 69)	0,00	0,00	p= 0,403

4.3 Abhängigkeit der Volumen- und Dichtewerte vom Druck zwischen den Untersuchungsplatten

Wie in Abschnitt 2.1.1 beschrieben war bei der Analyse aufgefallen, dass es bei Untersuchungen, die eine große mittlere Druckdifferenz zur vorangegangenen Untersuchung aufweisen, auch zu größeren Unterschieden in der Änderung der Volumina kommt. Unter der mittleren Druckdifferenz wurde hierbei die Differenz des Mittelwertes des bei korrelierenden CC- und MLO-Aufnahmen angewandten Kompressionsdruckes im Vergleich zur Voruntersuchung verstanden.

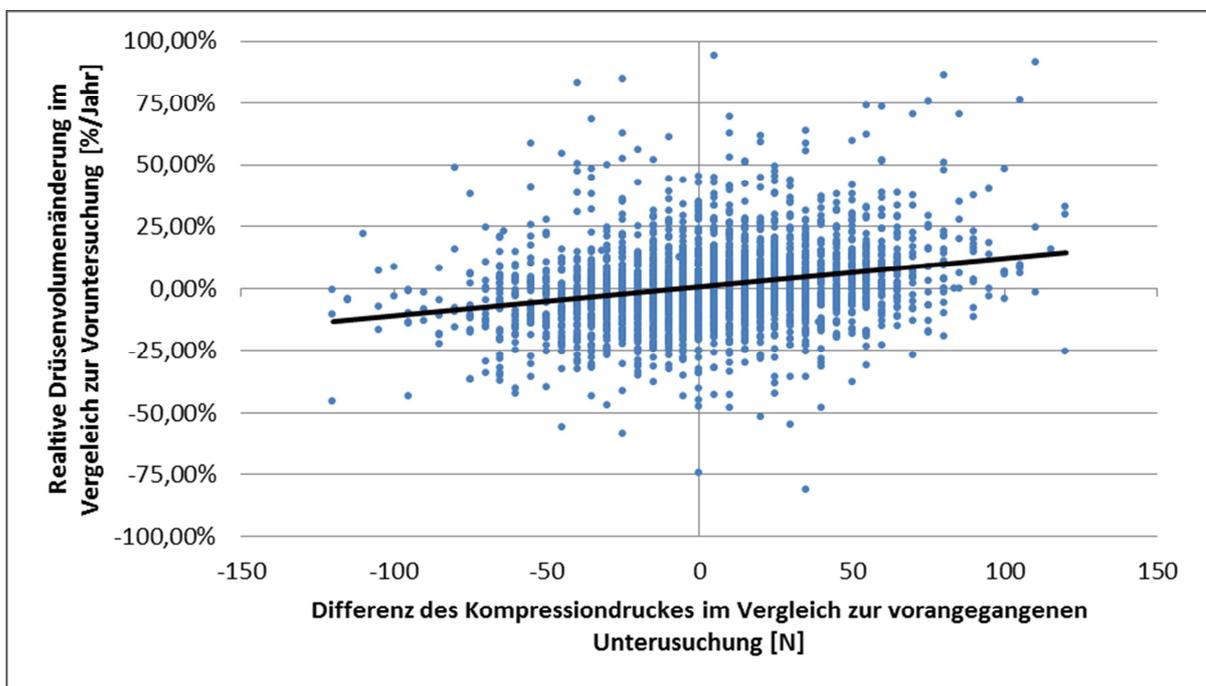


Abbildung 16 Relative Änderung des Drüsenvolumens in Abhängigkeit der Druckdifferenz zur vorangegangenen Untersuchung mit Regressionsgraden der Mittelwerte (schwarze Grade)

In Abbildung 16 sind die Ergebnisse für die relative Änderung des Drüsenvolumens in Abhängigkeit der Druckdifferenz zur vorangegangenen Untersuchung dargestellt. Wäre eine Beurteilung der Drüsenvolumenänderung unabhängig von der Druckdifferenz möglich, sollten sich die Mittelwerte um eine Parallele zur X-Achse verteilen. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich dagegen eine Gerade mit positiver Steigung (vgl. Abbildung 16), so dass von einer Abhängigkeit von Kompressionsdruckdifferenz und errechneter Volumenänderung ausgegangen werden kann. Bei Betrachtung der Abhängigkeit der Brustvolumenänderung von der Kompressionsdruckdifferenz war dieser Ef-

fekt nicht feststellbar. In Abbildung 17 ist diese Abhängigkeit graphisch dargestellt. Die Grade verläuft mit nur einer sehr geringen negativen Steigung.

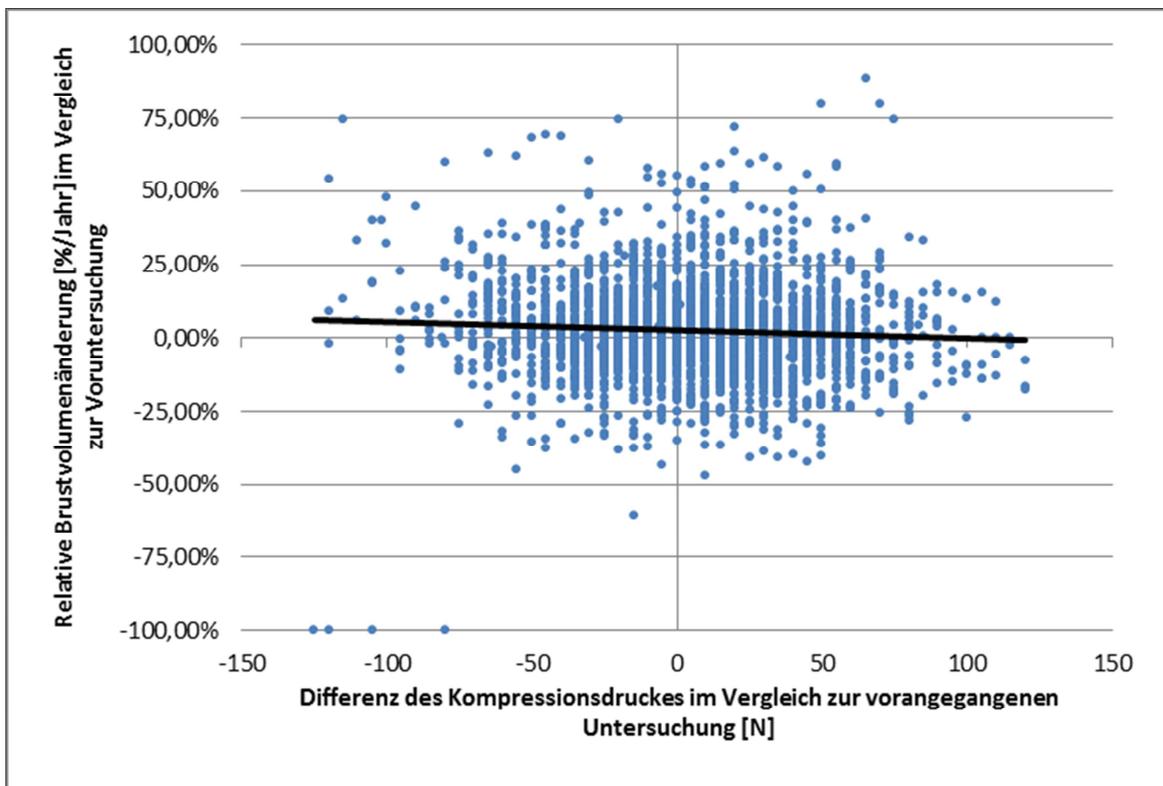


Abbildung 17 Relative Änderung des Brustvolumens in Abhängigkeit der Druckdifferenz zur vorangegangenen Untersuchung mit Regressionsgraden der Mittelwerte (schwarze Grade)

Aufgrund der beschriebenen Beobachtung wurde eine statistische Analyse zur Untersuchung auf Unterschiede der Volumenveränderung durchgeführt. In dieser zeigte sich, dass es ab einem Druckunterschied zur vorangegangenen Untersuchung von über $|40|$ N im Vergleich zu einer Differenz von maximal $|10|$ N zu einem signifikanten Unterschied der mittleren Drüsenvolumenänderung kommt. War dabei der Druck im Mittel mehr als 40 N kleiner als bei der vorherigen Untersuchung, zeigte sich eine signifikante Volumenabnahme. Dagegen zeigte sich bei einer mittleren Kompressionsdruckzunahme von mehr als 40 N eine Volumenzunahme. In Tabelle 17 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 17 Mittlere relative Drüsenvolumenänderung in unterschiedlichen Kompressionsdruckdifferenzbereichen und die Signifikanz im Vergleich zum Druckdifferenzbereich -10 bis 10 N

Druckdifferenz [N]	Mittelwert relative Drüsenvolumenänderung [%/Jahr] (Standardabweichung; 95%-CI)	Signifikanz im Vgl. zu Druckdifferenzbereich -10 bis 10 N (95%-CI)
(-10) - 10 (n=791)	0,3 (15,9; -0,9 - 1,4)	-
10 - 20 (n=400)	2,0 (14,0; 0,4 - 3,6)	p= 0,091 (-0,00 - 0,04)
(-20) - (-10) (n=240)	-2,4 (16,3; -4,6 - -0,3)	p= 0,031 (-0,05 - -0,00)
20-40 (n=529)	2,9 (15,8; 1,5 - 4,3)	p=0,01 (0,01 - 0,04)
(-40)-(-20) (n=306)	-2,5 (20,7; -4,9 - -0,1)	p= 0,133 (-0,06 - 0,01)
40-60 (n=333)	3,3 (16,5; 1,5 - 5,0)	p< 0,001 (0,31 - 0,35)
(-40)-(-60) (n=145)	-6,7 (15,3; -9,2 - -4,2)	p< 0,001 (-0,10 - -0,04)
60-80 (n=170)	9,3 (21,1; 6,1 - 12,5)	p< 0,001 (0,89 - 0,96)
(-60)-(-80) (n=68)	-9,6 (25,1; -15,7 - -3,5)	p= 0,002 (0,04 - 0,16)
>80 (n=39)	17,6 (23,7; 9,9 - 25,3)	p< 0,001 (0,10 - 0,25)
<(-80) (n=19)	-15,8 (26,5; -29 - -2,7)	p= 0,0198 (-0,29 - -0,03)

Ein Zusammenhang zwischen absoluten Volumina und Kompressionsdruckdifferenzen oder Alter und Kompressionsdruckdifferenzen war aus den vorhandenen Daten nicht feststellbar.

Die Spanne der Druckdifferenz im Vergleich zur Voruntersuchung war für alle Druckbereiche ähnlich. Bei einem höheren Kompressionsdruck zeigte sich im Vergleich zur Voruntersuchung eher eine Druckzunahme mit entsprechend positiver Volumendifferenz, bei geringem Kompressionsdruck war eine Abnahme des Druckes im Vergleich zur Voruntersuchung mit entsprechend negativer Volumendruckdifferenz häufiger zu bemerken. Die Darstellung der Druckdifferenz in Abhängigkeit des angewandten Kompressionsdruckes ist in Abbildung 18 dargestellt. Dabei sind auf der horizontalen Achse die Werte des angewandten Kompressionsdruck aufgetragen, auf der vertikalen Achse die Differenz zur vorangegangenen Untersuchung.

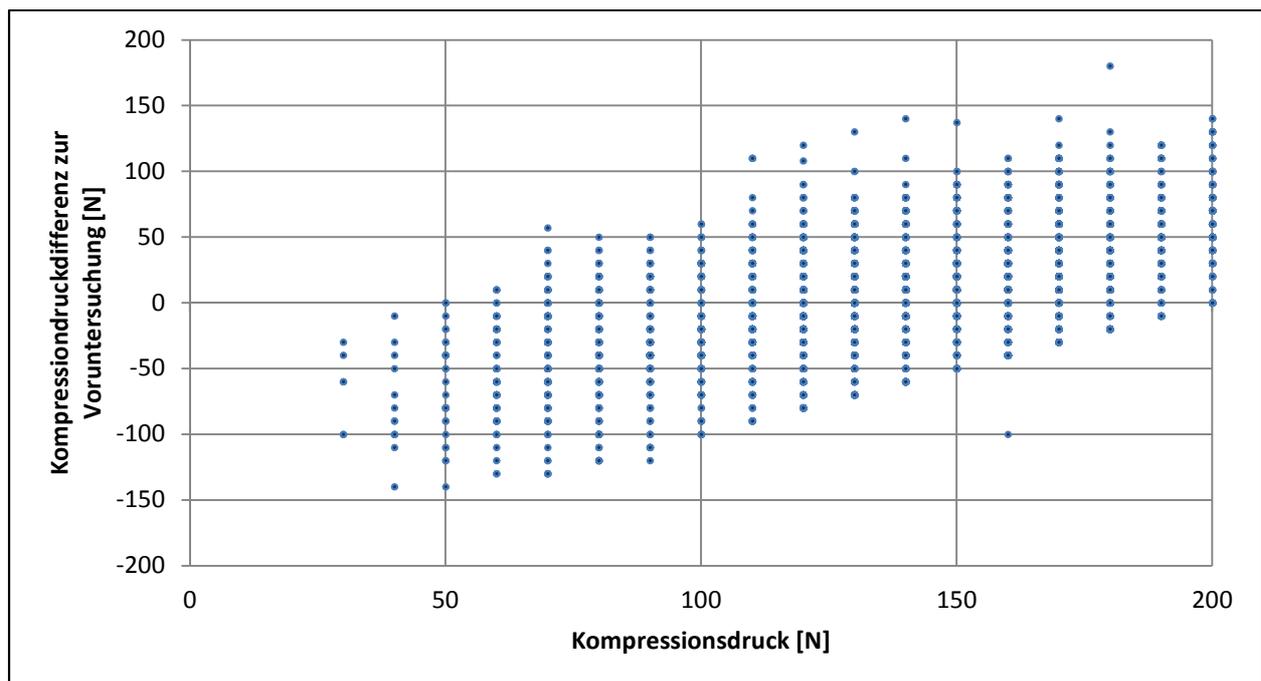


Abbildung 18 Darstellung der Druckdifferenz zur Voruntersuchung in Abhängigkeit zum Kompressionsdruck der aktuelle Untersuchung

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden retrospektiven Analyse digitaler Mammographien, welche im Zeitraum von 2000 bis 2009 angefertigt worden waren, sollte mit Hilfe eines neuen Algorithmuses Veränderungen des Brust- und Drüsenvolumens sowie der Brustdichte untersucht werden. In der Auswertung der Daten von Patientinnen ohne Hormontherapie zeigte sich für alle Altersgruppen eine relative Brustvolumenzunahme von etwa 1% pro Jahr (vgl. Tabelle 8), so dass hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen festgestellt werden konnten. Bei der Änderung des Drüsenvolumens zeigten sich zwischen den einzelnen Gruppen signifikante Unterschiede. So zeigte sich für die Gruppe der Patientinnen in der Prämenopause eine relative Drüsenvolumenzunahme von 1,5% pro Jahr, während es in der Gruppe der Perimenopause zu einer relativen Drüsenvolumenabnahme um -3,9% pro Jahr kam. In der Gruppe der Patientinnen in der Postmenopause war keine relative Änderung des Drüsenvolumens nachweisbar.

Für die Untersuchung des Einflusses exogener Hormonzufuhr wurden die Ergebnisse von Patientinnen mit exogener Hormonzufuhr mit denen von Patientinnen ohne eine solche verglichen, wobei die Kontrollgruppe im Alter an die Fallgruppe angepasst wurde. In jeder Gruppe von Patientinnen mit exogener Hormonzufuhr konnte ebenfalls eine relative Zunahme des Brustvolumens gezeigt werden, welche sich jedoch nicht signifikant von der Fallgruppe unterschied. Auch bei der Änderung des Drüsenvolumens konnten in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen den korrespondierenden Fall- und Kontrollgruppen festgestellt werden.

In einer zusätzlich durchgeführten Analyse zeigte sich, dass es bei der Volumenberechnung zu größeren Unterschieden des Drüsenvolumens kommt, wenn sich der mittlere Druck zwischen den Untersuchungsplatten um mehr als |40| N von der vorangegangenen Untersuchung unterscheidet. Dieser Unterschied im Volumen lässt sich für das Brustvolumen nicht nachweisen.

5.2 Interpretation der Ergebnisse

In der Gruppe der Patientinnen ohne Hormontherapie ist das relativ hohe Brustvolumen bei der ältesten Patientengruppe bemerkenswert. Über alle Altersgruppen hinweg zeigt sich eine annähernd konstante relative Zunahme des Brustvolumens. Somit scheint die deutliche Abnahme der Brustdichte im höheren Alter nicht allein in der Involution des fibroglandulären Gewebes begründet zu sein, sondern auch in der Zunahme des Brustvolumens. Bei Betrachtung von Abbildung 7 (Abschnitt 3.1.1) erscheint der Einfluss des Brustvolumens auf die Abnahme der Brustdichte größer zu sein als der des fibroglandulären Gewebes. Wenn man nun die Gruppen der Patientinnen mit durchgehender und beendeter Hormontherapie betrachtet, zeigt sich bei diesen ein im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich niedrigeres Brustvolumen und eine signifikant höhere Dichte bei gleichzeitig fehlendem Unterschied im Drüsenvolumen. Die relative jährliche Volumenänderung zeigt dagegen zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Es wäre nun also zu untersuchen, inwiefern sich der Einfluss exogener Hormonzufuhr auf die gesamte Brust und nicht ausschließlich auf das fibroglanduläre Gewebe auswirkt. Anhand der vorliegenden Daten scheint jedoch der Einfluss von Hormonen auf Veränderungen des Brustvolumens keine Rolle zu spielen, da in allen Altersgruppen eine konstante relative Volumenzunahme zu verzeichnen ist.

5.3 Vergleich mit anderen Studien

5.3.1 Physiologische Veränderungen

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, zeigt sich in der vorliegenden Studie eine fast konstante Zunahme des Brustvolumens in allen Altersgruppen. Aufgrund der Größe der Studie scheint es unwahrscheinlich, dass dieser Effekt nur auf eine mögliche Körpergewichtszunahme zurückzuführen ist. Diese konnte aufgrund des Studiendesigns nicht untersucht werden. Ein anderer Grund für diese Erscheinung könnte darin liegen, dass es durch die Involution des fibroglandulären Gewebes zu einer Zunahme der Fettgewebsanteile in der Brust kommt. Fettgewebe scheint bei gleichem Gewicht ein größeres Volumen aufzuweisen als fibroglanduläres Gewebe, so dass es nicht zu einer Änderung des Körpergewichtes kommt (105, 112, 113). Allerdings sollte dann eine vergleichsweise größere relative Brustvolumenzunahme in der Gruppe der Patientinnen in der menopausalen bzw. postmenopausalen Phase als bei denen in der prämenopausalen Phase zu verzeichnen sein. Dies lässt sich aber aus den vorliegenden Ergebnissen nicht

nachvollziehen. Der Effekt, den eine Zunahme des Brustvolumens auf die mammographische Dichte der Brust hat, wurde bisher in Studien nicht beachtet. Unter Verwendung des Quantra®-Algorithmus und aufgrund des intraindividuellen Beobachtungsansatzes in dieser Studie war es möglich diese Veränderungen festzustellen.

In der Gruppe der Patientinnen ohne Hormoneinnahme zeigt sich mit zunehmendem Alter eine Abnahme des Drüsenvolumens. Diese Beobachtung stimmt mit bisher vorliegenden Erkenntnissen zur Entwicklung der Brustdrüse/ -dichte überein (5, 105). In der vorliegenden Studie liegt das mediane Drüsenvolumen in der Altersgruppe über 55 Jahre bei etwa 63 % dessen der Altersgruppe unter 46 Jahre. Die Autoren älterer Studien, welche sich mit dem Thema der physiologischen Involution beschäftigten, beschreiben eine Abnahme des fibroglandulären Gewebes von etwa einem Drittel bemessen auf den Ausgangswert (114, 115). Diese Beobachtung würde ebenfalls durch die vorliegenden Daten gestützt werden.

5.3.2 Patientinnen mit Hormontherapie

5.3.2.1 HRT

Unter der Annahme, dass beide Geschlechter gleich stark in der Bevölkerung vertreten sind, lebten im Jahr 2008 in Deutschland 12,9 Millionen Frauen im Alter zwischen 40 und 60 Jahre. Wenn man davon ausgeht, dass der überwiegende Teil der HRT in dieser Altersgruppe verordnet wird, erhielten 2008 in Deutschland 10,8 % der Frauen dieser Altersgruppe eine HRT (40, 41, 116). In der vorliegenden Studie waren 334 Patientinnen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren, von denen 105 eine HRT einnahmen. Somit wurden 31,4 % der Patientinnen mit einer HRT behandelt, was etwa dem Dreifachen des deutschen Durchschnittes der gleichen Altersgruppe entspricht. Es war nicht Ziel dieser Studie, die Häufigkeit des Merkmales HRT, sondern dessen Wirkung zu betrachten; somit ist das Vorhandensein einer größeren Studiengruppe von Vorteil für die Aussagekraft der Ergebnisse, da im Allgemeinen eine höhere Fallzahl diese verbessert.

Eine Erhöhung der Brustdichte unter Hormontherapie konnte in einigen anderen Studien gezeigt werden (19, 42 – 47). Unter der Annahme, dass diese Dichtezunahme auf eine Zunahme des Drüsenvolumens zurückzuführen ist, scheinen diese Ergebnisse nicht mit denen der vorliegenden Studie übereinzustimmen. Ein signifikanter Einfluss

einer HRT auf Veränderung des Drüsenvolumens zeigte sich in der vorliegenden Studie bei keiner der überprüften Gruppen (vgl. Tabelle 14). Lediglich in der Gruppe der Patientinnen mit durchgehender HRT könnte man einen Trend zu einer leichten Zunahme des Drüsenvolumens unter Therapie annehmen. Wird allerdings nicht die relative Volumenänderung mammographisch dichter Areale, sondern deren Absolutwerte betrachtet, zeigt sich sowohl in der Gruppe der Patientinnen mit durchgehender als auch mit beendeter HRT ein signifikanter Unterschied in der Dichte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei der Gruppe der Patientinnen mit neu begonnener HRT konnte kein signifikanter Unterschied der absoluten Werte zwischen Fall- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

5.3.2.2 Schilddrüsenhormone

Für die vorliegende Arbeit ist es nicht gelungen, Studien zu finden, die einen eindeutigen Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf das Brustdrüsengewebe nachweisen. Aufgrund der Rezeptorverteilung im Brustgewebe, wäre ein solcher Einfluss durchaus anzunehmen (53 – 55). In dieser Studie war es nicht möglich, einen signifikanten Unterschied zwischen den Patientinnen mit SDH und der jeweiligen Kontrollgruppe festzustellen. Nach Anpassung der Kontroll- an die Fallgruppe handelt es sich in beiden Fällen jedoch um relativ kleine Populationen, die eine große Streuung der Werte um den Mittelwert aufweisen.

Auch für die Kombinationstherapie von SDH und HRT konnte für keinen der untersuchten Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Allerdings ist auch hier die Fallgruppe eine relativ kleine.

5.4 Klinische Bedeutung

Aufgrund der Häufigkeit von Brustkrebs werden in vielen verschiedenen Studien Faktoren untersucht, die negativen oder positiven Einfluss auf das Risiko einer Erkrankung haben oder haben könnten. In der vorliegenden Studie wurden die intraindividuellen Veränderungen des Brust- und Drüsenvolumens ermittelt. Erst im weiteren Verlauf der Auswertung erfolgte die Zuweisung zu den unterschiedlichen (Alters-)Gruppen. Es sollte versucht werden, die physiologischen Veränderungen des Drüsenvolumens zu beschreiben, um so einen möglichen Ausgangswert für die weitere Erforschung einzelner Faktoren untersuchen zu können. Das Drüsenvolumen wurde dabei als besonderer Be-

obachtungspunkt gewählt, da bisher dichtes Drüsengewebe als einer der wichtigsten Risikofaktoren für Brustkrebs angesehen wird (17 – 25). Im Verlauf zeigte sich allerdings, dass nicht ausschließlich das fibroglanduläre Gewebe Veränderungen unterliegt, sondern besonders auch das Brustvolumen an sich. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass an der Abnahme der Dichte, die das Verhältnis aus mammographisch dichtem zu mammographisch wenig dichtem Gewebe beschreibt, im höheren Lebensalter nicht nur eine Abnahme des dichten Gewebes, sondern auch eine Zunahme des weniger dichten Gewebes beteiligt ist.

5.5 Limitationen

5.5.1 Zusammensetzung der Studienpopulation

Die große Anzahl an Patientinnen, bei denen in der Charité Universitätsmedizin Berlin außerhalb des Brustkrebsscreenings und der Hochrisikovorsorge Mammographien angefertigt werden, ermöglichte es, eine relativ große Studienpopulation für diese Studie zu erhalten. Die Tatsache, dass die Messungen der volumetrischen Brustdichteanalyse für diese Arbeit nur an Untersuchungen mit dem Senographe 2000D durchgeführt werden sollten, verringerte die Fallzahl der Patientinnen bzw. Untersuchungen nicht unerheblich.

Auffällig ist, dass das mediane absolute Brustvolumen in der Altersgruppe 46 bis 55 Jahre deutlich geringer ist als in den beiden anderen Gruppen. Diese Tatsache ist am ehesten als Zufall bei der Verteilung zu werten. Da viele dieser Patientinnen zudem noch während des gesamten Beobachtungszeitraumes in dieser Altersgruppe blieben, fielen sie verstärkt ins Gewicht.

Es zeigte sich, dass in der vorliegenden Studie ein hoher Anteil an Patientinnen mit positiver Familienanamnese untersucht wurde. Inwiefern diese jedoch Einfluss auf die physiologischen Veränderungen des Brustgewebes hat, war nicht Teil der Untersuchung und ist - soweit dem Autor bekannt - bisher nicht untersucht worden, so dass keine Aussagen über die Stärke der Verzerrung der Ergebnisse durch Nichtbeachtung der positiven Familienanamnese zu treffen ist.

Genauere Zahlen zur Prävalenz der positiven Familienanamnese in Deutschland waren über offizielle Stellen zwar nicht zu erhalten. In wenigen Studien wurde die Rate der positiven Familienanamnese bei (zum Studienzeitpunkt) nicht erkrankten Patientinnen mit positiver Familienanamnese bestimmt und mit 5 bis 20% angegeben (56, 117 – 122). In der vorliegenden Studie war die Rate an Patientinnen mit positiver Familienanamnese in der Altersgruppe < 46 Jahre besonders hoch, dort lag sie bei 63,3 %. Im Vergleich dazu war in der Gesamtpopulation ein Anteil von 34,3 % auszumachen. Der Anteil an Untersuchungen, die bei Patientinnen mit positiver Familienanamnese durchgeführt wurden, ist in Abbildung 17 nach Altersgruppen aufgeschlüsselt dargestellt.

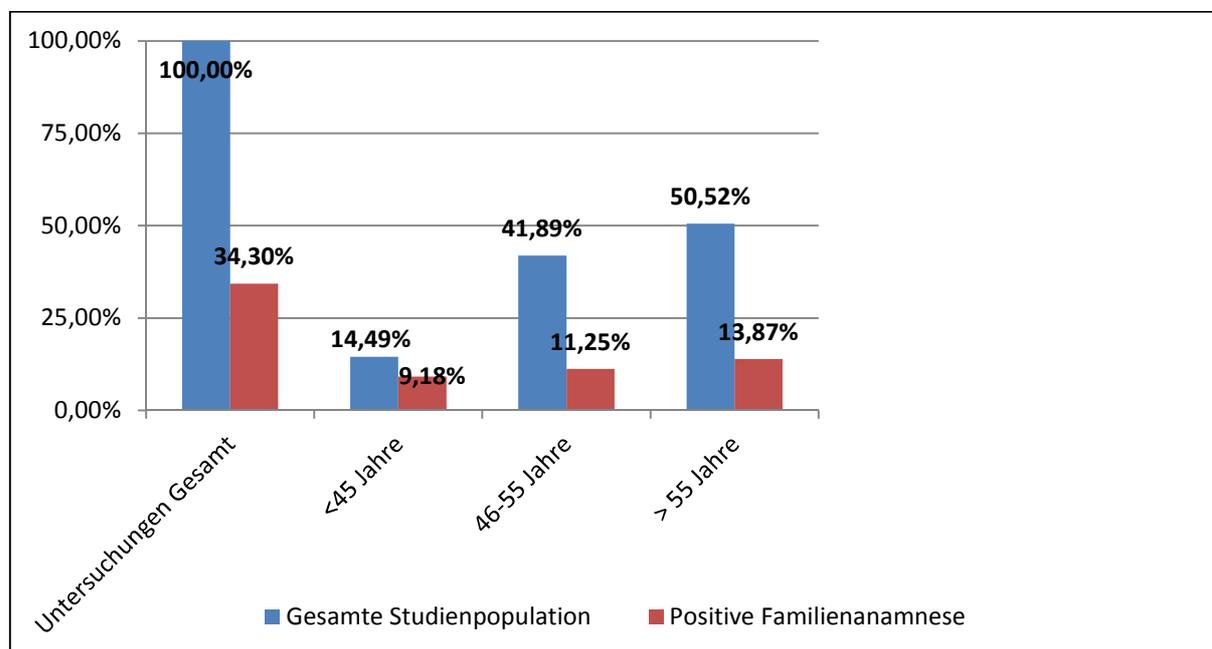


Abbildung 19 Prozentualer Anteil an Untersuchungen bei Patientinnen mit positiver Familienanamnese in den verschiedenen Altersgruppen

5.5.2 Studiendesign

Der Retrospektivität der Studie ist es geschuldet, dass Faktoren wie Lebensstil, Körpergewicht und dessen Veränderungen oder stattgehabte Schwangerschaften nicht erfasst werden konnten. Deshalb konnte deren Einfluss auf die unterschiedlichen Brustvolumina bzw. deren Änderung nicht beachtet werden. Wie groß der Einfluss der genannten Faktoren auf Veränderungen des Brustgewebes ist, ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt (123 – 145). Auf histologischer Ebene scheint sich das Drüsengewebe nach dem Abstillen nicht wieder auf das Ausgangsniveau vor der Schwangerschaft zurückzubilden (146), so dass auch mammographische Veränderungen anzunehmen sind.

Für die Subanalyse des Einflusses exogener Hormonzufuhr war es nicht möglich, die Art der HRT (oral oder Pflaster; Kombinationspräparat oder Östrogen) zu beachten, da dies nicht dokumentiert wurde. Einige Studien konnten jedoch zeigen, dass es einen Unterschied in der Veränderung der Dichte je nach Art der HRT, Applikationsform und Dosierung gibt (43, 45, 147, 148); daher wäre es sicherlich interessant, diese Veränderungen quantitativ zu beschreiben.

Weiterhin ist zu bemerken, dass die Charité verschiedene Mammographiegeräte verwendet und es somit möglich war, dass Patientinnen zwischen zwei Untersuchungen mit dem Senographe 2000D mit anderen Geräten untersucht wurden. Die Dauer zwischen zwei Untersuchungen wurde daher nicht in der Auswertung betrachtet, und da die Befunde an sich in dieser Arbeit nicht verwendet wurden, fällt die von Yankaskas et al. (149) beschriebene Beobachtung, wonach die Spezifität mit zunehmender Dauer zwischen Untersuchungen abnimmt, nicht ins Gewicht.

5.5.3 Ausgeschlossene Untersuchungen

Bei größeren Unterschieden im verwendeten Kompressionsdruck zwischen zwei Untersuchungen kommt es anscheinend bei Anwendung des Quantra®-Algorithmus zu Berechnungsfehlern für das Volumen dichten Gewebes. Worauf diese möglichen Berechnungsfehler zurückzuführen sind ließ sich anhand der vorhandenen Daten nicht erklären. Die beschriebenen Berechnungsfehler ließen sich für das Drüsen-, nicht jedoch für das Brustvolumen nachweisen. Für die Volumenberechnung dichter Regionen scheint also der Einfluss des Kompressionsdruckes eine große Rolle zu spielen.

Nach den allgemein geltenden Richtlinien wurden die Untersuchungen mit Druckwerten bis zu 200 N durchgeführt (67). Auch der in einigen Studien empfohlene Druckbereich von 120 bis 150 N wurde im Großteil der Fälle eingehalten (150, 151). Aus Abbildung 19 ist abzulesen, dass im Druckbereich von 100 bis 150 N 52 % aller Untersuchungen angefertigt wurden. Mit einem Kompressionsdruck von > 150 bis 200 N wurden 37 % der Untersuchungen angefertigt, 11 % der Untersuchungen fanden bei einem Kompressionsdruck unter 100 N statt. Eine ausreichende Kompression ist besonders bei dichter Brust notwendig, um eventuelle Verdichtungsareale in dichtem Gewebe besser beurteilen zu können (68,151,152).

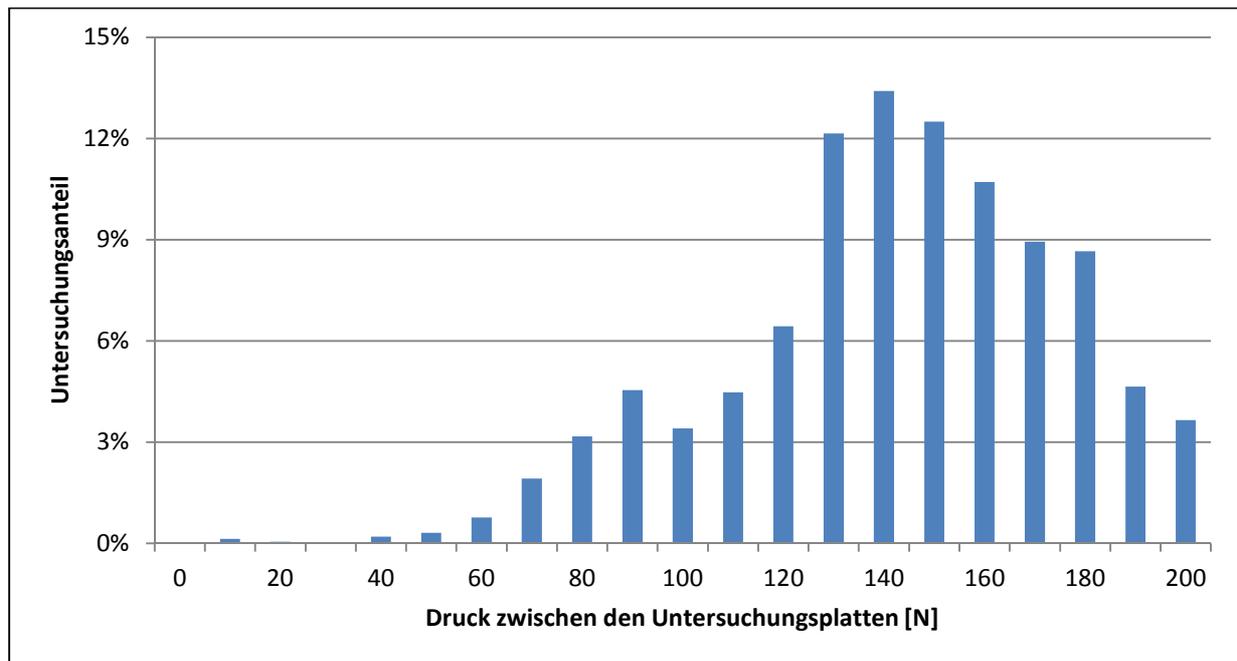


Abbildung 20 Anteil an der Gesamtzahl aller Untersuchungen aufgeschlüsselt nach dem aufgebauten Druck zwischen den Untersuchungsplatten

In den verwendeten Datenbanken sind nur wenige Studien zu finden, die sich explizit mit dem Thema der Kompressionsreduktion und der Bildqualität beschäftigen. Diese Studien wurden meist mit dem Hintergrund durchgeführt, dass Frauen aufgrund der Unannehmlichkeiten während der Untersuchung eine Wiederholung der Untersuchung vermeiden. Es wurde also untersucht, wie groß die Reduktion der Kompression sein kann, damit die Bildqualität akzeptabel bleibt (150, 153, 154). Zum einen war die Zahl der Probanden in diesen Studien relativ gering (45, 50 bzw. 100), zum anderen wurde die Kompressionskraft um nur 30 N reduziert. Dies hätte nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht zu signifikanten Volumenberechnungsfehlern geführt. Ein Verlust der Bildqualität konnte in den Studien nicht nachgewiesen werden. Volumen und Dichte wurden nicht gesondert beschrieben (150, 153).

Weiterhin stellt sich jedoch die Frage, warum bei ein und derselben Patientin unterschiedliche Druckwerte angewendet werden. Eine mögliche Erklärung könnte ein verändertes Schmerzempfinden der Patientin sein. Da die Mehrzahl der Frauen sich nicht mehr in der reproduktiven Phase befindet, ist zumindest eine vermehrte Druckempfindlichkeit in der Lutealphase des Zyklus nicht als Ursache anzunehmen (12). Dennoch kann es intraindividuell zu unterschiedlichem Schmerzempfinden zu verschiedenen

Zeitpunkten kommen (155,156), was die Anwendung unterschiedlichen Kompressionsdruckes bei derselben Patientin erklären könnte. Eine weitere Ursache für unterschiedliche Einstellungen der Untersuchungsgeräte bei verschiedenen Untersuchungen könnte sein, dass diese nicht immer von denselben medizinisch-technischen Assistenten/-innen vorgenommen wurden.

Eine genaue Untersuchung des Einflusses von Kompression auf das berechnete Volumen von dichtem Gewebe scheint nach den vorliegenden Ergebnissen jedoch von einiger Bedeutung für die Beurteilung von Volumenveränderungen dichten Gewebes.

Literaturverzeichnis

1. Staat & Gesellschaft - Gesundheit - Statistisches Bundesamt (Destatis) - Todesursachen - Statistisches Bundesamt (Destatis) [zitiert 4. Mai 2012]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html?nn=50792>
2. Gesundheit.pdf [zitiert 4. Mai 2012]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Gesundheit.pdf?__blob=publicationFile
3. krebs_in_deutschland_2012.pdf [zitiert 16. Februar 2013]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile
4. Sadler T. Medizinische Embryologie : die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 10., korrigierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2003.
5. Klinker R. Physiologie. 5., komplett überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2005.
6. Silbernagl S. Taschenatlas der Physiologie. 6., korr. Aufl. Stuttgart; New York: Thieme; 2003.
7. medical illustrations by patrick j. lynch [zitiert 27. Januar 2013]. Verfügbar unter: <http://patricklynch.net/portfolios/medical-illustration/index.html>
8. Stauber M. Gynäkologie und Geburtshilfe : 213 Tabellen [mit Video-CD-ROM: Filme zu Spontangeburt und Sectio]. 2., aktualisierte Aufl. mit Video-CD-ROM. Stuttgart: Thieme; 2005.
9. Böcker W. Pathologie : mit über 200 Tabellen. 4., vollst. überarb. Aufl. München [u.a.]: Elsevier Urban & Fischer; 2008.
10. Haag P, Hanhart N, Müller M, Müller M. Gynäkologie und Urologie : für Studium und Praxis 2010/11 ; inkl. Geburtshilfe, Reproduktionsmedizin, Sexualmedizin, Andrologie u. Venerologie ; unter Berücks. d. GK u. d.mündl. Examina in d. Ärztl. Prüfungen. Breisach am Rhein: Mediz. Verl.- u. Inform.-Dienste; 2009.
11. Deutsche Krebsgesellschaft. Informationszentrum für Standards in der Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Germering: Zuckschwerdt; 2008.
12. Roth-Ganter G. Mammographie-Handbuch für die tägliche Praxis : ein Technik-, Einstellungs- und Qualitätsleitfaden für Radiologen, Gynäkologen und MTRA. Stuttgart: Thieme; 2002.
13. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [zitiert 25. August 2012]. Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/>
14. C50.pdf [zitiert 25. August 2012]. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Praevalenzbroschuere/Lokalisationen/C50.pdf?__blob=publicationFile
15. brustkrebs.pdf [zitiert 22. August 2012]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/EN/Content/Health_Reporting/GBEDownloadsT/brustkrebs.pdf?__blob=publicationFile

16. 174_6.pdf [zitiert 25. August 2012]. Verfügbar unter: http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/organe/download/174_6.pdf
17. McCormack VA. Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. Juni 2006;15(6):1159–69.
18. Yaghjian L, Mahoney MC, Succop P, Wones R, Buckholz J, Pinney SM. Relationship between breast cancer risk factors and mammographic breast density in the Fernald Community Cohort. *British Journal of Cancer*. 26. Januar 2012;106(5):996–1003.
19. Yaghjian L, Colditz GA, Rosner B, Tamimi RM. Mammographic breast density and breast cancer risk by menopausal status, postmenopausal hormone use and a family history of breast cancer. *Cancer Causes & Control*. 23. März 2012;23(5):785–90.
20. Razzaghi H, Troester MA, Gierach GL, Olshan AF, Yankaskas BC, Millikan RC. Mammographic density and breast cancer risk in White and African American Women. *Breast Cancer Research and Treatment*. 3. August 2012;135(2):571–80.
21. Li J, Szekely L, Eriksson L, Heddson B, Sundbom A, Czene K, u. a. High-throughput mammographic density measurement: a tool for risk prediction of breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2012;14(4):R114.
22. Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA, Ghosh K, Pruthi S, Brandt KR, u. a. Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. *Breast Cancer Res*. 2007;9(6):217.
23. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 18. Januar 2007;356:227–36.
24. Ghosh K, Vachon CM, Pankratz VS, Vierkant RA, Anderson SS, Brandt KR, u. a. Independent Association of Lobular Involution and Mammographic Breast Density With Breast Cancer Risk. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. Oktober 2010; Verfügbar unter: <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/jnci/djq414>
25. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, Casagrande JT, Hoel DG. „Hormonal“ risk factors, „breast tissue age“ and the age-incidence of breast cancer. *Nature*. 30. Juni 1983;303(5920):767–70.
26. Trichopoulos D, Ligiou P, Adami H-O. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the crucial role of the number of mammary tissue-specific stem cells. *Breast Cancer Res*. 2005;7(1):13–7.
27. Stone J, Warren RML, Pinney E, Warwick J, Cuzick J. Determinants of percentage and area measures of mammographic density. *Am. J. Epidemiol*. 15. Dezember 2009;170(12):1571–8.
28. Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res*. 2008;10(1):201.

29. Zangani D, Darcy KM, Masso-Welch PA, Bellamy ES, Desole MS, Ip MM. Multiple differentiation pathways of rat mammary stromal cells in vitro: acquisition of a fibroblast, adipocyte or endothelial phenotype is dependent on hormonal and extracellular matrix stimulation. *Differentiation*. Januar 1999;64(2):91–101.
30. Provenzano PP, Eliceiri KW, Campbell JM, Inman DR, White JG, Keely PJ. Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion. *BMC med*. 26. Dezember 2006;1(4):38.
31. Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature*. November 2004;432(7015):332–7.
32. Wiseman BS. Stromal Effects on Mammary Gland Development and Breast Cancer. *Science*. Mai 2002;296(5570):1046–9.
33. Buist DSM, Aiello EJ, Miglioretti DL, White E. Mammographic Breast Density, Dense Area, and Breast Area Differences by Phase in the Menstrual Cycle. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. Oktober 2006;15(11):2303–6.
34. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*. 25. Februar 1993;15(1):36–47.
35. Joshi PA, Jackson HW, Beristain AG, Di Grappa MA, Mote PA, Clarke CL, u. a. Progesterone induces adult mammary stem cell expansion. *Nature*. Mai 2010;465(7299):803–7.
36. He C, Chasman DI, Dreyfus J, Hwang S-J, Ruiter R, Sanna S, u. a. Reproductive aging-associated common genetic variants and the risk of breast cancer. *Breast cancer research: BCR*. 20. März 2012;14(2):R54.
37. Kotsopoulos J, Chen WY, Gates MA, Tworoger SS, Hankinson SE, Rosner BA. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. *Breast Cancer Res*. 2010;12(6):R106.
38. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int. J. Cancer*. 15. November 1990;46(5):796–800.
39. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, u. a. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 17. Juli 2002;288(3):321–33.
40. Staat & Gesellschaft - Bevölkerungsstand - Bevölkerungsstand - Statistisches Bundesamt (Destatis) [zitiert 6. Oktober 2012]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeschlechtStaatsangehoerigkeit.html>
41. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2008 Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008.
42. Warren R. Hormones and mammographic breast density. *Maturitas*. September 2004;49(1):67–78.

43. Junkermann H, Holst T von, Lang E, Rakov V. Influence of different HRT regimens on mammographic density. *Maturitas*. Februar 2005;50(2):105–10.
44. Martin LJ, Minkin S, Boyd NF. Hormone therapy, mammographic density, and breast cancer risk. *Maturitas*. September 2009;64(1):20–6.
45. Christodoulakos GE, Lambrinouadaki IV, Vourtsi AD, Vlachou S, Creatsa M, Panoulis KPC, u. a. The effect of low dose hormone therapy on mammographic breast density. *Maturitas*. April 2006;54(1):78–85.
46. Persson I, Thurfjell E, Holmberg L. Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on mammographic breast parenchymal density. *J. Clin. Oncol.* Oktober 1997;15(10):3201–7.
47. Speroff L. The Million Women Study and breast cancer. *Maturitas*. 25. September 2003;46(1):1–6.
48. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 11. Oktober 1997;350(9084):1047–59.
49. Piper W. *Innere Medizin* [Internet]. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007 [zitiert 27. Januar 2013]. Verfügbar unter: <http://site.ebrary.com/id/10167666>
50. Koletzko B, Harnack G-A von. *Kinder- und Jugendmedizin* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007
51. Meites J, Kragt CL. Effects of a Pituitary Homotransplant and Thyroxine on Body and Mammary Growth in Immature Hypophysectomized Rats. *Endocrinology*. 1. Oktober 1964;75(4):565–70.
52. Vonderhaar BK, Greco AE. Lobulo-Alveolar Development of Mouse Mammary Glands Is Regulated by Thyroid Hormones. *Endocrinology*. 1. Februar 1979;104(2):409–18.
53. Capuco AV, Connor EE, Wood DL. Regulation of Mammary Gland Sensitivity to Thyroid Hormones During the Transition from Pregnancy to Lactation. *Experimental Biology and Medicine*. 1. Oktober 2008;233(10):1309–14.
54. Ryan J, Curran CE, Hennessy E, Newell J, Morris JC, Kerin MJ, u. a. The Sodium Iodide Symporter (NIS) and Potential Regulators in Normal, Benign and Malignant Human Breast Tissue. Ludgate M, Herausgeber. *PLoS ONE*. 19. Januar 2011;6(1):e16023.
55. Macejova D, Baranova M, Liska J, Brtko J. Expression of nuclear hormone receptors, their coregulators and type I iodothyronine 5'-deiodinase gene in mammary tissue of nonlactating and postlactating rats. *Life Sciences*. September 2005;77(20):2584–93.
56. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 19. Februar 2012;133(3):1097–104.
57. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 27. Oktober 2001;358(9291):1389–99.

58. Ronco AL, Stoll M, De Stéfani E, Maisonneuve JE, Mendoza BA, Deneo-Pellegrini H. Rh factor, family history and risk of breast cancer: A case–control study in Uruguay. *Cancer Detection and Prevention*. Januar 2009;32(4):277–85.
59. Lynch HT, Watson P, Conway T, Fitzsimmons ML, Lynch J. Breast cancer family history as a risk factor for early onset breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* Juli 1988;11(3):263–7.
60. Fletcher O, Johnson N, Orr N, Hosking FJ, Gibson LJ, Walker K, u. a. Novel Breast Cancer Susceptibility Locus at 9q31.2: Results of a Genome-Wide Association Study. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 24. Januar 2011;103(5):425–35.
61. Zheng Y-L, Zhou X, Loffredo CA, Shields PG, Sun B. Telomere deficiencies on chromosomes 9p, 15p, 15q and Xp: potential biomarkers for breast cancer risk. *Human Molecular Genetics*. 18. Oktober 2010;20(2):378–86.
62. Turnbull C, Ahmed S, Morrison J, Pernet D, Renwick A, Maranian M, u. a. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci. *Nature Genetics*. 9. Mai 2010;42(6):504–7.
63. Buselmaier W. *Humangenetik für Biologen*. Berlin: Springer; 2005.
64. BRCA1 breast cancer 1, early onset [Homo sapiens] - Gene - NCBI [zitiert 4. Mai 2012]. Verfügbar unter: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?term=\(brca1\[gene\]\)%20AND%20\(Homo%20sapiens\[orgn\]\)%20AND%20alive\[prop\]%20NOT%20newentry\[gene\]&sort=weight](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?term=(brca1[gene])%20AND%20(Homo%20sapiens[orgn])%20AND%20alive[prop]%20NOT%20newentry[gene]&sort=weight)
65. BRCA2 breast cancer 2, early onset [Homo sapiens] - Gene - NCBI [Internet]. Verfügbar unter: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?term=\(brca2\[gene\]\)%20AND%20\(Homo%20sapiens\[orgn\]\)%20AND%20alive\[prop\]%20NOT%20newentry\[gene\]&sort=weight](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?term=(brca2[gene])%20AND%20(Homo%20sapiens[orgn])%20AND%20alive[prop]%20NOT%20newentry[gene]&sort=weight)
66. Lux MP, Fasching PA, Beckmann MW. Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives. *Journal of Molecular Medicine*. 11. November 2005;84(1):16–28.
67. Perry N, Puthaar E, Comissió Europea. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
68. Dustler M, Andersson I, Brorson H, Frojd P, Mattsson S, Tingberg A, u. a. Breast compression in mammography: pressure distribution patterns. *Acta Radiologica* 4. September 2012 [zitiert 29. September 2012]; Verfügbar unter: <http://ar.rsmjournals.com/cgi/doi/10.1258/ar.2012.120238>
69. Diekmann S, Bick U, von Heyden H, Diekmann F. [Visualization of microcalcifications on mammographies obtained by digital full-field mammography in comparison to conventional film-screen mammography]. *Rofo*. Juni 2003;175(6):775–9.
70. Yamada T, Ishibashi T, Sato A, Saito M, Saito H, Matsushashi T, u. a. Comparison of screen-film and full-field digital mammography: image contrast and lesion characterization. *Radiat Med*. August 2003;21(4):166–71.

71. Skaane P, Hofvind S, Skjennald A. Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II study. *Radiology*. September 2007;244(3):708–17.
72. Nederend J, Duijm LEM, Louwman MWJ, Groenewoud JH, Donkers-van Rossum AB, Voogd AC. Impact of transition from analog screening mammography to digital screening mammography on screening outcome in The Netherlands: a population-based study. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 27. Juni 2012;
73. Jing H, Yang Y, Wernick MN, Yarusso LM, Nishikawa RM. A comparison study of image features between FFDM and film mammogram images. *Med Phys*. Juli 2012;39(7):4386–94.
74. Skaane P, Skjennald A. Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: randomized trial in a population-based screening program--the Oslo II Study. *Radiology*. Juli 2004;232(1):197–204.
75. Bluekens AMJ, Holland R, Karssemeijer N, Broeders MJM, den Heeten GJ. Comparison of Digital Screening Mammography and Screen-Film Mammography in the Early Detection of Clinically Relevant Cancers: A Multicenter Study. *Radiology*. 2. Oktober 2012;
76. 1703127.pdf [zitiert 9. November 2012]. Verfügbar unter: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/17/031/1703127.pdf>
77. Albert US. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. München [u.a.: Zuckschwerdt; 2008.
78. Laming D. Improving the detection of cancer in the screening of mammograms. *Journal of Medical Screening*. März 2000;7(1):24–30.
79. Blanks RG, Wallis MG, Moss SM. A comparison of cancer detection rates achieved by breast cancer screening programmes by number of readers for one and two view mammography: results from the UK National Health Service breast screening programme. *J Med Screen*. September 1998;5(4):195–201.
80. Harvey SC, Geller B, Oppenheimer RG, Pinet M, Riddell L, Gara B. Increase in cancer detection and recall rates with independent double interpretation of screening mammography. *AJR*. Mai 2003;180(5):1461–7.
81. Thurfjell EL, Lernevall KA, Taube AA. Benefit of independent double reading in population-based mammography screening program. *Radiology*. April 1994;191(1):241–4.
82. Anderson ED, Muir BB, Walsh JS, Kirkpatrick AE C. The efficacy of double reading mammograms in breast screening. *Clin Radiol*. April 1994;49(4):248–51.
83. Leivo T, Salminen T, Sintonen H et al. Incremental cost-effectiveness of double-reading mammograms. *Breast Cancer Res Treat*. April 1999;54(3):261–7.
84. Dinnes J. Effectiveness and cost-effectiveness of double reading of mammograms in breast cancer screening: findings of a systematic review. *The Breast*. Dezember 2001;10(6):455–63.

85. Gromet M. Comparison of Computer-Aided Detection to Double Reading of Screening Mammograms: Review of 231,221 Mammograms. *American Journal of Roentgenology*. April 2008;190(4):854–9.
86. Noble M, Bruening W, Uhl S, Schoelles K. Computer-aided detection mammography for breast cancer screening: systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. November 2008;279(6):881–90.
87. Houssami N, Given-Wilson R, Ciatto S. Early detection of breast cancer: Overview of the evidence on computer-aided detection in mammography screening. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. April 2009;53(2):171–6.
88. Ko JM, Nicholas MJ, Mendel JB, Slanetz PJ. Prospective assessment of computer-aided detection in interpretation of screening mammography. *AJR Am J Roentgenol*. Dezember 2006;187(6):1483–91.
89. Morton MJ, Whaley DH, Brandt KR, Amrami KK. Screening mammograms: interpretation with computer-aided detection--prospective evaluation. *Radiology*. Mai 2006;239(2):375–83.
90. Karssemeijer N, Otten JDM, Verbeek ALM, Groenewoud JH, de Koning HJ, Hendriks JHCL, u. a. Computer-aided Detection versus Independent Double Reading of Masses on Mammograms. *Radiology*. 1. April 2003;227(1):192–200.
91. Gromet M. Comparison of Computer-Aided Detection to Double Reading of Screening Mammograms: Review of 231,221 Mammograms. *American Journal of Roentgenology*. 1. April 2008;190(4):854–9.
92. Skaane P, Balleyguier C, Diekmann F, Diekmann S, Piguet J-C, Young K, u. a. Breast Lesion Detection and Classification: Comparison of Screen-Film Mammography and Full-Field Digital Mammography with Soft-copy Reading--Observer Performance Study. *Radiology*. August 2005;237(1):37–44.
93. Winsberg F., Elkin M., Macy Jr. J, Bordaz V., Weymouth W. Detection of radiographic abnormalities in mammograms by means of optical scanning and computer analysis. *Radiology*. 1967;89:211–5.
94. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. Juni 1976;126(6):1130–7.
95. Tabár L, Dean PB. Mammographic parenchymal patterns. Risk indicator for breast cancer? *JAMA*. 8. Januar 1982;(247):185–9.
96. Byng JW, Boyd NF, Fishell E, Jong RA, Yaffe MJ. The quantitative analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol*. Oktober 1994;39(10):1629–38.
97. Kopans DB. Basic Physics and Doubts about Relationship between Mammographically Determined Tissue Density and Breast Cancer Risk. *Radiology*. Januar 2008;246(2):348–53.
98. Yaffe MJ. Mammographic density. Measurement of mammographic density. *Breast Cancer Res*. 2008;10(3):209.
99. Highnam R, Jeffreys M, McCormack V, Warren R, Davey Smith G, Brady M. Comparing measurements of breast density. *Phys. Med. Biol*. September 2007;52(19):5881–95.

100. McCormack VA, Highnam R, Perry N, dos Santos Silva I. Comparison of a New and Existing Method of Mammographic Density Measurement: Intramethod Reliability and Associations with Known Risk Factors. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. Juni 2007;16(6):1148–54.
101. BIRADS - Breast Imaging Reporting and Data System [zitiert 7. Mai 2011]. Verfügbar unter: <http://www.birads.at/info.html>
102. GuidanceChapterDoc6.aspx [zitiert 7. Mai 2011]. Verfügbar unter: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/BIRADSAtlas/BIRADSAtlasexcerpted-text/BIRADSMammographyFourthEdition/GuidanceChapterDoc6.aspx
103. AssessmentCategoriesDoc1.aspx [zitiert 7. Mai 2011]. Verfügbar unter: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/BIRADSAtlas/BIRADSAtlasexcerpted-text/BIRADSMammographyFourthEdition/AssessmentCategoriesDoc1.aspx
104. Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W. *Gynäkologie und Geburtshilfe* Dordrecht: Springer; 2006
105. Barbo DM. The physiology of the menopause. *Med. Clin. North Am.* Januar 1987;71(1):11–22.
106. 2000d.pdf [zitiert 7. Juli 2012]. Verfügbar unter: <http://digitecmedical.com/2000d.pdf>
107. 29-7926-79316-257.pdf [zitiert 23. September 2012]. Verfügbar unter: <http://www.aapm.org/meetings/amos2/pdf/29-7926-79316-257.pdf>
108. seno2000product-data2007115164841.pdf [zitiert 18. November 2010]. Verfügbar unter: <http://www.mcit.gov.eg/Tenders/seno2000product-data2007115164841.pdf>
109. Hologic, Inc. Understanding R2 Quantra TM 1.3 - PN MAN-01224 Rev 001. 2009.
110. RSNA 2006 [zitiert 23. September 2012]. Verfügbar unter: http://rsna2006.rsna.org/rsna2006/V2006/exhibitor_list/displayEx.cvn?exbID=1558
111. Hussein R, Engelmann U, Schroeter A, Meinzer H-P. DICOM Structured Reporting: Part 1. Overview and Characteristics. *Radiographics*. 1. Mai 2004;24(3):891–6.
112. Watson CJ, Kreuzaler PA. Remodeling mechanisms of the mammary gland during involution. *The International Journal of Developmental Biology*. 2011;55(7-8-9):757–62.
113. Strange R, Friis RR, Bemis LT, Geske FJ. Programmed cell death during mammary gland involution. *Methods Cell Biol.* 1995;46:355–68.
114. Tavassoli FA. Atypical hyperplasia: a morphologic risk factor for subsequent development of invasive breast carcinoma. *Cancer Invest.* 1992;10(5):433–41.
115. Hutson SW, Cowen PN, Bird CC. Morphometric studies of age related changes in normal human breast and their significance for evolution of mammary cancer. *J. Clin. Pathol.* März 1985;38(3):281–7.

116. Staat & Gesellschaft - Bevölkerung - Bevölkerung - Statistisches Bundesamt (Destatis) [zitiert 7. Oktober 2012]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/LangeReihen/Bevoelkerung/lrbev01.html>
117. Chang S, Buzdar AU, Hursting SD. Inflammatory breast cancer and body mass index. *J. Clin. Oncol.* Dezember 1998;16(12):3731–5.
118. Liauw SL, Benda RK, Morris CG, Mendenhall NP. Inflammatory breast carcinoma: Outcomes with trimodality therapy for nonmetastatic disease. *Cancer.* 1. März 2004;100(5):920–8.
119. Tardivon AA, Viala J, Corvellec Rudelli A, Guinebretiere JM, Vanel D. Mammographic patterns of inflammatory breast carcinoma: a retrospective study of 92 cases. *Eur J Radiol.* Februar 1997;24(2):124–30.
120. MacKarem G, Roche CA, Hughes KS. The effectiveness of the Gail model in estimating risk for development of breast cancer in women under 40 years of age. *Breast J.* Februar 2001;7(1):34–9.
121. Sellers TA, Kushi LH, Potter JD, Kaye SA, Nelson CL, McGovern PG, u. a. Effect of family history, body-fat distribution, and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 14. Mai 1992;326(20):1323–9.
122. Egan KM, Newcomb PA, Longnecker MP, Trentham-Dietz A, Baron JA, Trichopoulos D, u. a. Jewish religion and risk of breast cancer. *Lancet.* 15. Juni 1996;347(9016):1645–6.
123. Friedenreich CM. The Role of Physical Activity in Breast Cancer Etiology. *Seminars in Oncology.* Juni 2010;37(3):297–302.
124. Lee I-M. Physical Activity and Cancer Prevention???Data from Epidemiologic Studies. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* November 2003;35(11):1823–7.
125. Pichard C, Plubureau G, Nevesecastro M, Gompel A. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. *Maturitas.* Mai 2008;60(1):19–30.
126. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and Increased Risk of Breast Cancer: Findings From the British Women’s Heart and Health Study. *Cancer Causes Control.* April 2004;15(3):267–75.
127. Verheus M, Peeters PHM, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, Olsen A, u. a. Serum C-peptide levels and breast cancer risk: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int. J. Cancer.* August 2006;119(3):659–67.
128. Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T, Colditz GA, Willett WC, Mantzoros CS, u. a. Plasma Adiponectin Concentrations and Risk of Incident Breast Cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* Januar 2007;92(4):1510–6.
129. Mantzoros C. Adiponectin and Breast Cancer Risk. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* März 2004;89(3):1102–7.
130. Baer HJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, Michels KB. Adult height, age at attained height, and incidence of breast cancer in premenopausal women. *Int. J. Cancer.* November 2006;119(9):2231–5.

131. Bessaoud F, Daures J. Patterns of Alcohol (Especially Wine) Consumption and Breast Cancer Risk: A Case-Control Study among a Population in Southern France. *Annals of Epidemiology*. Juni 2008;18(6):467–75.
132. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58515 women with breast cancer and 95067 women without the disease. *Br J Cancer*. November 2002;87(11):1234–45.
133. Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Lifestyle as risk factor for cancer: Evidence from human studies. *Cancer Letters*. Juli 2010;293(2):133–43.
134. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. Moderate Alcohol Consumption and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. Mai 1987;316(19):1174–80.
135. Braga C, Negri E, La Vecchia C, Filiberti R, Franceschi S. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. Juni 1996;5(3):159–64.
136. Ghadirian P, Lacroix A, Perret C, Maisonneuve P, Boyle P. Sociodemographic characteristics, smoking, medical and family history, and breast cancer. *Cancer Detect Prev*. 1998;22(6):485–94.
137. Young E, Leatherdale S, Sloan M, Kreiger N, Barisic A. Age of smoking initiation and risk of breast cancer in a sample of Ontario women. *Tob. Induced Dis*. 2009;5(1):4.
138. Gammon M. Environmental tobacco smoke and breast cancer incidence*1. *Environmental Research*. Oktober 2004;96(2):176–85.
139. Ghadirian P, Lubinski J, Lynch H, Neuhausen SL, Weber B, Isaacs C, u. a. Smoking and the risk of breast cancer among carriers of BRCA mutations. *Int. J. Cancer*. Juni 2004;110(3):413–6.
140. Band P, Le N, Fang R, Deschamps M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *The Lancet*. Oktober 2002;360(9339):1044–9.
141. Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. Oktober 2002;11(10 Pt 1):953–71.
142. Kropp S. Active and Passive Smoking and Risk of Breast Cancer by Age 50 Years among German Women. *American Journal of Epidemiology*. Oktober 2002;156(7):616–26.
143. Marcus PM, Newman B, Millikan RC, Moorman PG, Baird DD, Qaqish B. The associations of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States). *Cancer Causes & Control*. März 2000;11(3):271–8.
144. Johnson KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int. J. Cancer*. November 2005;117(4):619–28.
145. Brunet JS, Ghadirian P, Rebbeck TR, Lerman C, Garber JE, Tonin PN, u. a. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. Mai 1998;90(10):761–6.

146. Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clinical Anatomy*. 2012;n/a–n/a.
147. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J. Natl. Cancer Inst.* 1. Januar 2003;95(1):30–7.
148. Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, Söderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens. *Climacteric*. März 2001;4(1):42–8.
149. Yankaskas BC, Taplin SH, Ichikawa L, Geller BM, Rosenberg RD, Carney PA, u. a. Association between Mammography Timing and Measures of Screening Performance in the United States. *Radiology*. Februar 2005;234(2):363–73.
150. Chida K, Komatsu Y, Sai M, Nakagami A, Yamada T, Yamashita T, u. a. Reduced compression mammography to reduce breast pain. *Clinical Imaging*. Januar 2009;33(1):7–10.
151. Fischer U, Hermann K-P. Röntgenmammographie : verstehen, anwenden und optimieren ; 103 Tabellen. Stuttgart; New York: Thieme; 2003.
152. Poulos A, Rickard M. Compression in mammography and the perception of discomfort. *Australas Radiol.* August 1997;41(3):247–52.
153. Fornvik D, Andersson I, Svahn T, Timberg P, Zackrisson S, Tingberg A. The effect of reduced breast compression in breast tomosynthesis: human observer study using clinical cases. *Radiation Protection Dosimetry*. 11. März 2010;139(1-3):118–23.
154. Poulos A, McLean D, Rickard M, Heard R. Breast compression in mammography: How much is enough? *Australasian Radiology*. Juni 2003;47(2):121–6.
155. Meh D, Denislic M. Quantitative assessment of thermal and pain sensitivity. *J. Neurol. Sci.* 20. Dezember 1994;127(2):164–9.
156. Schulz E, Tiemann L, Schuster T, Gross J, Ploner M. Neurophysiological Coding of Traits and States in the Perception of Pain. *Cerebral Cortex*. 4. März 2011;21(10):2408–14.

Anhang

Abkürzungen

ACR	American college of Radiology
BC	Breast Cancer
BI-RADS	Breast imaging and reporting data system
BRCA	<u>B</u> reast <u>C</u> ancer Gen
CA	Carcinom
CAD	Computer assisted diagnosis
CC	Craniocaudal
CCM	Charité Campus Mitte
CI	Konfidenzintervall
CVK	Charité Virchow Klinikum
DDD	Daily Defined Doses; definierte Tagesdosis
DICOM	Digital imaging and communication in medicine
FA	Familienanamnese
GE	General Electrics
HRT	Hormone replacement therapy
MLO	Mediolateral-oblique
N	Newton; SI-Einheit für Kraft ($\text{kg} \cdot \text{m}/\text{s}^2$)
PACS	Picture archiving and communication system
SD	Schilddrüse
SDH	Schilddrüsenhormon
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen

Qualitätsmerkmale einer Mammographie

CC-Aufnahme:

1. Das Brustparenchym ist adäquat abgebildet:
 - Pektoralismuskel brustwandnah dargestellt
 - Medialer Brustrand abgebildet
 - Mamille außerhalb des Brustgewebes und im Profil
 - Axillarer Drüsenkörperanteil so viel als möglich, jedoch ohne Verlust medialer Brustanteile
2. Korrekte und eindeutige Beschriftung
 - Patientenidentifikation
 - Angabe des Strahlenverlaufs, der abgebildeten Seite und Aufnahme datum
3. Geeignete Belichtung
4. Geeignete Kompression
5. Keine Bewegungsunschärfe
6. Korrekte Filmverarbeitung
7. Keine Entwicklungs- und Handhabungsartefakte
8. Keine Überlagerung durch Artefakte (z.B. Hautfalten)
9. Symmetrische Darstellung im Seitenvergleich

Für Aufnahmen MLO-Aufnahmen unterscheiden sich die Kriterien nur in Punkt 1, die Punkte 2-9 sind für beide Projektionen gleich.

1. Das Brustparenchym ist adäquat abgebildet:
 - Pektoralismuskel relaxiert und bis in Höhe der Mamille abgebildet (Posterior-Nippel-Line)
 - Pektoralismuskel im richtigen Winkel (ca.20°)
 - Mamille außerhalb des Gewebes und im Profil
 - Inframammärfalte gestreckt dargestellt

BI-RADS-Klassifikation:

BI-RADS 0	<p>Eine Befundung ist aufgrund fehlender Untersuchungen nicht möglich Zusätzliche Aufnahmen – z.B. Kompressionsaufnahme – sind notwendig</p>
BI-RADS 1	<p>Negativer Befund ohne irgendwelche Veränderungen</p>
BI-RADS 2	<p>Gutartige Veränderungen, die einem negativen Befund gleichzustellen sind, wie zum Beispiel: verkalkte Fibroadenome, Hamartome, Ölzysten, Galactozelen, Lymphknoten, Implantate, oder Veränderungen die eindeutig einer vorangegangenen Operation zuzuordnen sind. Es besteht kein Handlungsbedarf</p>
BI-RADS 3	<p>Wahrscheinlich gutartige Veränderung, die Wahrscheinlichkeit für Bösartigkeit sollte unter 2% liegen. Es gibt vor allem 3 Veränderungen, die in diese Kategorie fallen: nicht kalzifizierte umschriebene Verdichtungen, fokal asymmetrische Mikroverkalkungen und Gruppierungen von runden Mikroverkalkungen. Zur Kontrolle der Größenstabilität wird eine kurzfristige Kontrolle in 6 Monaten empfohlen</p>
BI-RADS 4	<p>Verdächtige Veränderung, die zwar nicht eindeutig als maligne eingestuft werden kann, aber dennoch eine größere Wahrscheinlichkeit für Malignität hat, als die der Kategorie 3. Unterkategorien A, B, C: ○ Kategorie 4A: Veränderung, die eine Intervention erforderlich macht, jedoch geringe verdächtig auf eine bösartige Veränderung ist. Zum Beispiel: tastbare, teilweise umschriebene Verdichtungen, die sich mithilfe des Ultraschalls mit hoher Wahrscheinlichkeit als Fibroadenome eingestuft werden können; komplizierte Zysten oder ein möglicher Abszess. ○ Kategorie 4B: Veränderung, die sich als mittelgradig verdächtig auf Bösartigkeit präsentieren. Beispiele hierfür sind: teilweise umschriebene, teilweise nicht genau abgrenzbare Verdichtungen oder Fettgewebsnekrosen. ○ Kategorie 4C: Verdächtige Veränderungen, die sich jedoch nicht mit allen klassischen Malignitätskriterien darstellen. Beispielsweise: unregelmäßige Verdichtungsherde oder neu aufgetretene pleomorphe Mikroverkalkungen. Eine Biopsie oder eine kurzfristige Kontrolle der Veränderung sollte mit der Patientin diskutiert werden.</p>
BI-RADS 5	<p>Hochverdächtige Läsion, die mit einer Wahrscheinlichkeit > 95% eine Krebserkrankung darstellt. Eine operative Versorgung könnte ohne weitere Diagnostik durchgeführt werden. Für die nicht-operative Therapie, kann eine histologische Untersuchung notwendig sein, wie etwa bei neoadjuvanter Chemotherapie</p>
BI-RADS 6	<p>Durch Biopsie bestätigte bösartige Veränderung. Nur bei Mammographien, die zur Therapie- bzw. Operationsplanung angefertigt werden anwendbar</p>

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Julia Sophie Verena Hammann-Kloss, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Quantitative Beschreibung der zeitlichen Veränderung des Brustdrüsenvolumens und der Brustdrüsendichte prä-, peri- und postmenopausaler Frauen und Frauen unter Hormontherapie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Julia Sophie Verena Hammann-Kloss hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Engelken F, Bremme R, Bick U, Hammann-Kloss S, Fallenberg EM, "Factors affecting the rate of false positive marks in CAD in full-field digital mammography"; Eur J Radiol. 2012 May 29
2. Hammann-Kloss JS, Bick U, Fallenberg E, Engelken F, „Volumetric Quantification of the Effect of Aging on Breast Composition“, eingereicht bei European Journal of Radiology

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Bick für die Überlassung des Themas sowie Frau Dr. med. Susan Meier und Herrn Dr. med. Florian Engelken für ihre Hilfsbereitschaft beim Fragen und ihre großartige Betreuung meiner Arbeit.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. Ulrich Gauger für seine hilfreiche Unterstützung.

Nicht zuletzt gilt mein allerherzlichster Dank meiner Familie, im Besonderen meinen Eltern ohne deren unermüdliche Unterstützung und Ermunterung ein Abschluss dieser Arbeit und des vorangegangenen Studiums nicht möglich gewesen wäre.