

Aus dem
CharitéCentrum 6 für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie und Nuklearmedizin
Institut für Radiologie, Campus Charité Mitte
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

Habilitationsschrift

Hohe Brustdichte als Herausforderung in der Mammadiagnostik: Volumetrische Brustdichteanalyse und Entwicklung neuer Verfahren zur Verbesserung der Diagnostik

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Florian Engelken

Eingereicht: August 2014

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Berthold Wein

2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Silvia Obenauer

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Einleitung und Zielsetzung	4
Bedeutung der Brustdichte in der Mammadiagnostik.....	4
Quantifizierung der Brustdichte	6
Neue Entwicklungen in der Mammadiagnostik	9
Zielsetzung.....	11
Eigene Arbeiten	12
Teil 1: Validierung der volumetrischen Brustkompositionsanalyse	12
<i>Originalarbeit 1:</i> Vergleich der Reproduzierbarkeit der volumetrischen Brustdichteanalyse mit der visuellen Beurteilung.....	13
<i>Originalarbeit 2:</i> Untersuchung der Reproduzierbarkeit der verschiedenen volumetrischen Brustkompositionsparameter	20
Teil 2: Bedeutung der volumetrischen Brustdichte und -zusammensetzung in der klinischen Diagnostik	29
<i>Originalarbeit 3:</i> Volumetrische Quantifizierung alterungsbedingter und hormoninduzierter Veränderungen der Brustkomposition.....	30
<i>Originalarbeit 4:</i> Einfluss der Brustkomposition auf die Rate falsch-positiver CAD-Befunde.....	38
Teil 3: Erprobung alternativer Untersuchungsmethoden bei dichtem Brustdrüsenparenchym	45
<i>Originalarbeit 5:</i> Entwicklung der kontrastmittelgestützten spektralen Tomosynthese	46
<i>Originalarbeit 6:</i> Evaluation verschiedener Kontrastmittelphasen bei der Nahinfrarotbildgebung der Brust mit Indocyaningrün	55
<i>Originalarbeit 7:</i> Durchführbarkeit der Tomosynthese-Elastographie an einem Phantommodell der Brust.....	65

Diskussion	72
Validierung der volumetrischen Brustdichteanalyse	72
Anwendung der volumetrischen Brustdichteanalyse in der Forschung	74
Anwendung der volumetrischen Brustdichteanalyse in der klinischen Diagnostik	76
Entwicklung neuer Verfahren zur Verbesserung der Diagnostik bei hoher Brustdichte	79
Schlussfolgerung	82
Zusammenfassung	83
Liste der in diese Arbeit einbezogenen Publikationen	87
Literaturverzeichnis	88
Danksagung	100
Erklärung	101

Abkürzungsverzeichnis

ABUS	<i>automated breast ultrasound</i>
ACR	American College of Radiology
BMI	<i>body mass index</i>
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BV	Brustvolumen
CAD	Computerassistierte Detektion
CC	craniocaudal
CEDM	<i>contrast enhanced digital mammography</i>
CEM	<i>contrast-enhanced spectral mammography</i>
Da	Dalton
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
FTV	<i>fibroglandular tissue volume</i>
HET	Hormonersatztherapie
ICC	Intraclass correlation coefficient / Intraklassenkorrelationskoeffizient
ICG	Indocyaningrün
kDa	Kilodalton
MLO	mediolateral oblique
MRT	Magnetresonanztomographie
PD	Prozentuale Dichte
SXA	<i>single X-ray absorptiometry</i>
VDG	<i>Volpara density grade</i>

Einleitung und Zielsetzung

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung von Frauen in Deutschland und weltweit [1, 2]. In vielen Ländern, auch in Deutschland, existieren Früherkennungsprogramme für Brustkrebs. Die Mammographie stellt neben der Sonographie die am häufigsten durchgeführte Untersuchung zur Früherkennung des Brustkrebses dar [3].

Durch die Einführung der digitalen Mammographie kam es neben einer Verbesserung der Bildqualität und Senkung der Strahlenexposition zu einer deutlichen Verbesserung der Arbeitsabläufe [4, 5]. Neben einer deutlichen Vereinfachung der Archivierung und Versendung der Bilddaten ermöglicht die digitale Mammographie die einfache Integration von computergestützten Nachverarbeitungsverfahren wie CAD und Algorithmen zur Bestimmung der Brustdichte und des Drüsenparenchymvolumens in den klinischen Arbeitsablauf.

Bedeutung der Brustdichte in der Mammadiagnostik

Aus radiologischer Sicht besteht die Brust im Wesentlichen aus zwei Gewebetypen, röntgendichtem und röntgentransparentem Gewebe. Röntgendichtes Gewebe korreliert histologisch mit fibrösem Stroma und glandulärem Epithel, die als fibroglanduläres Gewebe oder Drüsenparenchym zusammengefasst werden [6]. Röntgentransparentes Gewebe entspricht Fettgewebe. Die relative Zusammensetzung der Brust ist intraindividuell stark unterschiedlich.

Die mammographische Brustdichte ist aus mehreren Gründen ein wichtiger Faktor in der Mammadiagnostik. Erstens beeinflusst die Dichte des Drüsenparenchyms die Sensitivität von Untersuchungen zur Brustkrebsdiagnostik, insbesondere der Mammographie. Zweitens ist eine hohe Brustdichte einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs. Daher ist eine Klassifizierung der Brustdichte schon seit Jahrzehnten Bestandteil der standardisierten Befundung von Mammographien nach dem ACR-BI-RADS-Atlas [7].

Einfluss der Brustdichte auf die Sensitivität und Spezifität der Mammographie

Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass eine hohe Brustdichte die Sensitivität der Mammographie stark verringert, von zwischen 80-98% bei BI-RADS-Kategorie 1 auf zwischen 30-64% bei BI-RADS-Kategorie 4 [8-13]. Auch die Spezifität der Mammographie wird negativ beeinflusst, wenn auch in geringerem Maße [8]. Gleiches gilt für die Sensitivität von *computer-assisted detection* (CAD) Algorithmen [14-18], in einigen Studien auch für deren Spezifität [14, 17]. Obwohl der Effekt der Brustdichte auf die Sensitivität der Mammographie durch die Einführung der digitalen Mammographie leicht verringert werden kann, bleibt das grundsätzliche Problem bestehen [19].

Brustdichte als Risikofaktor für Brustkrebs

Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass das Brustkrebsrisiko mit zunehmender Brustdichte ansteigt [20-24]. Diese Assoziation besteht auch, wenn die aus der verringerten Sensitivität der radiologischen Diagnostik entstehende Verzerrung (Bias) der beobachteten Inzidenz als Ursache ausgeschlossen wird, beispielsweise durch Ausschluss der innerhalb eines Jahres nach der Referenzuntersuchung aufgetretenen Mammakarzinome. Das relative Risiko von Frauen mit extrem dichter Brust (PD 75%) verglichen mit Frauen mit sehr niedriger Brustdichte (PD <5%) betrug dabei in einer Metaanalyse 4.64 [23]. Es sollte dabei allerdings berücksichtigt werden, dass das relative Risiko auf die *durchschnittliche* Brustdichte bezogen werden sollte, um mit dem Gewicht anderer Risikofaktoren für Brustkrebs vergleichbar zu sein.

Neuere Untersuchungen weisen darüber hinaus darauf hin, dass die Veränderung der Brustdichte unter antihormoneller Therapie durch Tamoxifen ein Prognoseindikator für Patientinnen mit Brustkrebs sein könnte [25, 26]. Die Ursache der Assoziation von Brustdichte und Brustkrebsrisiko ist noch unbekannt. In epidemiologischen Studien wurde eine Assoziation zwischen Faktoren, die die Drüsenparenchymmasse beeinflussen, und dem Brustkrebsrisiko gezeigt. Als mögliche Ursache für diesen Zusammenhang kommt die Anzahl vorhandener gewebespezifischer Stammzellen, die proportional zur Menge des vorhandenen Drüsenparenchyms ist, in Betracht [27]. Eine weitere Hypothese bezüglich des Zusammenhanges bezog sich auf die

Assoziation von lobulärer Involution und Brustdichte, allerdings zeigte sich, dass beide Faktoren unabhängige Risikofaktoren für Brustkrebs sind [28].

Quantifizierung der Brustdichte

Visuelle Klassifizierung der Brustdichte

Es existieren eine Reihe verschiedener Klassifikationsschemata zur visuellen Beurteilung der mammographischen Brustdichte. Das erste Klassifikationsschema mit vier Kategorien wurde 1976 von Wolfe entwickelt [29], während Tabar und Boyd später Schemata mit fünf bzw. sechs Dichtekategorien vorschlugen [30, 31]. Die am weitesten verbreitete Methode ist die 4-Stufen-Einteilung nach dem ACR BI-RADS-Lexikon [7]. Zu den Vorteilen der Methode zählen ihre allgemeine Bekanntheit und die schnelle Anwendbarkeit durch den beurteilenden Arzt. Zu den Nachteilen gehört ein gewisses Maß an Subjektivität, das sich durch den teils quantitativen, teils qualitativen Charakter der Definition der einzelnen Gruppen ergibt sowie die bei jeder menschlichen Beurteilung auftretende Unschärfe. Daher liegt die Intra- und Interobservervariabilität der BI-RADS-Dichteklassifikation bei 0,65-0,84 (gewichteter Kappa) [32-34] bzw. 0,71-0,77 (Intraklassenkorrelationskoeffizient, ICC) [33, 35]. Darüber hinaus wurden systematische Unterschiede zwischen Gruppen von Befundern in unterschiedlichen Ländern dokumentiert [36].

Messung der Brustdichte – Semiquantitative Methoden

Um die Bestimmung der Brustdichte zu objektivieren, wurden computer-assistierte Verfahren entwickelt, mit deren Hilfe die Fläche des röntgendichten Gewebes exakter bestimmt werden kann, z.B. die Cumulus-Software [37]. Dabei legt ein Untersucher zwei Grauwertschwellen fest, die auf der zu beurteilenden Mammographieaufnahme die Grenze zwischen Luft und Fettgewebe sowie zwischen Fettgewebe und Drüsengewebe darstellen. Die Software berechnet daraus die Absolutwerte und das Verhältnis der als Fettgewebe und als Drüsengewebe klassifizierten Flächen. Ein Ausschluss des Pektoralismuskels aus der Analyse erfolgt meist manuell. Zu den

Nachteilen dieser Methode gehören der hohe Zeitaufwand, eine verbleibende Subjektivität der Klassifizierung sowie die unzutreffende Annahme, daß einzelne Pixel jeweils zu 100% Fett- bzw. Drüsengewebe entsprechen, da eine Abstufung der Grauwerte nicht möglich ist.

Messung der Brustdichte – Volumetrische Methoden

Als Weiterentwicklung der semiquantitativen Methoden wurden Softwareanwendungen entwickelt, die eine selbstständige Segmentierung der digitalen Mammographieaufnahmen durchführen können. Durch Einbeziehung der standardmäßig in den Metadaten der DICOM-Aufnahmen abgespeicherten Informationen (dem sog. DICOM-header) kann mit dieser Technik eine Abschätzung der abgebildeten Volumina der Brust sowie röntgendichter und röntgentransparenter Gewebeanteile erfolgen. Vereinfacht dargestellt ist die zugrundeliegende Funktionsweise folgende: Mit der bekannten Kompressionsdicke der Brust kann für jedes Bildpixel ein Volumen (Voxel) errechnet werden, dessen Kantenlänge den Abmessungen des Pixels (x- und y-Achse) bzw. der Kompressionsdicke (z-Achse) entspricht. Anhand des Grauwertes der Pixel und unter Berücksichtigung der Aquisitionsparameter (Röhrenstrom, Röhrenspannung, Anoden- und Filtermaterial etc.) kann der relative Anteil der röntgendichten (fibroglandulären) und röntgentransparenenten (fettigen) Gewebeanteile des Voxels bestimmt werden. Nach einigen Vorverarbeitungsschritten der Brust, wie z.B. der automatischen Entfernung des mit abgebildeten Pektoralismuskels und der Detektion der Haut/Luft-Grenze kann dieser Vorgang für jeden Pixel der abgebildeten Brust wiederholt werden, wobei in der Nähe der Haut/Luft-Grenze Korrekturfaktoren für die abnehmende Brustdicke angewendet werden müssen, da in diesem Bereich die Brust nicht mehr dem Detektor bzw. Kompressionspaddel anliegt. Das Ergebnis wird in tabellarischer Form seitengetreunt dargestellt (Abbildung 1).

Es existieren verschiedene Softwarealgorithmen, die unterschiedliche Ansätze zur Bestimmung der zugrundeliegenden physikalischen Parameter verwenden. Beispielsweise nutzt die Quantra-Software (Hologic Inc., Bedford, MA, USA) zu hauptsächlich die im DICOM-header abgelegten physikalischen Parameter der

Bilderstellung, während der Volpara-Algorithmus (Matakina, Wellington, Neuseeland) eine relative Abschätzung der Zusammensetzung des Drüsenparenchyms anhand einer als 100% fetthaltig definierten Referenzregion vornimmt.



5/13/2014

Factor	R	L
Volume of fibroglandular tissue (cm3)	31	44
Volume of breast (cm3)	263	325
Percentage of fibroglandular tissue (%)	11	13

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

Abbildung 1: Beispiel einer Mammographie und der volumetrischen Brustdichte (Quantra-Software)

Entwicklung der Brustdichte mit zunehmendem Alter

Die Dichte des Drüsenparenchyms der Brust nimmt mit zunehmendem Alter ab [38-40]. Ursache dafür ist die Abnahme des glandulären Epithels und des fibrösen Stromas, die nach Ergebnis pathologischer Untersuchungen bereits in der dritten bis vierten Lebensdekade beginnt und sich zum Zeitpunkt der Menopause beschleunigt [41-43]. Die in der Literatur beschriebenen, mit semi-quantitativen Verfahren gemessenen Änderungsraten der mammographischen Dichte mit zunehmendem Alter schwanken zwischen 0,07% und 1,9% pro Jahr [38, 44-48]. Dabei weisen einige Studien eine Beschleunigung der Dichteänderungen im Zeitraum um die Menopause nach [47, 49, 50].

Alternativen zur Mammographie bei Patientinnen mit hoher Brustdichte

Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) und der Sonographie existieren zwei gute Bildgebungsmodalitäten, die bei der weiteren Abklärung mammographisch auffälliger Läsionen helfen und die Sensitivität der Früherkennung z.B. bei Patientinnen mit hohem Brustkrebsrisiko steigern [51, 52]. Allerdings sind diese Methoden sind ihrerseits durch hohe Kosten und lange Untersuchungszeiten (MRT) bzw. hohen ärztlichen Personalaufwand (Sonographie) derart limitiert, dass z.B. ein flächendeckender Einsatz im Brustkrebsscreening vorerst nicht möglich erscheint. Daher besteht weiterhin Bedarf für Weiter- bzw. Neuentwicklungen von Bildgebungsverfahren in der Mammadiagnostik.

Neue Entwicklungen in der Mammadiagnostik

Aufgrund der Limitationen der Mammographie, die neben der Strahlenexposition vor allem in der eingeschränkten Sensitivität bei hoher Brustdichte besteht, gibt es eine Reihe neuartiger Ansätze, um die bildgebenden Möglichkeiten in der Mammadiagnostik zu erweitern. Durch ihre anatomische Beschaffenheit (oberflächliche Lage, Komprimierbarkeit, relativ geringe Gewebedicke) ist die weibliche Brust ein ideales Einsatzgebiet für eine Reihe experimenteller

Bildgebungsmodalitäten wie z.B. die Tomosynthese, Elastographie und Nahinfrarotbildgebung. Der dritte Teil dieser Arbeit beschreibt die Entwicklung neuer Bildgebungsmethoden in der Mammadiagnostik, die durch Abbildung von Gewebeeigenschaften wie Perfusion (Kontrastmitteltomosynthese, Nahinfrarotbildgebung) bzw. Elastizität (Tomosynthese-Elastographie) zur Detektion und Charakterisierung von Tumoren der Brust eingesetzt werden können.

Zielsetzung

Ziel der vorgelegten Arbeiten war,

1. volumetrische Verfahren zur Brustdichteanalyse und Parenchymvolumetrie in der klinischen Anwendung zu validieren und zu vergleichen
2. die volumetrische Brustdichteanalyse zu nutzen, um Veränderungen des Brustdrüsenparenchyms mit zunehmendem Alter zu quantifizieren und den Einfluss von Brustdichte und Parenchymvolumen auf die mammographische Diagnostik zu untersuchen
3. neue Methoden zu erproben, die den Einfluss der Brustdichte auf die Sensitivität und Spezifität der Diagnostik verringern und das Spektrum der bildgebenden Mammadiagnostik erweitern

Eigene Arbeiten

Teil 1: Validierung der volumetrischen Brustkompositionsanalyse

Bei der Neueinführung volumetrischer Methoden zur Messung der Brustdichte bzw. Zusammensetzung des Brustgewebes ist eine ausführliche und unabhängige Validierung der Methode sowie ein Vergleich mit den bisher gängigen Mess- bzw. Bewertungsverfahren wie der Dichteklassifikation nach ACR BI-RADS erforderlich. Diesbezüglich wurden zwei Studien durchgeführt, in denen

- die Reproduzierbarkeit der volumetrischen Brustdichteanalyse in Wiederholungsuntersuchungen mit der Reproduzierbarkeit einer visuellen Klassifizierung nach ACR BI-RADS verglichen wurde (**Originalarbeit 1**)
- die Reproduzierbarkeit verschiedener Brustkompositionsparameter in Wiederholungsuntersuchungen unter verschiedenen Bedingungen evaluiert wurde (**Originalarbeit 2**).

Originalarbeit 1:

Vergleich der Reproduzierbarkeit der volumetrischen Brustdichteanalyse mit der visuellen Beurteilung

Bei der Bewertung eines Messverfahrens wird zwischen Genauigkeit und Präzision/Reproduzierbarkeit unterschieden, die jeweils durch unterschiedliche Methoden getestet werden [53]. Je nach Anwendungsszenario ist entweder der eine oder der andere Parameter von vorrangiger Bedeutung. Wenn beispielsweise die volumetrische Brustdichteanalyse verwendet werden soll, um zeitliche Veränderungen in der Brustdichte, z.B. mit zunehmendem Alter, sicher und genau zu detektieren, ist eine hohe Reproduzierbarkeit erforderlich, während die Genauigkeit, also die Übereinstimmung des Testergebnisses mit dem wahren Wert, weniger wichtig ist.

Zu den Vorteilen der automatisierten Brustdichteanalyse gehört die Objektivierung der Messung, sodass Intra- und Interobservervariabilität wegfallen. Dies gilt jedoch nur, solange die Bilddaten identisch sind. Bei Wiederholungsuntersuchungen derselben Brust treten durch Positionierungs- und Belichtungsunterschiede sowie unterschiedliche Kompression der Brust Unterschiede in den Bilddaten auf, die eine Variabilität des Ergebnisses der Brustdichteanalyse verursachen können. Bei der Einführung von Quantra lagen keine veröffentlichten Daten vor, die die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei wiederholten Untersuchungen belegten. Ziel der ersten Studie war daher, die Reproduzierbarkeit zu untersuchen und mit der Reproduzierbarkeit einer visuellen Beurteilung zu vergleichen.

Hierzu wurden zwei konsekutive, unauffällige, digitale 2-Ebenen-Mammographien von 141 Frauen verwendet, die auf derselben digitalen Mammographieeinheit (GE Senographe 2000D) erstellt wurden. Der Erstellungszeitraum zweier konsekutiver Untersuchungen durfte 24 Monate nicht überschreiten, Patientinnen mit Voroperationen wurden ausgeschlossen. Die Brustdichte wurde von drei Radiologen gemäß des ACR BI-RADS-Katalogs („ACR-Dichteindex“) bewertet. Danach wurden die Rohdaten der Mammographien mit dem Quantra-Software (Version 1.3, Hologic, Inc., Bedford, MA, USA) analysiert.

Die Ergebnisse zeigten eine extrem hohe Reproduzierbarkeit der volumetrischen Brustdichteanalyse bei aufeinanderfolgenden Untersuchungen, die mit einem ICC von

0,91 deutlich über der Reproduzierbarkeit einer visuellen Beurteilung liegt. Dies gilt sowohl für die Intra-observer-Reproduzierbarkeit der Beurteilung derselben Mammographie (in dieser Studie 0,81-0,84) als vor allem auch für die Inter-observer-Reproduzierbarkeit (0,71-0,77). Dabei ist zu beachten, dass ein Teil der Diskrepanz in der Bewertung durch die Quantra-Software durch reale Veränderungen bedingt ist, die sich innerhalb des Untersuchungsintervalls zwangsläufig ergeben. Es ist also anzunehmen, dass die reale Reproduzierbarkeit der Methode bei sofortiger zweifacher Abbildung derselben Brust noch höher wäre.

Im Rahmen dieser Studie wurde auch der Einfluss der Brustkompression auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse untersucht, ohne dass ein Einfluss detektiert wurde. Somit wurde gezeigt, dass die volumetrische Brustdichteanalyse durch die Quantra-Software ein robustes und hoch reproduzierbares Verfahren ist.

Engelken F, Singh JM, Fallenberg EM, Bick U, Bottcher J, Renz DM. Volumetric breast composition analysis: reproducibility of breast percent density and fibroglandular tissue volume measurements in serial mammograms. *Acta Radiol.* 2014 Feb;55(1):32-8.

<http://dx.doi.org/10.1177/0284185113492721>

Originalarbeit 2:

Untersuchung der Reproduzierbarkeit der verschiedenen volumetrischen Brustkompositionsparameter

Bei der volumetrischen Brustdichteanalyse werden neben der PD auch das Drüsenparenchymvolumen (fibroglandular tissue volume, FTV) und das Brustvolumen (breast volume, BV) gemessen. Die Brustdichte stellt einen wichtigen Parameter zur Abschätzung der Sensitivität der Mammographie dar. Auch bezüglich der Abschätzung des Brustkrebsrisikos stellt die Brustdichte den wissenschaftlich am Besten untersuchten Parameter dar, da eine Messung, zunächst durch visuelle Beurteilung und später durch Computer-assistierte semiquantitative Verfahren seit Jahrzehnten möglich ist [37]. Da die Brustdichte jedoch maßgeblich durch den Anteil an Fettgewebe in der Brust beeinflusst wird und somit auch vom Körpergewicht und der relativen Verteilung des Körperfetts der jeweiligen Frau abhängig ist, bestehen Vermutungen, dass eine absolute Quantifizierung des Drüsenparenchyms den Vorhersagewert verbessern könnte [20, 22, 54, 55]. Dies wird durch epidemiologische Untersuchungen gestützt, die eine Assoziation zwischen Faktoren, die die Drüsenparenchymmasse beeinflussen, und dem Brustkrebsrisiko zeigen. Möglicherweise spielt dabei die vorhandene Masse an gewebespezifischen Stammzellen eine Rolle [27]. Allerdings zeichnen die bisher durchgeführten Studien ein gemischtes Bild: während einige Studien eine Verbesserung des Vorhersagewerts von Risikomodellen durch die Verwendung einer absoluten Flächenangabe des röntgendichten Gewebes auf der Mammographie erreichen konnten [56, 57], fanden andere keinen Unterschied [58, 59] oder sogar eine Verschlechterung des Vorhersagewerts [60]. Auch bei einer Bestimmung des Drüsenparenchymvolumens mittels speziell kalibrierter konventioneller Mammographiegeräte zeigte keine Verbesserung der Risikobestimmung [61]. Dennoch ist die grundsätzliche Hypothese, dass eine Messung absoluter Parameter wie dem FTV dem relativen Parameter Brustdichte zur Risikobestimmung überlegen sein muss, sehr überzeugend, sodass die Vermutung nahe liegt, dass die bisher verwendeten Verfahren zu ungenau bzw. zu wenig reproduzierbar waren, um dies auch zu belegen [61].

Um der Frage nachzugehen, wie hoch die Reproduzierbarkeit der bei der volumetrischen Brustdichteanalyse erhobenen Parameter FTV und BV unter verschiedenen Bedingungen ist, wurde die folgende Studie durchgeführt. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Unter Voraussetzung der gleichen Gerätetechnik lässt sich bereits bei einem mittleren Untersuchungsintervall von 14,9 Monaten eine statistisch signifikant bessere Reproduzierbarkeit des absoluten Parameters FTV gegenüber der PD nachweisen (Korrelationskoeffizient beider Untersuchungen: 0,95 bei FTV vs. 0,92 bei PD, $p < 0,05$). Die Unterschiede sind durch Veränderungen des gemessenen BV bedingt, also somit in erster Linie durch Veränderungen des Fettgehalts der Brust. Da dieser keinen bzw. über die Assoziation mit BMI nur einen verhältnismäßig geringen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko hat, ist durch die höhere Reproduzierbarkeit des FTV auch ein verbesserter prädiktiver Wert für die Bestimmung des Brustkrebsrisikos zu erwarten. Ein zweites, wichtiges Ergebnis der Studie war jedoch, dass dies nur unter der Voraussetzung einer konstanten Gerätetechnik gilt. Da es durch die Verwendung unterschiedlicher Erstellungseinheiten zu systematischen Fehlern in den absoluten Messwerten (FTV und BV) kommen kann, stellt die PD den robusteren Untersuchungsparameter dar, wenn Messungen von unterschiedlichen Mammographiegeräten verglichen werden müssen.

Singh JM, Fallenberg EM, Diekmann F, Renz DM, Witlandt R, Bick U, Engelken F. Volumetric Breast Density Assessment: Reproducibility in Serial Examinations and Comparison with Visual Assessment. Fortsch Röntgenstr. 2013;185:844-8.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1335981>

Teil 2: Bedeutung der volumetrischen Brustdichte und -zusammensetzung in der klinischen Diagnostik

Wie im ersten Teil dieser Arbeit gezeigt, handelt es sich bei der volumetrischen Brustdichteanalyse um ein hoch reproduzierbares Verfahren, das älteren Methoden in dieser Hinsicht überlegen ist. Der zweite Teil dieser Arbeit widmet sich daher der Anwendung dieser Methode zu wissenschaftlichen Zwecken. Mögliche Anwendungsgebiete sind die Analyse der Brustdichte verschiedener Patientinnenpopulationen und den Auswirkungen der Brustzusammensetzung auf die klinische Diagnostik. In der ersten Arbeit wurde die volumetrische Brustdichteanalyse benutzt, um die Veränderungen der Brustzusammensetzung mit zunehmendem Alter genauer als bisher möglich zu quantifizieren (**Originalarbeit 3**). In der zweiten Arbeit wurde der Einfluss der Brustdichte und des Drüsenparenchymvolumens auf die Spezifität eines computer-assistierte Detektionsalgorithmus (CAD) untersucht (**Originalarbeit 4**).

Originalarbeit 3:

Volumetrische Quantifizierung alterungsbedingter und hormoninduzierter Veränderungen der Brustkomposition

Röntgendichtes Gewebe in der Brust entspricht histologisch fibrösem Stroma und Drüsenepithel [6]. Bei geschlechtsreifen Frauen kommt es mit zunehmendem Alter zu einer Involution des Drüsenparenchyms der Brust, wobei die Angaben bezüglich des Beginns der Involution zwischen der dritten und vierten Lebensdekade und der Perimenopause schwanken [24, 43].

Die Brustdichte nimmt bekanntermaßen mit zunehmendem Alter ab [47, 62, 63]. In einer Reihe von Studien wurde die Veränderung der Brustdichte mit semiquantitativen Verfahren bestimmt, jedoch mit stark schwankenden Ergebnissen (Änderungsraten zwischen 0,07% und 1,9% pro Jahr) [38, 45-48]. Ziel der folgenden Studie war daher, die Veränderungen der Brustzusammensetzung mit zunehmendem Alter und den Einfluss einer Hormonersatztherapie volumetrisch zu quantifizieren. Dazu wurden im Rahmen einer Doktorarbeit 764 unauffällige beidseitige 2-Ebenen Mammographien von 208 Patientinnen ohne Hormontherapie sowie 508 Mammographien von 134 Frauen unter Hormontherapie analysiert. Es wurden nur Patientinnen eingeschlossen, die mindestens drei konsekutive Aufnahmen erhielten.

Die Ergebnisse zeigten, dass die altersbedingte Abnahme des Drüsenparenchymvolumens vor allem im perimenopausalen Alter zwischen 46 und 55 Jahren stattfindet, während außerhalb dieser Altersgruppe kaum systematische Veränderungen stattfinden. Die mediane Abnahme des FTV und der PD in der perimenopausalen Altersgruppe betrug 3,9%/Jahr bzw. 0,57%/Jahr. Zusätzlich zur Abnahme des Drüsenparenchymvolumens zeigte sich eine kontinuierliche Zunahme des gesamten BV, die durch eine Zunahme des intramammären Fettgewebes bedingt war. Dies trägt zusätzlich zu einer Reduktion der PD bei, wenn auch nur in geringem Maße. Bei Frauen unter kontinuierlicher Hormonersatztherapie zeigten sich im Vergleich zu einer altersgleichen Kontrollgruppe signifikant höhere FTV (83,5 cm³ vs. 76,0 cm³) und PD (22% vs. 17%). Bei Frauen, die die Hormonersatztherapie abgesetzt hatten, glichen sich die Unterschiede wieder an (PD 18% nach Absetzen der

Hormonersatztherapie vs. 16% bei Kontrollpatientinnen, FTV ohne signifikanten Unterschied).

Die Ergebnisse dieser Studie sind sowohl für Entscheidungen zur Wahl der geeigneten Altersspanne für Brustkrebsscreeningprogramme als auch für die Einbindung von Brustkompositionsparametern in Risikobewertungsmodellen relevant.

Hammann-Kloss JS, Bick U, Fallenberg E, Engelken F. Volumetric quantification of the effect of aging and hormone replacement therapy on breast composition from digital mammograms. Eur J Radiol. 2014;83:1092-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.03.028>

Originalarbeit 4:

Einfluss der Brustkomposition auf die Rate falsch-positiver CAD-Befunde

CAD kann die Sensitivität von Mammographien erhöhen [64-66]. Zu den größten Schwächen der existierenden CAD-Programme gehört jedoch eine niedrige Spezifität, die die Befundungszeit erhöht und unnötige Nachuntersuchungen verursachen kann [67-69]. Dies ist neben den Kosten einer der Hauptgründe, warum sich CAD-Programme vielerorts noch nicht durchgesetzt haben.

Dichtes Drüsenparenchym kann dazu führen, dass malignomverdächtige Befunde überlagert werden und der Detektion durch menschliche Befunder entgehen [11, 13]. Dieser Effekt konnte auch bei CAD-Programmen nachgewiesen werden [15, 16, 18]. Zusätzlich zeigten einige Studien Hinweise darauf, dass die Brustdichte sich negativ auf die Spezifität von CAD-Programmen auswirken könnte [14, 17]. Dies könnte vor allem dadurch bedingt sein, dass CAD-Programme eine Balance zwischen hoher Sensitivität und hoher Spezifität finden müssen, indem sie die Detektionsschwelle richtig setzen. Da alle Studien zu diesem Thema auf einer visuellen Bestimmung der Brustdichte beruhten, wurde beschlossen, den Einfluss der Brustzusammensetzung auf die Spezifität eines führenden CAD-Programms mithilfe der volumetrischen Brustdichteanalyse genauer zu untersuchen.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Zahl der falsch-positiven CAD-Marker für Raumforderungen bzw. Verdichtungen stark von der Menge des vorhandenen Drüsenparenchyms abhing. Das relative Risiko, einen falsch-positiven Marker zu erhalten, betrug abhängig von der Detektionsschwelle des CAD-Programms 1,43-1,63 pro 100 cm³ Drüsenparenchym. Entgegen der Ergebnisse vorheriger Studien zeigte sich kein Effekt der Brustdichte auf die Spezifität. Dies stellt eine neue Erkenntnis dar, die durch die besondere Stärke der volumetrischen Brustdichteanalyse, die Parameter Brustdichte und FTV zu trennen, ermöglicht wurde. FTV und PD weisen eine starke Assoziation auf, sind jedoch als getrennte Faktoren zu betrachten. Die in den vorhergehenden, auf visueller oder semi-quantitativer Analyse beruhenden Studien beobachtete Verringerung der Spezifität bei Frauen mit hoher Brustdichte könnte daher auf die Assoziation von hoher Brustdichte und hohem FTV zurückzuführen sein.

Der Wert dieser Erkenntnis liegt darin, dass sie genutzt werden kann, um die Sensitivität und Spezifität eines CAD-Programms zu verbessern, indem die Detektionsschwelle an die jeweilige Brustdichte (beeinflusst die Sensitivität) und FTV (beeinflusst die Spezifität) angepasst wird.

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;81:e844-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.02.017>

Teil 3: Erprobung alternativer Untersuchungsmethoden bei dichtem Brustdrüsenparenchym

Eine wesentliche Einschränkung der Mammographie ist die Abnahme der Sensitivität bei Frauen mit dichtem Drüsenparenchym [8-10]. Die momentan verwendeten alternativen Bildgebungsmodalitäten haben ihrerseits wichtige Nachteile. So erfordert die Sonographie relativ viel Arztzeit, während die MRT sehr kosten- und ebenfalls zeitintensiv ist. Daher existiert ein Bedarf für weitere Bildgebungsverfahren, die das Spektrum der Mammadiagnostik erweitern. Vielversprechende neue Bildgebungsmöglichkeiten ergeben sich durch die Entwicklung der Tomosynthese sowie durch die Verwendung von Kontrastmittel sowohl in der Mammographie als auch in der Tomosynthese [70-72]. Darüber hinaus werden auch optische Bildgebungsverfahren erprobt, die ebenfalls die Möglichkeit zur Verwendung von Kontrastmitteln ermöglichen [73].

Die Arbeiten des folgenden Abschnitts widmen sich der Erprobung neuer Techniken zur Bildgebung der weiblichen Brust; diese werden in den jeweils einleitenden Abschnitten näher beschrieben.

Originalarbeit 5:

Entwicklung der kontrastmittelgestützten spektralen Tomosynthese

Die Tomosynthese ist eine digitale Bildverarbeitungstechnik, die Reduktion von Überlagerungen des Brustdrüsenparenchyms durch Synthese von Projektionsaufnahmen der Brust aus verschiedenen Winkeln ermöglicht, wodurch ein Schichtstapel generiert wird [74]. Herdläsionen der Brust lassen sich besser abgrenzen, da darüber- bzw. darunterliegende Strukturen verwischt werden [75]. Es existieren verschiedene Implementierungen der Methode, die sowohl mit klassischen Flachdetektoren aus Cäsiumjodid und amorphem Silizium als auch mit einer Slit-scan- bzw. Photonenzähler-Technik durchgeführt werden kann, bei der die Brust durch einen beweglichen, streifenförmigen Detektor abgetastet wird. Die Slit-scan-Technik ermöglicht neben einer stark verminderten Strahlenexposition eine Spektrometrie der Röntgenphotonen, sodass mit einer einzelnen Aufnahme Bilder durch hoch- und niedrigerenergetische Photonen erzeugt werden können [76]. Wie bereits erwähnt zeigen Studien der kontrastmittelgestützten Mammographie eine im Vergleich zur Mammographie deutlich bessere Darstellung von Mammakarzinomen mit entsprechend verbesserter Sensitivität. Auch über initiale Versuche mit der kontrastmittelgestützten Tomosynthese wurde berichtet [70, 77]. Allerdings werden dafür entweder Subtraktionsaufnahmen oder konsekutive Aufnahmen mit unterschiedlichen Photonenenergien (CESM) benötigt, bei der die niedrigerenergetischen Photonen den Weichteilkontrast zeigen, während die hochenergetischen Photonen stark durch Jod absorbiert werden und daher die Kontrastmittelverteilung abbilden. Sowohl aus dem Risiko von Bewegungsartefakten (beide Methoden) als auch aus der erhöhten Strahlenexposition (Subtraktionsmethode) ergeben sich mögliche Nachteile dieser Techniken. Die Slit-scan-Technik erlaubt, Hoch- und Niedrigenergiebilder gleichzeitig zu akquirieren und somit gleichzeitig Weichteil- und Jodkontrast zu generieren. Die folgende Machbarkeitsstudie wurde an einem Prototypen eines Photonenzähler-Tomosynthesegeräts durchgeführt, um die kontrastmittelgestützte Slit-scan-Tomosynthese an einem kleinen Kollektiv von Patientinnen mit Tumoren der Brust zu erproben.

Zunächst wurde eine Phantomstudie zur Bestimmung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses unterschiedlicher Mengen des jodhaltigen Kontrastmittels Iopromid (Ultravist® 300) durchgeführt. Danach wurden zehn Patientinnen mit Mammatumoren (fünf invasiv-lobuläre Karzinome, vier invasiv-duktales Karzinome, ein Papillom) untersucht. Bei jeder Patientin war bereits eine ausführliche Diagnostik (Mammographie, Sonographie, MRT) erfolgt. In der anschließenden Beurteilung durch vier Radiologen zeigten acht von neun malignen Tumoren eine deutlich sichtbare Kontrastmittelaufnahme, während die Kontrastmittelaufnahme des Papilloms lediglich von zwei der Befunder wahrgenommen wurde. Sieben Tumoren wurden von allen vier Befundern und zwei weitere von mindestens zwei Befundern korrekt als abklärungsbedürftig identifiziert. Darunter waren zwei mammographisch okkulte invasiv-lobuläre Karzinome. Ein drittes, mammographisch sichtbares invasiv-lobuläres Karzinom zeigte hingegen keine Kontrastmittelaufnahme. Die Studie wies somit die Durchführbarkeit der kontrastmittelgestützten Slit-scan-Tomosynthese nach. Da es sich bei dem verwendeten Tomosynthesescanner um den ersten Prototypen handelte, sind durch technische Verbesserungen noch deutliche Steigerungen der Bildqualität zu erwarten.

Schmitzberger FF, Fallenberg EM, Lawaczeck R, Hemmendorff M, Moa E, Danielsson M, Bick U, Diekmann S, Poellinger A, Engelken F, Diekmann F. Development of low-dose photon-counting contrast-enhanced tomosynthesis with spectral imaging. Radiology. 2011;259:558-64.

<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.11101682>

Originalarbeit 6:

Evaluation verschiedener Kontrastmittelphasen bei der Nahinfrarotbildgebung der Brust mit Indocyaningrün

Die Nahinfrarotbildgebung ist ein weiterer neuer Ansatz in der Mammadiagnostik, um die Vorteile einer Kontrastmittelapplikation zur Erhöhung des Kontrasts von Tumorgewebe und Drüsenparenchym zu nutzen. Sie beruht auf der – verglichen mit sichtbaren Wellenlängen – sehr hohen Eindringtiefe von Photonen im nahinfraroten Spektrum des Lichts. Zu den größten Vorteilen dieser Methode zählt der Verzicht auf ionisierende Strahlung bei gleichzeitig geringem Untersuchungsaufwand, was das relativ große wissenschaftliche Interesse trotz bereits weit entwickelter Alternativen wie der Mammographie und MRT erklärt. Die Nahinfrarotbildgebung wurde zunächst zur Darstellung oberflächlicher Tumoren, z.B. der Mundschleimhaut, des Ösophagus oder des Colons eingesetzt [78-80]. Durch den Einsatz der diffusen optischen Tomographie konnten auch tiefer unter der Körperoberfläche liegende Tumoren der Brust dargestellt werden, die sich z.B. durch unterschiedliche Hämoglobinkonzentrationen und veränderte Streuungseigenschaften (sog. intrinsischer Kontrast) vom umliegenden Gewebe abgrenzen [81-83]. Allerdings hat dichtes Drüsengewebe, ähnlich wie in der Mammographie, einen maskierenden Effekt. Daher wurden optische Kontrastmittel erprobt, um die Darstellung der Tumoren zu verbessern und zusätzlich Informationen über die Gewebepерfusion zu erhalten [73]. Das Ziel der folgenden Studie war, die Detektion und Klassifizierung benigner und maligner Herdbefunde der Brust mit einem time-domain-Nahinfrarots scanner sowohl nativ (Absorptionsaufnahme) als auch in zwei Phasen (vaskulär und extravaskulär) nach Applikation des intravenösen Fluoreszenzfarbstoffes Indocyaningrün (ICG) zu erproben und mit der Mammographie zu vergleichen. Dazu wurden 20 Patientinnen mit 21 Herdläsionen (acht benigne, 13 maligne) eingeschlossen. Die Röntgen- und optischen Mammographien wurden von zwei Radiologen mit ausreichend Erfahrung in der Mammadiagnostik, jedoch ohne Erfahrung in der optischen Mammographie, beurteilt. Zusätzlich wurde die Abgrenzbarkeit der Läsionen von einem Expertenpanel mit langjähriger Erfahrung in der optischen Mammographie im Konsensus beurteilt. Dabei zeigte sich der höchste Kontrast zwischen malignen Tumoren und

Umgebungsgewebe in der späten (extravaskulären) absorptionskorrigierten Fluoreszenzaufnahme. Sensitivität und Spezifität beider Untersucher waren in der extravaskulären Phase am höchsten (Untersucher 1: Sensitivität 85%, Spezifität 75%; Untersucher 2: Sensitivität 92%, Spezifität 62%). Die Visibilitäts-Scores von benignen und malignen Läsionen unterschieden sich in beiden Fluoreszenzphasen signifikant ($p < 0,01$), nicht jedoch in der Absorptionenaufnahmen. Die Sensitivität der Röntgenmammographie betrug bei beiden Untersuchern 100%, während die Spezifität niedrig war (Untersucher 1: 12%, Untersucher 2: 25%). Es konnte somit gezeigt werden, dass die optische Mammographie unter Verwendung von ICG zur Unterscheidung von benignen und malignen Herdbefunden geeignet ist und dabei eine vergleichsweise hohe Spezifität aufweist.

Poellinger A, Burock S, Grosenick D, Hagen A, Ludemann L, Diekmann F, Engelken F, Macdonald R, Rinneberg R, Schlag PM. Breast cancer: early- and late-fluorescence near-infrared imaging with indocyanine green--a preliminary study. Radiology. 2011;258:409-16

<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.10100258>

Originalarbeit 7:

Durchführbarkeit der Tomosynthese-Elastographie an einem Phantommodell der Brust

Eine Reihe von Studien zur Ultraschallelastographie hat gezeigt, dass eine Messung der Elastizität von Tumoren der Brust hilfreich zur Unterscheidung benigner und maligner Läsionen ist [84-86]. Auch erste Versuche zur MR-Elastographie der Brust zeigten eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit durch die Elastographie [87]. Durch die überlagerungsfreie bzw. –arme Darstellung von Herdbefunden in der Tomosynthese sind die Randkonturen besser abgrenzbar [75]. Zum einen erlaubt dies eine bessere Detektion und Charakterisierung von Herdbefunden der Brust [88, 89]. Zum anderen erlaubt die bessere Abbildung der Herdgrenzen eine exaktere Vermessung [90], sodass geringe Deformationen, wie sie durch Variation der Brustkompression verursacht werden, möglicherweise messbar werden und Informationen über die Elastizität eines Herdes liefern. Diese Überlegung stellte den Ausgangspunkt für eine Machbarkeitsstudie dar, die überprüfen sollte, ob Kompressionsunterschiede im Bereich der bei der Tomosynthese üblicherweise verwendeten Kompressionskräfte zu messbaren Deformationen simulierter Brusttumoren unterschiedlicher Elastizität führen und ob dadurch eine Elastographie (strain imaging) durchgeführt werden kann.

Dazu wurden mehrere zylindrische Phantome aus einem weichem Silikongel angefertigt, in denen rundliche Einschlüsse unterschiedlicher Elastizität aus Agar eingebettet wurden. Die Elastizität der verschiedenen Einschlussmaterialien wurde rheometrisch bestimmt und lag mit 15,3 kPa, 30,9 kPa und 46,8 kPa in einem ähnlichen Bereich wie die Elastizität benigner und maligner Tumoren [91]. Es wurden mehrfache Tomosynthesen der Phantome unter unterschiedlicher starker Kompression (0-105 N in Schritten von 15 N) angefertigt und die Deformation der Einschlüsse gemessen. Zusätzlich wurde eine Ultraschallelastographie der Einschlüsse mit zwei verschiedenen Techniken durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass nicht nur Deformationen im messbaren Bereich auftraten, sondern dass auch Einschlüsse unterschiedlicher Elastizität durch die auftretende unterschiedliche Deformation unterschieden werden konnten. Ähnlich

wie bei den ultraschallelastographischen Verfahren konnte eine sog. *strain ratio* gebildet werden, die die Elastizität der Einschlüsse zur Elastizität der umgebenden Hintergrundmatrix in Beziehung setzt. Damit gelang der Machbarkeitsnachweis der Tomosynthese-Elastographie.

Engelken F, Sack I, Klatt D, Fischer T, Fallenberg EM, Bick U, Diekmann F. Evaluation of tomosynthesis elastography in a breast-mimicking phantom. Eur J Radiol. 2012;81:2169-73

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.06.033>

Diskussion

Die Zusammensetzung der weiblichen Brust ist individuell sehr verschieden und hat erheblichen Einfluss sowohl auf die mammographische Diagnostik bzw. Früherkennung des Brustkrebses als auch auf das individuelle Brustkrebsrisiko. Der Fokus dieser Arbeit war zum einen, volumetrische Methoden zur objektiven Messung der Brustdichte zu validieren und zum wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn anzuwenden. Zum anderen wurden neue Verfahren erprobt, die das Spektrum der bildgebenden Mammadiagnostik erweitern sollen, um bei Patientinnen mit eingeschränkter mammographischer Beurteilbarkeit die Brustkrebsdetektion zu verbessern.

Validierung der volumetrischen Brustdichteanalyse

Bei der Bestimmung der Brustdichte bestehen eine Reihe von Herausforderungen. Nachdem sich mit dem BI-RADS 4-Kategorie-System ein internationaler Standard gegen andere visuelle Einteilungssysteme durchgesetzt hatte, verblieb eine recht hohe Streubreite der Beurteilung durch verschiedene Untersucher [92-94]. Diese ist nicht zuletzt dadurch bedingt, dass Morphologie und Verteilung des Drüsenparenchyms in der Brust stark variieren, wodurch z.B. eine relative geringe Menge Drüsenparenchym, die auf die Retromamillärregion konzentriert ist, eine hohe regionale Dichte mit entsprechend herabgesetzter Sensitivität in diesem Bereich verursachen kann. Zur Objektivierung der Brustdichteanalyse wurden zunächst semiquantitative, später volumetrische Methoden zur Quantifizierung des Drüsenparenchyms entwickelt [95-97]. Die wichtigste Aufgabe dieser Verfahren ist die Verbesserung der Reproduzierbarkeit der Analyse. Neben den eigenen Studien, die eine extrem hohe Reproduzierbarkeit der volumetrisch bestimmten Dichte (**Originalarbeit 1**) sowie unter bestimmten Voraussetzungen auch des Drüsenparenchymvolumens (**Originalarbeit 2**) durch einen direkten intraindividuellen Vergleich nachwies, nutzten andere Autoren andere Ansätze zur Validierung dieser Methode. Skippage et al. zeigten, dass die volumetrisch bestimmte Brustdichte Korrelationen mit einer Reihe bekannter Einflussfaktoren wie Alter, BMI, Menopause und Hormonersatztherapie (HET) aufwies

und somit im Umkehrschluss kleinere Veränderungen der Brustdichte messbar macht [98].

Gubern-Merida et al. verglichen die Volpara-Software mit einer MR- volumetrischen Brustdichteanalyse und fanden eine extrem hohe Korrelation beider Verfahren ($r=0,93$ bei der PD, $r=0,85$ beim FTV). Allerdings zeigte sich auch, dass die Korrelation bei sehr dichten Brüsten schlechter war und Volpara schlechter zwischen dichten und extrem dichten Brüsten unterschied [99]. Dennoch war die Korrelation zwischen MRT und Volpara deutlich höher als beispielsweise zwischen visueller Beurteilung und MRT. Eine zweite Studie von Wang et al. verglich vier verschiedene Methoden der volumetrischen Brustdichteanalyse: Quantra, Volpara, MRT und *single X-ray absorptiometry* (SXA). Hier wurde anhand jeder Methode eine Einteilung in eine von vier Dichtekategorien vorgenommen. Dabei zeigte sich ein moderate Übereinstimmung aller volumetrischen Verfahren (gewichteter Kappa: 0,62 Quantra vs. MRT, 0,68 Volpara vs. MRT) [100]. Es gibt eine Reihe möglicher Ursachen für die beobachtete Diskrepanz zur Studie von Gubern-Merida et al. Zum einen wurde in letzterer eine andere Technik zur MR-Volumetrie genutzt und Fälle mit fehlerhafter MR-Segmentierung rigoros ausgeschlossen. Zum anderen verwendeten Wang et al. nur CC-Aufnahmen einer Seite statt 2-Ebenen-Aufnahmen beider Seiten. Insbesondere der Verzicht auf die MLO-Ebene dürfte zu einer deutlichen Beeinträchtigung der software-basierten volumetrischen Brustdichteanalyse geführt haben. Darüber hinaus hielten die Autoren fest, dass auch beim Goldstandard, der MR-Volumetrie, Messfehler auftreten können, wenn beispielsweise im Randbereich der Brust die Grenze zwischen Fettgewebe der Brust und des Rumpfes gezogen werden muss.

Bezüglich der Vergleichbarkeit der Quantra- und Volpara-Methoden untereinander zeigten wir in einer weiteren Arbeit, dass beide Methoden zwar sehr unterschiedliche nominale Werte liefern, diese jedoch extrem gut korrelieren und aus praktischen Gesichtspunkten als austauschbar betrachtet werden könnten (noch unveröffentlichte Daten). Die Übereinstimmung beider Verfahren war deutlich besser als in der Studie von Wang et al., was ein Hinweis darauf ist, dass eine zweite mammographische Ebene die Qualität der volumetrischen Brustdichte erhöht.

Eine Reihe von Autoren verglichen die volumetrisch bestimmte Dichte mit der visuellen Beurteilung nach BI-RADS. Gweon et al. und Seo et al. nutzten die Volpara-Software und zeigten eine gute Korrelation zwischen der visuellen und der volumetrisch bestimmten Dichte (Korrelationskoeffizienten 0,77 und 0,75) [101, 102]. Die Übereinstimmung der BI-RADS-Dichtekategorie und des *Volpara density grade* (VDG) unterschied sich in beiden Studien jedoch erheblich (ICC 0,76 vs. gewichteter Kappa 0,54). Ciatto et al. verglichen die Ergebnisse der Quantra-Software mit der visuellen Beurteilung und definierten einen Schwellenwert, mit dem die größte Übereinstimmung zwischen visueller Beurteilung und volumetrischer Analyse zur Unterscheidung von dichten und nicht dichten Brüsten erreicht werden konnte [103]. Allerdings ist der Erkenntnisgewinn durch diese Studien moderat, weil zum einen die in verschiedenen Studien durch verschiedene Untersucher vergebene BI-RADS-Kategorien keinen Goldstandard darstellen und zum anderen die Frage nicht geklärt werden kann, ob die volumetrische Brustdichteanalyse verlässlicher als die visuelle Beurteilung ist. Der von einigen Autoren geäußerte Wunsch, die volumetrische Brustdichteanalyse solle die visuelle Beurteilung reproduzieren, ist zwar verständlich, da ein Teil der vorhandenen wissenschaftlichen Literatur auf dieser basiert. Dennoch ist dies eben wegen der niedrigen Reproduzierbarkeit der visuellen Beurteilung nicht möglich und auch nicht nötig, da zum einen bereits seit vielen Jahren semiquantitative Verfahren (Cumulus etc.) in klinischen Studien verwendet werden und zum anderen die Automatisierung der Brustdichteanalyse neue Studien von bisher ungekannter Größe ermöglicht. Während die erste Phase der Validierung somit durch die weiter oben genannten Studien abgeschlossen ist, erfolgt die zweite Phase durch die Bestimmung des Vorhersagewerts der volumetrischen Parameter für das Brustkrebsrisiko und die Sensitivität der Mammographie.

Anwendung der volumetrischen Brustdichteanalyse in der Forschung

Die volumetrische Brustdichteanalyse eröffnet eine Reihe neuer Möglichkeiten in der klinischen Forschung. Die bereits nachgewiesene, extrem hohe Reproduzierbarkeit der Methode erlaubt eine sehr genaue Analyse von Veränderungen der Brustzusammensetzung. Dies wurde z.B. genutzt, um die Veränderungen der

Brustzusammensetzung mit zunehmendem Alter genau zu quantifizieren (**Originalarbeit 3**). Weitere, ähnliche Anwendungsgebiete sind die Beobachtung von Veränderungen der Brustdichte unter antihormoneller Therapie z.B. mit Tamoxifen, die als Marker für den therapeutischen Effekt der antihormonellen Therapie und als Prognosevariablen verwendet werden können [25, 26, 104, 105].

Ein großer Vorteil der volumetrischen gegenüber der visuellen Brustdichteanalyse ist die Gewinnung sowohl der relativen Dichte als auch des absoluten Volumens der Brust und des Drüsenparenchyms. Dies erlaubt, die Einflüsse dieser Faktoren getrennt zu analysieren. In einer der vorliegenden Arbeiten (**Originalarbeit 4**) wiesen wir beispielsweise nach, dass die FTV die Spezifität von CAD-Programmen negativ beeinflusst, während die Beeinträchtigung der Sensitivität bekanntermaßen primär von der PD abhängt. Es erscheint plausibel, dass diese Effekte auch auf menschliche Befunder übertragen werden können, wobei der Nachweis noch aussteht. Noch interessanter ist jedoch die Frage, ob sich durch die Bestimmung des absoluten Drüsenparenchymvolumens anstatt der PD die Bestimmung des individuellen Brustkrebsrisikos verbessern lässt. Dies wäre biologisch plausibel, da die PD auch durch andere Faktoren wie z.B. den BMI beeinflusst wird und ein möglicher Mechanismus, wie die Beschaffenheit des Drüsenparenchyms das Brustkrebsrisiko beeinflussen könnte, die Menge gewebespezifischer Stammzellen in der Brust ist [27]. Bisher konnte eine verbesserte Risikovorhersage durch die Bestimmung des Drüsenparenchymvolumens mittels SXA [106] erreicht werden, nicht aber mit anderen, wohlgerneht auf digitalisierten Mammographien beruhenden Verfahren [61, 107].

Die automatisierte Analyse der Brustzusammensetzung erlaubt die Zusammenstellung großer Datenbanken, die beispielsweise der Frage nachgehen können, ob die Assoziation von Brustdichte und Brustkrebsrisiko allgemein ist oder besonders für bestimmte histologische Subtypen gilt, wie erste Analysen gepoolter Studiendaten andeuten [108].

Anwendung der volumetrischen Brustdichteanalyse in der klinischen Diagnostik

Anders als die CAD, deren praktischer Nutzen noch immer durch eine geringe Spezifität eingeschränkt ist, stellt die volumetrische Brustdichteanalyse schon jetzt eine wertvolle Neuerung zur Verbesserung der Abläufe in der Mammadiagnostik dar. Es gibt eine wachsende Zahl von Befürwortern dafür, Brustkrebs-Früherkennungsprogramme zu individualisieren, also Screeningalter, -intervalle und -methoden auf den Bedarf und das individuelle Risiko der Frau anzupassen [109, 110]. Die Drüsenparenchymdichte ist in diesem Kontext einer der wichtigsten Parameter, sowohl wegen des Einflusses auf die Sensitivität der Mammographie als auch auf das Brustkrebsrisiko. Da gerade bei denjenigen Frauen mit hoher Brustdichte, die das höchste Brustkrebsrisiko aufweisen, die Sensitivität der Mammographie eingeschränkt ist, könnte diese Gruppe von zusätzlichen oder alternativen Screeninguntersuchungen profitieren. Mögliche Verfahren, die hier zum Einsatz kommen könnten, sind die Sonographie, die Tomosynthese, die MRT und die kontrastmittelgestützte Mammographie. Diese sollen in den folgenden Absätzen kurz diskutiert werden.

Sonographie

Es wurde gezeigt, dass mehr Mammakarzinome entdeckt werden, wenn bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko und oder dichten Brüsten zusätzlich zu einer Früherkennungsmammographie eine Sonographie durchgeführt wird [51, 111, 112]. Allerdings erhöht sich die Rate falsch-positiver Befunde dadurch erheblich. Dies ist neben dem hohen personellen Aufwand einer der Hauptgründe, warum die Sonographie keinen flächendeckenden Einsatz in der Brustkrebsfrüherkennung findet. Allerdings wäre sie für den Einsatz bei kleineren Subgruppen, z.B. bei Frauen mit extrem dichten Brüsten, durchaus geeignet. Darüber hinaus werden seit einigen Jahren Systeme zur automatisierten Sonographie der Brüste (*automated breast ultrasound*, ABUS) erprobt. Während auch diese Verfahren gegenüber der einfachen Mammographie bei Frauen mit dichten Brüsten eine erhöhte Brustkrebsentdeckungsrate aufweisen [113], ist der zeitliche Aufwand zur Interpretation des Bildmaterials hoch, so dass nicht klar ist, ob das Verfahren nennenswerte Vorteile gegenüber der manuellen Sonographie aufweist.

Tomosynthese

Die Tomosynthese reduziert den Effekt von Überlagerungen, die entstehen, wenn ein zweidimensionales Projektionsbild des dreidimensionalen Drüsenkörpers angefertigt wird. Dadurch werden Herdbefunde der Brust besser abgrenzbar, so dass auch Läsionen mit bis zu 50% geringerem Kontrast als in der Mammographie detektiert werden können [114]. Insbesondere die Randkonturen sind besser beurteilbar, wodurch eine bessere Detektion und Charakterisierung spikulierter Läsionen und Architekturstörungen gelingt [115]. Eine Reihe von Studien zeigte eine höhere Sensitivität der Tomosynthese im Vergleich mit der 2-Ebenen Mammographie [75, 115-118]. Die Reduktion von Überlagerungsartefakten führt darüber hinaus zu einer höheren Spezifität und einer niedrigeren Wiedereinbestellungsrate [89, 116, 119, 120]. Allerdings ist die Detektierbarkeit von Mikrokalzifikationen in der Tomosynthese möglicherweise schlechter, was am Auftreten von Bewegungsartefakten oder am fehlenden Summationseffekt bei etwas verstreuter liegenden Mikroverkalkungen liegen könnte [114, 121]. Die Akquisitionszeit einer Tomosynthese ist mit der einer Mammographie vergleichbar. Zu den Limitationen der Tomosynthese gehört die Strahlenexposition, die im Vergleich zu einer 1-Ebenen-Mammographie höher ist. Dies ist insbesondere abhängig von der Brustdicke und -dichte. Bei einer durchschnittlichen Brust wurde die Differenz in der Strahlenexposition auf jedoch lediglich 8% beziffert (CC-Ebene), so dass eine Kombination einer ein-Ebenen-Mammographie und einer ein-Ebenen-Tomosynthese innerhalb der Grenzwerte für eine 2-Ebenen-Mammographie durchführbar ist [122]. Es existiert allerdings noch kein allgemeiner Konsensus dazu, ob die Tomosynthese als Ersatz oder in Kombination mit einer Mammographie erfolgen sollte.

MRT

Die MRT zeichnet sich durch eine sehr hohe Sensitivität aus und kann Brustkrebs in einem früheren Stadium detektieren als die Mammographie [52, 123]. Daher kommt die MRT häufig als zusätzliche Modalität bei Patientinnen mit besonders hohem Brustkrebsrisiko zur Anwendung. Allerdings sind Spezifität und positiv-prädiktiver Wert der MRT im Vergleich zur Mammographie geringer [52, 123]. Die Kosten und der

zeitliche und personelle Untersuchungsaufwand sind hoch. Durch die Notwendigkeit einer Kontrastmittelapplikation ergibt sich ein zwar extrem geringes, im Rahmen einer Reihenuntersuchung jedoch nicht zu vernachlässigendes Gesundheitsrisiko, so dass die Anwendung der MRT bis heute auf Subgruppen mit sehr hohem Risiko beschränkt ist oder als Problemlösungsmodalität zur Abklärung anderweitig erhobener Befunde dient.

Individualisiertes Screening

Die zunehmende wissenschaftliche Evidenz bezüglich der Effekte der Drüsenparenchymdichte und anderer individueller Risikofaktoren, die neuen technischen Entwicklungen insbesondere der Tomosynthese und das Bedürfnis, die Akzeptanz des Mammographiescreenings durch eine weitere Verbesserung der Sensitivität und Spezifität weiter zu erhöhen, führen dazu, daß der Ansatz, allen Frauen das gleiche Brustkrebsscreening zukommen zu lassen, hinterfragt wird [109]. Allerdings ist die Frage, welche Kriterien hierbei zum Einsatz kommen sollten, weit komplexer als die Frage, was aus medizinischer Sicht optimal wäre. Von manchen Autoren wird erwogen, neben der Drüsenparenchymdichte weitere Risikofaktoren wie eine Familienanamnese von Brust- oder Eierstockkrebs oder eine Hormonersatztherapie zu berücksichtigen oder gar eine individuelle Risikoberechnung z.B. anhand des Gail-Modells in Kombination mit einer DNA-Analyse anzufertigen [110]. Dabei muss jedoch der zusätzliche Nutzen für die Frau vorsichtig abgewogen werden. Vor allem muss vermieden werden, Screeningteilnehmerinnen wegen eines zwar erhöhten relativen Risikos, das jedoch in absoluter Hinsicht immer noch klein ist, zu verunsichern. Gleiches gilt für eine zu stark differenzierte Screeningstrategie, die Fragen nach der Gerechtigkeit der zugeteilten Ressourcen ebenso aufkommen lässt wie eine Verunsicherung der Screeningteilnehmerinnen, ob die für sie gewählte Strategie angemessen ist. Sofern sich die anfänglichen guten Ergebnisse der Tomosynthese auf die Sensitivität und Spezifität der Diagnostik bei Frauen mit dichtem Drüsenparenchym auch in größeren Studien bestätigen, stellt dieses Verfahren eine vielversprechende Modalität für die Früherkennung dar. Es sind mehrere Möglichkeiten denkbar, wie sich eine angemessene Individualisierung der Brustkrebsfrüherkennung durch die Differenzierung der verwendeten Modalitäten, z.B.

Mammographie und Tomosynthese, erreichen ließe. Die Brustkomposition wäre dabei wegen ihrer Bedeutung für sowohl die diagnostische Sensitivität als auch für das Brustkrebsrisiko ein wesentlicher Faktor. Beispielsweise könnten Frauen mit dichten Brüsten eine Tomosynthese statt der bisher üblichen Mammographie erhalten. Zusätzlich könnte bei den Frauen, die extrem dichtes Drüsengewebe haben, eine zusätzliche Sonographie erwogen werden. Die volumetrische Brustdichteanalyse, die automatisiert im Moment der ersten Screeningaufnahme eine Analyse der Dichte liefern kann, könnte daher eine zentrale Stelle in einem individualisierten Screeningalgorithmus einnehmen.

Entwicklung neuer Verfahren zur Verbesserung der Diagnostik bei hoher Brustdichte

Die Einschränkung der Sensitivität der Mammographie bei hoher Brustdichte stellt eine der wesentlichsten aktuellen Herausforderungen in der Mammadiagnostik dar. Die hohen Ansprüche an die bildgebenden Verfahren insbesondere in der Früherkennung führen dazu, dass trotz guter etablierter Bildgebungsmodalitäten eine Reihe neuer Ansätze erprobt werden. Die vielversprechendsten Methoden beruhen auf dem Einsatz von Kontrastmitteln zur Darstellung der Gewebepfusion, z.B. die CEDM/CESM und Kontrastmittel-Tomosynthese. Auch optische Verfahren können Gewebepfusion darstellen. Andere Methoden, wie die Elastographie, zielen darauf, die Spezifität der Bildgebung zu erhöhen und unnötige Biopsien zu vermeiden.

Kontrastmittelgestützte Mammographie und Tomosynthese

Es existieren zwei verschiedene Verfahren zur kontrastmittelgestützten Mammographie. Die Anfertigung von Subtraktionsaufnahmen vor und nach Kontrastmittelapplikation ist technisch einfacher, bleibt jedoch auf eine einzelne Ansicht einer Seite beschränkt [71, 72, 124]. Die CESM hingegen ermöglicht Aufnahmen beider Seiten in mehreren Ebenen [125, 126]. Beide Verfahren erhöhen die Sensitivität und erlauben eine genauere Bestimmung der Tumorgröße als die Mammographie [125-127]. Letzteres stellt einen wichtigen Faktor zur Optimierung der Operationsstrategie und -ergebnisse dar [128]. Auch die Spezifität der Diagnostik wird

durch den Zusatz der CESM im Vergleich zur Mammographie stark erhöht [129]. Wie wir kürzlich zeigen konnten, kann die CESM die Mammographie ersetzen, da letztere keine diagnostisch relevanten Zusatzinformationen liefert [130]. Daher wäre ein nächster logischer Schritt, die CESM als Alternative zur Kombination von Mammographie + MRT in der Brustkrebsfrüherkennung bei Hochrisikopatientinnen zu erproben.

Durch den Einsatz der Photonenzähler-Technologie kann eine spektrale Bildgebung auch in der Tomosynthese erfolgen, so dass auch hier Jodkontrast detektiert und klinisch verwertet werden kann (**Originalarbeit 5**). Die dabei vorhandene Tiefeninformation verbessert die Lokalisation der Kontrastmittelanreicherung gegenüber der CEDM/CESM. Allerdings sind noch apparative Entwicklungen vonnöten, bevor diese Methode ihr volles Potential ausschöpfen kann und sinnvolle Vergleiche mit der CEDM/CESM erfolgen können.

Optische Mammographie

Auch optische Verfahren eignen sich zur Untersuchung der Gewebepерfusion der Brust. So konnten wir zeigen, dass die Nahinfrarotbildgebung mit dem Fluoreszenzfarbstoff ICG eine hohe Spezifität zur Unterscheidung benigner und maligner Herdläsionen der Brust aufweist (**Originalarbeit 6**). Dies gilt insbesondere für die Spätphase und ist darin begründet, dass ICG eine starke Bindung an Plasmaproteine (Albumin) aufweist [131]. Dadurch funktioniert ICG als makromolekulares Kontrastmittel. Normale Kapillarwände sind durchlässig für kleine Moleküle (wie die gängigen Röntgen- und MRT-Kontrastmittel), aber nicht für größere Moleküle ab einem Molekulargewicht von 50-60 kDa. Tumorkapillaren hingegen weisen charakteristischerweise eine Hyperpermeabilität durch vergrößerte Kapillarporen auf, so dass auch Albumin mit einem Molekulargewicht von ca. 66 kDa extravasieren kann [132, 133]. Dadurch erlaubt die optische Bildgebung mit ICG eine selektive Darstellung der pathologischen Kapillarpermeabilität, was einen großen Vorteil gegenüber anderen Kontrastmitteln darstellt. Auch weitere Kontrastmittel wie z.B. Omocianine werden in der klinischen Bildgebung erprobt [134]. Zu den wesentlichen Vorteilen der optischen Mammographie gehört der Verzicht auf ionisierende Strahlung, so dass eine

Anwendung bei jungen Patientinnen wie auch regelmäßige Anwendungen, z.B. im Rahmen eines Therapiemonitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie, möglich ist. Auch sind die apparativen Kosten im Vergleich zu anderen Verfahren deutlich niedriger.

Zu den Limitationen kontrastmittelgestützter Methoden gehören das Risiko von Nebenwirkungen wie allergoide Reaktionen und Nierenschädigungen. Dies gilt insbesondere für die Verwendung jodhaltiger Röntgenkontrastmittel. Obwohl die Risiken insgesamt relativ gering sind, steigt der personelle und zeitliche Untersuchungsaufwand deutlich, so dass diese Verfahren auf absehbare Zeit für einen Einsatz in reinen Früherkennungsuntersuchungen (mit Ausnahme von Hochrisikopatientinnen) ungeeignet erscheinen. Ein vielversprechenderes Einsatzgebiet stellen hingegen die Abklärungsdiagnostik auffälliger Befunde und der Ersatz der MRT in der Früherkennung bei Hochrisikopatientinnen dar.

Tomosynthese-Elastographie

Der erhöhte Läsionskontrast und die verbesserte Darstellung der Randkonturen durch die Tomosynthese erlaubt neuartige Anwendungen wie die Tomosynthese-Elastographie, deren Machbarkeit wir im Rahmen dieser Arbeit an einem Brustphantom demonstrierten (**Originalarbeit 7**). Die klinische Anwendung dieses Prinzips erhöht die Komplexität des Modells im Vergleich zum idealisierten Phantom drastisch. Zwar wurde, bevor technisch ausgereifere Verfahren verfügbar waren, ein sehr ähnlicher Ansatz auch in der Ultraschallelastographie verwendet [135]. Allerdings erfordert die Messung einer zweidimensionalen Deformierung genau definierte Referenzpunkte, die bei unregelmäßig geformten Strukturen schwer zu reproduzieren sind. Daher ist eine dreidimensionale Bildregistrierung erforderlich; entsprechende Verfahren werden zur Zeit entwickelt [136]. Erste Versuche in Zusammenarbeit mit Fraunhofer MEVIS, Bremen an Bilddaten aus einer vorherigen Tomosynthesestudie [137] zeigten vielversprechende Ergebnisse (unveröffentlicht). Weitere Versuche mit optimierten Untersuchungsprotokollen und verbesserter Bildqualität sind in Planung.

Schlussfolgerung

Die Entwicklungen in der Mammadiagnostik laufen auf eine zunehmende Individualisierung der Bildgebung hinaus. Die Beschaffenheit der Brust beeinflusst sowohl das Brustkrebsrisiko als auch die Sensitivität der bildgebenden Diagnostik. Je nach Indikation (Früherkennung, Abklärung auffälliger Befunde, Staging), Risikoprofil und individueller Zusammensetzung der Brust können unterschiedliche Bildgebungsmodalitäten kombiniert werden, um allen Frauen eine optimale Diagnostik bereitzustellen. Die volumetrische Brustdichteanalyse kann insbesondere in der Früherkennung eine hilfreiche Rolle spielen, sowohl bei der Bestimmung des individuellen Brustkrebsrisikos als auch zur Festlegung der individuellen Screeningstrategie. Neben der Tomosynthese, die zunehmend in die klinischen Abläufe integriert wird, existieren eine Reihe weiterer Verfahren, die das Spektrum der Mammadiagnostik zukünftig erweitern und die Diagnostik weiter verbessern können.

Zusammenfassung

Die Zusammensetzung der weiblichen Brust ist aus mehreren Gründen ein wichtiger Parameter in der Mammadiagnostik. Zum einen stellt die Brustdichte einen starken Prädiktor für das individuelle Brustkrebsrisiko dar. Zum anderen ist die Einschränkung der Sensitivität der Mammographie bei hoher Brustdichte eine der wesentlichsten aktuellen Herausforderungen in der Mammadiagnostik. Das Ziel dieser Arbeit war einerseits, die volumetrische Brustdichteanalyse zunächst zu validieren und dann in klinischen Studien einzusetzen. Im dritten Teil der Arbeit wurden neue Bildgebungsmethoden erprobt mit dem Ziel, das Spektrum der Mammadiagnostik zu erweitern und die Diagnostik insbesondere für Patientinnen mit hoher Brustdichte zu verbessern.

Die Quantifizierung der Brustdichte erfolgt meist durch visuelle Beurteilung. Das am weitesten verbreitete Klassifikationsschemata ist die Einteilung in vier Dichtekategorien nach dem ACR BI-RADS-Katalog. Ein wesentlicher Nachteil dieser Methode ist jedoch eine relativ niedrige Reproduzierbarkeit. Daher wurden seit den neunziger Jahren computerassistierte semiquantitative Methoden entwickelt, um die Reproduzierbarkeit der Bewertung im Rahmen klinischer Studien zu erhöhen. Zu den Nachteilen dieser Methoden gehört neben dem hohen Zeitaufwand auch, dass ein gewisses Maß an Varianz der Beurteilung verbleibt. Die Einführung der digitalen Mammographie erlaubte die Entwicklung vollautomatischer volumetrischer Analyseverfahren, die in den letzten Jahren zunehmende Verbreitung fanden. Diese Verfahren ermöglichen eine schnelle Klassifizierung der Brustdichte ohne Interaktion des Befunders. Ein zusätzlicher Vorteil dieser Methoden ist, dass zusätzlich zum relativen Parameter, prozentuale Brustdichte (PD), die absoluten Parameter Brust- und Drüsenparenchymvolumen (*breast volume*, BV, und *fibroglandular tissue volume*, FTV) gemessen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zum Zweck der Validierung die Reproduzierbarkeit der volumetrischen Brustdichteparameter unter verschiedenen Bedingungen untersucht und mit der visuellen Beurteilung verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass

die Reproduzierbarkeit der volumetrischen Dichteanalyse in konsekutiven Untersuchungen unter optimalen Bedingungen (gleiches Mammographiegerät) sehr hoch ist (ICC 0,91 bei der volumetrischen Dichteanalyse vs. 0,71-0,77 zwischen verschiedenen Befundern, **Originalarbeit 1**). Die Reproduzierbarkeit des absoluten Brustkompositionsparameters FTV war unter idealen Bedingungen sogar noch höher (Korrelationskoeffizient 0,95 in konsekutiven Untersuchungen). Allerdings erwies sich dieser Parameter, anders als die PD, anfällig für Kalibrationsfehler (**Originalarbeit 2**).

Der Einsatz der volumetrischen Brustdichteanalyse in klinischen Studien erlaubte beispielsweise die exakte Quantifizierung von Veränderungen der Brustzusammensetzung mit zunehmendem Alter (**Originalarbeit 3**). Die Abnahme der FTV und des PD fand hauptsächlich im perimenopausalen Alter statt und betrug 3,9% bzw. 0,6% pro Lebensjahr. Das BV stieg mit zunehmendem Alter kontinuierlich an. Eine Hormonersatztherapie war mit einer 5% höheren PD assoziiert (22% bei HET-Nutzern vs. 17% bei altersgleichen Kontrollpatientinnen). In einer weiteren Studie wurde der Einfluss der Brustzusammensetzung auf die Spezifität eines CAD-Programms untersucht (**Originalarbeit 4**). Dabei zeigte sich, dass die Spezifität des CAD nicht, wie in einigen Studien anhand visueller Dichtebestimmung vermutet, durch die PD beeinflusst wird, sondern einzig durch das FTV. Da die Sensitivität von CAD-Programmen andererseits von der PD beeinflusst wird, eröffnet diese Erkenntnis die Möglichkeit, die diagnostische Genauigkeit von CAD-Programmen durch Berücksichtigung der Brustkomposition zu verbessern.

Der Einfluss der Brustdichte auf die diagnostische Genauigkeit der Mammographie stellt eine große Herausforderung in der Mammadiagnostik dar. Im dritten Teil der Arbeit wurden daher neue Bildgebungsmodalitäten untersucht, die zu einer Verbesserung der Diagnostik bei dichten Brüsten beitragen können. Zu den vielversprechendsten neuen Ansätzen in der Mammadiagnostik zählen neben der Tomosynthese eine Reihe von Techniken zur Anwendung von Kontrastmitteln, um die erhöhte Perfusion von Mammakarzinomen darzustellen. Mit der CSM (*contrast-enhanced spectral mammography*) können beidseitige Mammographien mit Jodkontrast angefertigt werden, die eine deutlich höhere Sensitivität als die digitale

Mammographie aufweisen. Die Übertragung dieses Prinzips auf die Tomosynthese war bisher durch die damit verbundene deutlich höhere Strahlenexposition limitiert. Durch die Anwendung der Slit-scan/Photonenzähler-Technik kann allerdings eine Spektrometrie in einer einzelnen Aufnahme durchgeführt werden. Dies ermöglicht die Durchführung einer Tomosynthese mit gleichzeitiger Jodkontrastdarstellung, die in einer Pilotstudie an zehn Patientinnen erprobt wurde (**Originalarbeit 5**). Dabei zeigten acht von neun Tumoren eine deutlich sichtbare Kontrastmittelaufnahme, auch mammographisch okkulte Tumoren konnten dargestellt werden. Da es sich bei dem verwendeten Scanner um einen ersten Prototypen handelte, sind zukünftig deutliche apparative Verbesserungen zu erwarten.

Zu den experimentellen Bildgebungsmodalitäten gehört die Nahinfrarotbildgebung der Brust. Auch hier lassen sich durch die Verwendung von Kontrastmitteln Perfusionsunterschiede nachweisen und zur Detektion von Mammakarzinomen nutzen. Ein besonderer Vorteil des intravenösen Fluoreszenzfarbstoffes ICG ist die hohe Albuminbindung, wodurch er als makromolekulares Kontrastmittel funktioniert und sich besonders gut für die Darstellung einer Schrankenstörung im Kapillarnetz von Mammakarzinomen eignet. Dies erklärt die relativ hohe Spezifität des Verfahrens bei moderater Sensitivität (**Originalarbeit 6**). Eine weitere Neuentwicklung stellt die Kombination aus Tomosynthese und Elastographie dar, die wir in einer Phantomstudie testeten. Die Studie dokumentierte erstmals, dass das Prinzip der Elastographie, das zur Charakterisierung von Herdbefunden der Brust verwendet wird, auch in der Tomosynthese zur Unterscheidung von Strukturen unterschiedlicher Elastizität angewendet werden kann (**Originalarbeit 7**).

Die Entwicklungen in der Mammadiagnostik laufen auf eine zunehmende Individualisierung der Bildgebung hinaus. Die Zusammensetzung der Brust beeinflusst sowohl das individuelle Brustkrebsrisiko als auch die Sensitivität der mancher bildgebender Verfahren. Daraus folgt, dass individualisierte Ansätze insbesondere in der Brustkrebsfrüherkennung das Potential haben, die Qualität der Diagnostik zu verbessern und allen Frauen die optimale Bildgebung anzubieten. Die volumetrische Quantifizierung des Drüsenparenchyms stellt eine validierte, hoch reproduzierbare

und leicht implementierbare Methode dar, um die Brustdichte bzw. –zusammensetzung in den Screeningalgorithmus einfließen zu lassen; daher kann sie bei individualisierten Screeningansätzen eine hilfreiche Rolle spielen. Neben der Tomosynthese, die zunehmend in die klinischen Abläufe integriert wird, existieren eine Reihe weiterer Verfahren, die das Spektrum der Mammadiagnostik zukünftig erweitern und die Diagnostik weiter verbessern können.

Liste der in diese Arbeit einbezogenen Publikationen

- 1) **Engelken F**, Singh JM, Fallenberg EM, Bick U, Bottcher J, Renz DM
Volumetric breast composition analysis: reproducibility of breast percent density and fibroglandular tissue volume measurements in serial mammograms. Acta Radiol. 2014 Feb;55(1):32-8.
- 2) Singh JM, Fallenberg EM, Diekmann F, Renz DM, Witlandt R, Bick U, **Engelken F**
Volumetric Breast Density Assessment: Reproducibility in Serial Examinations and Comparison with Visual Assessment. Fortsch Röntgenstr. 2013;185:844-8.
- 3) Hammann-Kloss JS, Bick U, Fallenberg E, **Engelken F**
Volumetric quantification of the effect of aging and hormone replacement therapy on breast composition from digital mammograms. Eur J Radiol. 2014;83:1092-7.
- 4) **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;81:e844-8.
- 5) Schmitzberger FF, Fallenberg EM, Lawaczeck R, Hemmendorff M, Moa E, Danielsson M, Bick U, Diekmann S, Poellinger A, **Engelken F**, Diekmann F
Development of low-dose photon-counting contrast-enhanced tomosynthesis with spectral imaging. Radiology. 2011;259:558-64.
- 6) Poellinger A, Burock S, Grosenick D, Hagen A, Ludemann L, Diekmann F, **Engelken F**, Macdonald R, Rinneberg R, Schlag PM
Breast cancer: early- and late-fluorescence near-infrared imaging with indocyanine green--a preliminary study. Radiology. 2011;258:409-16
- 7) **Engelken F**, Sack I, Klatt D, Fischer T, Fallenberg EM, Bick U, et al.
Evaluation of tomosynthesis elastography in a breast-mimicking phantom. Eur J Radiol. 2012;81:2169-73

Literaturverzeichnis

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
- [2] Katalinic A, Pritzkeleit R, Waldmann A. Recent Trends in Breast Cancer Incidence and Mortality in Germany. *Breast Care (Basel)*. 2009;4:75-80.
- [3] Bick U. [Mammography screening in Germany: how, when and why?]. *Rofo*. 2006;178:957-69.
- [4] Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2005;353:1773-83.
- [5] Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, Baum JK, Acharyya S, Cormack JB, et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. *Radiology*. 2008;246:376-83.
- [6] Ghosh K, Brandt KR, Reynolds C, Scott CG, Pankratz VS, Riehle DL, et al. Tissue composition of mammographically dense and non-dense breast tissue. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131:267-75.
- [7] D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA. *ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*. 5th Edition ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2013.
- [8] Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med*. 2003;138:168-75.
- [9] Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002;225:165-75.
- [10] Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1081-7.
- [11] Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology*. 1992;184:613-7.
- [12] Birdwell RL, Ikeda DM, O'Shaughnessy KF, Sickles EA. Mammographic characteristics of 115 missed cancers later detected with screening mammography and the potential utility of computer-aided detection. *Radiology*. 2001;219:192-202.

- [13] Harvey JA, Fajardo LL, Innis CA. Previous mammograms in patients with impalpable breast carcinoma: retrospective vs blinded interpretation. 1993 ARRS President's Award. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161:1167-72.
- [14] Brem RF, Hoffmeister JW, Rapelyea JA, Zisman G, Mohtashemi K, Jindal G, et al. Impact of breast density on computer-aided detection for breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:439-44.
- [15] Ho WT, Lam PW. Clinical performance of computer-assisted detection (CAD) system in detecting carcinoma in breasts of different densities. *Clin Radiol.* 2003;58:133-6.
- [16] Li L, Wu Z, Salem A, Chen Z, Chen L, George F, et al. Computerized analysis of tissue density effect on missed cancer detection in digital mammography. *Comput Med Imaging Graph.* 2006;30:291-7.
- [17] Malich A, Fischer DR, Facius M, Petrovitch A, Boettcher J, Marx C, et al. Effect of breast density on computer aided detection. *J Digit Imaging.* 2005;18:227-33.
- [18] Obenauer S, Sohns C, Werner C, Grabbe E. Impact of breast density on computer-aided detection in full-field digital mammography. *J Digit Imaging.* 2006;19:258-63.
- [19] Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, Geller BM, Yankaskas BC, Lehman CD, et al. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;155:493-502.
- [20] Assi V, Warwick J, Cuzick J, Duffy SW. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:33-40.
- [21] Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:227-36.
- [22] Duffy SW, Nagtegaal ID, Astley SM, Gillan MG, McGee MA, Boggis CR, et al. Visually assessed breast density, breast cancer risk and the importance of the craniocaudal view. *Breast Cancer Res.* 2008;10:R64.
- [23] McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1159-69.
- [24] Oza AM, Boyd NF. Mammographic parenchymal patterns: a marker of breast cancer risk. *Epidemiol Rev.* 1993;15:196-208.
- [25] Cuzick J, Warwick J, Pinney E, Duffy SW, Cawthorn S, Howell A, et al. Tamoxifen-induced reduction in mammographic density and breast cancer risk reduction: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:744-52.

- [26] Li J, Humphreys K, Eriksson L, Edgren G, Czene K, Hall P. Mammographic density reduction is a prognostic marker of response to adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:2249-56.
- [27] Trichopoulos D, Lagiou P, Adami HO. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the crucial role of the number of mammary tissue-specific stem cells. *Breast Cancer Res.* 2005;7:13-7.
- [28] Ghosh K, Vachon CM, Pankratz VS, Vierkant RA, Anderson SS, Brandt KR, et al. Independent association of lobular involution and mammographic breast density with breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1716-23.
- [29] Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 1976;126:1130-7.
- [30] Boyd NF, Jensen HM, Cooke G, Han HL. Relationship between mammographic and histological risk factors for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84:1170-9.
- [31] Gram IT, Funkhouser E, Tabar L. The Tabar classification of mammographic parenchymal patterns. *European journal of radiology.* 1997;24:131-6.
- [32] Bernardi D, Pellegrini M, Di Michele S, Tuttobene P, Fanto C, Valentini M, et al. Interobserver agreement in breast radiological density attribution according to BI-RADS quantitative classification. *Radiol Med.* 2012.
- [33] Ooms EA, Zonderland HM, Eijkemans MJ, Kriege M, Mahdavian Delavary B, Burger CW, et al. Mammography: interobserver variability in breast density assessment. *Breast.* 2007;16:568-76.
- [34] Redondo A, Comas M, Macia F, Ferrer F, Murta-Nascimento C, Maristany MT, et al. Inter- and intraradiologist variability in the BI-RADS assessment and breast density categories for screening mammograms. *Br J Radiol.* 2012;85:1465-70.
- [35] Singh JM, Fallenberg EM, Diekmann F, Renz DM, Witlandt R, Bick U, et al. Volumetric Breast Density Assessment: Reproducibility in Serial Examinations and Comparison with Visual Assessment. *Rofo.* 2013.
- [36] Sauber N, Chan A, Highnam R. BI-RADS breast density classification - an international standard? Poster Presentation presented at: European Congress of Radiology. Vienna, Austria 2013 Mar 7-11.
- [37] Byng JW, Boyd NF, Fishell E, Jong RA, Yaffe MJ. The quantitative analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol.* 1994;39:1629-38.
- [38] Lee NA, Rusinek H, Weinreb J, Chandra R, Toth H, Singer C, et al. Fatty and fibroglandular tissue volumes in the breasts of women 20-83 years old: comparison of X-ray mammography and computer-assisted MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168:501-6.

- [39] Grove JS, Goodman MJ, Gilbert FI, Jr., Mi MP. Factors associated with mammographic pattern. *Br J Radiol.* 1985;58:21-5.
- [40] Flook D, Gilhome RW, Harman J, Gravelle IH, Webster DJ. Changes in Wolfe mammographic patterns with aging. *Br J Radiol.* 1987;60:455-6.
- [41] 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.* 1985;38:281-7.
- [42] Walker RA, Martin CV. The aged breast. *J Pathol.* 2007;211:232-40.
- [43] Radisky DC, Hartmann LC. Mammary involution and breast cancer risk: transgenic models and clinical studies. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2009;14:181-91.
- [44] Boyd NF, Greenberg C, Lockwood G, Little L, Martin L, Byng J, et al. Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on radiologic features of the breast: results from a randomized trial. Canadian Diet and Breast Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:488-96.
- [45] Freedman M, San Martin J, O’Gorman J, Eckert S, Lippman ME, Lo SC, et al. Digitized mammography: a clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, estrogen, or placebo. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:51-6.
- [46] Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:30-7.
- [47] Maskarinec G, Pagano I, Lurie G, Kolonel LN. A longitudinal investigation of mammographic density: the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:732-9.
- [48] Maskarinec G, Takata Y, Franke AA, Williams AE, Murphy SP. A 2-year soy intervention in premenopausal women does not change mammographic densities. *J Nutr.* 2004;134:3089-94.
- [49] Boyd N, Martin L, Stone J, Little L, Minkin S, Yaffe M. A longitudinal study of the effects of menopause on mammographic features. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:1048-53.
- [50] Stomper PC, D’Souza DJ, DiNitto PA, Arredondo MA. Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25-79 years old. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167:1261-5.
- [51] Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2012;307:1394-404.

- [52] Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007;57:75-89.
- [53] Gluer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int*. 1995;5:262-70.
- [54] Stone J, Warren RM, Pinney E, Warwick J, Cuzick J. Determinants of percentage and area measures of mammographic density. *Am J Epidemiol*. 2009;170:1571-8.
- [55] Dorgan JF, Klifa C, Shepherd JA, Egleston BL, Kwiterovich PO, Jr., Himes JH, et al. Height, adiposity and body fat distribution and breast density in young women. *Breast Cancer Res*. 2012;14:R107.
- [56] Maskarinec G, Pagano I, Chen Z, Nagata C, Gram IT. Ethnic and geographic differences in mammographic density and their association with breast cancer incidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;104:47-56.
- [57] Torres-Mejia G, De Stavola B, Allen DS, Perez-Gavilan JJ, Ferreira JM, Fentiman IS, et al. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1052-9.
- [58] Ursin G, Ma H, Wu AH, Bernstein L, Salane M, Parisky YR, et al. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:332-8.
- [59] Vachon CM, Brandt KR, Ghosh K, Scott CG, Maloney SD, Carston MJ, et al. Mammographic breast density as a general marker of breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:43-9.
- [60] Wong CS, Lim GH, Gao F, Jakes RW, Offman J, Chia KS, et al. Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. *Br J Cancer*. 2011;104:871-4.
- [61] Boyd N, Martin L, Gunasekara A, Melnichouk O, Maudsley G, Peressotti C, et al. Mammographic density and breast cancer risk: evaluation of a novel method of measuring breast tissue volumes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1754-62.
- [62] van Gils CH, Otten JD, Verbeek AL, Hendriks JH. Short communication: breast parenchymal patterns and their changes with age. *Br J Radiol*. 1995;68:1133-5.
- [63] Wolfe JN. Breast parenchymal patterns and their changes with age. *Radiology*. 1976;121:545-52.

- [64] Brem RF, Baum J, Lechner M, Kaplan S, Souders S, Naul LG, et al. Improvement in sensitivity of screening mammography with computer-aided detection: a multiinstitutional trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:687-93.
- [65] Freer TW, Ulissey MJ. Screening mammography with computer-aided detection: prospective study of 12,860 patients in a community breast center. *Radiology.* 2001;220:781-6.
- [66] Warren Burhenne LJ, Wood SA, D'Orsi CJ, Feig SA, Kopans DB, O'Shaughnessy KF, et al. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology.* 2000;215:554-62.
- [67] Fenton JJ, Taplin SH, Carney PA, Abraham L, Sickles EA, D'Orsi C, et al. Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography. *N Engl J Med.* 2007;356:1399-409.
- [68] Fenton JJ, Abraham L, Taplin SH, Geller BM, Carney PA, D'Orsi C, et al. Effectiveness of Computer-Aided Detection in Community Mammography Practice. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1152-61.
- [69] Taylor P, Potts HW. Computer aids and human second reading as interventions in screening mammography: two systematic reviews to compare effects on cancer detection and recall rate. *Eur J Cancer.* 2008;44:798-807.
- [70] Carton AK, Gavenonis SC, Currivan JA, Conant EF, Schnall MD, Maidment AD. Dual-energy contrast-enhanced digital breast tomosynthesis--a feasibility study. *Br J Radiol.* 2010;83:344-50.
- [71] Diekmann F, Diekmann S, Jeunehomme F, Muller S, Hamm B, Bick U. Digital mammography using iodine-based contrast media: initial clinical experience with dynamic contrast medium enhancement. *Investigative radiology.* 2005;40:397-404.
- [72] Jong RA, Yaffe MJ, Skarpathiotakis M, Shumak RS, Danjoux NM, Guneseckara A, et al. Contrast-enhanced digital mammography: initial clinical experience. *Radiology.* 2003;228:842-50.
- [73] Ntziachristos V, Yodh AG, Schnall M, Chance B. Concurrent MRI and diffuse optical tomography of breast after indocyanine green enhancement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2000;97:2767-72.
- [74] Niklason LT, Christian BT, Niklason LE, Kopans DB, Castleberry DE, Opsahl-Ong BH, et al. Digital tomosynthesis in breast imaging. *Radiology.* 1997;205:399-406.
- [75] Andersson I, Ikeda DM, Zackrisson S, Ruschin M, Svahn T, Timberg P, et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of breast cancer visibility and BIRADS classification in a population of cancers with subtle mammographic findings. *European radiology.* 2008;18:2817-25.

- [76] Fredenberg E, Hemmendorff M, Cederstrom B, Aslund M, Danielsson M. Contrast-enhanced spectral mammography with a photon-counting detector. *Med Phys*. 2010;37:2017-29.
- [77] Chen SC, Carton AK, Albert M, Conant EF, Schnall MD, Maidment AD. Initial clinical experience with contrast-enhanced digital breast tomosynthesis. *Acad Radiol*. 2007;14:229-38.
- [78] Cothren RM, Richards-Kortum R, Sivak MV, Jr., Fitzmaurice M, Rava RP, Boyce GA, et al. Gastrointestinal tissue diagnosis by laser-induced fluorescence spectroscopy at endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 1990;36:105-11.
- [79] Leunig A, Rick K, Stepp H, Gutmann R, Alwin G, Baumgartner R, et al. Fluorescence imaging and spectroscopy of 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX for the detection of neoplastic lesions in the oral cavity. *American journal of surgery*. 1996;172:674-7.
- [80] Panjehpour M, Overholt BF, Schmidhammer JL, Farris C, Buckley PF, Vo-Dinh T. Spectroscopic diagnosis of esophageal cancer: new classification model, improved measurement system. *Gastrointestinal endoscopy*. 1995;41:577-81.
- [81] Cerussi A, Shah N, Hsiang D, Durkin A, Butler J, Tromberg BJ. In vivo absorption, scattering, and physiologic properties of 58 malignant breast tumors determined by broadband diffuse optical spectroscopy. *Journal of biomedical optics*. 2006;11:044005.
- [82] Rinneberg H, Grosenick D, Moesta KT, Mucke J, Gebauer B, Stroszczynski C, et al. Scanning time-domain optical mammography: detection and characterization of breast tumors in vivo. *Technology in cancer research & treatment*. 2005;4:483-96.
- [83] Spinelli L, Torricelli A, Pifferi A, Taroni P, Danesini G, Cubeddu R. Characterization of female breast lesions from multi-wavelength time-resolved optical mammography. *Phys Med Biol*. 2005;50:2489-502.
- [84] Burnside ES, Hall TJ, Sommer AM, Hesley GK, Sisney GA, Svensson WE, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain imaging. *Radiology*. 2007;245:401-10.
- [85] Regner DM, Hesley GK, Hangiandreou NJ, Morton MJ, Nordland MR, Meixner DD, et al. Breast lesions: evaluation with US strain imaging--clinical experience of multiple observers. *Radiology*. 2006;238:425-37.
- [86] Schaefer FK, Heer I, Schaefer PJ, Mundhenke C, Osterholz S, Order BM, et al. Breast ultrasound elastography--results of 193 breast lesions in a prospective study with histopathologic correlation. *European journal of radiology*. 2011;77:450-6.
- [87] Siegmann KC, Xydeas T, Sinkus R, Kraemer B, Vogel U, Claussen CD. Diagnostic value of MR elastography in addition to contrast-enhanced MR imaging of the breast-initial clinical results. *European radiology*. 2010;20:318-25.

- [88] Diekmann F, Bick U. Tomosynthesis and contrast-enhanced digital mammography: recent advances in digital mammography. *European radiology*. 2007;17:3086-92.
- [89] Poplack SP, Tosteson TD, Kogel CA, Nagy HM. Digital breast tomosynthesis: initial experience in 98 women with abnormal digital screening mammography. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;189:616-23.
- [90] Fornvik D, Zackrisson S, Ljungberg O, Svahn T, Timberg P, Tingberg A, et al. Breast tomosynthesis: Accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography. *Acta Radiol*. 2010;51:240-7.
- [91] Venkatesh SK, Yin M, Glockner JF, Takahashi N, Araoz PA, Talwalkar JA, et al. MR elastography of liver tumors: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:1534-40.
- [92] Ciatto S, Houssami N, Apruzzese A, Bassetti E, Brancato B, Carozzi F, et al. Categorizing breast mammographic density: intra- and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. *Breast*. 2005;14:269-75.
- [93] Nicholson BT, LoRusso AP, Smolkin M, Bovbjerg VE, Petroni GR, Harvey JA. Accuracy of assigned BI-RADS breast density category definitions. *Acad Radiol*. 2006;13:1143-9.
- [94] Spayne MC, Gard CC, Skelly J, Miglioretti DL, Vacek PM, Geller BM. Reproducibility of BI-RADS Breast Density Measures Among Community Radiologists: A Prospective Cohort Study. *Breast J*. 2012.
- [95] Jeffreys M, Warren R, Highnam R, Smith GD. Initial experiences of using an automated volumetric measure of breast density: the standard mammogram form. *Br J Radiol*. 2006;79:378-82.
- [96] Kelly TL, Berger N, Richardson TL. DXA body composition: theory and practice. *Appl Radiat Isot*. 1998;49:511-3.
- [97] van Engeland S, Snoeren PR, Huisman H, Boetes C, Karssemeijer N. Volumetric breast density estimation from full-field digital mammograms. *IEEE Trans Med Imaging*. 2006;25:273-82.
- [98] Skippage P, Wilkinson L, Allen S, Roche N, Dowsett M, A'Hern R. Correlation of Age and HRT Use with Breast Density as Assessed by Quantra(). *Breast J*. 2013;19:79-86.
- [99] Gubern-Merida A, Kallenberg M, Platel B, Mann RM, Marti R, Karssemeijer N. Volumetric breast density estimation from full-field digital mammograms: a validation study. *PLoS One*. 2014;9:e85952.
- [100] Wang J, Azziz A, Fan B, Malkov S, Klifa C, Newitt D, et al. Agreement of mammographic measures of volumetric breast density to MRI. *PLoS One*. 2013;8:e81653.

- [101] Gweon HM, Youk JH, Kim JA, Son EJ. Radiologist assessment of breast density by BI-RADS categories versus fully automated volumetric assessment. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201:692-7.
- [102] Seo JM, Ko ES, Han BK, Ko EY, Shin JH, Hahn SY. Automated volumetric breast density estimation: a comparison with visual assessment. *Clin Radiol.* 2013;68:690-5.
- [103] Ciatto S, Bernardi D, Calabrese M, Durando M, Gentilini MA, Mariscotti G, et al. A first evaluation of breast radiological density assessment by QUANTRA software as compared to visual classification. *Breast.* 2012.
- [104] Maskarinec G, Pagano IS, Little MA, Conroy SM, Park SY, Kolonel LN. Mammographic density as a predictor of breast cancer survival: the Multiethnic Cohort. *Breast Cancer Res.* 2013;15:R7.
- [105] Sandberg ME, Li J, Hall P, Hartman M, Dos-Santos-Silva I, Humphreys K, et al. Change of mammographic density predicts the risk of contralateral breast cancer - a case-control study. *Breast Cancer Res.* 2013;15:R57.
- [106] Shepherd JA, Kerlikowske K, Ma L, Duewer F, Fan B, Wang J, et al. Volume of mammographic density and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:1473-82.
- [107] Ding J, Warren R, Warsi I, Day N, Thompson D, Brady M, et al. Evaluating the effectiveness of using standard mammogram form to predict breast cancer risk: case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:1074-81.
- [108] Bertrand KA, Tamimi RM, Scott CG, Jensen MR, Pankratz VS, Visscher D, et al. Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. *Breast Cancer Res.* 2013;15:R104.
- [109] Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med.* 2011;155:10-20.
- [110] Drukteinis JS, Mooney BP, Flowers CI, Gatenby RA. Beyond mammography: new frontiers in breast cancer screening. *Am J Med.* 2013;126:472-9.
- [111] Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Velez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2008;299:2151-63.
- [112] Corsetti V, Houssami N, Ghirardi M, Ferrari A, Speziani M, Bellarosa S, et al. Evidence of the effect of adjunct ultrasound screening in women with mammography-negative dense breasts: interval breast cancers at 1 year follow-up. *Eur J Cancer.* 2011;47:1021-6.

- [113] Kelly KM, Dean J, Comulada WS, Lee SJ. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *European radiology*. 2010;20:734-42.
- [114] Timberg P, Baath M, Andersson I, Mattsson S, Tingberg A, Ruschin M. Visibility of microcalcification clusters and masses in breast tomosynthesis image volumes and digital mammography: a 4AFC human observer study. *Med Phys*. 2012;39:2431-7.
- [115] Skaane P, Gullien R, Bjorndal H, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): initial experience in a clinical setting. *Acta Radiol*. 2012;53:524-9.
- [116] Gur D, Abrams GS, Chough DM, Ganott MA, Hakim CM, Perrin RL, et al. Digital breast tomosynthesis: observer performance study. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:586-91.
- [117] Michell MJ, Iqbal A, Wasan RK, Evans DR, Peacock C, Lawinski CP, et al. A comparison of the accuracy of film-screen mammography, full-field digital mammography, and digital breast tomosynthesis. *Clin Radiol*. 2012;67:976-81.
- [118] Svahn TM, Chakraborty DP, Ikeda D, Zackrisson S, Do Y, Mattsson S, et al. Breast tomosynthesis and digital mammography: a comparison of diagnostic accuracy. *Br J Radiol*. 2012;85:e1074-82.
- [119] Bernardi D, Ciatto S, Pellegrini M, Tuttobene P, Fanto C, Valentini M, et al. Prospective study of breast tomosynthesis as a triage to assessment in screening. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133:267-71.
- [120] Destounis S, Arieno A, Morgan R. Initial experience with combination digital breast tomosynthesis plus full field digital mammography or full field digital mammography alone in the screening environment. *Journal of clinical imaging science*. 2014;4:9.
- [121] Spangler ML, Zuley ML, Sumkin JH, Abrams G, Ganott MA, Hakim C, et al. Detection and classification of calcifications on digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography: a comparison. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196:320-4.
- [122] Feng SS, Sechopoulos I. Clinical digital breast tomosynthesis system: dosimetric characterization. *Radiology*. 2012;263:35-42.
- [123] Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in Fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:1149-57.
- [124] Lewin JM, Isaacs PK, Vance V, Larke FJ. Dual-energy contrast-enhanced digital subtraction mammography: feasibility. *Radiology*. 2003;229:261-8.

- [125] Dromain C, Thibault F, Diekmann F, Fallenberg EM, Jong RA, Koomen M, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. *Breast Cancer Res.* 2012;14:R94.
- [126] Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Engelken F, Krohn M, Singh JM, et al. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size. *European radiology.* 2014;24:256-64.
- [127] Diekmann F, Freyer M, Diekmann S, Fallenberg EM, Fischer T, Bick U, et al. Evaluation of contrast-enhanced digital mammography. *European journal of radiology.* 2011;78:112-21.
- [128] Schaefer FK, Eden I, Schaefer PJ, Peter D, Jonat W, Heller M, et al. Factors associated with one step surgery in case of non-palpable breast cancer. *European journal of radiology.* 2007;64:426-31.
- [129] Lobbes MB, Lalji U, Houwers J, Nijssen EC, Nelemans PJ, van Roozendaal L, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme. *European radiology.* 2014.
- [130] Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, Renz DM, Amer H, Ingold-Heppner B, et al. Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146:371-81.
- [131] Yoneya S, Saito T, Komatsu Y, Koyama I, Takahashi K, Duvoll-Young J. Binding properties of indocyanine green in human blood. *Investigative ophthalmology & visual science.* 1998;39:1286-90.
- [132] Fournier LS, Brasch RC. The Role of Blood Pool Contrast Media in the Study of Tumor Pathophysiology. In: Jackson A, Buckley D, Parker GM, editors. *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology: Springer Berlin Heidelberg;* 2005. p. 39-52.
- [133] Hagen A, Grosenick D, Macdonald R, Rinneberg H, Burock S, Warnick P, et al. Late-fluorescence mammography assesses tumor capillary permeability and differentiates malignant from benign lesions. *Optics express.* 2009;17:17016-33.
- [134] Poellinger A, Persigehl T, Mahler M, Bahner M, Ponder SL, Diekmann F, et al. Near-infrared imaging of the breast using omocianine as a fluorescent dye: results of a placebo-controlled, clinical, multicenter trial. *Investigative radiology.* 2011;46:697-704.
- [135] Cespedes I, Ophir J, Ponnekanti H, Maklad N. Elastography: elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast in vivo. *Ultrasonic imaging.* 1993;15:73-88.
- [136] Boehler T, Zoehrer F, Harz M, Hahn HK. Breast image registration and deformation modeling. *Crit Rev Biomed Eng.* 2012;40:235-58.

[137] Schmitzberger FF, Fallenberg EM, Lawaczeck R, Hemmendorff M, Moa E, Danielsson M, et al. Development of low-dose photon-counting contrast-enhanced tomosynthesis with spectral imaging. *Radiology*. 2011;259:558-64.

Danksagung

Nach meinem Studium und einjähriger ärztlicher Tätigkeit in Großbritannien begann ich 2004 meine Tätigkeit am Institut für Radiologie am Campus Mitte der Charité. Die exzellenten Forschungsmöglichkeiten und das kollegiale Umfeld, das ich dort vorfand, motivieren und inspirieren mich bis heute. Daher gilt mein Dank an erster Stelle Prof. Bernd Hamm, der dieses Institut entscheidend geprägt und vorgebracht hat und mir durch seine Förderung und Unterstützung die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat.

Mein außerordentlicher Dank gilt auch Prof. Felix Diekmann und Prof. Ulrich Bick, die durch Ihre Ideen und Kontakte maßgeblich zu meinem wissenschaftlichen Erfolg beigetragen haben und stets gute Ratgeber waren.

Großer Dank gebührt Priv.-Doz. Dr. Gerd Diederichs, der mir als Freund, Kollege und Ratgeber in vielen Situationen zur Seite stand. Sowohl die klinische als auch die wissenschaftliche Zusammenarbeit waren lehrreich und inspirierend und haben wesentlichen Anteil daran, dass ich das Ziel nicht aus den Augen verloren habe.

Auch Dr. Eva Fallenberg möchte ich herzlich für den Ideenaustausch, die gegenseitige Motivation und die erfolgreiche Zusammenarbeit bei unseren gemeinsamen Projekten danken.

Meinen klinischen Kollegen Fr. Dr. Valentina Romano, Dr. Max Kentenich und Dr. Lasse Krug haben mir durch Ihren persönlichen Rat und ihre Freundschaft den Rückhalt gegeben, um auch in anstrengenden Zeiten nicht den Spaß an der Arbeit zu verlieren.

Darüber hinaus danke ich auch PD Dr. Diane Renz, Fr. Sophie Hammann-Kloss, Prof. Dr. Ingolf Sack, Dr. Jasmin Singh, PD Dr. Alexander Pöllinger und Dr. Constanze Schmachtenberg für die fruchtbare Zusammenarbeit an verschiedenen Projekten.

Ganz besonders aber möchte ich meiner Frau Meike danken, für ihr Verständnis, ihre Geduld und ihre liebevolle Unterstützung über die letzten Jahre.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift