

Phasenkontrastbildgebung der Brust mittels Talbot-Lau-Interferometrie

Dr. med. Karin Hellerhoff



Februar 2026
Geschäftsführender Mentor
Prof. em. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR, ML



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Aus der
Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke



Phasenkontrastbildgebung der Brust mittels Talbot-Lau-Interferometrie

Kumulative Habilitationsleistung
zur Erlangung der Venia Legendi
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
für das Fach Radiologie

Vorgelegt von
Dr. med. Karin Hellerhoff
Februar 2026

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	6
2 Aktuelle epidemiologische Daten zum Mammakarzinom	8
3 Mammographiebasierte Brustkrebsfrüherkennung	12
3.1 Leitlinien und Qualitätsparameter des Mammographiescreenings	13
3.2 Limitationen der mammographiebasierten Brustkrebsfrüherkennung	14
4 Bildgebende Alternativen zum Mammographiescreening	18
4.1 Digitale Brusttomosynthese	19
4.2 Brustkrebsscreening bei Frauen mit mammographisch dichter Brust	21
5 Zusammenfassung und Motivation	23
6 Grundlagen der Phasenkontrastbildgebung der Brust	25
6.1 Physikalische Grundlagen der Phasenkontrastbildgebung	26
6.2 Technische Grundlagen unterschiedlicher Phasenkontrastmethoden	28
6.3 Technische Grundlagen der Talbot-Lau-Interferometrie	31
7 Forschungsergebnisse zur Phasenkontrastbildgebung der Brust	37
7.1 Phasenkontrastmammographie	39
7.1.1 Phasenkontrastmammographie bei multifokalem Mammakarzinom	39
7.1.2 Gitterbasierte Dunkelfeldmammographie: Komplementäre Bildgebung bei Zysten und Fibroadenomen der Brust	41
7.1.3 Fourierbasierte Bildfusion bei der Phasenkontrastbildgebung der Brust	43

7.2	Phasenkontrast-Computertomographie der Brust	45
7.2.1	Phasenkontrast-CT bei Fibroadenomen der Brust	45
7.2.2	Phasenkontrast-CT des intraduktalen Carcinoma in situ der Brust	46
7.2.3	Dunkelfeld-CT von Mikrokalzifikationen der Brust	49
8	Aktuelle technische Konzepte und Schritte zur Weiterentwicklung der Phasenkontrastbildgebung	52
9	Zusammenfassung und Ausblick	56
10	Literaturverzeichnis	58
11	Internetseitenverweise	72
	Abkürzungsverzeichnis	74
	Symbole	74
	Publikationsverzeichnis	75
	Erst- und Letztautorenschaften von Originalarbeiten	75
	Koautorenschaften von Originalarbeiten	76
	Kasuistik	78
	Übersichtsarbeiten	78
	Buchkapitel	80
	Danksagung	82

1

Einleitung

Die vorgelegte kumulative Habilitationsarbeit ist eine Zusammenfassung experimenteller Studien zur gitterbasierten Phasenkontrastbildgebung der Brust.

Einleitend wird die Epidemiologie des Mammakarzinoms im Hinblick auf zukünftige globale Herausforderungen und den Stellenwert der bildgebenden Früherkennung referiert.

Die mammographiebasierte Früherkennung und ihre methodenbedingten Limitationen werden vorgestellt. Die einzelnen Themenbereiche werden im aktuellen Diskurs ausführlicher dargestellt, da sie eine Rationale für die Weiterentwicklung röntgenbasierter Brustbildgebung und die entsprechenden Phasenkontrastprojekte im Rahmen dieser Habilitationsarbeit sind. Die physikalischen Grundlagen der Phasenkontrastbildgebung und unterschiedliche technisch-methodische Ansätze werden erläutert. Dabei wird die Technik der Talbot-Lau-Gitterinterferometrie als Phasenkontrastmethode der vorliegenden Arbeit gesondert behandelt.

Es folgt eine Zusammenfassung der eigenen Arbeiten zur Phasenkontrastmammographie und zur Phasenkontrast-Computertomographie der Brust. Methodische Herausforderungen und ihre sukzessiven technischen Lösungsmöglichkeiten werden dabei beschrieben.

Aktuelle Forschungsansätze zur technischen Weiterentwicklung der Phasenkontrastbildgebung werden exemplarisch vorgestellt und geben einen Ausblick auf zukünftige Entwicklungen.

2

Aktuelle epidemiologische Daten zum Mammakarzinom

Brustkrebs ist weltweit die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau und die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen. Im Jahr 2022 sind nach aktuellen Daten der International Agency for Research on Cancer (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2,3 Millionen Frauen weltweit an Brustkrebs erkrankt und 670.000 erkrankte Frauen an Brustkrebs verstorben (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>). Die mittlere altersstandardisierte Inzidenz lag bei 54,1 und die Mortalität bei 30,8 auf 100.000 Frauen. Nur etwa 0,5 bis 1 Prozent der Brustkrebsfälle betreffen Männer.

Die altersstandardisierten nationalen Inzidenzraten sind dabei abhängig vom Entwicklungsstandard eines Landes, dem Human Development Index (HDI)¹. Die weltweit höchsten altersstandardisierten Inzidenzraten mit 80 bis 100 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen pro Jahr finden sich in Industrienationen wie in Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland. Länder mit niedrigem und mittlerem HDI in Zentral- und Ostafrika, Süd- und Südostasien und Zentralamerika zeigen die niedrigsten Inzidenzraten zwischen 25 und 40 pro 100.000 Frauen pro Jahr. Erklärt wird die höhere Brustkrebsinzidenz in Ländern mit sehr hohem HDI durch sozioepidemiologische Faktoren wie frühere Menarche, spätere Menopause, spätere reproduktive Phase, kürzere Stillzeiten, Hormonersatztherapie, Alkoholkonsum, Übergewicht und körperliche Inaktivität (Bray et al. 2024, Ferlay et al. 2024).

Die Brustkrebsmortalität zeigt ebenfalls eine deutliche Abhängigkeit vom HDI eines

Landes. 2022 ergab sich in Ländern mit einem sehr hohen oder hohen HDI bei einer mittleren Inzidenz von durchschnittlich 54,1 eine Mortalität von 11,3. In Ländern mit niedrigem und moderatem HDI lag bei einer deutlich niedrigeren mittleren Inzidenz von 30,8 hingegen die mittlere Mortalitätsrate bei 15,3 (Bray et al. 2024). Zugrunde liegen eine deutlich verspätete Diagnose und der mangelnde Zugang zu adäquaten Therapien. Auch die Altersverteilung der Erkrankung und der Sterblichkeit ist im globalen Vergleich sehr unterschiedlich: In den Industrieländern erkranken Frauen zu 80 Prozent postmenopausal, in Ländern mit niedrigem bis mittlerem HDI zu 43 Prozent postmenopausal mit entsprechend hohen prämenopausalen Sterblichkeitsraten (Arnold et al. 2022).

Das Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose ist prognostisch relevant und zeigt ebenfalls Unterschiede im globalen Vergleich: In Ländern mit flächendeckendem Mammographiescreeningprogramm werden 10 bis 15 Prozent der Frauen in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium erstdiagnostiziert, auf dem afrikanischen Kontinent betrifft dies nach Daten einer großen Metaanalyse 77 Prozent der erkrankten Frauen (Jedy-Agba et al. 2016). Eine Korrelation nationaler altersstandardisierter Mortalitätsraten (GLOBOCAN 2020) mit Daten aus den zugehörigen nationalen Gesundheitssystemen (WHO Cancer Country Profiles 2020) von 148 Nationen zeigt, dass erst dann eine deutliche Senkung der Brustkrebsmortalität zu erwarten ist, wenn mindestens 60 Prozent der Neuerkrankungsfälle im Stadium I oder II diagnostiziert werden (Duggan et al. 2021). Die Lancet Breast Cancer Commission hat mehr-

¹<https://hdr.undp.org/data-center/human-development-index#/indicies/HDI>

fach die Wichtigkeit einer gerechteren Partizipation von brustkrebskranken Frauen weltweit an qualitätsgesicherter Versorgung angemahnt und fordert hierzu vermehrte Anstrengungen (Coles et al. 2022, Coles et al. 2024).

Inzidenz - und Mortalitätsunterschiede abhängig von Ethnie und sozioökonomischem Status zeigen sich auch innerhalb von Industrienationen: Obgleich schwarze Frauen in den USA eine um 5 Prozent niedrigere Inzidenz als weiße Frauen aufweisen, ist ihre Sterblichkeit an Brustkrebs um 39 Prozent höher (Monticciolo et al. 2025, Giaquinto et al. 2024). Die niedrigeren Überlebensraten von schwarzen Frauen in den USA beziehen sich dabei auf alle Erkrankungsstadien bei Erstdiagnostik. Und dies, obwohl afroamerikanische Frauen aktuell die höchste Screeningprävalenz für das Mammographiescreening aufweisen. Bei schwarzen Frauen treten prognostisch ungünstige triple-negative Karzinome zwar häufiger auf. Schlechtere Überlebensraten werden jedoch auch bei ausschließlich hormonrezeptorpositiven Tumoren beobachtet (Gutnik et al. 2022). Die American Cancer Society adressiert diesen Missstand und fordert eine gerechtere Partizipation aller Frauen an qualitätsgesicherter Früherkennung und Behandlung (<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>).

Innerhalb der europäischen Union (EU) sind die Relation von Inzidenz und Mortalität und die Versorgungsqualität für Frauen mit Brustkrebs im Ländervergleich ebenfalls unterschiedlich (<https://cancer-inequalities.jrc.ec.europa.eu/>). Frankreich, die Beneluxstaaten, Dänemark und Finnland zeigen die höchsten Inzidenzraten zwischen 169 und 190 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (europäische Standardpopulation) bei einer Mortalitätsrate zwischen 23 und 36. Bei nur moderater Inzidenzrate zwischen 108 und 129 zeigen Polen und die Slowakei hingegen die höchsten Mortalitätsraten von 40 bis 45 (<https://ecis.jrc>

ec.europa.eu/cancer-factsheets-eu-27-countries-2022).

Zeitliche Trends der Brustkrebsinzidenz zeigen einen globalen Anstieg von 1990 bis 2017 um 1,44 Prozent pro Jahr mit Ausnahme von Nordamerika über alle Altersgruppen hinweg. Der höchste Inzidenzanstieg zeigte sich in Ländern mit niedrigem und mittlerem HDI und bei Frauen unter 50 Jahren. Eine global steigende Lebenserwartung allein kann somit nicht als Grund für den Inzidenzanstieg angesehen werden. Die Inzidenzzunahme zeigte sich zudem statistisch unabhängig von der jeweiligen Geburtenrate einer Region (Lima et al. 2021).

Die Brustkrebsmortalität ist im gleichen Zeitraum für Frauen im Alter unter 50 Jahren und über 70 Jahren global angestiegen. Dieser Anstieg zeigte sich auch für die Gruppe der Frauen unter 50 Jahren signifikant.

In den Industrienationen haben bildgebende Früherkennung, die Struktur zertifizierter Organzentren, verbesserte operative Techniken und die Weiterentwicklung der systemischen Tumorbehandlung synergistische Wirkungen auf die Prognose (Hellerhoff 2011, Hellerhoff 2014, Trimboli et al. 2020). Letztere sind die Etablierung von Anthracyclinen und Taxanen bei der systemischen Therapie, die adjuvante endokrine Therapie mittels Tamoxifen für die Nachbehandlung des hormonrezeptorpositiven Tumors, die Einführung von Aromatasehemmern bei postmenopausalen Frauen zur Rezidivprophylaxe und die Therapie von Her2-positiven Tumoren mit monoklonalen Antikörpern. Genexpressionstests ermöglichen mittlerweile durch bessere Einschätzung des Rezidivrisikos die gezielte Therapieeskalation oder -deeskalation (Trimboli et al. 2020). Die systemische Therapie erfolgt dabei angepasst an das immunhistochemische Profil des Tumors. Die zunehmende Individualisierung der Tumorthherapie verbessert das krankheitsfreie Überleben signifikant. Eine gute Versorgungsinfrastruktur kennzeichnet sich durch die Ver-

knüpfung folgender synergistischer Einzel-faktoren: qualitätsgesicherte Früherkennung, rasche Zuweisung der Patientin an ein zertifiziertes Zentrum nach Diagnosestellung, schonende operative Verfahren im Frühstadium der Erkrankung, optimierte Systemtherapie und ihre gezieltere Indikation, Fortentwicklungen in der Bestrahlungstechnik und individualisierte adjuvante Therapie. Eine aktuelle US-amerikanische Studie der Stanford University ermittelte für die letzten vier Dekaden (1975-2017) eine Mortalitätsreduktion von 47 Prozent durch verbesserte Therapien in den Stadien I bis III gegenüber einer Mortalitätsreduktion durch Mammographiescreening im gleichen Zeitraum von 25 Prozent (Caswell-Jin et al. 2024).

Aktuelle Hochrechnungen aus Daten der WHO haben bis 2040 resp. 2050 einen weiteren Anstieg der weltweiten Brustkrebsinzidenz um 40 Prozent und einen Anstieg der Mortalität um 68 Prozent prognostiziert (Arnold et al. 2022, Kim et al. 2025). Die Zunahme der Erkrankungshäufigkeit und der Mortalitätsrate betrifft weiterhin überwiegend Frauen in Ländern mit niedrigem HDI und mittlerem HDI. So ist in Indien als bevölkerungsreiches Schwellenland mit einem mittleren HDI die altersstandardisierte Brustkrebsinzidenz von 1990 bis 2016 um 39,1 Prozent gestiegen. Brustkrebs hat damit das Zervixkarzinom als häufigstes Karzinom unter indischen Frauen abgelöst (Kushwant et al. 2025, India State-Level Disease Burden Initiative Cancer Collaborators 2018). Angesichts dieser Herausforderungen hat die WHO 2021 die Global Breast Cancer Initiative ins Leben gerufen. Ziel der Initiative ist es, durch eine gerechtere Teilhabe von Frauen an besserer Früherkennung und qualitätsgesicherter Therapie die Mortalitätsrate in den teilnehmenden Staaten jährlich um 2,5 Prozent zu senken (<https://www.who.int/initiatives/global-breast-cancer-initiative/breast-cancer-inequities>).

Zusammenfassend zeigen die epidemiologischen Daten, dass Brustkrebs eine relevante und global weiter zunehmende gesellschaftliche und gesundheitspolitische Herausforderung ist. Der weltweite Anstieg der Inzidenz über die letzten zwei Dekaden betrifft insbesondere Frauen in Ländern mit mittlerem bis niedrigem HDI. Besonders betroffen sind hier prämenopausal erkrankte Frauen unter 50 Jahren. Nach aktuellen Hochrechnungen wird für diese Frauen ein weiterer signifikanter Inzidenzanstieg im Laufe der nächsten zwei Dekaden erwartet.

Da systemische Therapien in fortgeschrittenen Tumorstadien einen nur begrenzten Benefit zeigen und schonende deeskalierende operative Verfahren nur in frühen Tumorstadien angeboten werden können, ist die möglichst frühzeitige Diagnose der Erkrankung von zentraler Bedeutung. Zukünftige Früherkennungsmaßnahmen werden vor dem Hintergrund der steigenden Brustkrebsinzidenz in Ländern mit mittlerem bis niedrigem sozioökonomischen Status unter dem Aspekt der Kosten und der bereitgestellten epidemiologischen Infrastruktur entwickelt werden müssen.

3

Mammographiebasierte Brustkrebsfrüherkennung

3.1 Leitlinien und Qualitätsparameter des Mammographiescreenings

Die Screeningmammographie erlaubt die Vorverlegung der Tumordiagnose, führt die Patientin in einem asymptomatischen Stadium der Erkrankung einer Behandlung zu und verbessert damit die Erkrankungsprognose signifikant. Die Mammographie erfüllt dabei zentrale Anforderungen an eine screeningtaugliche bildgebende Methode:

- hochstandardisierte Erstellung und Befundung der Mammographie
- rasche Durchführbarkeit ohne relevante Kontraindikationen
- flächendeckende Verfügbarkeit
- ausreichende Spezifität der Untersuchung

Der mortalitätssenkende Effekt der Diagnosevorverlegung wurde vor Einführung nationaler Screeningprogramme in kontrolliert randomisierten Studien und später in bestehenden nationalen Mammographiescreeningprogrammen nachgewiesen. Metaanalysen zeigen für eingeladene Frauen eine Mortalitätsreduktion von 20 bis 25 Prozent und für teilnehmende Frauen eine Mortalitätsreduktion von 30 bis 48 Prozent (Dibden et al. 2020, Broeders et al. 2012).

Die European Guidelines on Breast Cancer Screening and Diagnosis wurden letztmalig im Juni 2025 aktualisiert (<https://cancer-screening-and-care.jrc.ec.europa.eu/en/ecibc/european-breast-cancer-guidelines>, Riggi et al. 2024). Hiernach wird die Screeningmammographie für asymptomatische Frauen zwischen 50 und 69 Jahren alle 2 Jahre und mit einer niedri-

geren Empfehlungsevidenz nun auch für Frauen zwischen 45 und 50 Jahren und für Frauen zwischen 70 und 74 Jahren empfohlen. Befundungsstandard ist die Doppelbefundung der Screeningmammographie durch zwei zertifizierte Befunder. Andere bildgebende Verfahren wie das MRT der Brust oder der Brustultraschall werden auch bei hoher Brustdichte derzeit für Frauen mit durchschnittlichem Brustkrebsrisiko nicht empfohlen. In den USA wurde bereits 2024 die Screeningempfehlung der US Preventive Services Task Force für Frauen zwischen 40 und 75 Jahren aktualisiert und ausgeweitet (Nicholson et al. 2024).

Die Performanceparameter der nationalen Mammographiescreeningprogramme gelten als indirektes Mass für die Güte des Programms und werden im Rahmen jährlicher Evaluationsberichte publiziert. Diese enthalten Angaben wie Teilnahmerate, Karzinomdetektionsrate und Rückrufrate. Sogenannte Surrogatparameter wie die Reduktion fortgeschrittener Tumorstadien und die Häufigkeit von sogenannten Intervallkarzinomen (s. Kap. 3.2) geben darüber Aufschluss, ob eine spätere Mortalitätsenkung durch die aktuelle Screeningmaßnahme erwartbar ist.

Die Teilnahmerate soll nach europäischer Leitlinie bei über 70 Prozent der eingeladenen Frauen liegen. Hohe Teilnahmeraten um 80 Prozent werden in skandinavischen Ländern wie Dänemark, Schweden und Finnland erreicht (<https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/w/ddn20231103-2>). Großbritannien und die Niederlande haben im Evaluationszeitraum 2023/2024 diesen Wert knapp erreicht (<https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statisti->

cal/breast-screening-programme, <https://www.rivm.nl/en/documenten/monitoring-breast-cancer-screening-2023>). In Deutschland ist die Teilnahmerate mit 51 Prozent der eingeladenen Frauen bisher zu niedrig (<https://fachservice.mammo-programm.de/de/publikationen>).

Performance- und Surrogatparameter geben nur indirekten Aufschluss über eine erwartbare Mortalitätsreduktion. In Deutschland wurde nach dem Start des Mammographiescreening-programms die Senkung der brustkrebspezifischen Mortalität in den screeningrelevanten Altersgruppen von 50 bis 69 Jahren um 25,8 Prozent berichtet (Katalinic et al. 2020). Eine aktuell im Juli 2025 veröffentlichte Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz geht von einer Mortalitätssenkung von 20 bis 30 Prozent durch Mammographiescreening aus (<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2025062052653>). In den Altersgruppen 70 bis 74 Jahre und besonders in der Gruppe der über 80-Jährigen hat die brustkrebspezifische Mortalität bemerkenswerterweise im gleichen Zeitraum zugenommen (Waldmann et al. 2021). Aus diesem Grund wird das deutsche Mammographiescreening seit 2024 auf die Altersgruppe der 70- bis 74-Jährigen ausgeweitet. Eine laufende Bewertung der Mortalitätsreduktion ist mit der ZEBra-Studie am Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster geplant (Heindel et al. 2021).

3.2 Limitationen der mammographiebasierten Brustkrebsfrüherkennung

Das Mammographiescreening wurde seit seiner Implementierung und Etablierung in Europa, Nordamerika und Japan kritisch hinterfragt und evaluiert. Die vielfach diskutierten Limitationen sind teils screeningimmanent,

teils methodischen Unzulänglichkeiten der Mammographie geschuldet (Hellerhoff 2013).

Überdiagnostik ist ein nicht vermeidbarer Aspekt des Screenings. Durch die Diagnosevorverlegung um die sogenannte „length time“ werden auch Karzinome diagnostiziert, die während der (Rest-)Lebenszeit der Teilnehmerin nicht (mehr) klinisch relevant geworden wären. Realistische Angaben aus Studien mit hinreichend langer Nachbeobachtungszeit schätzen einen Anteil von etwa 10 Prozent aller im Screening diagnostizierten Karzinome (Hendrick et al. 2024). Eine besondere Betrachtung erfordern hierbei die nicht invasiven Karzinome (In-situ-Karzinome) im Screening. Die Implementierung des Mammographiescreenings hat den Anteil der In-situ-Karzinome unter allen screeningdetektierten malignen Veränderungen auf 20 bis 25 Prozent steigen lassen. Unter der Voraussetzung, dass In-situ-Karzinome in invasive Tumoren übergehen, ist die hohe Detektionsrate im Screening auch intendiert. Ohne zuverlässige Kriterien zur Progressionsabschätzung wurden diese bislang wie das invasive Mammakarzinom operiert und bestrahlt und damit ein Anteil an Übertherapie in Kauf genommen. Eine aktuelle Metaanalyse von 33 Therapiedeescalationsstudien zwischen 2000 und 2023 bei nichtinvasiven Tumoren hat ein signifikant niedrigeres Progressionsrisiko bei operierten Frauen gegenüber nicht operierten Frauen mit low-grade DCIS (3,5 vs 9,0 Prozent nach 5 Jahren und 6,4 vs 22,7 Prozent nach 10 Jahren) berichtet (Chen et al. 2024).

Aktuell werden randomisierte Phase-III-Studien zur Therapiedeescalation des niedrig malignen DCIS in Großbritannien (LORIS Trial), den USA (COMET Trial), Europa (LORD Trial) und Japan (LORETTA Trial) durchgeführt (Kanbayashi et al. 2019). Es wird die chirurgische Resektion eines niedrig malignen DCIS gegen aktives bildgebendes und klinisches Monitoring geprüft. Die COMET-Studie mit dem kürzesten Nachbeobachtungszeitraum

von 2 Jahren berichtet aktuell in einer ersten Auswertung keine erhöhten Raten invasiver ipsilateraler Karzinome bei Frauen mit aktivem Monitoring anstelle einer Operation (Hwang et al. 2024). Möglicherweise ist der Nachbeobachtungszeitraum jedoch relativ kurz gewählt angesichts langer Progressionszeiträume niedrig maligner In-situ-Karzinome. Die Ergebnisse der genannten Studien mit längerem Nachbeobachtungszeitraum bleiben deshalb abzuwarten. Die vermutete Übertherapie nichtinvasiver Karzinome ist derzeit somit evidenzbasiert nicht vermeidbar. Kommerzielle Tests, die für die Abschätzung des Rezidivrisikos nichtinvasiver Karzinome zur Verfügung stehen, wurden aus Niedrigrisikokohorten abgeleitet und geben allenfalls Hilfestellung für die adjuvante Therapie nach Operation (Oncotype DX® DCIS Score, DCISionRT® Assay). Erschwerend für die Entwicklung valider Tests für die Therapiestratifizierung ist die molekularpathologische Heterogenität der In-situ-Karzinome. Die aktuellen Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft gynäkologischer Onkologen (AGO) empfehlen weiterhin die operative Exzision eines jeden DCIS als „Good Clinical Practice“. Die adjuvante Therapie (Bestrahlung, endokrine Therapie) solle hingegen nach Nutzen/Risikoabwägung und gemeinsam mit der Patientin indiziert werden (<https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommision-mamma>).

Die Abschätzung der Tumorausdehnung nichtinvasiver Karzinome durch die mammographische Diagnostik ist limitiert, da sie ganz überwiegend auf die Mikrokalkdetektion angewiesen ist. Das DCIS ist jedoch eine oft diskontinuierlich wachsende Erkrankung der Brust mit unterschiedlich ausgeprägter Mikrokalkassoziation. Die mammographische präoperative Ausdehnungsbestimmung ist somit oft nicht zuverlässig und führt zu einer Unterschätzung der Tumorgöße. Dementsprechend wird der Tumor in den präoperativ vermuteten Gren-

zen häufig nicht im Gesunden entfernt. Da sich auch das intraoperative Präparatradiogramm an der Vollständigkeit der Mikrokalkexzision orientiert, führt dies ebenfalls häufig zu einer vermeintlichen In-sano-Resektion nach radiologischen Kriterien trotz histopathologischer Non-in-sano-Resektion der Schnittländer (Versteegden et al. 2017). Dies führt zu einer hohen Rate an Nachresektionen und sekundären Mastektomien nach ursprünglich brusterhaltendem OP-Konzept. Die Nachresektionsraten sind bei reinem DCIS etwa drei- bis viermal höher als bei invasiven Karzinomen (Schultek et al. 2022, Langhans et al. 2017). Wenn nach ursprünglich brusterhaltender Intention zusätzliche postoperative Diagnostik notwendig wird und eine Mastektomie mit den unterschiedlichen Wiederaufbauvarianten besprochen werden muss, ist dies für die betroffenen Patientinnen eine äußerst belastende, wenn nicht gar traumatisierende Situation.

Auch die Indikation zur histologischen Abklärung bei Verdacht auf In-situ-Karzinom unterliegt einer schwachen positiven Prädiktion (PPV). In-situ-Karzinome werden ganz überwiegend durch mammographisch erkennbaren Mikrokalk detektiert. Da die Mikrokalkmorphologie allein keine sichere Unterscheidung zwischen gutartigem und tumorassoziertem Mikrokalk zulässt, wird er leitliniengemäß minimal-invasiv durch eine vakuumassistierte Biopsie abgeklärt. Das Verhältnis von benignen zu malignen Vakuumbiopsieergebnissen in der Erstabklärung liegt bei 1:0,4 (Evaluationsbericht 2022 des deutschen Mammographie-screeningprogramms). Von drei vakuumbiopsierten Patientinnen haben somit mindestens zwei schlussendlich eine gutartige Histologie. Bei Folgeuntersuchungen liegt dieses Verhältnis derzeit bei 1:1. Bei sonographischen Stanzbiopsien ist das Verhältnis benignen zu malignen Ergebnissen günstiger mit 1:0,9 bei Erstabklärungen und 1:4,2 bei Folgerunden. Methodisch ist es derzeit nicht möglich, Mik-

roverkalkungen bereits röntgenmorphologisch besser zu spezifizieren und damit Biopsieindikationen selektiver stellen zu können (s. auch Kap. 7.2.3).

Intervallkarzinome sind Karzinome, die bei Screeningteilnehmerinnen zwischen zwei Untersuchungen klinisch auffällig werden. Sie wurden durch die letzte vorangehende Screeningmammographie nicht erfasst, weil sie noch nicht vorhanden, mit der jeweiligen Screeningmethode nicht erfassbar waren oder weil sie vom Befunder nicht erkannt wurden. Echte Intervallkarzinome wachsen nach einer Screeninguntersuchung so rasch, bezogen auf das Screeningintervall, dass sie bereits vor der geplanten Folgeuntersuchung tastbar werden. Ein Teil dieser Intervallkarzinome ist auch zum Diagnosezeitpunkt mammographisch nicht erkennbar und wird als okkulte Karzinome bezeichnet. Bei den allermeisten Intervallkarzinomen handelt es sich um invasive Tumoren. In der vorangegangenen Screeninguntersuchung schon vorhandene Karzinome mit falsch-negativer Bewertung repräsentieren im Mammographiescreening mit 20 bis 25 Prozent einen deutlich kleineren Anteil der Intervallkarzinome (Houssami et al. 2017). Qualitätssichernde Maßnahmen können helfen, diesen so niedrig wie möglich zu halten.

Echte Intervallkarzinome haben im Vergleich zu im Screening entdeckten Karzinomen einen durchschnittlich größeren Durchmesser, ein höheres Grading, sind zum Diagnosezeitpunkt häufiger nodal metastasiert und haben ungünstigere molekulopathologische Eigenschaften mit einer Häufung von triple-negativen Karzinomen. Etwa 25 Prozent aller an Screeningteilnehmerinnen diagnostizierten Karzinome sind Intervallkarzinome (Subelack et al. 2025). Diese beeinträchtigen folglich die mortalitätssenkende Wirkung eines Screeningprogramms. Die Erfassung und Zuordnung von Intervallkarzinomen als Proxypa-

meter für die Screeningeffektivität ist für die Programmevaluation laufender Programme und für jegliche methodische Änderungen an etablierten Programmen folglich unerlässlich (Farber et al. 2022). Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für ein Intervallkarzinom einhergehen, sind eine hohe Brustdicke, eine laufende Hormonersatztherapie und ein jüngeres Alter der Screeningteilnehmerin (Houssami N 2017, Zhang et al. 2025).

Die hohe Parenchymdichte der Brust ist eine methodenbedingte Limitation der Screeningmammographie. Die projektive Überlagerung durch dichtes umgebendes Drüsengewebe maskiert Tumore in der Brust. Die physiologisch unterschiedlichen Parenchymdichten der Brust werden in vier Dichtegrade mit zunehmender Dichte von A bis D klassifiziert (Ó Orsi et al. 2013, ACR-BI-RADS Atlas¹, <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Clinical-Tools-and-Reference/Reporting-and-Data-Systems/BI-RADS>).

Die mammographischen Dichtegrade A bis D sind anhand einer Mammographieaufnahme in MLO-Projektion vergleichend abgebildet (Abb. 3.1). Die Parenchymdichte ist abhängig von der Ethnie und dem Alter der Frau. Jüngere Frauen im Alter von 30 bis 40 Jahren haben überwiegend eine hohe Parenchymdichte. Perimenopausal setzt eine altersbedingte sogenannte Involution des Drüsenkörpers ein. Das Drüsengewebe wird dabei in Fettgewebe umgewandelt. Der mammographische Dichtegrad nimmt hierbei ab. Die geplante Ausweitung des Mammographiescreenings für Frauen unter 50 Jahren (s.o.) wird den Anteil von Screeningteilnehmerinnen mit hoher Parenchymdichte voraussichtlich steigen lassen.

Der mammographische Dichtegrad D tritt in europäischen Screeningprogrammen – somit in einem Alter von bisher 50 bis 69 Jahren – mit einer Häufigkeit von 7 bis 10 Prozent auf. Die Diagnostik bei Mammographien mit den

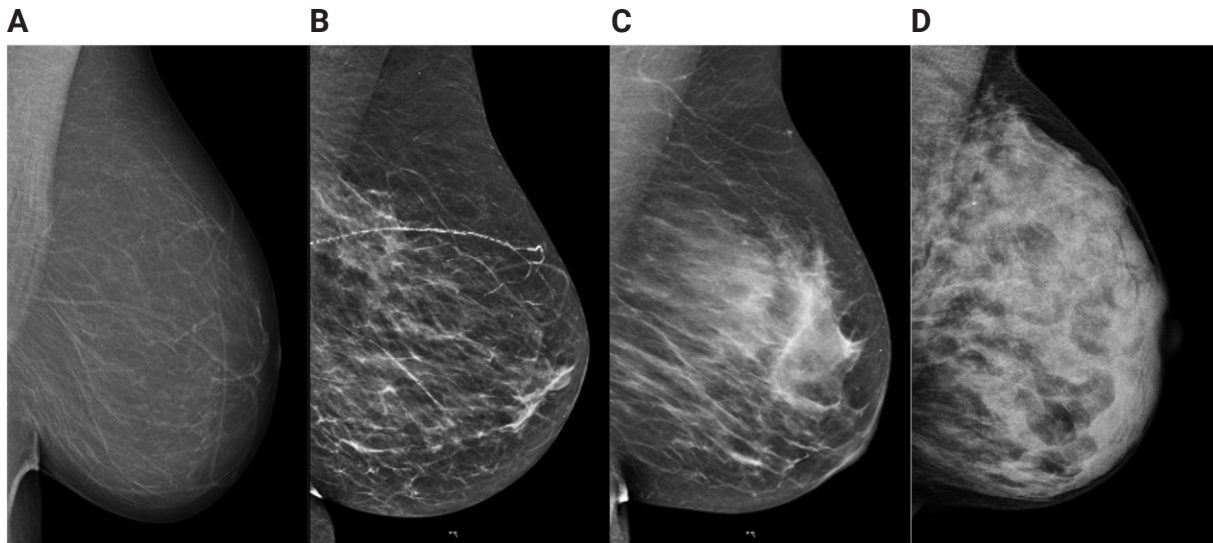


Abb. 3.1: Mammographie in MLO-Projektion mit Dichtegrad A bis D

Dichtegraden C (hohe Brustdichte) und D (sehr hohe Brustdichte) ist hinsichtlich ihrer Sensitivität für die Karzinomentdeckung deutlich eingeschränkt. Die Angaben hierzu zeigen in der Literatur eine große Variabilität. Die aktuelle Auswertung einer großen Screeningkohorte aus dem britischen Screeningprogramm bei triennalem Screening ergab übereinstimmend mit Daten aus anderen Screeningprogrammen für die Dichtegrade C und D eine Sensitivität von nur 59,8 und 51,3 Prozent. Die Intervallkarzinomrate bei Dichtegrad D zeigte sich dabei viermal höher als bei Frauen mit Dichtegrad A (Payne et al. 2025). Intervallkarzinome bei sehr dichter Brust treten zudem deutlich früher nach unauffälliger Screeningmammographie auf als bei Frauen mit Dichtegrad A bis C (Larsen et al. 2023). Auch das Lebenszeitrisiko für Brustkrebs ist bei Frauen mit sehr hoher Brustdichte gegenüber Frauen mit Dichtegrad A vierfach erhöht (Boyd et al. 2007, McCormack VA et Dos Santos VI 2006). In den USA ist es seit 2024 verpflichtend, eine Screeningteilnehmerin über ihre Brustdichte aufzuklären (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-updates-mammography-regulations-require-reporting-breast-density-information-and-enhance>). Die European Society of

Breast Imaging (EUSOBI) hat sich ebenfalls für die Information von Screeningteilnehmerinnen über ihre Brustdichte ausgesprochen und empfiehlt bei Dichtegrad D ein MRT alle 2 bis 4 Jahre (Mann et al. 2022).

Unnötige Wiedereinbestellungen belasten die Patientin und die Assessmentressourcen einer Screeningeinheit. Obgleich die Rückrufraten der europäischen Screeningprogramme innerhalb der von den europäischen Leitlinien vorgegebenen Grenzen liegen, werden insbesondere bei der Erstuntersuchung zahlreiche harmlose Zysten und Fibroadenome abgeklärt (Berg 2020, Berg et al. 2010). In der Folge ist der positiv prädiktive Wert für den Rückruf (PPV I) mit 15 Prozent im deutschen Mammographiescreening eher niedrig. Ein technischer Versuch, Zysten und solide Veränderungen mammographiebasiert zu differenzieren, ist im Rahmen eines Pilotprojektes mit der spektralen Mammographie – kombiniert mit einem AI-Auswertealgorithmus – beschrieben worden (Erhard et al. 2016, Fredenberg et al. 2016). Weitere technische Ansätze außerhalb des vorgestellten Habilitationsprojektes sind bisher nicht publiziert (s. Kap. 7.1.2).

4

Bildgebende Alternativen zum Mammographiescreening

Die verminderte mammographische Sensitivität bei dichter Brust und die Häufigkeit von Intervallkarzinomen haben Anlass gegeben, alternative bildgebende Methoden im Vergleich zur Screeningmammographie auf ihre Screeningtauglichkeit zu überprüfen. Dies kann vor dem Hintergrund eines laufenden nationalen Screeningprogramms nur evidenzbasiert unter Berücksichtigung relevanter populationsbezogener und methodenspezifischer Bewertungen erfolgen. Eine neue Screeningmethode sollte die Karzinomentdeckungsrate von aggressiven, klinisch relevanten Tumoren erhöhen mit nachfolgender Absenkung der Intervallkarzinomrate. Eine erhöhte Detektionsrate bei gleichbleibender Intervallkarzinomrate deutet eher auf Überdiagnostik hin. Vor diesem Hintergrund müssen neue bildgebende Methoden bewertet werden (Farber et al. 2022).

4.1 Digitale Brusttomosynthese

Die Tomosynthese ist ein aus der digitalen Mammographie entwickeltes Verfahren zur Schichtuntersuchung der Brust. Eine bogenförmige Bewegung der Röntgenröhre über dem Mammographiedetektor erlaubt die Akquisition zahlreicher 2D-Aufnahmen aus unterschiedlichen Winkeln innerhalb eines Scans bei komprimierter Brust (Hellerhoff 2010). Kleine Mammakarzinome mit regressiven Veränderungen und Architekturstörungen sind in der überlagerungsfreien Einzelschicht besser erkennbar (s. Abb. 4.1). Zusätzliche herstellerabhängige Rekonstruktionsalgorithmen verbessern die selektive Erkennbarkeit von Detailstrukturen in einer bestimmten Schichtebene und eliminieren gleichzeitig Artefakte durch sich überlagernde Strukturen. Aus

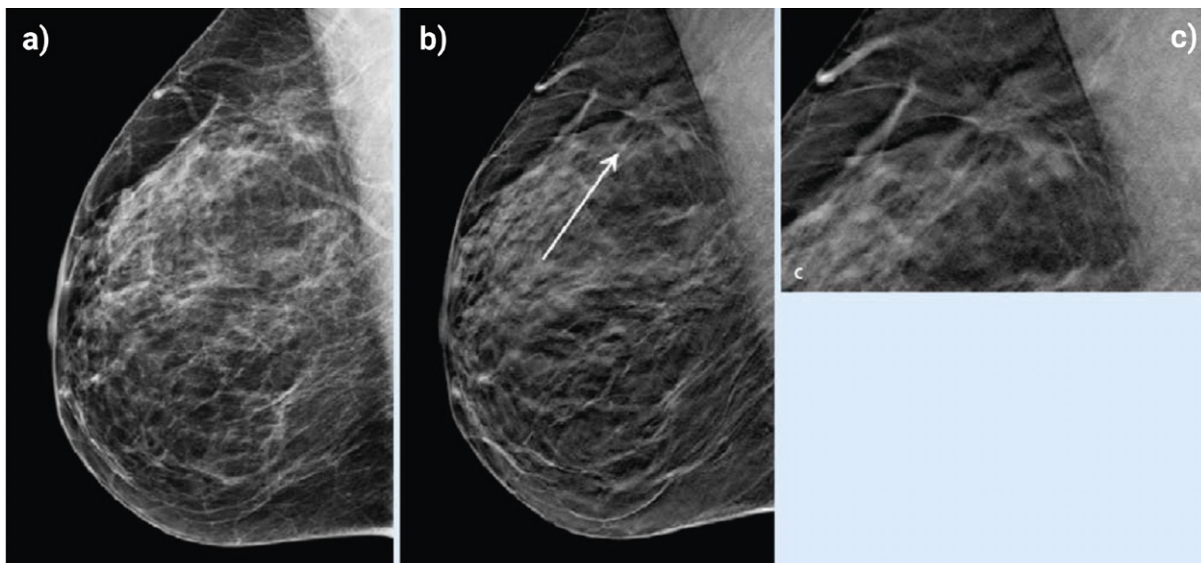


Abb. 4.1: Vergleichende Abbildung eines invasiv lobulären Mammakarzinoms links oben
 (a) MLO-Aufnahme einer digitalen Mammographie mit allenfalls leichter Dysharmonie links oben präpektoral
 (b) umschriebene Architekturstörung in der Tomosynthese-einzelschicht (Pfeil)
 (c) Ausschnitt mit Vergrößerung der Architekturstörung

(Hellerhoff K. Digitale Brusttomosynthese: Technische Grundlagen, aktuelle klinische Relevanz und Perspektiven für die Zukunft. Radiologe 2010 Nov;50(11):991-8)

einem 3D-Datensatz kann eine Zweiebenenmammographie berechnet werden, sodass die Untersuchung heute weitgehend dosisneutral durchgeführt werden kann. Die Tomosynthese kann durch ähnliche Bilderstellungs- und -befundungsalgorithmen gut in etablierte Mammographiescreeningabläufe übertragen werden. Seit 2008 zunehmend in bestehende Mammographieanlagen implementiert, ist sie heute eine in Europa und den USA flächendeckend zur Verfügung stehende mammographiebasierte Methode.

Im Rahmen der bildgebenden Abklärung auffälliger Screeningmammographien ist die Tomosynthese im deutschen Mammographiescreeningprogramm bereits seit einigen Jahren zugelassen. Der Einsatz als primäre Screeningmethode wird dagegen kontrovers diskutiert. Als Surrogatparameter für eine zu erwartende Mortalitätsreduktion im Vergleich zur herkömmlichen Screeningmammographie wurden die Karzinomdetektionsrate (CDR), die Rückrufrate (recall rate) und die Intervallkarzinomrate (ICR) für das Tomosynthescreening evaluiert. Eine höhere Karzinomentdeckungsrate der Screeningtomosynthese in Kombination mit einer synthetischen Zweiebenenmammographie ist in mehreren Metaanalysen von prospektiv randomisierten Studien aus den Screeningprogrammen bestätigt worden (Marinovich et al. 2018, Alabousi et al. 2021, Libesman et al. 2022). Die Rückrufrate wurde als besser bis gleichbleibend in europäischen Untersuchungen mit traditionell bereits niedriger Rückrufrate angegeben. Es zeigte sich darüber hinaus ein höherer positiv prädiktiver Wert (RR 1,31) für den Rückruf im Tomosynthesearm (Libesman et al. 2022). Das deutsche Mammographiescreeningprogramm hat hierzu mit einer eigenen prospektiv randomisierten Studie (TOSYMA Trial) beigetragen. Sie zeigte hochsignifikant höhere Detektionsraten für invasive Karzinome im Tomosynthesearm gegenüber der digitalen Mammographie (7,1/1000

vs 4,8/1000). Eine anschließende Subgruppenanalyse ergab den größten Nutzen für Frauen mit sehr dichtem Drüsengewebe (Heindel 2022, Weigel et al. 2023). Diese Ergebnisse korrelieren mit denen der genannten Metaanalysen.

Der Einfluss der erhöhten Karzinomentdeckungsrate auf die Intervallkarzinomrate ist bisher nicht abschließend geklärt. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei einem Teil der durch die DBT zusätzlich entdeckten Karzinome um Überdiagnostik handelt. Eine zwischenzeitliche Metaanalyse aus vier prospektiven europäischen DBT-Studien zeigte eine konstante Intervallkarzinomrate bei Nutzung der Tomosynthese im Screening (Houssami et al. 2021). Eine kürzlich publizierte Metaanalyse aus zehn prospektiven DBT-Screeningstudien (drei davon randomisiert, sieben nicht randomisiert) zeigte in der Gesamtauswertung weiterhin keine signifikanten Unterschiede der Intervallkarzinomraten (Libesman et al. 2025). Nur eine Subgruppenanalyse von Studien aus gleichen Regionen und Zeitabschnitten zeigte eine um 5,5 Intervallkarzinome auf 10.000 Screeninguntersuchungen reduzierte Intervallkarzinomrate im DBT-Arm. Die Autoren leiten daraus eine erste, aber schwache Evidenz ab, dass es sich bei den zusätzlich durch die DBT detektierten Karzinomen um klinisch relevante Karzinome handelt. Warum die Hoffnung auf eine rasche evidenzbasierte Implementierung der Tomosynthese ins Screening sich bisher nicht erfüllt hat, resümiert ein aktuelles US-amerikanisches Review und schließt mit der verhaltenen Einschätzung, dass möglicherweise das Limit morphologischer Auflösung durch Röntgentechniken erreicht sei (Monticciolo 2023).

4.2 Brustkrebsscreening bei Frauen mit mammographisch dichter Brust

Für Frauen mit dichtem Drüsengewebe werden aktuell der ergänzende Ultraschall nach Screeningmammographie (handgehalten oder automatisiert), die MRT der Brust (vollständige oder verkürzte Untersuchungsprotokolle) und die kontrastmittelgestützte Mammographie (CEM) evaluiert.

Der ergänzende Ultraschall nach unauffälliger Mammographie bei Frauen mit dichtem Drüsengewebe hat nach Studienlage eine Rate von 2 bis 4,9 zusätzlichen Karzinomen auf 1000 Untersuchungen. Eine frühe randomisiert kontrollierte Studie aus Japan (J-START Trial) an Frauen zwischen 40 und 49 Jahren berichtete über eine zusätzliche Detektion durch die Ultraschalluntersuchung von 5/1000 Untersuchungen (Ohuchi et al. 2016). Eine kürzlich publizierte retrospektive US-amerikanische Studie an mammographiegescreenten Frauen mit dichter Brust berichtet über zusätzliche 2,4 Karzinome auf 1000 Untersuchungen (Paul et al. 2025). Eine österreichische Studie vergleicht die Sensitivität der Mammographie von 81,3 Prozent bei dichter Brust mit der Kombination von Mammographie und Ultraschall (61 vs. 81,3 Prozent). Übereinstimmend mit anderen Arbeiten werden durch Ergänzung des Ultraschalls ein Anstieg der Wiedereinbestellungsrate sowie ein Anstieg der Biopsierate beobachtet (Buchberger et al. 2018). Das deutsche Mammographiescreeningprogramm untersucht derzeit im Rahmen einer Ultraschallstudie die Wertigkeit und Akzeptanz des zusätzlichen handgeführten Ultraschalls bei Frauen mit sehr dichtem Drüsengewebe (DIMASOS2). Nach Abschluss der Rekrutierungsphase stehen Ergebnisse derzeit jedoch noch aus.

Das kontrastmittelunterstützte MRT der Brust ist in Deutschland für die Hochrisikofrüherkennung im Rahmen der Richtlinien des

Konsortiums für erblichen Brust und Eierstockkrebs sowie als Abklärungsmethode im Rahmen der kurativen Diagnostik etabliert (Bick 2021, s. Abb. 4.2). Für die Brustkrebsfrüherkennung bei mammographisch dichter Brust wird das Verfahren aktuell evaluiert. Die prospektiv randomisierte DENSE-Studie aus dem niederländischen Screeningprogramm untersuchte Frauen mit unauffälliger Screeningmammographie (Bakker et al. 2019). Eine Subgruppe mit mammographisch dichter Brust erhielt eine ergänzende MRT-Einladung. Die Intervallkarzinomrate zeigte sich in der MRT-Einladungsgruppe halbiert gegenüber der Mammographiegruppe (2,5 vs. 5/1000 Untersuchungen). Von insgesamt 20 Intervallkarzinomen in der MRT-Gruppe wurden vier bei Frauen gefunden, die das MRT in Anspruch genommen haben (59 Prozent der eingeladenen Frauen), und 16 bei Frauen, die das angebotene MRT trotz Einladung nicht haben durchführen lassen. Die Karzinomendeckungsrate lag bei Frauen mit unauffälliger Mammographie nach durchgeführter MRT-Untersuchung bei 16,5/1000 Untersuchungen. Hierbei war ein verkürztes MRT-Protokoll (AB-MRT) einer MRT mit vollständigem multiparametrischem Protokoll vergleichbar (van Grinsven et al. 2025).

Die US-amerikanische ECOG-ACRIN-EA1141-Multicenterstudie verglich das MRT mit verkürztem Protokoll (AB-MRI) mit der Tomosynthese (DBT) (Comstock et al. 2020). Die Karzinomendeckungsrate lag bei der AB-MRI-Gruppe bei 11,8/1000 Untersuchungen, verglichen mit 4,8/1000 Untersuchungen in der DBT-Gruppe. Eine Metaanalyse von 22 prospektiven Studien zu ergänzenden Methoden bei Frauen mit dichter Brust (Dichtegrad C und D) bestätigt die gegenüber dem Ultraschall und der Tomosynthese deutlich erhöhte Karzinomendeckungsrate durch ein ergänzendes MRT (Hussein et al. 2023). Dabei haben verkürzte MRT-Protokolle verglichen mit herkömmlichen Protokollen grundsätzlich die gleiche diagnostische Wer-

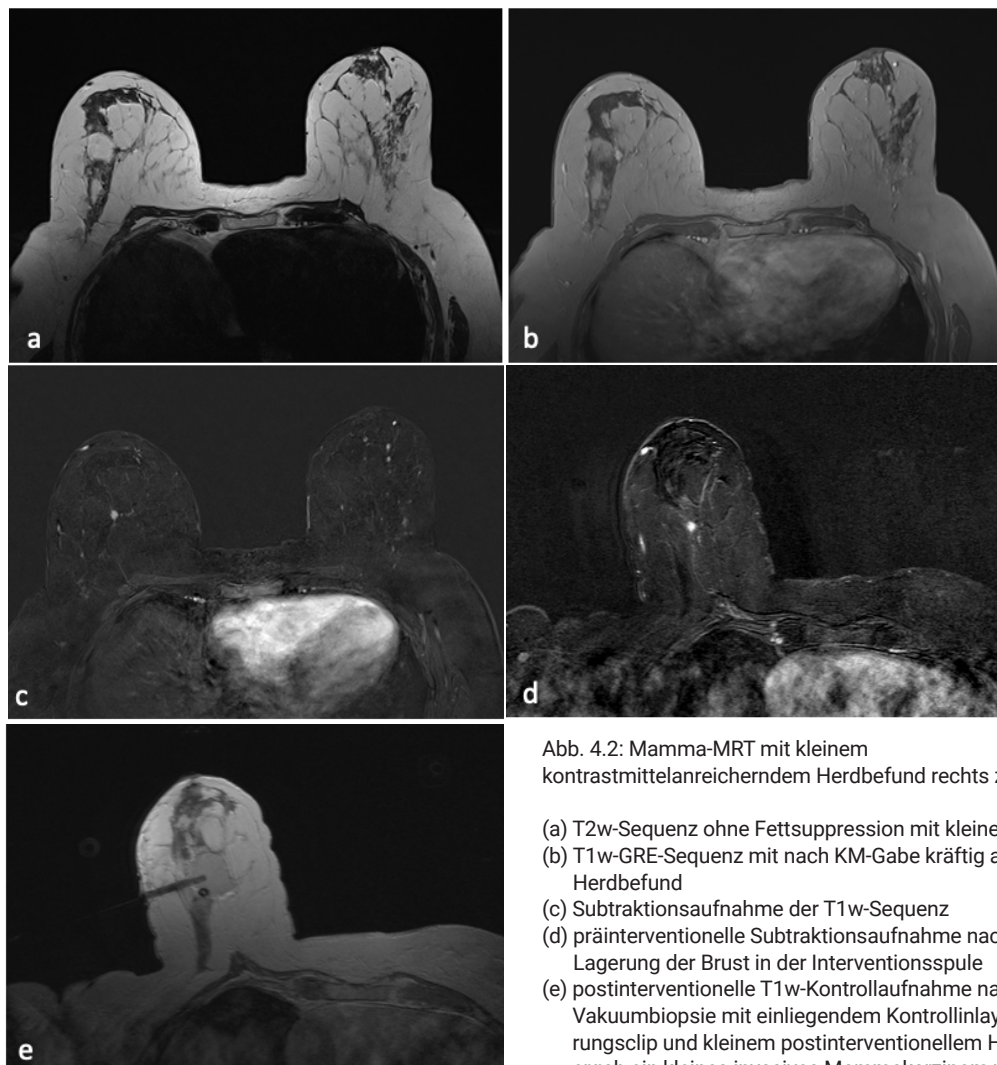


Abb. 4.2: Mamma-MRT mit kleinem kontrastmittelanreicherndem Herdbefund rechts zentral

- (a) T2w-Sequenz ohne Fettsuppression mit kleinem hyperintensem Herd
- (b) T1w-GRE-Sequenz mit nach KM-Gabe kräftig anreicherndem Herdbefund
- (c) Subtraktionsaufnahme der T1w-Sequenz
- (d) präinterventionelle Subtraktionsaufnahme nach KM-Gabe mit Lagerung der Brust in der Interventionsspule
- (e) postinterventionelle T1w-Kontrollaufnahme nach MR-gesteuerter Vakuumbiopsie mit einliegendem Kontrollinlay, abgelegtem Markierungsclip und kleinem postinterventionellem Hämatom. Die Histologie ergab ein kleines invasives Mammarkarzinom vom Typ NST Grad 2.

tigkeit (Baxter et al. 2021).

Die kontrastmittelgestützte Zweiebenenmammographie (CEM) hat sich in den letzten Jahren als kontrastmittelgestütztes Verfahren alternativ zum MRT der Brust etabliert (Schiaffino et al. 2024). Eine kürzliche Subgruppenanalyse der Frauen mit dichter Brust zeigte eine Sensitivität von 95 Prozent und eine Spezifität von 78 Prozent für die Karzinomdetektion und damit mit der MRT vergleichbare Ergebnisse (Cozzi et al. 2022). Drei prospektiv randomisierte Studien zur Wertigkeit der CEM bei Frauen mit dichter Brust befinden sich in der Rekrutierungsphase (CMIST <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05625659?term=cmist&rank=1>, C-MERIT <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05667532>, BRAID <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04097366?cond=breast&term=BRAID&rank=1>).

Die Zwischenauswertung der britischen BRAID-Studie zeigt eine deutliche Überlegenheit von MRT und CEM gegenüber dem Ultraschall mit Detektionsraten von 17,4 , 19,2 und 4,2/1000 Frauen mit Dichtegrad C und D (Gilbert et al. 2025).

5

Zusammenfassung und Motivation

Brustkrebs ist eine global zunehmende Herausforderung für die Gesundheitsversorgung von Frauen. Der weltweite Inzidenzanstieg der letzten zwei Dekaden wird sich in den kommenden zwei Dekaden insbesondere für Frauen in Ländern mit mittlerem und niedrigem HDI und Frauen unter 50 Jahren fortsetzen.

Das Mammographiescreening ist eine qualitätsgesicherte Früherkennungsmethode, die die Brustkrebssterblichkeit senkt. Der parallele Ausbau zertifizierter Versorgungsstrukturen und die rasante Entwicklung medikamentöser Behandlungsoptionen haben die Versorgung brustkrebskranker Frauen entscheidend verbessert.

Methodenbedingte Limitationen der röntgenbasierten Mammographie schränken die Effizienz von Screeningprogrammen ein:

Nur geringe Dichteunterschiede von normalem Drüsengewebe und Tumoren der Brust führen insbesondere bei Frauen mit dichtem Drüsengewebe zu Unterdiagnostik. Die geplante Ausweitung von bestehenden Mammographiescreeningprogrammen auf jüngere Altersgruppen wird diesen Aspekt verstärken.

Häufige gutartige Veränderungen der Brust wie Zysten und Fibroadenome weisen ein ähnliches Absorptionsverhalten wie bösartige Veränderungen der Brust auf. Dies führt im Screening zu unnötigen Wiedereinbestellungen, die personelle und finanzielle Ressourcen binden und die Patientin psychisch belasten.

Nichtinvasive Brusttumoren sind hinsichtlich ihrer Tumorausdehnung mammographisch nur unzureichend einzustufen und benötigen deshalb häufig belastende operative Nachresektionen bis hin zur sekundären Mastektomie nach brusterhaltender Therapie.

Ergänzende Untersuchungen – insbesondere kontrastmittelunterstützte Verfahren – zeigen eine deutlich höhere Karzinomentdeckungsrate, binden aber personelle und finanzielle Ressourcen, sind wenig standardisiert und führen zu höheren Recallraten. Es ist deshalb zu erwarten, dass die röntgenbasierte Mammographie und das Mammographiescreening in der jetzigen Form auf absehbare Zeit nicht abgeschafft, sondern allenfalls für Subgruppen von Teilnehmerinnen durch zusätzliche Methoden ergänzt werden.

Vor dem Hintergrund der weitreichenden Etablierung der Mammographie als kostengünstige und standardisierte Früherkennungsmethode erscheint – trotz der genannten Limitationen – die Weiterentwicklung der röntgenbasierten Mammographie und Tomographie sinnvoll. Das Potenzial der röntgenbasierten Phasenkontrast- und Dunkelfeldbildgebung der Brust in diesem Rahmen zu evaluieren ist Ziel des vorliegenden Habilitationsprojektes. Es wurden der zweidimensionale Ansatz analog zur Mammographie (Teilprojekt 1) und die dreidimensionale Phasenkontrast-Computertomographie der Brust (Teilprojekt 2) untersucht.

6

Grundlagen der Phasenkontrast-bildgebung der Brust

6.1 Physikalische Grundlagen der Phasenkontrastbildung

Die Phasenkontrastbildung ist ein röntgenbasiertes Verfahren, das im Gegensatz zur Absorptionsbildgebung drei Phänomene von Röntgenstrahlung beim Durchtritt durch Organe und Gewebe bildgebend nutzt: Absorption, Phasenverschiebung und Streuung.

Alle drei Phänomene werden gleichzeitig mit einer Akquisition gemessen und liefern als Absorptions-, Phasenkontrast- und Dunkelfeldbild sich ergänzende und komplementäre Informationen (Abb. 6.1).

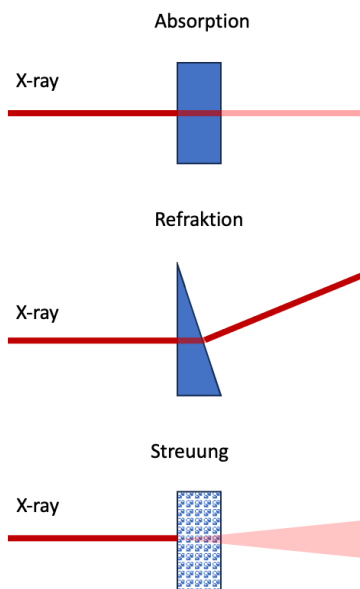


Abb. 6.1:
Schemazeichnung
der drei Wellen-
phänomene beim
Durchtritt von
Röntgenstrahlung
durch ein Objekt

Absorption

Die konventionelle medizinische Röntgenbildgebung beschreibt Röntgenstrahlung als Photonen, die mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit ein Objekt durchdringen. Erstbeschreiber und Namensgeber dieser Form der Strahlung ist Wilhelm Conrad Röntgen (Rönt-

gen 1896). Die Absorption resp. Abschwächung der Röntgenstrahlen beruht ganz allgemein auf unterschiedlichen Absorptionskoeffizienten und unterschiedlichen Objektdicken. Dies liegt bei niedrigerenergetischer Röntgenstrahlung vornehmlich im sogenannten Photoeffekt begründet: Die gesamte Energie eines Photons wird auf ein Elektron übertragen, das dann aus seiner Atomhülle resp. seiner Schale herausgeschossen wird. Der Grad der Schwächung hängt von der Ordnungszahl Z in einem Verhältnis Z^4 bis $Z^{4,2}$ ab. Die Absorption von Wasserstoff ($Z = 1$), Sauerstoff ($Z = 8$) und Kalzium ($Z = 20$) hätten beispielsweise bei gleicher Wellenlänge und gleicher Dicke ein Verhältnis von $1 : 84 : 204 = 1 : 4096 : 160.000$. Hierauf beruhen die Absorptionsunterschiede in der herkömmlichen medizinischen Röntgenbildgebung.

Die Absorption nimmt mit höheren Strahlungsenergien stark ab, und zwar umgekehrt proportional zur dritten Potenz der Energie, also mit E^{-3} . Die Absorption wird quantitativ durch das **Lambert-Beer-Gesetz** beschrieben, auch Extinktionsgesetz genannt. Die Extinktion oder Absorbanz E einer Strahlung mit der Wellenlänge λ ist proportional zur durchtretenden Energie, zu einem stoffspezifischen Absorptionsindex ϵ_λ , zur Konzentration c eines absorbierenden Stoffes und zur Schichtdicke d des absorbierenden Objektes. Mathematisch entspricht dies dem Logarithmus aus dem Quotienten aus einfallender Strahlung I und immitierter Strahlung I_0 .

$$E_\lambda = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I_1} \right) = \epsilon_\lambda \cdot c \cdot d \quad (1)$$

(https://de.wikipedia.org/wiki/Lambert-beer-sches_Gesetz)

Gewebe mit niedrigen Ordnungszahlunterschieden wie die weibliche Brust führen zu einem geringen Röntgenabsorptionskontrast. Um ausreichenden Weichteilkontrast herzustellen, wird die Mammographie in Weichstrahltechnik mit niederenergetischer Röntgenstrahlung bei einer Röhrenspannung von 28 bis 35 KeV durchgeführt. Hierfür wird das charakteristische Spektrum spezieller Anodenmaterialien (Molybdän, Wolfram, Rhodium) genutzt.

Phasenschub und Brechung

Die Phasenkontrastbildung basiert auf den unterschiedlichen Brechungsindizes innerhalb eines Objektes. Dabei kommt es beim Durchtritt einer Welle durch ein durchstrahltes Objekt zu einem Phasenschub in der Wellenfront mit gleichzeitiger Ablenkung oder Refraktion der Welle um den Winkel α . Beide Phänomene, die Amplitudenminderung der Strahlung durch die Absorption und die Phasenverschiebung bei Durchtritt durch ein Gewebe werden im sogenannten **komplexen Brechungsindex** zusammengefasst.

$$n = 1 - \delta + i\beta \quad (2)$$

δ ist dabei die Phasendifferenz zwischen einer durch ein Medium und ein Vakuum laufenden Wellenfront. Die Phasenverschiebung **δ ist abhängig von der Elektronendichte im Gewebe**. β steht für die Schwächung der Intensität, welche in der konventionellen Bildgebung maßgeblich ist. Sie ist abhängig von der Ordnungszahl der im Gewebe repräsentierten Elemente und der Schichtdicke (Abb.6.2). Brechung und Phasenschub sind zwei gekoppelte Phänomene beim Durchtritt von Röntgenstrahlung durch ein Objekt:

Der Brechungswinkel α ist direkt proportional zum lokalen Phasendrift $\Delta\phi$, der im durchstrahlten Objekt induziert wird.

Folgende Gleichung gibt diesen Zusammenhang wieder:

$$\tan \alpha = \frac{\lambda}{2\pi} \frac{\Delta\phi}{\Delta x} \quad (3)$$

Dabei ist λ die Wellenlänge der Strahlung und $\Delta\phi$ der Phasenschub am Ort XY.

Die Brechungswinkel sind bei harter Röntgenstrahlung typischerweise klein, in der Ordnung von wenigen Mikroradian. Die Gleichung (3) zeigt an, dass der Brechungswinkel α proportional zur Wellenlänge resp. umgekehrt proportional zur Strahlungsenergie ist: Je höher die Wellenlänge, d.h. je kleiner die Energie der Strahlung, desto größer ist der Brechungswinkel α .

Der Brechungsindex leichterer Elemente liegt um ein Vielfaches höher als der Absorptionsindex. Phasenkontrastbildung bietet deshalb durch die indirekte Darstellung der Refraktion und der Phasenverschiebung deutlich höheren Kontrast bei Weichgeweben als die Absorptionsbildung.

Bei der konventionellen Absorptionsbildung ergibt sich ein geringer Weichgewebekontrast bei Geweben mit niedrigen Ordnungszahlen und niedrigen Ordnungszahlunterschieden der Elemente im Gewebe. Die konventionelle Mammographie der Brust wird deshalb mit niedrigen Röntgenenergien in Weichteiltechnik durchgeführt, um noch einen brauchbaren Weichgewebekontrast zu erzielen. Gerade in diesem Energiebereich übertreffen die Refraktion und der Phasenschub δ den Effekt der Absorption um etwa zwei bis drei Größenordnungen. Die Phasenkontrastbildung ist deshalb so interessant für Mammographieanwendungen.

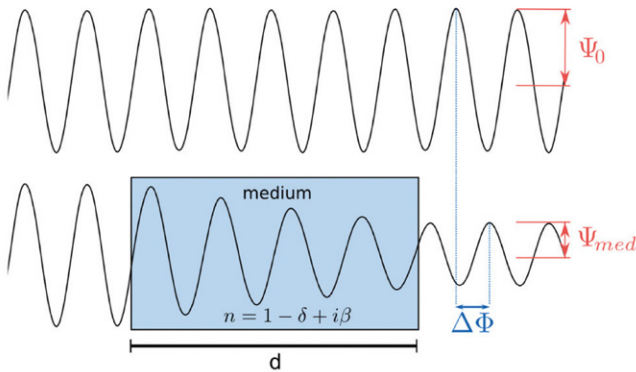


Abb. 6.2: Monochromatische Welle mit Durchtritt durch ein Vakuum sowie durch ein Objekt mit dem Brechungsindex n . Das Objekt mit der Dicke d induziert eine Intensitäts- und Phasenänderung der Welle bei ihrem Durchtritt durch das Objekt. Die Intensitätsänderung durch Absorption entspricht der Amplitudenminderung von Ψ_0 zu Ψ_{med} und hängt von der Ordnungszahl und der Dichte des Gewebes ab. Der Phasenschub $\Delta\Phi$ hängt von der Elektronendichte ab. Der Brechungsindex eines Gewebes ist von beiden Phänomenen abhängig und kann ausgedrückt werden durch $n = 1 - \delta + i\beta$, wobei δ proportional zum Phasenschub und $i\beta$ proportional zur Absorption ist.

(Mit freundlicher Genehmigung durch Dr. rer.nat. Lorenz Birnbacher, Institut für Biomedizinische Physik, TU München)

Die Informationen zum Brechungswinkel und zum Phasenschub können nicht direkt am Detektor gemessen werden, da sie zu klein sind (im Bereich von Mikroradian) und die Pixelauflösung eines herkömmlichen Röntgendetektors für eine direkte Messung nicht ausreicht. Um sie darzustellen, müssen sie durch bestimmte Phasenkontrasttechniken in Intensitätsunterschiede am Detektor übersetzt werden (Kap. 6.2).

Streuung

Die Streuung im Sinne von Mikrorefractionen mit kleinsten Abweichungswinkeln ist ein drittes Phänomen beim Durchtritt von Wellen durch ein Objekt. Sie verbreitert das Strahlenbündel und führt durch inkohärente Streuwellen zu lokalen Unschärfen im Bild (s. Abb. 6.1). Zurückgeführt wird dies auf Inhomogenitäten der Elektronendichte im Objekt. Homogene Objekte ohne interne Grenzflächen verursa-

chen eine vernachlässigbare kleinwinkelige Streustrahlung. Objekte mit zahlreichen internen Grenzflächen und Dichteunterschieden induzieren hingegen stärkere Streuung. Ein quantitatives Maß für das Dunkelfeldsignal ist die Änderung der **Visibilität** eines Objektes im Subpixelbereich des Detektors (s.u.). Sie ist anhand eines herkömmlichen Absorptionbildes nicht erkennbar, kann aber ebenfalls am Interferometeraufbau gemessen werden (s. Kap. 6.3).

6.2 Technische Grundlagen unterschiedlicher Phasenkontrastmethoden

Unterschiedliche technische Anwendungen können Phasenkontrast in messbare Intensitätsmodulationen am Röntgendetektor umwandeln und damit sichtbar machen. Sie arbeiten wie in der konventionellen Röntgendiagnostik mit einer Strahlenquelle und einem Detektor. Unterschiede sind die Ansprüche an die Strahlenkohärenz, die Detektorauflösung und optische Elemente, die in den Strahlengang eingebracht werden. Mit Ausnahme der beiden erstgenannten Methoden arbeiten alle anderen Verfahren mit in den Strahlengang eingebrachten optischen Elementen, die ein Interferenzmuster generieren. Die Phasen- und Dunkelfeldinformation des untersuchten Objektes wird über die Verzerrung dieses Interferenzmusters ermittelt. Die Methoden werden im Folgenden kurz erläutert (Auweter et al. 2014, Momose A 2020, Quenot et al. 2022, Paganin et al. 2021, Zong et al. 2025).

Propagationsbasierte Bildgebung

Zentral für diese Technik sind die Strahlenkohärenz der Röntgenquelle und die Distanz zwischen Objekt und einem hochauflösenden Detektor (s. Abb. 6.3). Hierfür ist eine Mikropunktquelle von weniger als 20 μm erforderlich.

Monochromatische Strahlen erfahren keine Abschwächung durch das Objekt, sondern Veränderungen der Wellenfront. Die Überlappung von ungebeugten und gebeugten Strahlenteilen produziert in einem bestimmten Abstand zum Objekt Interferenzmuster. Mit steigendem Objekt-Detektor-Abstand nehmen diese zu und erzeugen Intensitätsmodulationen, die am Detektor messbar sind (Snigirev et al. 1995, Nugent et al. 1996). Der Abstand zwischen Objekt und Detektor definiert dabei die Auflösung. Die Technik war lange Zeit auf synchrotronbasierte monochromatische Röntgenstrahlung angewiesen und auf herkömmliche Bildgebungsverfahren deshalb schwer übertragbar. Mit Einführung kompakter laborkompatibler quasimonochromatischer Röntgenquellen hat diese Methode erneut an Bedeutung gewonnen (Eggl. et al. 2015, Günther et al. 2020, Berthe et al. 2024).

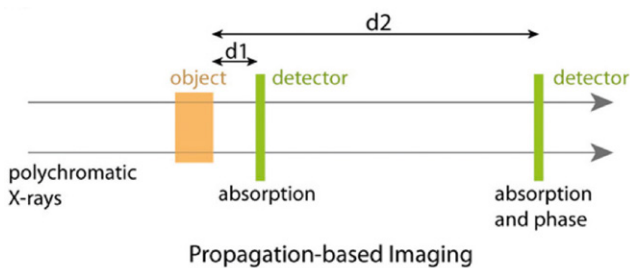


Abb. 6.3: Schema propagationsbasierter Bildgebung. Bei Verwendung monochromatischer Strahlung ist die Entfernung des Detektors vom Objekt d_2 entscheidend für die Abbildung des Interferenzmusters.

(Auweter et al. X-ray phase-contrast imaging of the breast – advances towards clinical implementation. Br J Radiol. 2014;87:20130606, by permission of Oxford University Press)

Analyzerbasierte Bildgebung

Die analyzerbasierte Bildgebung nutzt einen Kristall zur Bestimmung der Phaseninformation. Der Kristall hat mehrere präzise Beugungsebenen, an denen die eingehende Röntgenstrahlung gebrochen wird (s. Abb. 6.4). Der Kristall wird als Winkelfilter zwischen Objekt und Detektor positioniert. Dieser funktioniert

nur in einem engen räumlichen Bereich, so dass Strahlen ausserhalb dieser Bandbreite nicht zur Bildgebung beitragen. Die Methode nutzt ebenfalls monochromatische Strahlung. Sie ist deshalb synchrothrongebunden oder angewiesen auf einen zwischengeschalteten Monochromator, der den Fluss verringert und das Bildrauschen erhöht. Für einen Transfer auf herkömmliche polychromatische Röntgenquellen ist die Methode deshalb weniger gut geeignet (Davis et al. 1995, Momose et al. 1996). Ein enges Sichtfeld, hohe Anforderungen an die optische Abstimmung der Brechungsachsen im Kristall und der Abstände im Aufbau und eine geringe Strahleneffizienz erschweren eine breitere Nutzung.

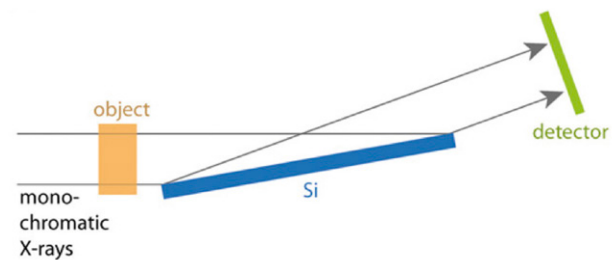


Abb. 6.4: Schema eines analyzerbasierten Phasenkontrastaufbaus. Durch Einbringung eines Siliziumkristalls als Winkelfilter in den Strahlengang wird Phaseninformation am Detektor darstellbar.

(Auweter et al. X-ray phase-contrast imaging of the breast – advances towards clinical implementation. Br J Radiol. 2014;87:20130606, by permission of Oxford University Press)

Gitterbasierte Interferometrie

Ein Gitterinterferometer besteht als sogenanntes Talbot-Interferometer aus zwei Gittern mit vertikaler Mikrostruktur (s. Abb. 6.5). Ein Phasengitter G_1 generiert ein feines Interferenzmuster, und ein Analyzergitter G_2 vor dem Detektor wandelt die Phasenmodulation dieses Musters in Intensitätsunterschiede am Detektor um (Momose 2003). Ursprünglich auf kohärente Strahlung angewiesen, implementierten Pfeiffer et al. ein zusätzliches Kollimatorgitter G_0 in den Aufbau (Pfeiffer et al. 2006, Weitkamp et al. 2005). Es wandelt ein polychro-

matisches Strahlenbündel aus einer herkömmlichen Röntgenröhre mit großem Fokus in kleinere kohärente Partitionen um. Damit war die Methode als sogenanntes Talbot-Lau-Interferometer auf konventionelle Röntgenröhren übertragbar. Die Phaseninformation wird durch Verschiebung des Gitters G1 gegen das Gitter G2 ermittelt (s. Kap. 6.3). Das Gitter G2 ist ein feinstes Goldgitter mit einer Periode von wenigen Mikrometern und entsprechend hohen Ansprüchen an die Fabrikation, Ausrichtung und Erschütterungsempfindlichkeit des Systems. Wegen ihrer hohen Phasensensitivität und der guten Übertragbarkeit auf konventionelle Röntgenquellen erscheint die Methode für viele medizinisch-radiologische Anwendungsbereiche geeignet. In der vorliegenden Habilitationsarbeit wurde die klassische Talbot-Lau-Gitterinterferometrie verwendet.

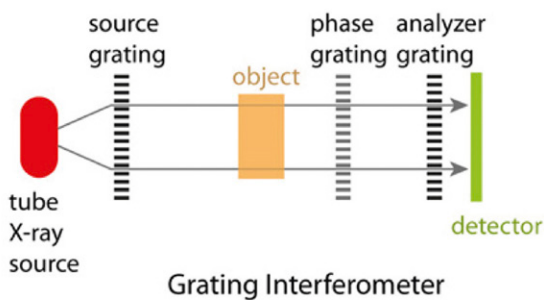


Abb. 6.5: Schema eines Gitterinterferometers. Das Phasengitter generiert ein Interferenzmuster, das vom Analysegitter in Intensitätsmodulationen am Detektor übertragen werden kann. Die Strahlenbeugung durch ein in den Strahlengang eingebrachtes Objekt verändert das Interferenzmuster. Der Interferometeraufbau erlaubt die Darstellung und Quantifizierung des Phasenwinkels. Das Quellengitter hinter der Röntgenquelle stellt im Sinne eines Kollimators die dafür notwendige Strahlenkohärenz her.

(Auweter et al. X-ray phase-contrast imaging of the breast – advances towards clinical implementation. Br J Radiol. 2014;87:20130606, by permission of Oxford University Press)

Edge Illumination

Edge Illumination basiert auf dem Umstand, dass Phasenkontrast besonders sensitiv dargestellt wird, wenn nur die Pixelränder des Detektors exponiert werden. Zwei Gittermasken

aus Gold oder Wolfram mit μm -breiten Schlitzen werden zur Strahlenmodulation verwendet. Das erste Gitter G0 vor dem Objekt teilt den Strahl in zahlreiche dünne vertikale Partitionen auf, die so positioniert sind, dass jeder dünne Einzelstrahl durch ein zweites Vertikalgitter G1 direkt vor dem Detektor auf das Zentrum einer Detektorreihe trifft. Wird ein Objekt zwischengeschaltet, werden die vertikal ausgerichteten Strahlungspartitionen abgelenkt, sind nicht mehr auf die Vertikalschlitze des Gitters G1 ausgerichtet und ändern somit die Intensität der Wellenfront am Detektor. Leichte Verschiebungen des Gitters G1 in seiner Ebene nach rechts und links erlauben es, den Refraktionswinkel nach Objektdurchtritt zu ermitteln. Die Methode hat lange Expositionszeiten, weil die Masken einen großen Teil der Röntgenstrahlung absorbieren. Zusätzlich wird Strahlung hinter dem Objekt durch das Gitter G1 weggefiltert, sodass sich insgesamt eine hohe Dosis ergibt. Edge Illumination eignet sich deshalb eher für Ex-vivo-Anwendungen (Olivo et al. 2007, Endrizzi et al. 2015).

Drahtnetzbasierende Bildgebung („Mesh-based Imaging“)

Diese Methode nutzt anstatt eines vertikalen Gitters ein einzelnes quadratisches gewebtes Stahlgitter oder -netz für die Strahlenmodulation. Dieses ist mit einer Periode von 3 bis 4 Pixeln an die Systemauflösung angepasst und vermindert Anforderungen hinsichtlich der Strahlenkohärenz. Es wird eine Leerexposition und eine Exposition mit Objekt im Strahlengang durchgeführt. Die Stärke des Phasensignals ist abhängig von geometrischen Faktoren (Abstände zwischen Röhrenfokus, Netz, Objekt und Detektor, Netzperiode, Röntgenenergie und Detektor). Durch die Fouriertransformation mehrerer Leer- und Probenaufnahmen und deren Vervielfachung („harmonics“) lassen sich Absorptions-, Brechungs- und Dunkelfeldbilder errechnen. Die

Methode wurde für konventionelle Röntgenquellen entwickelt, rasch für In-vivo-Bildgebung genutzt und hinsichtlich des Signal-Rausch-Verhältnisses aktuell optimiert (Wen et al. 2008, Sun et al. 2022, He et al. 2019, Pyakurel et al. 2025)

Modulationsbasierte Bildgebung

Diese Methode arbeitet nicht mit Gittern oder Geweben, sondern mit einer granulierten unebenen Membran mit zufälliger Verteilung. Sie ist deshalb auch unter dem Namen „Speckle-based Imaging“ bekannt. Nach Akquisition von mehreren Leeraufnahmen und Probenaufnahmen werden die lokalen Verzerrungen des Zufallsmusters über ein numerisches Processing zu Absorptions-, Phasenkontrast- und Dunkelfeldbildern berechnet. Die Methode hat ein bis auf den Detektor unlimitedes Sichtfeld. Der Dosisbedarf sinkt dadurch, dass kein Fremdmaterial zwischen Objekt und Detektor eingebracht wird. Allerdings benötigt die Methode im Gegensatz zur Edge Illumination und zur Gitterinterferometrie einen ultrahochauflösenden Detektor mit einem entsprechend hohen Dosisbedarf (Wen et al. 2008, Berujon et al. 2012, Zanette et al. 2014, Wang et al. 2016, Zdora 2018, Zandarco et al. 2024).

röhre erlaubt die Messung der Absorption und des Brechungswinkels durch die Einführung mehrerer optischer Elemente (Abb. 6.6).

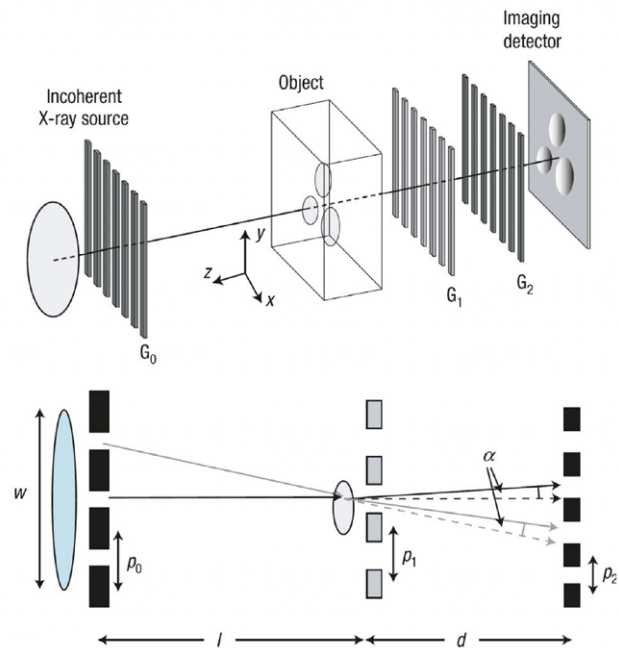


Abb. 6.6: Talbot-Lau-Interferometer. Das System besteht aus drei optischen Gittern G0, G1 und G2 mit den Perioden P0, P1 und P2. Das Quellengitter G0 generiert mehrere kohärente Strahlenbündel. Ein Objekt im Strahlengang induziert eine leichte Brechung mehrerer kohärenter Strahlenbündel, die proportional zum lokalen Phasengradienten im Objekt ist. Diese kleine Winkelabweichung wird durch die Gitterkombination G1 und G2 in unterschiedliche Strahlenintensitäten am Detektor umgewandelt und damit messbar.

(aus: Pfeiffer et al. Phase retrieval and differential phase-contrast imaging with low-brilliance X-ray sources. *nature physics* 2006; Vol 2: 258-261, with permission from Springer Nature)

6.3 Technische Grundlagen der Talbot-Lau-Interferometrie

Das Prinzip der gitterbasierten Phasenkontrastbildgebung ist die indirekte Bestimmung der Phasenverschiebung und der brechungsbedingten Winkelabweichung bei Wellenpropagation durch ein Objekt. Da der Winkel im Bereich von Röntgenstrahlung im Bereich 10^{-5} bis 10^{-8} Grad liegt, ist er nicht direkt messbar. Das Talbot-Lau-Interferometer unter Verwendung einer herkömmlichen Röntgen-

Der Messaufbau kennzeichnet sich durch folgende Merkmale:

1. Nutzung des sogenannten Talbot-Effektes (s.u.)
2. Fokusnahes absorptives Goldgitter G0 zur Erzeugung genügend kohärenter Röntgenstrahlen bei Nutzung einer konventionellen Röntgenquelle
3. Nutzung eines luzenten Phasengitters G1 im Strahlengang für die Erzeugung eines Referenzmusters. Die Periode des Gitters G1 und

des erzeugten Referenzmusters ist kleiner als die Pixelgrösse eines herkömmlichen Detektors.

4. Nutzung eines absorptiven Goldgitters G2 im Sinne eines Analyzergitters für die Übersetzung der objektbedingten Brechung in Intensitätsmodulationen am Detektor. Das Gitter G2 hat eine zum Gitter G1 identische Gitterperiode. Das Gitter G2 entkoppelt die Erfassung diskreter Winkelabweichungen von der Pixelgrösse des herkömmlichen Detektors und erlaubt damit die Verwendung von Detektoren mit klinisch üblicher Auflösung.

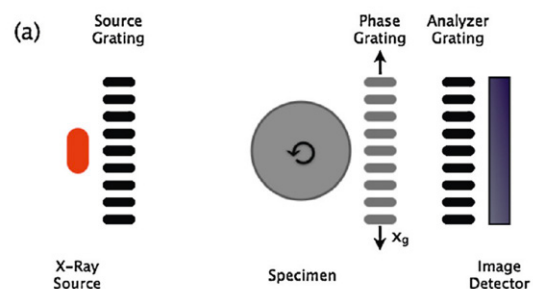
Der **Talbot-Effekt** wurde von William Henry Fox Talbot, einem britischen Photographiepionier, 1836 erstmals beobachtet und von Lord Rayleigh 1881 erstmals mathematisch beschrieben (Talbot 1836). Er hält fest, dass sich eine periodische Wellenfront entlang ihrer Ausbreitungsachse in bestimmten Abständen selbst reproduziert. Diese distinkten Abstände werden **Talbot-Abstände** genannt. Sie werden bei der Gitterinterferometrie genutzt, um die Phaseninformation anhand von Winkeländerungen der Ausbreitungsrichtung der Wellenfront zu messen.

Die Phasenmodulationen durch ein Objekt werden in der Ebene des Absorptionsgitters G2 in Intensitätsmodulationen am Detektor umgewandelt. Die drei Schritte dieser sogenannten **Phasenshiftmethode** werden im Folgenden erklärt:

1. Der Strahlendurchlauf **ohne Objekt** im Strahlengang ist eine Referenzmessung, die sich folgendermaßen darstellt: Bei Durchstrahlung des Gitters G1 durch quasikohärentes Röntgenlicht wird das Muster dieses Gitters in Talbot-Abständen hinter dem Gitter wieder reproduziert. Dieses lineare periodische Streifenmuster („fringe pattern“) ist parallel zu den Schlitzen des Gitters G1 und

senkrecht zur optischen Achse ausgerichtet. Im konkreten Fall projiziert sich das Interferenzmuster des Gitters G1 auf das Gitter G2. Die beiden Gitter haben dabei die gleiche Periodizität und Orientierung. Das Phasengitter G1 stellt eine Phasenmaske dar, die im fraktionalen Talbot-Abstand ein periodisches Interferenzstreifenmuster generiert. Dieser sogenannte Moiré-Teppich ist feiner als der Pixelpitch des Detektors. Ohne das Einfügen eines weiteren Gitters G2 könnten diskrete Winkelabweichungen nicht am Detektor aufgelöst werden, da die Pixelgrösse hierfür zu gross wäre.

2. Eine laterale Mikroverschiebung der beiden Gitter G1 und G2 gegeneinander erzeugt am Detektor eine periodische Intensitätsmodulation an jedem einzelnen Pixel relativ zur Gitterposition. Diese periodische Intensitätsmodulation erzeugt pixelweise eine periodische Referenzkurve, die **Phasenshiftkurve**. Die Verschiebungen des Gitters quer zum Strahlengang entlang der Auslenkung x_g in distinkten Abständen werden dabei auch „phase steps“ genannt (Abb. 6.7).
3. Bringt man nun **ein Objekt** in den Strahlengang und ermittelt in mehreren „phase steps“ eine neue Phasenshiftkurve, so ist diese um den objektspezifischen Brechungswinkel α gegenüber der Leerkurve verschoben. Dies ist der Gradient des **Phasenshifts** durch das Objekt (Abb. 6.8). Das verschobene Interferenzmuster wird nach einer Propagationsstrecke d_T (Talbot-Abstand) um einen Wert $d\alpha$ gegen ein ungestörtes Interferenzmuster verschoben.



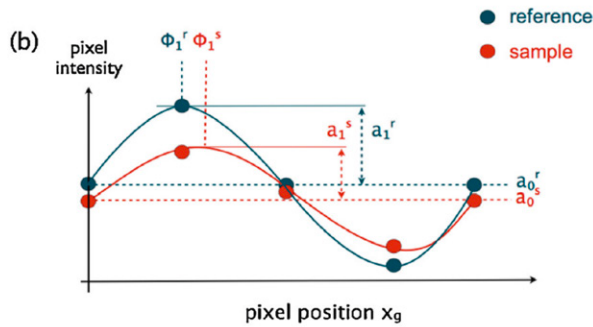


Abb. 6.7: Gitterinterferometer mit Übersetzung der Phasenmodulationen in Intensitätsmodulationen am Detektor

(a) Aufbau mit Quellgitter G0, Phasengitter G1 und Analyzgitter G2. In diesem Aufbau ist das Gitter G1 hinter dem Objekt platziert.

(b) Durch Verschieben des Gitters G1 entlang der Achse x_g (phase stepping) werden Intensitätsmodulationen am Detektor erzeugt.

(aus: Pfeiffer et al. Grating-based X-ray phase contrast for biomedical imaging applications. Z Med Phys. 2013 Sep;23(3):176-85)

Der Abweichungswinkel α ist, wie in Kap. 6.1. ausgeführt, direkt proportional zum Gradienten des lokalen Phasenshifts, der im durchstrahlten Objekt induziert wird.

Die trigonometrische Bestimmung von α ergibt sich durch folgenden Zusammenhang:

$$\tan \alpha = \frac{s}{d} \quad (4)$$

Dabei ist d der Abstand der Gitter G1 und G2 und S die Länge der linearen Verschiebung des Interferenzmusters in der Ebene des Gitters G2 (Abb. 6.8).

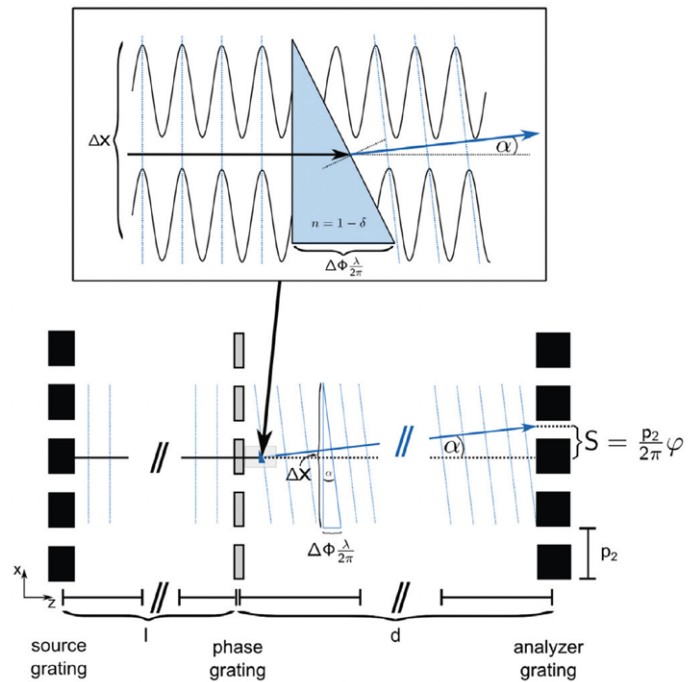


Abb. 6.8: Das Objekt im Strahlengang induziert eine Richtungsänderung der Wellenfront mit dem Winkel α , der proportional ist mit der Phasenverschiebung über eine laterale Strahlenbreite von Δx . Die richtungsveränderte Wellenfront breitet sich zum Analyzgitter aus und induziert dort einen Shift S im Interferenzmuster.

(Mit freundlicher Genehmigung durch Dr. rer.nat. Lorenz Birnbacher, Institut für Biomedizinische Physik, TU München)

Der Kontrast der Abbildung des Interferenzmusters wird auch **Visibilität V** genannt. Sie ist eine wichtige Kenngröße der Qualität eines Talbot-Lau-Interferometers, die für die sogenannte Dunkelfeldbildgebung (nähere Erläuterung s.u.) eine zentrale Rolle spielt. Zwei weitere Faktoren für die Erkennbarkeit des Intensitätsmusters sind die Energiebandbreite der verwendeten Strahlung in Abhängigkeit von der Strahlenquelle sowie die effektive Fokusgröße. Je breiter das Strahlenspektrum und je größer der Fokus, desto schlechter wird die Auflösung des Interferenzmusters. Da die effektive Fokusgröße einer geometrischen Vergrößerung unterliegt, macht sich diese bei größeren Gitterabständen umso störender bemerkbar.

Für die genaue Justierung der Gitter wird der **Moiré-Effekt** genutzt: Er basiert auf Inter-

ferenzmustern bei Überlagerung zweier periodischer Strukturen, wie sie das Gitter 1 und 2 des Aufbaus darstellen. Sie sind bei korrekter Platzierung der Gitter orthograd ausgerichtet und treten bei Verkipfung der Gitter als schräge Interferenzmuster auf. Sie dienen gleichzeitig als Korrekturgröße für die korrekte Positionierung der Gitter.

Lange Zeit war die Phasenkontrastbildung nur mit synchrothrongebundenen monochromatischen Röntgenstrahlen möglich, weil die Interferometrie von speziellen Anforderungen an die räumliche und zeitliche Kohärenz der verwendeten Strahlung abhängig ist. Mit Kohärenz ist dabei gemeint, dass die Strahlenquelle Röntgenwellen generiert, die so geringe Weglängen- oder Laufzeitunterschiede aufweisen, dass bei ihrer Überlagerung noch ein räumlich und zeitlich stabiles Interferenzmuster entsteht. Die Implementierung eines Quellengitters G₀ machte die Verwendung herkömmlicher Röntgenquellen mit einem größeren Fokus möglich (Pfeiffer et al. 2006, Donath et al. 2010). Es ist typischerweise ein Absorptionsgitter mit Schlitzen, das in der Nähe der Röntgenröhre positioniert wird. Es generiert distinkte kohärente Strahlenbündel. Das Verhältnis der Strahlenbündelbreite zur Periode des Gitters (Abstand zwischen den Mitten der Schlitze oder den Mitten der Blenden) muss dabei klein genug sein, um eine räumliche Kohärenz zu gewährleisten. Auch die Gitterabstände müssen auf das gesamte optische System abgestimmt sein. Der Zusammenhang lässt sich definieren als:

$$\frac{p_0}{p_2} = \frac{l}{d} \quad (5)$$

Dabei ist p_0 die Periode des Quellengitters, p_2 die Periode des Analysergitters, l die Distanz zwischen Phasengitter und Quellengitter und d die Distanz zwischen Analysergitter und Phasengitter, auch Talbot-Distanz genannt. Diese gegenseitige Abhängigkeit der Abstände

im Interferometeraufbau und der Gitterparameter erschwert die Übertragung von Interferometeraufbauten in klinische CT-Systeme (s. Kap. 8).

Mit der Gitterinterferometrie können simultan die Strahlungsintensität am Detektor (Absorptionsbild), die Verschiebung des Interferenzmusters am Detektor (Phasenkontrastbild) und die Unschärfe des Interferenzmusters (Dunkelfeldbild) gemessen werden (Abb. 6.9). Das Dunkelfeldsignal repräsentiert die Änderung der Visibilität des Interferenzmusters durch Mikrostreueung im Objekt (Pfeiffer et al. 2008, Anton et al. 2013). Der Streueffekt reduziert die Amplitude des Interferenzmusters (Abb. 6.9). Mathematisch konkretisiert wird die Amplitude der ersten Fourierkomponente der Intensität an einem definierten Pixel des Detektors durch Streustrahlung vermindert. Homogene Objekte ohne interne Grenzflächen verursachen eine vernachlässigbare kleinwinkelige Streustrahlung, Objekte mit starken internen Elektronendichteunterschieden induzieren ein starkes Dunkelfeldsignal (Pfeiffer et al. 2008).

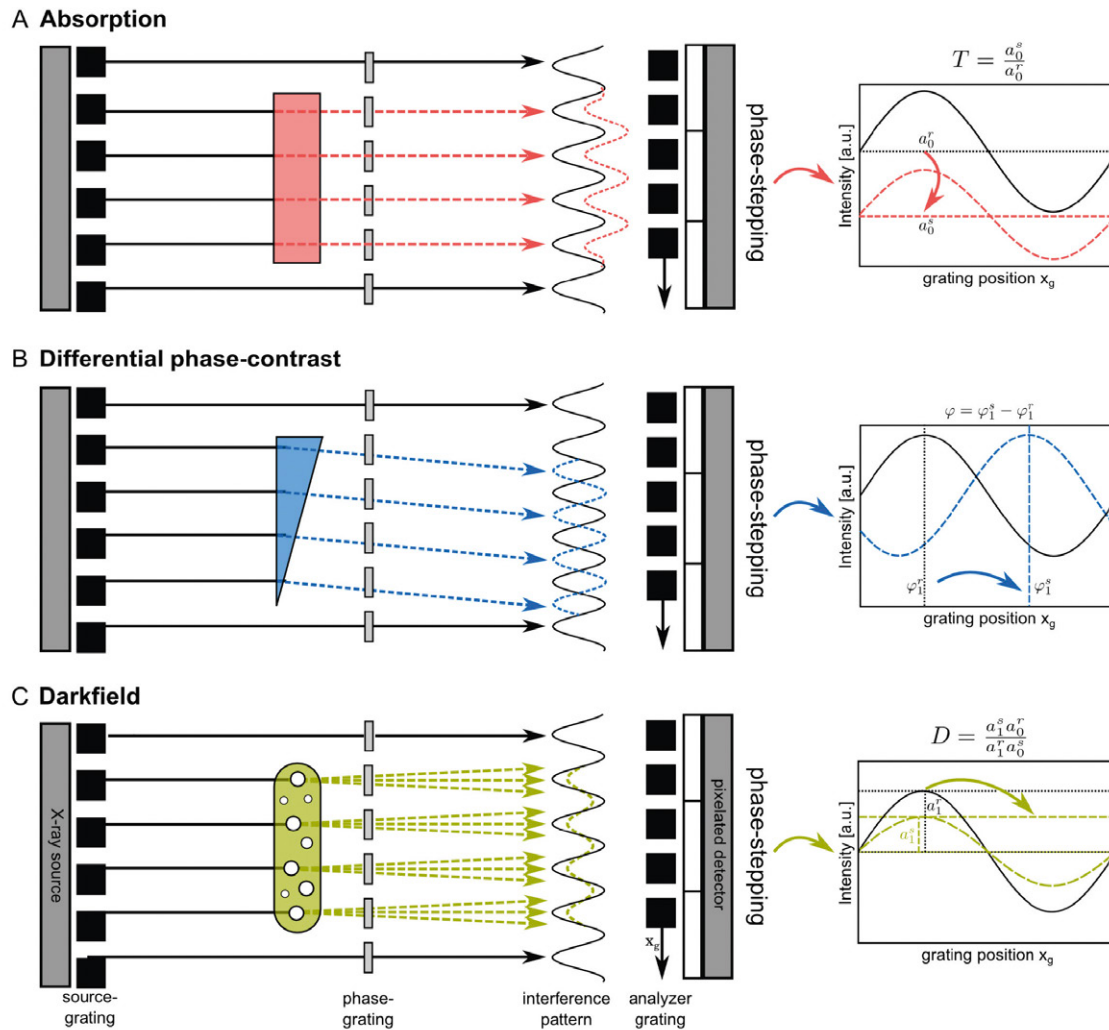


Abb. 6.9: Bildgebung der drei unterschiedlichen Modalitäten durch Gitterinterferometrie
(A) Absorption führt zu einer Verringerung der mittleren Amplitude a_0 bei einem rein absorbierenden Objekt.
(B) Phasenverschiebung des Interferenzmusters φ ergibt sich bei einem rein brechenden Medium.
(C) Streuung führt zu einer Reduktion der Amplitude des Interferenzmusters a_1 . Dies wird auch Dunkelfeldbildung genannt.

(Mit freundlicher Genehmigung durch Dr. rer.nat. Lorenz Birnbacher, Institut für Biomedizinische Physik, TU München)

Das Dunkelfeldsignal ist darüber hinaus abhängig vom Abstand des Objekts zum Gitter G2, von der Periode des Gitters G2 und von der Wellenlänge der Röntgenstrahlung. Letzteres impliziert, dass Strahlenaufhärungsphänomene beim Durchtritt durch das Objekt bei der Dunkelfeldbildung berücksichtigt und mathematisch kompensiert werden müssen (Pelzer et al. 2016). Zahlreiche klinische Anwendungsstudien wurden für die Lungenbildgebung, die Darstellung von Nierenkonkre-

menten und arteriellen kalzifizierten Plaques publiziert (Ludwig et al. 2019, Yaroshenko et al. 2014, Meinel et al. 2013, Willer et al. 2021, Hetterich et al. 2017). Darüber hinaus wurden mehrere Studien zur Darstellung und Spezifizierung von mammographischen Mikroverkalkungen vorgestellt (Michel et al. 2013, Scherer et al. 2016, Rauch et al. 2020). Aus Rohdaten mehrerer Bilder im Rahmen des phase stepping wird anschließend eine Aufnahme generiert (s. Abb. 6.10).

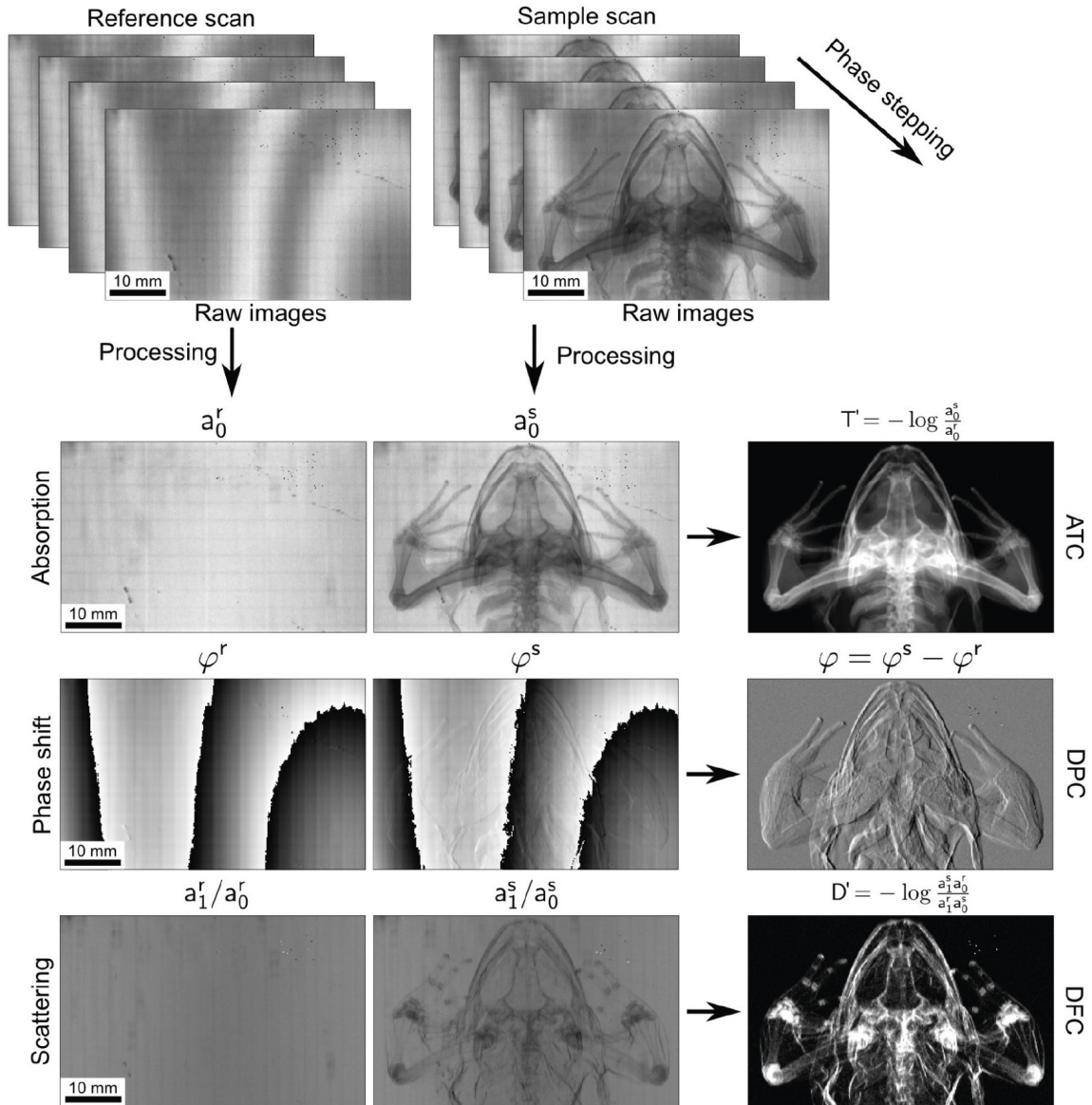


Abb. 6.10: Aus den Rohdaten von vier Phase-stepping-Schritten ohne und mit Probenobjekt im Strahlengang werden die Kontrast-signale a_0 für das Absorptionsbild, φ für das Phasenkontrastbild und a_1/a_0 für die Dunkelfeldaufnahme ermittelt. Die resultierenden Bilder ATC (attenuation contrast), DPC (differential phase contrast) und DFC (dark field contrast) sind in der rechten Spalte abgebildet.

(Mit freundlicher Genehmigung durch Dr. rer.nat. Lorenz Birnbacher, Institut für Biomedizinische Physik, TU München)

Die Bestimmung der Elektronendichte und deren Auflösung kann durch die **quantitative Phasenkontrast-CT** bildgebend genutzt werden (Herzen et al. 2009, Bech et al. 2009, Qi et al. 2010, Zanette et al. 2011, Birnbacher et al. 2016, Viermetz et al. 2018, Birnbacher et al. 2021). Unterschiedliche klinische Anwendungsbereiche im Rahmen von Studien mit Ex-vivo-Gewebsproben wurden beschrieben:

Darstellung und Quantifizierung ischämischer Myocardveränderungen, die Differenzierung arterieller atherosklerotischer Plaques, die Subtypisierung von Nierenkarzinomen und die differenzierte Darstellung von In-situ-Karzinomen der Brust (Notohamiprodjo et al. 2018, Hetterich et al. 2017, Winklhofer et al. 2015, Bonanno et al. 2015, Fingerle et al. 2014, Hellerhoff et al. 2019).

7

Forschungsergebnisse zur Phasenkontrastbildgebung der Brust

Folgende klinische Studien wurden als Ex-vivo-Untersuchungen an unterschiedlich konfigurierten Talbot-Lau-Gitterinterferometern mit konventionellen polychromatischen Röntgenquellen durchgeführt (s. Abb.7.1):

- Phasenkontrastmammographie an Mastektomiepräparaten
- Phasenkontrast-CT der Brust an Exzisionspräparaten
- Phasenkontrast-CT der Brust an histopathologisch aufgearbeiteten Biopsiezylindern
- Technische Optimierungsstudien zur Gitterinterferometrie

Bei der Phasenkontrastmammographie wird ein Mastektomiepräparat in einem quadratischen Probenhalter vor oder hinter dem Phasengitter positioniert.

Bei der Phasenkontrast-Computertomographie wird die Gewebeprobe in einem Plastikzylinder auf eine rotierbare Halterung aufgebracht. Zusätzlich wird der Probenzylinder in ein Wasserbad eingebracht zur Reduktion von Materialartefakten durch das Zylindermaterial.

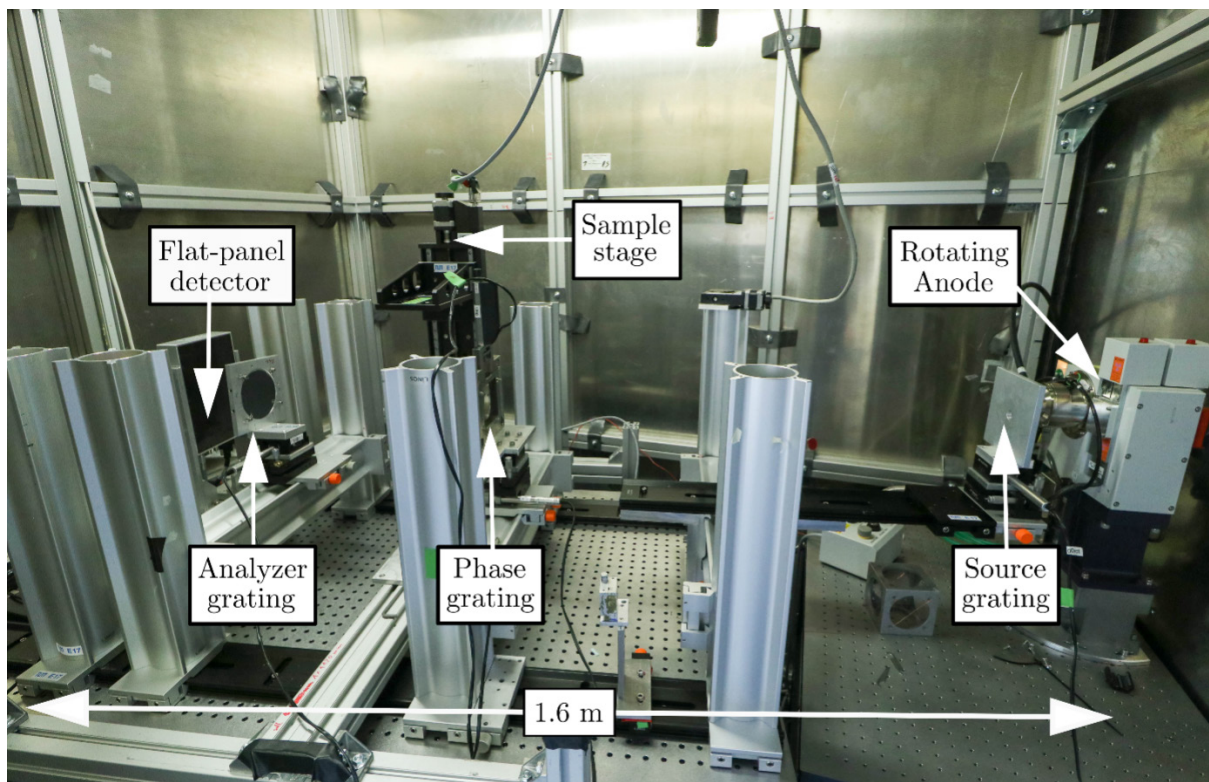


Abb. 7.1: Experimenteller Talbot-Lau-Interferometeraufbau. Das Absorptionsgitter G0 (Source Grating) ist direkt an der Röntgenröhre platziert. Die Probe ist direkt hinter dem Phasengitter G1 (Phase Grating) positioniert. Direkt vor dem Detektor ist das Gitter G2 (Analyzer Grating) positioniert. Der gesamte Laboraufbau hat eine Länge von 1,60 m.

7.1 Phasenkontrastmammographie

7.1.1 Phasenkontrastmammographie bei multifokalem Mammakarzinom (Grandl et al. 2015)

Ziel der Studie war die Darstellung charakteristischer Tumorstrukturen durch die Phasenkontrastmammographie und die Dunkelfeldmammographie im Vergleich zur präoperativen klinischen Bildgebung und dem mammographischen Absorptionbild im Interferometeraufbau. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit einem primären, histologisch gesicherten multifokalen Mammakarzinom mit Indikation zu einer Mastektomie. Untersucht wurden unmittelbar postoperativ nicht formalinfixierte Brustabladate. Die Abladate wurden in craniocaudaler Position in einem laboreigenen Probenhalter fixiert, um eine adäquate Kompression zu gewährleisten. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Aufnahmen der Abladate im selben Probenhalter an einer klinischen digitalen Mammographieeinheit (Selenia® Dimensions® Hologic, Bedford, USA) durchgeführt. Aufgrund der begrenzten Gittergröße konnte ein genügend großes Field of View ($12.8 \times 12.8 \text{ cm}^2$) in dieser Studie nur durch das Zusammensetzen von insgesamt vier Einzelprojektionen erreicht werden. Jede Aufnahme beinhaltete neun Phasenschritte (phase steps) und eine Expositionszeit von neun Sekunden. Die akquirierten Bilddaten wurden von zwei Radiologinnen im Konsensus befundet und mit der klinischen Bildgebung und der Histologie als Goldstandard verglichen. Im Hinblick auf die Detektion von multifokalen, mikrokalktragenden Tumorherden, die Darstellung der Tumorränder und die Darstellung der Tumorausdehnung war die Dunkelfeldbild-

gebung der absorptionsbasierten Mammographie überlegen (Abb. 7.2).

Hohe Dosiswerte und lange Expositionszeiten entsprachen in dieser Studie bei Weitem noch nicht den Anforderungen an die durch die europäischen Leitlinien vorgegebenen Dosisgrenzwerte für die Projektionsmammographie. Die Studienergebnisse zeigten Übereinstimmung mit einer Arbeit zur Dunkelfeldbildgebung an einem Talbot-Lau-Interferometer von Anton et al. 2013 und Michel et al. 2013, die einen verbesserten Mikrokalkkontrast in der Dunkelfeldbildgebung im Vergleich zur Absorptionbildgebung beschreiben. Auch in dieser Arbeit wurde das Bild noch aus mehreren Teilbildern zusammengesetzt aufgrund des durch die limitierte Gittergröße begrenzten Field of View.

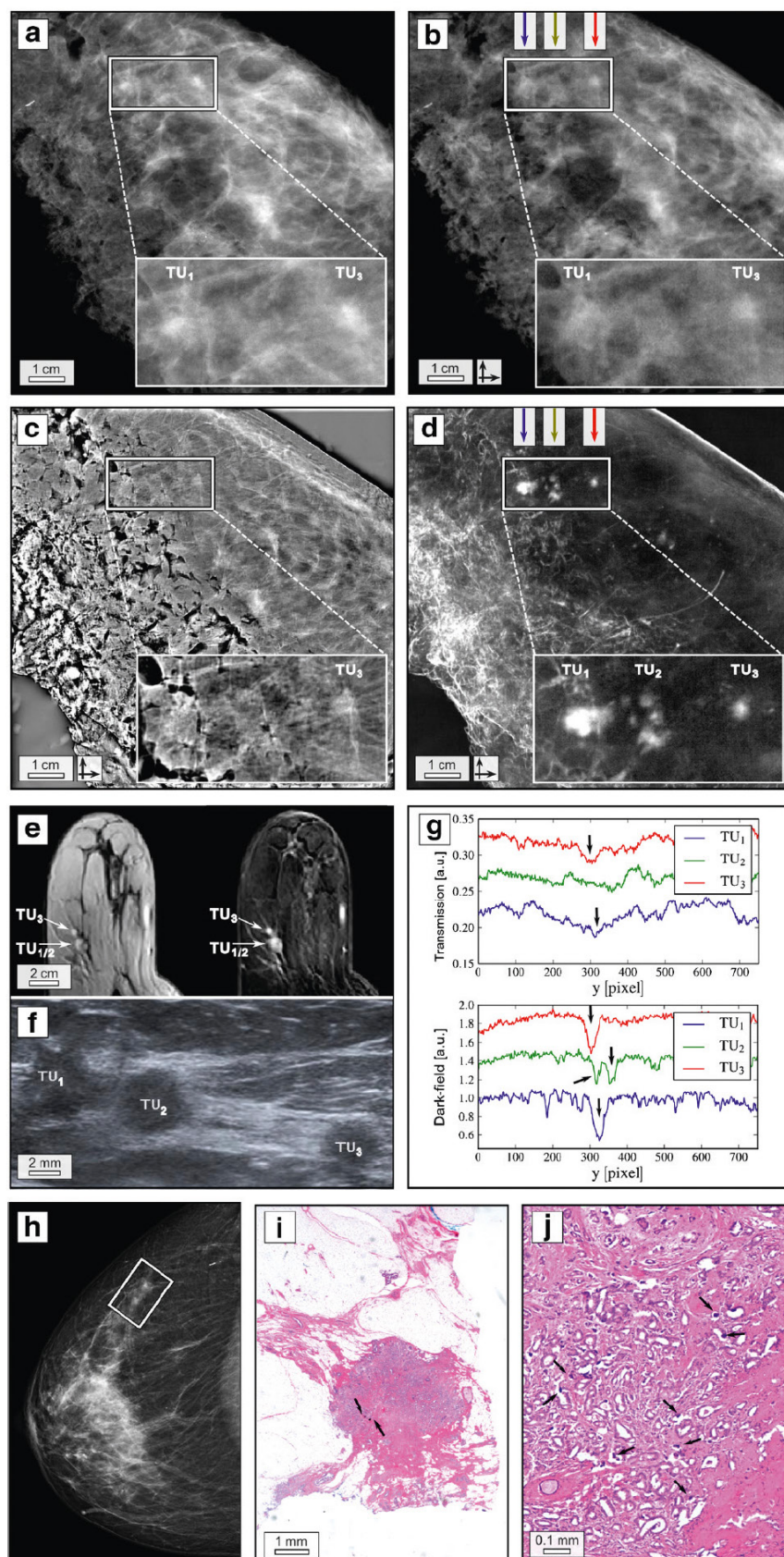


Abb. 7.2: Die Dunkelfeldmammographie (d) zeigt Tumorherde, die in der konventionellen Mammographie nicht sichtbar sind. Ex-vivo-Mammographie am klinischen Setup in CC-Projektion (a), Absorptionsmammographie am experimentellen Setup (b), Phasenkontrastmammographie (c) und Dunkelfeldmammographie (d). Repräsentativer Abschnitt der In-vivo-MRT-Bildgebung (e) einschließlich kontrastverstärkter T1w-Gradientenechosequenz nach Injektion von 0,2 ml/kg Meglumin-Gadopentetat (Magnegraf® 0,5 mmol/ml) (links) und erstes Subtraktionsbild. Ultraschall (f), vertikale line-plots zur Quantifizierung der verbesserten Detektion der Tumorherde 1, 2 und 3 in der Dunkelfeldmammographie (g unten), verglichen mit der Absorptionsmammographie (g oben); In-vivo-Mammographie in craniocaudaler Projektion (h); korrespondierender histopathologischer Schnitt in Hämatoxylin-Eosin-Färbung (i, j). Die Pfeile zeigen Mikroverkalkungen an. Die Rechtecke zeigen die Tumorherde 1, 2 und 3 an. Tumor 2 ist nur in der Dunkelfeldbildgebung analog zum Ultraschallbefund sichtbar. (Grandl et al. 2015)

7.1.2 Gitterbasierte Dunkelfeldmammographie: Komplementäre Bildgebung bei Zysten und Fibroadenomen der Brust

(Hellerhoff und Gottwald et al. 2025)

Motivation der Studie ist die unnötige Wiedereinbestellung nach auffälliger Screeningmammographie wegen harmloser Zysten oder Fibroadenome. Diese sind gutartige Veränderungen, die sehr häufig als Herdbefund in der Mammographie auffällig werden oder im Falle multipler Zystenkonglomerate zu einer mammographisch dichten Brust führen und weitere abklärende Maßnahmen zur Folge haben (s. Kap. 3.2.).

Ziel der Studie war die Darstellung von Zysten und Fibroadenomen mit der Dunkelfeldmammographie als komplementäre Information zum Absorptionsbild. Diese wurde mit der klinischen präoperativen Bildgebung und der interferometrischen Absorptionaufnahme verglichen. Es wurden Frauen mit primär diagnostiziertem Mammakarzinom und bestehender Mastektomieindikation untersucht, die in der präoperativen Bildgebung ipsilateral zusätzlich eine oder mehrere Zysten oder ein Fibroadenom aufwiesen. Die Ablate wurden unmittelbar postoperativ formalinfixiert in coronarer Position in einem laboreigenen aluminiumgerahmten Probenhalter mit einem 5-mm-Polykarbonatfenster fixiert, um eine adäquate Kompression zu gewährleisten. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Aufnahmen der Ablate im selben Probenhalter an einer klinischen digitalen Mammographieeinheit (Selenia® Dimensions® Hologic, Bedford, USA) durchgeführt. Aufgrund des limitierten Field of View wurden mehrere Bildakquisitionen nach einer iterativen Rekonstruktion der Einzelbilder zu einem Field of View von 18 x 18 cm zusammengefügt. Die akquirierten Bilddaten wurden von zwei Radiologinnen im Konsensus

befundet und mit der klinischen Bildgebung und der Histologie als Goldstandard verglichen. Simple Zysten und Fibroadenome zeigten einen glatt begrenzten Signalausfall in der Dunkelfeldmammographie und damit ein zur Absorptionsmammographie komplementäres Signal (s. Abb. 7.3). Simple und komplexe Zysten stellten sich dabei in der Dunkelfeldaufnahme unterschiedlich dar (s. Abb. 7.4). Diese ersten Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine klinisch implementierte Dunkelfeldbildgebung dazu beitragen könnte, die genannten Veränderungen schon in der Screeningmammographie zuzuordnen und damit Wiedereinbestellungen zu vermeiden.

Der Signalverlust im Bereich der Zysten und Fibroadenome im Dunkelfeldbild ist bisher nicht beschrieben worden. Er könnte auf der inneren Homogenität der flüssigkeitsgefüllten Zysten und der uniformen mikrozellularen Fibroadenome beruhen. Ähnlich wie beim Ultraschall, der Strukturen ohne intrinsische akustische Grenzflächen echofrei darstellt, ist beim Durchtritt von Röntgenstrahlen durch homogene Objekte oder Stoffe nahezu keine intrinsische Streuung vorhanden. Die Dosiswerte lagen bei der Messung der Präparate mit 1,6 bis 3,6 mGy nahezu im Bereich der empfohlenen Dosis für die digitale Mammographie. Allerdings mussten auch bei dieser Studie durch sogenanntes „Stitching“ kleinere gemessene Einzelbilder zu einem Bild zusammengesetzt werden. Allein die erforderlichen Überlappungsbereiche bei den Messungen führen hier zu zusätzlicher Dosis. Die Entwicklung größerer Absorptionsgitter würde in diesem Sinne sowohl die Messung beschleunigen als auch die Dosis reduzieren.

Klinische Bildgebung

Gitterinterferometrie

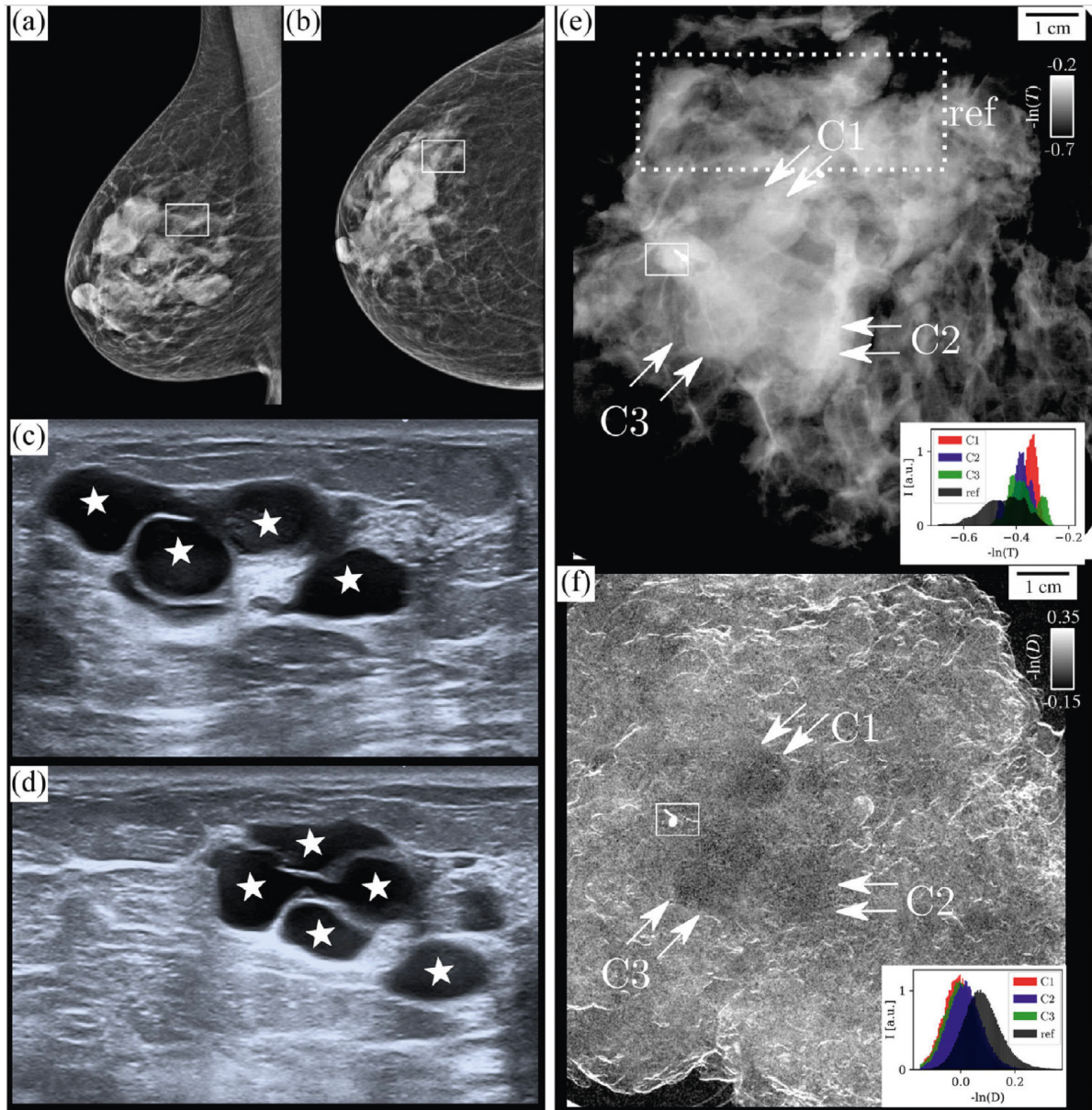


Abb. 7.3: Klinische und gitterbasierte Dunkelfeldbildgebung bei kleinstem mikrokalkassoziertem Karzinom und multiplen Zysten. Die klinische Mammographie in MLO- und CC-Projektion (a und b) zeigt kleinsten Mikrokalk rechts oben außen, der mittels Vakuumbiopsie komplett entfernt wurde. Histologisch ergab sich ein kleines ILC (weißes Rechteck). Der Ultraschall zeigt multiple simple Zysten mit dorsaler Schallverstärkung (c und d, Sternchen). Die gitterinterferometrischen Bilder (e und f) zeigen den vakuumbiopsisch eingelegten Metallclip (kleines weißes Rechteck). Die benachbarten glatt begrenzten Zysten sind als C1-3 mit Pfeilen markiert. Sie stellen sich im Absorptionsbild innerhalb des dichten Drüsengewebes hyperdens dar (e). In der Dunkelfeldmammographie zeigen die Zysten gegenüber dem umgebenden Drüsengewebe einen reziproken Signalabfall (f). Eine quantitative Signaldarstellung zeigen die beiden Histogramme in e und f. (Hellerhoff und Gottwald et al. 2025)

Klinische Bildgebung

Gitterinterferometrie

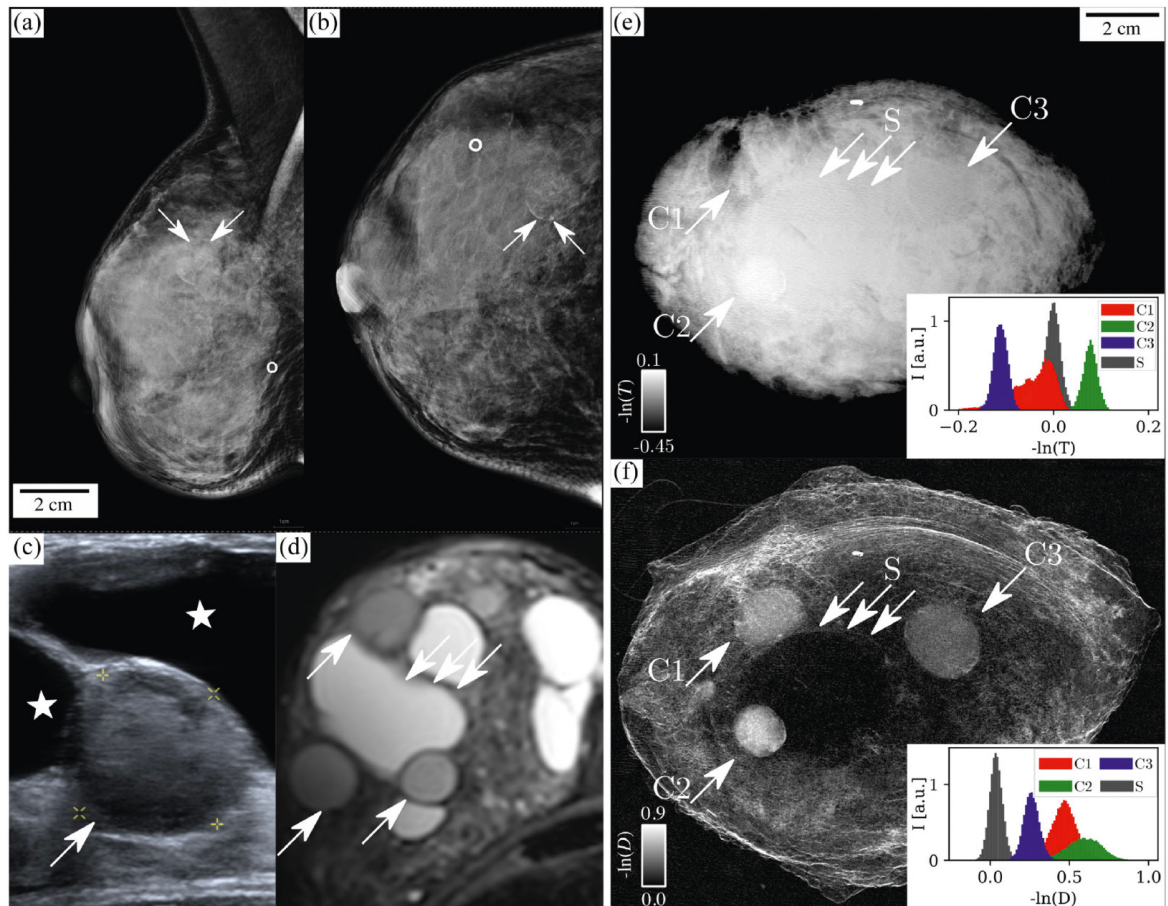


Abb. 7.4: Klinische Zweiebenenmammographie und interferometerbasierte Mammographie bei multizystischer Mastopathie. Klinische Mammographie rechts in MLO- und CC-Projektion (a und b). Der Bereich der Zysten stellt sich in Summation mit dem umgebenden Drüsengewebe sehr dicht dar. Nur eine einzelne komplizierte Zyste ist abgrenzbar (Pfeile). Ultraschalluntersuchung mit komplexer Zyste (Pfeil) inmitten von simplen Zysten (c). Die T2w- fettsupprimierte STIR-MRT-Aufnahme (d) zeigt drei komplizierte Zysten (Einzelpfeile) in Umgebung einer größeren simplen Zyste (Dreifachpfeil). Die gitterinterferometrische Absorptionsaufnahme zeigt entsprechend der klinischen Mammographie dichtes Gewebe mit minimaler Binnendifferenzierung (e). Die Zystenpositionen sind mit Pfeilen markiert. Die Dunkelfeldaufnahme (f) zeigt die größte simple Zyste mit einem deutlichen Signalverlust (Dreifachpfeil) und die komplizierten Zysten mit glatter Randbegrenzung und Signalanhebung gegenüber der Umgebung (C1-3 mit Pfeile). Die Histogramme zeigen die sich überlappende (e) und die differenzierte (f) Signalverteilung im Bereich der Zysten. (Hellerhoff und Gottwald et al. 2025)

7.1.3 Fourierbasierte Bildfusion bei der Phasenkontrastbildgebung der Brust (Coello et al. 2017)

Ziel der Studie war es, eine Methode für die Fusion von Absorptions- (AC), Phasenkontrast- (PC) und Dunkelfeldbilddaten (DF) zu entwickeln und den Informationsgehalt des

Fusionsbildes mit dem des Absorptionsbildes zu vergleichen. Dabei sollte die Bildfusion befunderfreundlich frei regelbar und an die übliche klinische Mammographiebefundung angepasst sein.

Bildfusion wichtet und vereint die jeweiligen bildgebenden Merkmale und Muster von Bildern unterschiedlicher Modalitäten und

generiert hieraus ein Gesamtbild. Aufgrund der simultanen Akquisition von Absorptions-, Phasenkontrast- und Dunkelfeldsignal am Interferometer sind die drei zu fusionierenden Bilder bereits räumlich und zeitlich kongruent, was die Fusion erleichtert. Es wurden in der vorliegenden Arbeit bestehende Interferometerdaten, gemessen an fünf craniocaudal fixierten Mastektomiepräparaten einer vorangegangenen Studie, für die Fusion herangezogen (Scherer et al. 2014). Die Fusionsmethode beruhte auf individueller Bildoptimierung der Einzelbilder und optimaler Gewichtung der drei zu fusionierenden Datensätze gemäß dem spezifischen Informationsgehalt. Mittels inverser Fouriertransformation wurde aus der Summe der prozessierten Signale ein Fusionsbild erstellt. Durch manuelle Fensterung wurde das Fusionsbild abschließend optimiert.

Die diagnostisch wertvollen Bildinformationen wurden dabei zuvor unter Zusammenschau aller

klinischer Daten, der gesamten klinischen Bildgebung einschließlich der MRT der Brust und der histopathologischen Befunde von zwei RadiologInnen in Konsensus vorab definiert.

Drei Befundmuster wurden im Hinblick auf Befundmorphologie, Randbegrenzung und Ausdehnung analysiert: Herdbefunde, Mikro- und Makroverkalkungen und Architekturstörungen. Das Fusionsbild konnte mithilfe von drei Schieberegler für die einzelnen Inputkanäle intuitiv mit frei wählbaren unterschiedlichen Wichtungen zwischen den Einzelkanälen erstellt werden. Tendenziell waren im Absorptionsbild mehr Niedrigfrequenzkomponenten und im Phasenkontrast- und Dunkelfeldbild mehr Hochfrequenzkomponenten enthalten. Der Phasenkontrastanteil verbesserte durch den höheren Kontrast im Hochfrequenzbereich die Darstellung von den Rändern einer Läsion. Der Dunkelfeldanteil stellt Mikrokalzifikationen mit mehr Kontrast dar. Durch die Fourierfilterung reduzierte sich der Rauschanteil zudem deutlich.

Die fusionierten Bilder enthielten diagnostisch relevante Informationen aus allen drei Inputkanälen. Sie zeigten eine verbesserte Detaildarstellung und Konturenschärfe der diagnostisch wichtigen Muster einer Brustläsion verglichen mit den reinen Absorptionsbildern (s. Abb. 7.5).

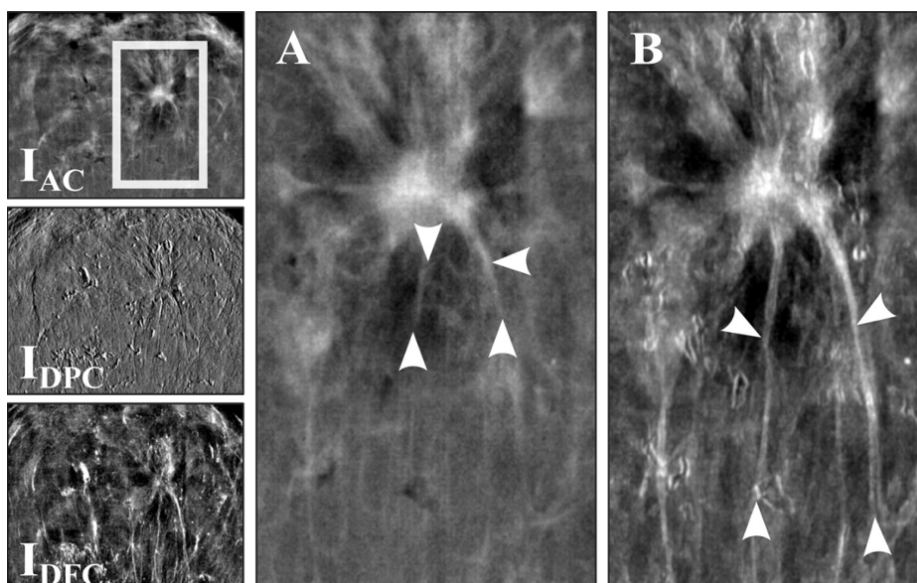


Abb. 7.5: Inputkanäle aus Absorptions- (AC), Phasenkontrast- (DPC) und Dunkelfeldsignal (DFC). Der Tumor ist durch ein weißes Rechteck markiert. Das Absorptionsbild (A) wird dem Fusionsbild (B) gegenübergestellt. Das Fusionsbild weist eine größere Schärfe auf, zeigt die Architekturstörung des Tumors deutlicher und zeigt einen besseren Kontrast im Bereich der nach dorsal reichenden Tumorausläufer. (Coello et al. 2017)

7.2 Phasenkontrast-Computertomographie der Brust

7.2.1 Phasenkontrast-CT bei Fibroadenomen der Brust

(Grandl et al. 2014)

Fibroadenome sind die häufigsten gutartigen soliden Brusttumoren und somit eine häufige Ursache für Wiedereinbestellungen nach auffälliger Mammographie für eine minimal invasive histologische Sicherung des Befundes (s. Kap. 3.2). Fibroadenome haben eine diagnosegebende Pseudokapsel, die jedoch im herkömmlichen Mammogramm und im Ultraschall nicht sicher abgrenzbar ist. Ziel der Studie war es, die Darstellung von Fibroadenomen in der Phasenkontrast-CT im Vergleich zur Absorptionsbildgebung und zum histopathologischen Schnittbild als Goldstandard zu prüfen. Der Abgleich der radiographischen Projektionen mit den histopathologischen Schnitten erfolgte manuell mithilfe einer 3D-Betrachtungssoftware (Osirix®). Die Randbegrenzung des Fibroadenoms im Sinne einer typischen Pseudokapsel und die Binnenstruktur waren dabei die avisierten Strukturen, die mit der Mammographie erfahrungsgemäss nicht darstellbar sind.

Es wurden insgesamt neun formalinfixierte operative Exzidate der Brust untersucht, davon sechs Exzisionspräparate mit einem solitären Fibroadenom, zwei Proben mit benignen Veränderungen mit sonomorphologisch ähnlichem Erscheinungsbild (ein Präparat mit einer pseudoangiomatösen Stromahyperplasie, ein Präparat mit einer fokalen fibrösen Mastopathie) sowie ein Exzidat eines benignen Phylloides Tumors.

Der experimentelle Aufbau des Interferometers nutzte eine polychromatische Röntgenquelle mit Molybdänanode (ENRAF No-

nus) und einen photonenzählenden Detektor mit 172 µm Pixelgröße (Pilatur II, Dectris, Schweiz). Im Gegensatz zur Projektionsradiographie wurde die Probe in einem Plastikzylinder mit Formaldehydlösung auf eine rotierbare Vorrichtung gebracht. Um Störartefakte durch den Zylinder zu minimieren, wurde dieser wiederum frei rotierend in einem Wasserbad platziert. Insgesamt 800 Projektionen mit jeweils elf Phasenschritten wurden gemessen mit 70 mA Röhrenstrom und einer Röhrenspannung von 35 resp. 40 kVp.

Die Fibroadenome ließen sich in der PC-CT im Gegensatz zum Absorptionsbild vom umgebenden Drüsengewebe gut und mit differenzierter Binnenstruktur abgrenzen. Die für Fibroadenome typische Randbegrenzung im Sinne einer Pseudokapsel war in den Phasenkontrastprojektionen glatt konturiert und signalreich abgrenzbar. Auch typische Binnenstrukturen von Fibroadenomen wie fibröse Stränge und verzweigte Gänge wurden phasenkontrastradiographisch dargestellt und konnten gut mit dem histopathologischen Schnitt korreliert werden (s. Abb. 7.6 und 7.7). Die Randbegrenzung des Phylloides Tumors stellte sich hingegen irregulär begrenzt dar.

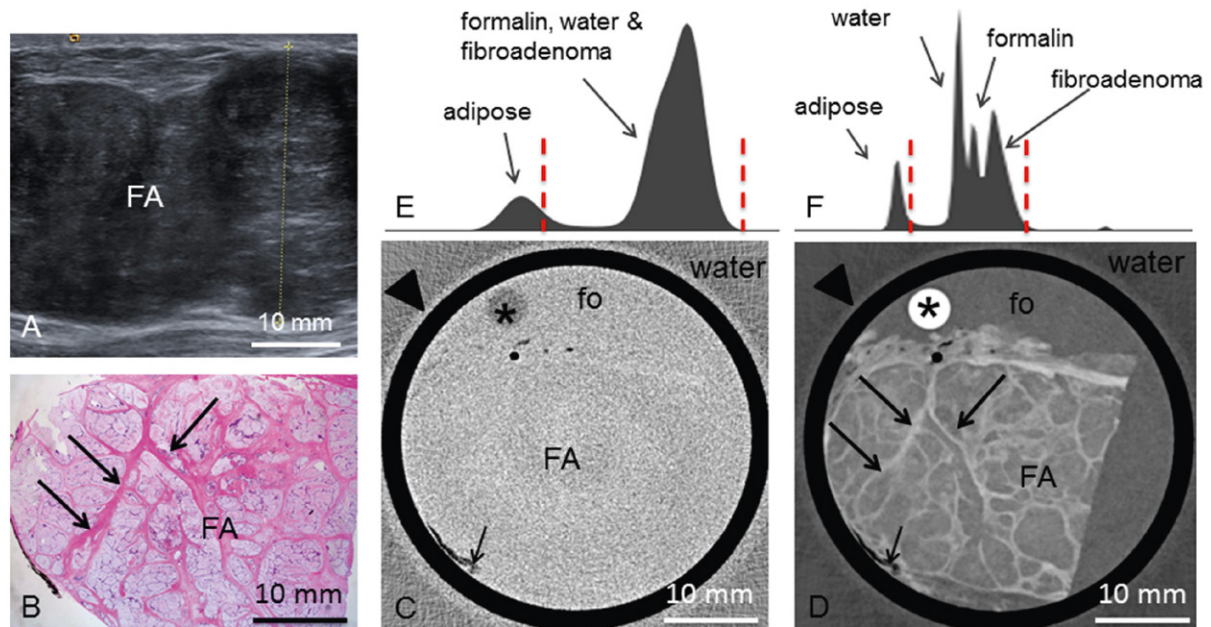


Abb. 7.6: Präoperative Ultraschallbildgebung, Histologie, Absorptionsbild und Phasenkontrastbild aus dem CT-Datensatz eines Fibroadenoms. Präoperativer Ultraschall (A) des Fibroadenoms (FA). Repräsentativer histopathologischer Schnitt (B) des Fibroadenoms. Korrespondierendes Absorptions- (C) und Phasenkontrastbild (D). Die langen Pfeile zeigen fibröse Gewebsstränge innerhalb des Fibroadenoms. Die kurzen Pfeile zeigen anhängiges Fettgewebe. (E) und (F) zeigen die Histogramme aus dem gesamten 3D-CT-Datensatz für die Absorptions- und Phasenkontrastbildgebung. Im Histogramm der Absorptionsdaten sind lediglich zwei Peaks für Fett einerseits und Wasser, Formalin und Gewebe andererseits erkennbar. Im Histogramm der Phasenkontrastdaten zeigt sich gegenüber dem Absorptionshistogramm eine deutlichere Differenzierung der verschiedenen Gewebsanteile. Die roten gestrichelten Linien markieren die Fensterungswerte. (Grandl et al. 2014)

7.2.2 Phasenkontrast-CT des intraduktalen Carcinoma in situ der Brust

(Hellerhoff und Birnbacher et al. 2019)

Das bevölkerungsbezogene Mammographie-screening weist einen Anteil von In-situ-Karzinomen bezogen auf die Gesamtheit aller malignen Veränderungen von bis zu 20 Prozent auf. Die Ausdehnung eines intraduktalen In-situ-Karzinoms der Brust wird aufgrund des diskontinuierlichen Wachstumsmusters und durch das Fehlen von Mikrokalk häufig bildgebend unterschätzt. Angaben zur Nachresektionshäufigkeit bei In-situ-Karzinomen

in der Literatur zeigen eine große Variabilität. Vergleichende Studien zeigen jedoch eine bei In-situ-Karzinomen drei- bis viermal so häufig erforderliche Nachresektion verglichen mit invasiven Karzinomen (s. Kap. 3.2, Langhans et al. 2017). Der Grund hierfür ist die bildgebend radiologische Unterschätzung der Ausdehnung eines DCIS (Schultek et al. 2022). Die intraoperative Präparateradiographie gibt Informationen über den Randbereich des Resektates und unterstützt – zumindest bei mikrokalktragenden Veränderungen – die vollständige Befundexzision. Angaben über den positiv und negativ prädiktiven Wert des konventionellen Präparatradiogramms vari-

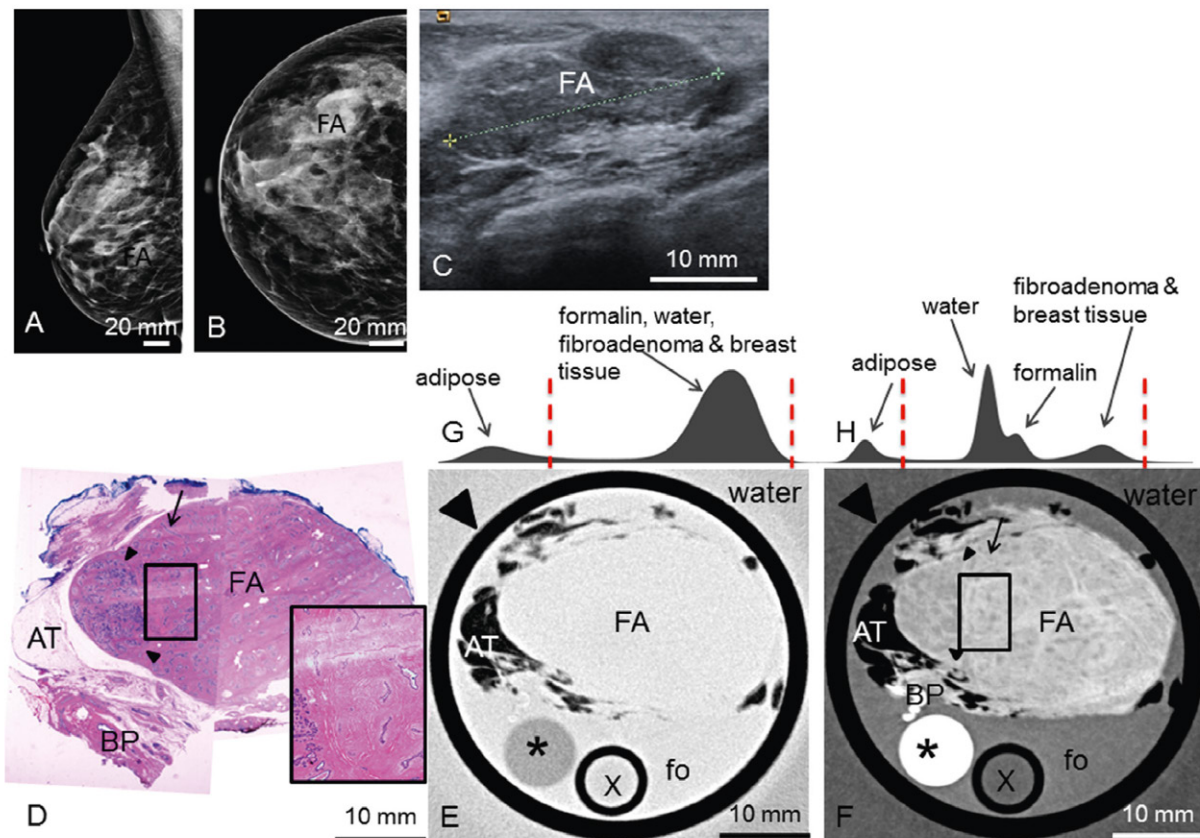


Abb. 7.7: Präoperative mediolateral-oblique (A) und craniocaudale (B) Mammographie und Ultraschall (C) mit Abbildung eines Fibroadenoms (FA). Repräsentativer histologischer Schnitt (D) durch das FA, umgeben von Fettgewebe (AT) und Brustparenchym (BP). Absorptions- (E) und Phasenkontrast-CT (F); schwarzes Rechteck mit vergrößerter Ansicht verzweigter Gangstrukturen (violett in (D), dunkelgrau in (F)). Ein linear verzweigender Gang ist mit einem Pfeil markiert (D) und (F). Histogramme des gesamten 3D-Datensatzes des Absorptions- und Phasenkontrast-CT (G) und (H). Die Absorption zeigt nur zwei Signale: eine Signalanhebung für Fettgewebe und Formalin (fo) sowie eine weitere für Wasser, Fibroadenom und Brustgewebe (G). Das Phasenkontrastschnittbild zeigt hingegen verschiedene Graustufen für Fettgewebe, Wasser, Formalin, Fibroadenom und Brustgewebe (H). Die Fensterung ist mit gestrichelten roten Linien markiert. Die Pfeilspitzen in (E) und (F) markieren den Probenhalter. Stern (*) markiert Polymethylmethacrylat-(PMMA)-Stäbchen, X markiert ein wassergefülltes Plastikröhrchen. (Grandt et al. 2014)

ieren jedoch enorm, sodass der Wert des intraoperativen Präparatradiogramms in Zweifel gezogen wurde (Versteegden et al. 2017). Auch andere Methoden wie der intraoperative Schnellschnitt oder die Tuschemarkierung der Präparatränder sind zeitaufwendig und erfassen nicht die Gesamtheit des dreidimensionalen Schnitttrandes.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Darstellung und Differenzierbarkeit invasiver und nichtinvasiver Karzinomareale durch die Phasenkontrast-CT im Vergleich zur konventionellen Röntgenabsorptionsbildgebung aufzuzeigen. Der in diesem Teilprojekt vorgestellte Aufbau nutzte erstmals eine polychro-

matische konventionelle Röntgenröhre für die Erstellung dreidimensionaler Phasenkontrastdatensätze.

Es wurden insgesamt vier Präparate aus zwei Ablادات mit invasiv duktalem und duktalem In-situ-Karzinom ex vivo untersucht. Es wurde ein Interferometeraufbau entsprechend dem vorherigen Teilprojekt verwendet. Die Rekonstruktion der 800 Projektionen pro Phasenschritt wurde mittels gefilterter Rückprojektion für das Phasengradientenbild durchgeführt. Die 3D-Datensätze der Phasenkontrastbilder wurden anschließend mithilfe einer Betrachtungssoftware (Osirix®) schichtweise mit den korrespondierenden histologischen Schnitt-

präparaten verglichen und ausgerichtet. Im Rahmen einer Konsensussitzung durch einen Radiologen und einen Pathologen konnten die Befunde dann erfolgreich gematcht werden.

Im Vergleich zum Absorptionsbild wurden im Phasenkontrastbild nichtinvasive Karzinomareale mit deutlich mehr Binnenkontrasten dargestellt. Areale mit DCIS-Befall wiesen dilatierte Gänge mit kontrastreichem Signal

der Milchgangswand auf. Invasive Tumorteile konnten vom umgebenden In-situ-Karzinom differenziert werden (s. Abb. 7.8). Obgleich die Befunde mit histopathologischen Schnitten gematcht werden konnten, zeigt der Vergrößerungsausschnitt in Abb. 7.8 D, dass mit dem vorgestellten Messaufbau der Phasenkontrast-CT der Auflösungsbereich der Histopathologie bei Weitem nicht erreicht wird.

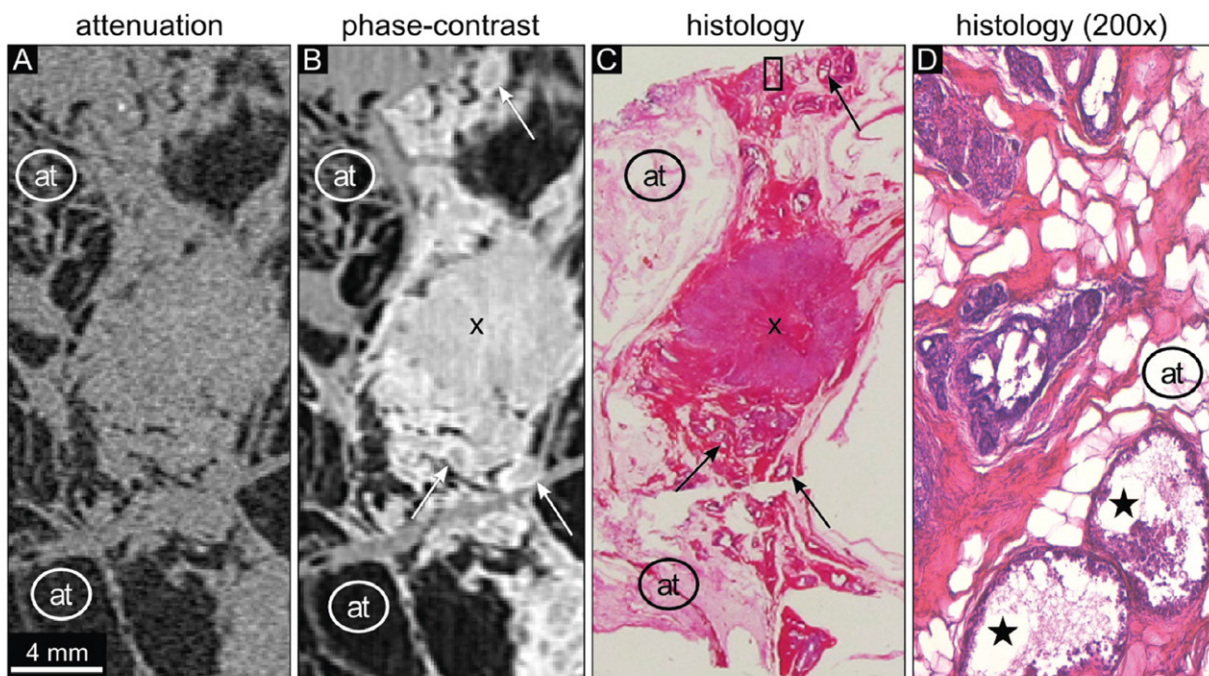


Abb. 7.8: Absorptionsbild, Phasenkontrastbild, korrespondierender Histologieschnitt und Lupenvergrößerung des Histologieschnittes eines Areals mit invasivem Karzinom und umgebendem DCIS

- (A) Das Absorptionsbild zeigt Fettgewebe (AT) mit dunklem Aspekt und homogen graue Areale im Tumorbereich. Diese Areale können nicht weiter differenziert werden.
- (B) Das Phasenkontrastbild derselben Region zeigt einen runden zentralen Anteil eines invasiven Tumors (x) mit umgebendem DCIS. Milchgänge zeigen sich hier mit einer hellen, signalreichen Gangbegrenzung (Pfeile).
- (C) Der Histologieschnitt zeigt ein invasives Karzinom (violett, x) mit Umgebungs-DCIS und dilatierten Milchgängen (pink). Die Pfeile zeigen dilatierte Milchgänge mit intraduktalem Karzinom.
- (D) 200-fache Vergrößerung des mit einem Rechteck markierten Abschnitts aus C. Atypisches Epithel füllt hier die Milchgänge aus. Die Sternchen markieren zentrale Nekrosen. (Hellerhoff und Birnbacher et al. 2019)

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Phasenkontrastbildgebung auch für die Ex-vivo- Präparatradiographie Mehrinformationen liefern und diagnostisch relevante Bereiche de-

tailreicher und kontrastreicher abbilden könnte als die Absorptionsbildgebung (s. Abb. 7.9). Zudem erlaubt die Methode eine komplette dreidimensionale Beurteilung des Präparates.

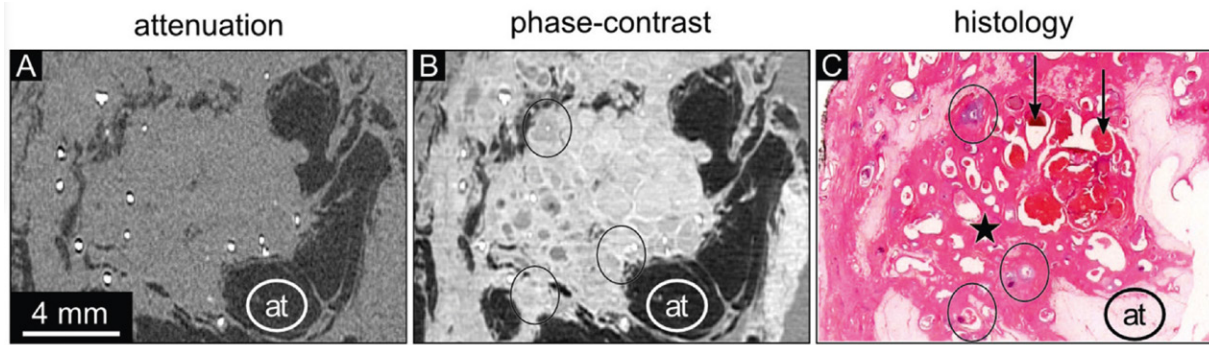


Abb. 7.9: Absorptionsbild, Phasenkontrastbild und Histologieschnitt eines Präparates mit DCIS und Einblutungen

- (A) Das Absorptionsbild zeigt dunkelgraue Fettareale und homogen hellgraue Gewebeareale. Es erlaubt keine Unterscheidung von Gangstrukturen und Drüsengewebe. Die Mikrokalzifikationen sind gut erkennbar. Die Absorptionsdaten bilden sich in einem Fenster von $[-60,60]$ HU ab.
- (B) Das Phasenkontrastbild zeigt ein insgesamt höheres Signal in dem hämorrhagischen Areal, jedoch einen niedrigeren Kontrast im Bereich der dilatierten Gänge in DCIS-Arealen (Kreise). Die Gangwände stellen sich in hellem Kontrast dar. Die Phasenkontrastdaten haben ein Fenster von $[-100,100]$ HU.
- (C) Der histologische Schnitt zeigt Hämorrhagien in einem Areal dilatierten Ganges mit normalem Epithel (Pfeile) und Gänge mit mehrschichtigem Epithel und Mikrokalzifikationen in DCIS-Arealen (Kreise). (Hellerhoff und Birnbacher et al. 2019)

7.2.3 Dunkelfeld-CT von Mikrokalzifikationen der Brust

(Scherer et al. 2016)

Die mammographische Diagnostik nichtinvasiver Tumorformen ist häufig angewiesen auf die Detektion von Mikrokalk. Für das Mammographiescreening ist die Mikrokalkdetektion von Bedeutung, weil mikrokalkassoziierte nichtinvasive Tumorformen in invasive Mammakarzinome übergehen können. Der Anteil der In-situ-Karzinome an allen im Screening detektierten malignen Veränderungen hat deshalb zugenommen und liegt derzeit bei etwa 20 Prozent. Die Mammographie lässt allerdings oft keine sichere Unterscheidung zwischen gutartigen und tumorassoziierten Mikroverkalkungen zu (s. Kap. 3.2). Erst die kostenintensive vakuumbiopsische histologische Abklärung erlaubt dies. Eine nicht-invasive Spezifizierung und Analyse von Mikrokalkclustern wurde mit dieser Arbeit vorgestellt.

Hierzu wurde eine Mikrotexturanalyse unterschiedlicher Mikrokalkcluster durchgeführt. Es wurde paraffinfixiertes mikrokalktragendes Vakuumbiopsiematerial aus 31 Vakuumbiopsien (11 Biopsate mit karzinomassoziiertem Mikrokalk und 20 Biopsate mit benignen Mikroverkalkungen) an einem Micro-CT-Interferometeraufbau tomographisch untersucht.

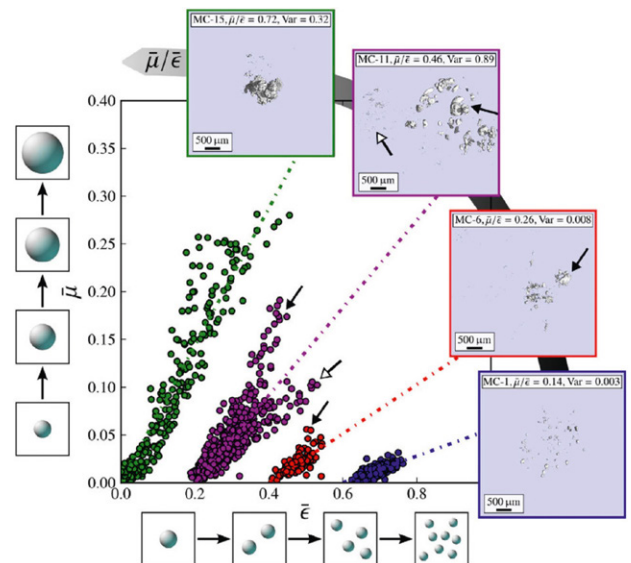


Abb. 7.10: Absorptions- und Streuverhalten bei unterschiedlichen Mikromorphologien von Mikrokalkclustern. Das Streudiagramm zeigt die Relation von Absorption μ und Streuung ϵ für vier verschiedene Mikrokalkcluster. Ultrafeine (blau), feine (rot), pleomorphe (pink) und grobkörnige (grün) Mikroverkalkungen und die korrespondierenden Mikro-CT Bilder. Die Einzelplots sind zur besseren Differenzierbarkeit jeweils um 0,2 in Richtung ϵ verschoben. Das Verhältnis μ/ϵ ist für die vier Mikromorphologieklassen unterschiedlich. Das Ausmass der Streuung in jeder Kategorie spiegelt die Varianz resp. den monomorphen Charakter der Mikroverkalkungen wieder. Die unterschiedliche Körnungsgröße ist bei den pleomorphen Veränderungen mit einem Pfeil markiert. (Scherer et al. 2016)

Die Absorption μ und die Streuung ϵ wurden simultan in multiplen Projektionen gemessen und pixelweise zueinander ins Verhältnis gesetzt. Hierdurch ergab sich eine Beschreibung der spezifischen Mikrotextur eines Mikrokalkclusters. Es konnten vier Gruppen (ultrafein, fein, pleomorph und gröberschollig) von Mikrokalkclustern kategorisiert werden: ultrafeine Mikroverkalkungen mit hohem Streuungs- und niedrigem Absorptionsanteil und geringer Varianz unter den Einzelverkalkungen eines Clusters (s. Abb. 7.10). Pleomorphe Mikroverkalkungen zeigten eine deutlich höhere Variationsbreite des μ/ϵ -Quotienten innerhalb des Clusters. Gröberschollige Mik-

roverkalkungen zeigten die höchste Absorption und die geringste Streuung innerhalb des Clusters. Zusätzlich wurde die Oberflächen-Volumen-Verteilung von Mikrokalkclustern abgeleitet. Die Abschätzung der Dunkelfeld-information als Prädiktor für karzinomassozierten Mikrokalk wurde in einer ROC-Kurve anhand der μ/ϵ -Quotienten mittels eines optimalen Cut-off-Wertes dargestellt. Ein Übergang zu einer erhöhten Malignitätswahrscheinlichkeit ergab sich beim Übergang von feinem zu pleomorphem Mikrokalk (s. Abb. 7.11). Es ergab sich eine positive Prädiktion für karzinomassozierten Mikrokalk von 83 Prozent.

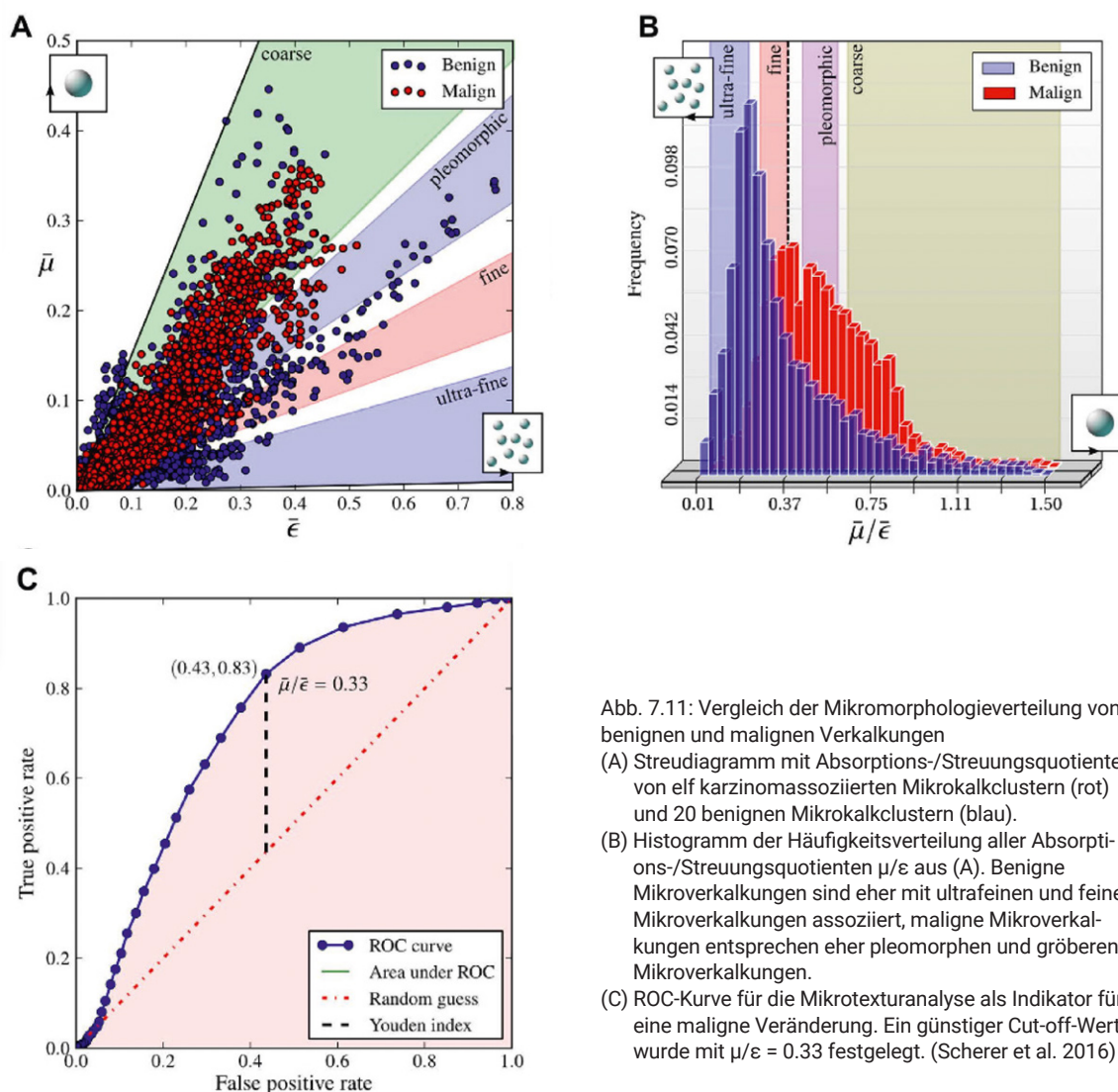


Abb. 7.11: Vergleich der Mikromorphologieverteilung von benignen und malignen Verkalkungen
(A) Streudiagramm mit Absorptions-/Streuungsquotienten von elf karzinomassozierten Mikrokalkclustern (rot) und 20 benignen Mikrokalkclustern (blau).
(B) Histogramm der Häufigkeitsverteilung aller Absorptions-/Streuungsquotienten $\bar{\mu}/\bar{\epsilon}$ aus (A). Benigne Mikroverkalkungen sind eher mit ultrafeinen und feinen Mikroverkalkungen assoziiert, maligne Mikroverkalkungen entsprechen eher pleomorphen und größeren Mikroverkalkungen.
(C) ROC-Kurve für die Mikrotexturanalyse als Indikator für eine maligne Veränderung. Ein günstiger Cut-off-Wert wurde mit $\bar{\mu}/\bar{\epsilon} = 0.33$ festgelegt. (Scherer et al. 2016)

Obgleich die applizierte Dosis in der Studie klinisch vertretbare Dosen bei Weitem überschritt, zeigt die Proof-of-principle-Studie, dass Dunkelfeldinformation grundsätzlich geeignet ist, über die Absorptionsbildgebung hinausgehende relevante Informationen zur Spezifizierung von Mikrokalzifikationen zu liefern.

Eine Erlanger Arbeitsgruppe hat 323 histologisch gesicherte Mikrokalzifikationen mittels Gitterinterferometrie untersucht (Rauch et al. 2020). Sie definierte 14 Prädiktoren für die Spezifizierung von Mikroverkalkungen. Die besten Resultate für eine Voraussage von malignen Mikroverkalkungen ergaben sich bei Prädiktoren, die Dunkelfelddaten in die Prädiktion einbezogen haben. Die drei sichersten Prädiktoren waren darüber hinaus unabhängig vom Hintergrundsignal des umgebenden Gewebes. Im Unterschied zu Scherer et al. wurden die Streudiagramme nicht mit jedem Einzelpixel einer Mikrokalzifikation bestückt, sondern es wurden komplette Einzelkalzifikationen als

Plot im Streudiagramm dargestellt, sodass die Ergebnisse unabhängiger von der Größe der Kalzifikationen waren. Beide Arbeiten zeigen jedoch übereinstimmend den Mehrwert der Dunkelfeldinformation für die Spezifizierung von mammographisch erkennbaren Mikroverkalkungen.

Eine qualitative Untersuchung mittels propagationsbasierter Phasenkontrast-CT mit monochromatischer Strahlung berichtet eine bessere Visibilität von Mikroverkalkungen im Dunkelfeldbild sowie genauere Informationen über die Ausdehnung und Mikrostruktur der Verkalkungen, ohne jedoch quantitative Aussagen zum Prädiktionswert für maligne Mikroverkalkungen zu machen (Aminzadeh et al. 2022). Der Untersuchungsaufbau erscheint aufgrund der Abhängigkeit von einem Synchrotron und der erforderlichen großen Fokus-Objekt- und Objekt-Detektor-Abstände von mehr als sechs Metern nicht auf die klinische Untersuchungssituation übertragbar.

8

Aktuelle technische Konzepte und Schritte zur Weiterentwicklung der Phasenkontrastbildgebung

Technische Weiterentwicklungen der Phasenkontrastbildgebung sind derzeit vielfältig. Sie betreffen die Weiterentwicklung einzelner Komponenten der Systeme wie auch neue geometrische Anordnungen einzelner Komponenten hin zu kompakteren kliniktauglichen Lösungen (Zong et al. 2025). Im Rahmen dieser Habilitationsschrift werden exemplarisch einzelne aktuelle Arbeiten beschrieben.

Interferometerbasierte Phasenkontrast-CT: Aufbau ohne Analyzergitter mittels eines neuen siliziumbasierten, hochauflösenden, photonenzählenden Detektors. Das Analyzergitter G2 hat als kostenintensives und technisch aufwendiges Goldgitter folgende Nachteile: Es absorbiert etwa die Hälfte der hinter dem Objekt austretenden Strahlen mit Auswirkung auf die für ein hinreichend gutes Kontrast-Rausch-Verhältnis benötigte Dosis. Die Notwendigkeit der „phase steps“ impliziert mögliche Bewegungsartefakte durch das durchstrahlte Objekt und verhindert oder erschwert die kontinuierliche Datenakquisition eines CT-Aufbaus. Neueste hochauflösende, siliziumbasierte Detektoren erlauben das Weglassen des Analyzergitters G2 und erübrigen den „Phase-stepping“-Ansatz. Hiermit lassen sich erforderliche Dosen auf ein Fünftel reduzieren. Der Aufbau wird robuster und kostengünstiger, erlaubt eine kontinuierliche Datenanalyse und verspricht eine deutliche Vereinfachung des Phasenkontrast-CT (Bertilson et al. 2024, Xu et al. 2020). Dies geschieht durch die sogenannte „Deep-silicon“-Technik: Die hochkantige Ausrichtung

der einzelnen mikrometerkleinen Siliziumzellen erlaubt eine **Ladungsausgleichanalyse** zwischen einzelnen Pixeln. Das Ladungsphänomen durch Auftreffen eines Lichtquanten muss hierbei nicht mehr nur als photonenzählender distinkter Ladungstransfer zwischen einem Detektorelement und seiner zugehörigen Elektrode verstanden werden, sondern als **Ladungswolke**, die die Pixelränder überschreitet. Dieser Ladungsausgleich zwischen Pixeln, das sogenannte „charge sharing“ zwischen Einzelpixeln und insbesondere an den Pixelrändern, ist ein bekanntes diffusionsabhängiges Artefaktphänomen. Es wird bei der „Deep-silicon“-Technik bildgebend genutzt. Je kleiner die Pixelgröße und je niedriger die Energie der Interaktionen, desto einfacher sind die Lokalisation und Analyse dieser Interaktion. Auswertbare niedrigerenergetische Interaktionen sind beispielsweise Compton- Wechselwirkungen oder sehr niedrigerenergetische photoelektrische Wechselwirkungen, deren Lokalisation in der Siliziumzelle bestimmt wird. Simulationsstudien haben gezeigt, dass die Hochauflösung von 12 bis 25 μm hierdurch auf eine effektive Auflösung von ca. 1 μm weiter verbessert werden kann (Sundberg et al. 2021).

Entwicklung kompakter Röntgenquellen von quasimonochromatischer hochkohärenter Röntgenstrahlung außerhalb von Synchrotronanlagen. Eine Realisation, die auch höherenergetische quasimonochromatische Röntgenstrahlung generieren kann, ist die sogenannte „Inverse Compton-Röntgenquel-

le“. Beim **inversen Compton-Effekt** streuen hochenergetische Elektronen an niederenergetischen Photonen und generieren damit monochromatische Röntgenstrahlung. Mittels Magnetfeldern hoch beschleunigte Elektronen und ein mittels Spiegeloptiken geführter Infrarotlaser werden in zwei getrennten Kreisbahnen gehalten. Die gezielte Kollision beider an einem Interaktionspunkt erzeugt quasimonochromatische Röntgenstrahlung mit einer hohen Kohärenz zwischen 15 und 35 keV (Bech et al. 2009). Eine entsprechende Anlage ist in der sogenannten Munich Compact Light Source (MCLS) verwirklicht (Eggl et al. 2015, Eggl et al. 2016, Günther et al. 2020). Mit einer solchen Anlage können je nach Wahl des Fokus-Objekt-Abstandes propagationsbasierte und gitterbasierte Phasenkontrastbildgebung, aber auch neueste Phasenkontrastmethoden wie das modulationsbasierte Speckle Imaging (s. Kapitel 6.2) betrieben werden. Die Darstellung von Brustgewebe mittels gitterbasierter Interferometrie an der MCLS wurde unlängst berichtet. Es wurde eine kontrastreichere Abbildung des Drüsengewebes im Dosisbereich bestehender klinischer Anwendungen beschrieben (Berthe et al. 2024).

Netzbasierte Phasenkontrastbildgebung (Mesh-based Imaging)

Sie nutzt ein feinstrukturiertes Maschengewebe mit periodischen Amplitudenmustern („mesh harmonics“), die direkt vom Detektor ausgelesen werden können. Die Periodizität des Netzes erlaubt darüber hinaus die direkte und rasche Übersetzung der Phasen- und der Dunkelfeldinformation in bildgebende Information mittels einer Fouriertransformation. Das System benötigt im Gegensatz zur Gitterinterferometrie keine feinjustierte Ausrichtung. Zudem nutzt die Methode einfache kostengünstige Netze (Pyakurel et al. 2021). Allerdings ist die ausreichende Auflösung der Netzabbildung ebenfalls an eine adäquate kleinfokussierte

Röntgenquelle und mehrgängige Messungen in Form von „phase steps“ gebunden. Das durch diese Methode gemessene Dunkelfeldsignal ist im Gegensatz zur gitterbasierten Interferometrie unabhängig von der Strahlungsaufhärtung durch das Objekt. Die technische Optimierung des Aufbaus wurde kürzlich publiziert (Pyakurel et al. 2025).

Entwicklung von Prototypen eines Dunkelfeld-CT des Thorax

Die Dunkelfeldbildgebung der Lunge ist einer der wenigen Bereiche der Phasenkontrastbildgebung, in denen klinische Untersuchungen von Patienten an einem klinischen Interferometer-Prototyp durchgeführt wurden. Für die Projektionsradiographie der Lunge konnte der Nutzen der Dunkelfeldbildgebung bei der Klassifikation des Lungenemphysems vergleichend zum herkömmlichen Thorax-CT nachgewiesen werden (Willer et al. 2021, Urban et al. 2023). Derzeit werden Konzepte für einen Prototypen für das Dunkelfeld-CT des Thorax entwickelt. Herausforderungen hierbei sind die Übertragung größerer Interferometergeometrien auf eine kompakte rotierende CT-Gantry, die Anpassung an die für die Thoraxuntersuchung benötigte härtere Strahlungsenergie und die weit höheren Anforderungen an die verwendeten Gitter. Die Periode des Phasengitters, die Talbot-Distanz der verwendeten Röntgenstrahlung und die Periodizität des Interferenzmusters sind voneinander abhängig. Dies lässt wenig Spielraum und Flexibilität für die Anpassungen an einen Thorax-CT-Aufbau. Viermetz et al. haben ein Design für ein Dunkelfeld-CT mit einem inversen Interferometeraufbau und einem triangulären Phasengitter vorgestellt (Viermetz et al. 2023). Hierbei wird das Phasengitter G1 direkt und kompakt an das Quellengitter G0 positioniert, um die erforderliche Gittergröße für G1 und die exponierte Dosis zu reduzieren und Platz für den Patienten innerhalb der Gantry zu schaffen.

Die Winkelsensitivität nimmt entlang des Aufbaus ab, weist also auch innerhalb des Patienten einen Gradienten auf, was einen besonderen Rekonstruktionsalgorithmus erfordert. Da die Güte der Dunkelfeldgebung auch abhängig ist von der Wellenlänge, wird die Reduktion der Röhrenspannung auf 80 kVp empfohlen. Eine bleibende Herausforderung ist die relativ hohe Fokusgröße bei einer konventionellen CT-Röntgenröhre. Schon leichte Positions- oder Periodenabweichungen des Absorptionsgitters G0 können hier zu einer deutlich reduzierten Sensitivität des Interferometers führen. Die kleinste mögliche Gitterperiode des Absorptionsgitters G0 ist mit $4,8\text{ }\mu\text{m}$ gerade noch in einem herstellbaren Bereich für Energien oberhalb von 50 keV, senkt aber die Sensitivität des Systems schon deutlich ab. Die Arbeit gibt einen guten Überblick über systemimmanente Limitationen, für die auf dem Weg zu einem Phasenkontrast-CT-Prototypen Lösungen gefunden werden müssen.

Ein alternatives Design eines Dunkelfeld-CT wurde aktuell mit einem sogenannten **„Diffraction Beamlet Array“** vorgestellt. Hier wird das Phasengitter bei ansonsten gleichem Aufbau durch ein Gitter ersetzt, das einen Teil der Strahlung passieren lässt und einen Teil der Strahlung beugt, sodass sich beide Strahlenbündel hinter dem Gitter überlagern und so zu einer Intensitätsmodulation addieren. Trotz grundsätzlicher Ähnlichkeit zu einem Interferometeraufbau sind die Distanzen zwischen den Komponenten unabhängig von der Gitterperiode, sodass mehr Designvariabilität für Systeme mit hoher Eingangsenergie und kurzen Komponentenabständen besteht (Spindler et al. 2025).

Gitterbasierte Spiral-CT

Kurze und kontinuierliche Messzeiten beim Spiral-CT sind mit dem System wiederholter Messungen pro Projektion im Rahmen des „phase stepping“ bei der Gitterinterferometrie

nicht vereinbar. Vorbereitende Studien haben sich deshalb mit der Übertragung der Dunkelfeldgebung auf klinische CT-Bedingungen befasst. Erste Vorschläge zur „Single-Shot“-Technik bei der gitterbasierten Phasenkontrast-CT wurden zu einem Interferometeraufbau mit zylindrisch gebeugten Gittern G0, G1 und G2 und einer iterativen Rekonstruktionsmethode weiterentwickelt (Teuffenbach et al. 2017). Eine weitere Single-Shot-Methode zur Dunkelfeldgebung im Lungenbereich wurde mittels der „Moiré-Imaging“-Methode vorgestellt (Seifert et al. 2018). Die simultane Berechnung von Absorptions-, Phasenkontrast- und Dunkelfeldbildern bei statischer Gitterkonfiguration wurde als Voraussetzung für eine gitterbasierte Phasenkontrast-Spiral-CT der Brust berichtet (Xu et al. 2022). Die dosiskompatible gitterbasierte Brust-CT mit simultanen Fusionsbildern aus Absorptions- und Phasenkontrastsignal durch iterative Rekonstruktionalgorithmen wird in einer weiteren aktuellen Arbeit beschrieben (van Gogh et al. 2023).

Die wissenschaftlichen Bemühungen auf dem Gebiet der Phasenkontrastbildung haben synergistische Effekte untereinander: Die Weiterentwicklung einzelner Systemkomponenten und empirische Daten aus Machbarkeitsstudien in einzelnen Organbereichen führen dabei zu einer Weiterentwicklung der Technik in klinische Anwendungsbereiche hinein. Viele neue Perspektiven für Datenverarbeitung, Mikroelektronik und AI-Unterstützung wurden hier nicht referiert, werden aber diese Entwicklung voraussichtlich beschleunigen.

9

Zusammenfassung und Ausblick

Die Phasenkontrastbildgebung nutzt Absorption, Phasenverschiebung und Streuung beim Durchtritt von Röntgenstrahlung durch ein Objekt für die Bildgebung. Da der Effekt der Phasenverschiebung den der Absorption in Bereichen niedriger Strahlungsenergien um ein Vielfaches übertrifft, ergeben sich aus der Bildgebung des Phasenkontrastes Zusatzinformationen in entsprechenden klinischen Anwendungsbereichen. Die Mammographie ist als klassische Untersuchung in Weichstrahltechnik eine solche Anwendung.

Im Rahmen dieses Habilitationsprojektes wurde die gitterbasierte Talbot-Lau-Interferometrie mit einer konventionellen polychromatischen Röntgenröhre für die Phasenkontrastbildgebung der Brust genutzt. Die hier referierten Ergebnisse sind im Rahmen von Machbarkeitsstudien entwickelt worden. Anhand der Projekte konnten die bestehenden Interferometeraufbauten an die Erfordernisse von Brustuntersuchungen angepasst und bezüglich der applizierten Dosis optimiert werden. Die Phasenkontrast-CT der Brust konnte erstmals mit einer konventionellen Röntgenquelle durchgeführt werden. Die vorgestellten Studien geben durch ihren Bezug auf klinisch-radiologische Problembereiche der herkömmlichen Mammographiediagnostik Hinweise darauf, was Phasenkontrastbildgebung – die erfolgreiche klinische Implementierung vorausgesetzt – für die mammographische und CT-basierte Bildgebung der Brust leisten kann.

Klinisch relevante Zusatzinformationen ergeben sich insbesondere für das Streuungsbild, auch Dunkelfeldbild genannt. Kleine mikrokalkbesetzte Tumorherde bei multifokalen Karzinomen können besser und differenzierter dargestellt werden als im herkömmlichen Mammogramm. Mikrokalkformationen sind mittels Dunkelfeldbildgebung in Subgruppen klassi-

fizierbar und erlauben unter Anwendung verschiedener Modelle eine Prädiktion bezüglich ihrer Dignität. Das Dunkelfeldbild zeigt eine gegenüber dem Absorptionsmammogramm komplementäre Abbildung und Zuordnung benigner Strukturen wie Zysten und Fibroadenome. Das Phasenkontrastbild bildet insbesondere architekturgestörte Tumorbereiche besser ab und stellt Tumorausläufer dar, die im konventionellen Mammogramm nicht erkennbar sind. Anfänglich hohe Dosisapplikationen konnten im Verlauf reduziert und durch Anpassungen des Aufbaus in den Dosisbereich klinischer Anwendungen gebracht werden.

Die im Projekt beschriebenen CT-Anwendungen wurden als Ex-vivo-Präparatuntersuchungen durchgeführt. Die Präparatränder sowie Randbereiche von umschriebenen Herdbefunden konnten durch die Phasenkontrastabbildung näher zugeordnet werden. So konnten Fibroadenome hinsichtlich ihrer typischen Pseudokapsel besser dargestellt und invasive von nichtinvasiven Tumoranteilen besser differenziert werden.

Die Entwicklung eines klinischen Phasenkontrastprototypen für eine Mammographieanlage und ein Phasenkontrast-Brust-CT steht derzeit noch aus. Somit existieren im Gegensatz zur Dunkelfeldbildgebung der Lunge keine aktuellen Studien zu In-vivo-Untersuchungen an Patienten. Dies würde zunächst die klinisch geblindete Untersuchung symptomatischer Patientinnen unter Studienbedingungen einschließlich der Evaluation der Interreader-Variabilität bedeuten.

Angesichts der derzeitigen technischen Weiterentwicklung der Phasenkontrastbildgebung, insbesondere der Phasenkontrast-CT, ist zu erwarten, dass es Untersuchungen an klinischen Prototypen in Zukunft möglich machen werden, valide Aussagen zum klinischen Nutzen der Phasenkontrastbildgebung der Brust zu machen.

10

Literaturverzeichnis

A

Alabousi M, Wadera A, Kashif Al-Ghita M et al. Performance of Digital Breast Tomosynthesis, Synthetic Mammography, and Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Jun 1;113(6):680-690. doi: 10.1093/jnci/djaa205. PMID: 33372954; PMCID: PMC8168096.

Aminzadeh A, Arhatari BD, Maksimenko A et al. Imaging Breast Microcalcifications Using Dark-Field Signal in Propagation-Based Phase-Contrast Tomography. *IEEE Trans Med Imaging.* 2022 Nov;41(11):2980-2990. doi: 10.1109/TMI.2022.3175924. Epub 2022 Oct 27. PMID: 35584078.

Anton G, Bayer F, Beckmann MW, Durst J, Fashing PA, Haas W, Hartmann A, Michel T, Pelzer G, Radicke M, Rauh C, Rieger J, Ritter A, Schulz-Wendtland R, Uder M, Wachter DL, Weber T, Wenkel E, Wucherer L. Grating-based darkfield imaging of human breast tissue. *Z Med Phys.* 2013 Sep;23(3):228-35. doi: 10.1016/j.zemedi.2013.01.001. Epub 2013 Feb 4. PMID: 23380071.

Arnold M, Morgan E, Rumgay H et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast.* 2022 Dec;66:15-23. doi: 10.1016/j.breast.2022.08.010. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36084384; PMCID: PMC9465273.

Auweter SD, Herzen J, Willner M, Grandl S, Scherer K, Bamberg F, Reiser M, Pfeifer F, Hellerhoff K. X-ray phase-contrast imaging of the breast—advances towards clinical implementation. *Br J Radiol.* 2014;87:20130606.

B

Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM et al. DEN-SE Trial Study Group. Supplemental MRI Screening for Women with Extremely Dense Breast Tissue. *N Engl J Med.* 2019 Nov 28;381(22):2091-2102. doi: 10.1056/NEJMoa1903986. PMID: 31774954.

Baxter GC, Selamoglu A, Mackay JW, Bond S, Gray E, Gilbert FJ. A meta-analysis comparing the diagnostic performance of abbreviated MRI and a full diagnostic protocol in breast cancer. *Clin Radiol.* 2021 Feb;76(2):154.e23-154.e32. doi: 10.1016/j.crad.2020.08.036. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33032820.

Bech M, Jensen TH, Feidenhans'l R, Bunk O, David C, Pfeiffer F. Soft-tissue phase-contrast tomography with an x-ray tube source. *Phys Med Biol.* 2009;54(9):2747-53.

Bech M, Bunk O, David C et al. Hard X-ray phase-contrast imaging with the Compact Light Source based on inverse Compton X-rays. *J Synchrotron Radiat.* 2009 Jan;16(Pt 1):43-7. doi: 10.1107/S090904950803464X. Epub 2008 Nov 27. PMID: 19096173; PMCID: PMC2724997.

Berg WA. Reducing unnecessary biopsy and follow-up of benign cystic breast lesions. *Radiology.* 2020;295(1):52-53.

Berg WA, Sechtin AG, Marques H, Zhang Z. Cystic breast masses and the ACRIN 6666 experience. *Radiol Clin North Am.* 2010;48(5):931-987.

Berg WA, Vargo A, Lu AH et al. Screening for Breast Cancer with Contrast-Enhanced Mammography as an Alternative to MRI: SCAM Trial Results. *Radiology.* 2025

Jun;315(3):e242634. doi: 10.1148/radiol.242634. PMID: 40525975.

Berthe D, Heck L, Resch S, Dierolf M, Brantl J, Günther B, Petrich C, Achterhold K, Pfeiffer F, Grandl S, Hellerhoff K, Herzen J. Grating-based phase-contrast computed tomography for breast tissue at an inverse Compton source. *Sci Rep.* 2024 Oct 26;14(1):25576. doi: 10.1038/s41598-024-77346-1. PMID: 39462058; PMCID: PMC11513984.

Bertilson M, von Hofsten O, Maltz JS, Taphorn K, Herzen J, Danielsson M. Analyzer-free hard x-ray interferometry. *Phys Med Biol.* 2024 Feb 5;69(4). doi: 10.1088/1361-6560/ad1f84. PMID: 38232393.

Berujon S, Wang H, Sawhney K. X-ray multimodal imaging using a random-phase object. *Phys. Rev. A* 2012;86:063813.

Bick U. Intensivierte Früherkennung mittels Magnetresonanztomographie in der Hochrisikosituation. *Radiologe.* 2021 Feb;61(2):150-158. German. doi: 10.1007/s00117-020-00797-w. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33433649.

Birnbacher L, Braig EM, Pfeiffer D, Pfeiffer F, Herzen J. Quantitative X-ray phase contrast computed tomography with grating interferometry: Biomedical applications of quantitative X-ray grating-based phase contrast computed tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Dec;48(13):4171-4188. doi: 10.1007/s00259-021-05259-6. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33846846; PMCID: PMC8566444.

Birnbacher L, Willner M, Velroyen A et al. Experimental realisation of high-sensitivity laboratory x-ray grating-based phase-contrast computed tomography. *Sci Rep.* 2016;6:24022. <https://doi.org/10.1038/srep24022>

Bonanno G, Coppo S, Modregger P et al. Ultra-high-resolution 3D imaging of atherosclerosis in mice with synchrotron differential phase contrast: a proof of concept study. *Sci Rep.* 2015;5:11980. <https://doi.org/10.1038/srep11980>.

Boyd NF, Guo H, Martin LJ et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Jan 18;356(3):227-36. doi: 10.1056/NEJMoa062790. PMID: 17229950.

Bravin A et al. High-resolution CT by diffraction-enhanced x-ray imaging: mapping of breast tissue samples and comparison with their histopathology. *Phys Med Biol.* 2007;52(8):2197-211.

Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.

Brem RF, Tabár L, Duffy SW, et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SomoInsight Study. *Radiology.* 2015;274:663-73.

Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E et al. EUROSCREEN Working Group. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen.* 2012;19 Suppl 1:14-25. doi: 10.1258/jms.2012.012078. PMID: 22972807.

Buchberger W, Geiger-Gritsch S, Knapp R, Gautsch K, Oberaigner W. Combined screening with mammography and ultrasound in a population-based screening program. *Eur J Radiol.* 2018 Apr;101:24-29. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.01.022. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29571797.

C

Caswell-Jin JL, Sun LP, Munoz D et al. Analysis of Breast Cancer Mortality in the US-1975 to 2019. *JAMA*. 2024 Jan 16;331(3):233-241. doi: 10.1001/jama.2023.25881. PMID: 38227031; PMCID: PMC10792466.

Chen Q, Campbell I, Elwood M, Cavadino A, Aye PS, Tin Tin S. Outcomes from low-risk ductal carcinoma in situ: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2024 Nov;208(2):237-251. doi: 10.1007/s10549-024-07473-w. Epub 2024 Aug 24. PMID: 39180592; PMCID: PMC11457553.

Coello E, Sperl JI, Bequé D et al. Fourier domain image fusion for differential X-ray phase-contrast breast imaging. *Eur J Radiol*. 2017; 89:27-32. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.01.019. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28267545.

Coles CE, Anderson BO, Cameron D et al. Lancet Breast Cancer Commission. The Lancet Breast Cancer Commission: tackling a global health, gender, and equity challenge. *Lancet*. 2022 Mar 19;399(10330):1101-1103. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00184-2. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35189077.

Coles CE, Earl H, Anderson BO et al. Lancet Breast Cancer Commission. The Lancet Breast Cancer Commission. *Lancet*. 2024 May 11;403(10439):1895-1950. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00747-5. Epub 2024 Apr 15. PMID: 38636533.

Comstock CE, Gatsonis C, Newstead GM et al. Comparison of Abbreviated Breast MRI vs Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection Among Women With Dense Breasts Undergoing Screening. *JAMA*. 2020 Feb 25;323(8):746-756. doi: 10.1001/jama.2020.0572. Erratum in: *JAMA*. 2020 Mar 24;323(12):1194. doi: 10.1001/jama.2020.2991. PMID: 32096852; PMCID: PMC7276668.

Cozzi A, Magni V, Zanardo M, Schiaffino S, Sardanelli F. Contrast-enhanced Mammography: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Performance. *Radiology*. 2022 Mar;302(3):568-581. doi: 10.1148/radiol.211412. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34904875.

D

D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA et al. ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, Virginia, American College of Radiology; 2013

Davis TJ, Gureyev TE, Gao D, Stevenson AW, Wilkins SW. X-ray image contrast from a simple phase object. *Phys Rev Lett*. 1995 Apr 17;74(16):3173-3176. doi: 10.1103/PhysRevLett.74.3173. PMID: 10058130.

Dibden A, Offman J, Duffy SW, Gabe R. World-wide Review and Meta-Analysis of Cohort Studies Measuring the Effect of Mammography Screening Programmes on Incidence-Based Breast Cancer Mortality. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 15;12(4):976. doi: 10.3390/cancers12040976. PMID: 32326646; PMCID: PMC7226343.

Donath T et al. Toward clinical X-ray phase-contrast CT: demonstration of enhanced soft-tissue contrast in human specimen. *Invest Radiol*. 2010;45(7):445-452.

Duggan C, Trapani D, Ilbawi A, Fidarova E, Laversanne M, Curigliano G, Bray F, Anderson B. National health system characteristics, breast cancer stage at diagnosis, and breast cancer mortality: a population-based analysis. *The Lancet Oncology* 2021;22:1632-1642. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00462-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00462-9).

E

Eggl E, Dierolf M, Achterhold K, Jud C, Günther B, Braig E, Gleich B, Pfeiffer F. The Munich Compact Light Source: initial performance measures. *J Synchrotron Radiat.* 2016;23(Pt 5):1137-42. <https://doi.org/10.1107/S160057751600967X>

Eggl E, Schleede S, Bech M, Achterhold K, Loeuwen R, Ruth RD, Pfeiffer F. X-ray phase-contrast tomography with a compact laser-driven synchrotron source. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 May 5;112(18):5567-72. <https://doi.org/10.1073/pnas.1500938112>. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25902493; PMCID: PMC4426454.

Endrizzi M, Vittoria FA, Kallon G, Basta D, Diemoz PC, Vincenzi A, Delogu P, Bellazzini R, Olivo A. Achromatic approach to phase-based multi-modal imaging with conventional X-ray sources. *Opt Express.* 2015;23(12):16473-80. <https://doi.org/10.1364/OE.23.016473>.

Erhard K, Kilburn-Toppin F, Willsher P et al. Characterization of cystic lesions by spectral mammography: results of a clinical pilot study. *Invest. Radiol.* 2016;51(5):340-347.

F

Farber R, Houssami N, Barnes I, McGeechan K, Barratt A, Bell KJL. Considerations for Evaluating the Introduction of New Cancer Screening Technology: Use of Interval Cancers to Assess Potential Benefits and Harms. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 8;19(22):14647. doi: 10.3390/ijerph192214647. PMID: 36429373; PMCID: PMC9691207.

Ferlay J, Ervik M, Lam F et al. 2024. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/en/fact-sheets-populations>.

Fernandez M et al. Human breast cancer in vitro: matching histo-pathology with small-angle x-ray scattering and diffraction enhanced x-ray imaging. *Phys Med Biol.* 2005;50(13):2991-3006.

Fingerle AA, Willner M, Herzen J, Munzel D, Hahn D, Rummeny EJ, Noel PB, Pfeiffer F. Simulated cystic renal lesions: quantitative X-ray phase-contrast CT – an in vitro phantom study. *Radiology.* 2014;272(3):739-48. <https://doi.org/10.1148/radiol.14130876>.

Fredenberg E, Kilburn-Toppin F, Willsher P et al. Measurement of breast-tissue x-ray attenuation by spectral mammography: solid lesions. *Phys Med Biol.* 2016;61(7):2595.

G

Giaquinto AN, Sung H, Newman LA, Freedman RA, Smith RA, Star J et al. Breast cancer statistics 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024 Nov-Dec;74(6):477-495. doi: 10.3322/caac.21863. Epub 2024 Oct 1. PMID: 39352042. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>

Gilbert FJ, Payne NR, Allajbeu I et al. Comparison of supplemental breast cancer imaging techniques – interim results from the BRAID randomised controlled trial. *Lancet.* 2025 May 31;405(10493):1935-1944. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00582-3. Epub 2025 May 21. PMID: 40412427.

Grandl S, Scherer K, Sztrókay-Gaul A, Birnbacher L, Willer K, Chabior M, Herzen J, Mayr D, Auweter SD, Pfeiffer F, Bamberg F, Hellerhoff K. Improved visualization of breast cancer features in multifocal carcinoma using phase-contrast and dark-field mammography: an ex vivo study. *Eur Radiol.* 2015 Dec;25(12):3659-68. doi: 10.1007/s00330-015-3773-5. Epub 2015 May 9. PMID: 25956934; PMCID: PMC4636518.

Grandl S, Willner M, Herzen J, Sztrókay-Gaul A, Mayr D, Auweter SD, Hipp A, Birnbacher L, Marschner M, Chabior M, Reiser M, Pfeiffer F, Bamberg F, Hellerhoff K. Visualizing typical features of breast fibroadenomas using phase-contrast CT: an ex-vivo study. *PLoS One*. 2014;9(5):e97101. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097101>.

Günther B, Gradl R, Jud C, Eggl E, Huang J, Kulpe S, Achterhold K, Gleich B, Dierolf M, Pfeiffer F. The versatile X-ray beamline of the Munich Compact Light Source: design, instrumentation and applications. *J Synchrotron Radiat*. 2020 Sep 1;27(Pt 5):1395-1414. doi: 10.1107/S1600577520008309. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32876618; PMCID: PMC7467334.

Gutnik L, Olopade OI, Newman LA, Fayangu OM. Breast cancer among African American and sub-Saharan African women: a tale of global inequities. *Cancer Causes Control*. 2022 Dec;33(12):1387-1390. doi: 10.1007/s10552-022-01641-3. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36239864; PMCID: PMC9568943.

H

He C, Sun W, MacDonald C, Petrucci JC. The application of harmonic techniques to enhance resolution in mesh-based X-ray phase imaging. *J Appl. Phys*. 2019; 125(23), 233101. <https://doi.org/10.1063/1.5094167>

Heindel W, Bock K, Hecht G et al. Systematische und qualitätsgesicherte Früherkennung des sporadischen Mammakarzinoms : Update Screening-Effekte und wissenschaftliche Studien *Radiologe*. 2021 Feb;61(2):126-136. German. doi: 10.1007/s00117-020-00803-1. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492420; PMCID: PMC7851039.

Heindel W, Weigel S, Gerß J et al. TOSYMA Screening Trial Study Group. Digital breast tomosynthesis plus synthesised mammography versus digital screening mammography for the detection of invasive breast cancer (TOSYMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled superiority trial. *Lancet Oncol*. 2022 May;23(5):601-611. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00194-2. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427470.

Hellerhoff K. Zertifizierung von Brustzentren. *Radiologe*. 2011 Oct;51(10):868-75. German. doi: 10.1007/s00117-011-2164-4. PMID: 21947239.

Hellerhoff K. Grenzen des Mammographie-screens : Aktuelle Kontroversen und Perspektiven. *Radiologe*. 2013 Sep;53(9):764-74. German. doi: 10.1007/s00117-012-2444-7. PMID: 23942604.

Hellerhoff K, Reiser MF. Mission „Mortalitäts-senkung der häufigsten Krebserkrankung der Frau“. *Radiologe*. 2014 Mar;54(3):203-4. German. doi: 10.1007/s00117-013-2574-6. PMID: 24577677.

Hellerhoff K. Digitale Brusttomosynthese : Technische Grundlagen, aktuelle klinische Relevanz und Perspektiven für die Zukunft. *Radiologe*. 2010 Nov;50(11):991-8. German. doi: 10.1007/s00117-010-2008-7. PMID: 21052620.

Hellerhoff K, Gottwald W, Taphorn K, Berthe D, Braun M, Wagner K, Resch S, John D, Heck L, Birnbacher L, Herzen J, Grandl S. Grating-based x-ray dark-field mammography: Assessing complementary imaging information in simple cystic lesions and typical fibroadenoma. *Med Phys*. 2025 Apr;52(4):2145-2154. doi: 10.1002/mp.17603. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39752625; PMCID: PMC11972037.

Hellerhoff K, Birnbacher L, Sztrókay-Gaul A, Grandl S, Auweter S, Willner M, Marschner M, Mayr D, Reiser MF, Pfeiffer F, Herzen J. Assessment of intraductal carcinoma in situ (DCIS) using grating-based X-ray phase-contrast CT at conventional X-ray sources: An experimental ex-vivo study. *PlosOne* 2019

Hendrick RE, Monticciolo DL. USPSTF Recommendations and Overdiagnosis. *J Breast Imaging*. 2024 Jul 30;6(4):338-346. doi: 10.1093/jbi/wbae028. PMID: 38865364.

Herzen J et al. Quantitative phase-contrast tomography of a liquid phantom using a conventional x-ray tube source. *Opt Express*. 2009;17(12):10010-10018.

Hetterich H, Webber N, Willner M, Herzen J, Birnbacher L, Auweter S, Schüller U, Bamberg F, Notohamiprodjo S, Bartsch H, Wolf J, Marschner M, Pfeiffer F, Reiser M, Saam T. Dark-field imaging in coronary atherosclerosis. *Eur J Radiol*. 2017 Sep;94:38-45. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.07.018. Epub 2017 Jul 24. PMID: 28941758.

Houssami N, Hofvind S, Soerensen AL et al. Interval breast cancer rates for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening: An individual participant data meta-analysis. *eclinicalMedicine*. 2021 Mar 20;34:100804. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100804. PMID: 33997729; PMCID: PMC8102709.

Houssami N, Hunter K. The epidemiology, radiology and biological characteristics of interval breast cancers in population mammography screening. *NPJ Breast Cancer*. 2017 Apr 13;3:12. doi: 10.1038/s41523-017-0014-x. PMID: 28649652; PMCID: PMC5460204.

Houssami N, Zackrisson S, Blazek K, Hunter K, Bernardi D, Lång K, Hofvind S. Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. *Eur J Cancer*. 2021 May;148:14-23. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.035. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33706172.

Hussein H, Abbas E, Keshavarzi S et al. Supplemental Breast Cancer Screening in Women with Dense Breasts and Negative Mammography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2023 Mar;306(3):e221785. doi: 10.1148/radiol.221785. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36719288.

Hwang ES, Hyslop T, Lynch T et al.; COMET Study Investigators. Active Monitoring With or Without Endocrine Therapy for Low-Risk Ductal Carcinoma In Situ: The COMET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2025 Mar 18;333(11):972-980. doi: 10.1001/jama.2024.26698. PMID: 39665585; PMCID: PMC11920841.

I India State-Level Disease Burden Initiative Cancer Collaborators. The burden of cancers and their variations across the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990-2016. *Lancet Oncol*. 2018;19:1289-1306. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30447-9. PMID: 30219626.

J Jedy-Agba E, McCormack V, Adebamowo C, Dos-Santos-Silva I. Stage at diagnosis of breast cancer in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2016 Dec;4(12):e923-e935. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30259-5. PMID: 27855871; PMCID: PMC5708541.

K

Kanbayashi C, Thompson AM, Hwang ED et al. The international collaboration of active surveillance trials for low-risk DCIS (LORIS, LORD, COMET, LORETTA) JCO. 2019;37:TPS603-TPS603. Doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS603

Karch A, Böhnke J, Bonberg N et al. Evaluation der Brustkrebsmortalität im deutschen Mammographie-Screening-Programm. Bundesamt für Strahlenschutz 2025, <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2025062052653>.

Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Noftz MR, Hübner J. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer*. 2020 Aug 1;147(3):709-718. doi: 10.1002/ijc.32767. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31675126.

Keyriläinen J. et al. Phase-contrast X-ray imaging of breast. *Acta Radiol*. 2010;51(8):866-84.

Khushwant et al. Unveiling the cancer epidemic in India: a glimpse into GLOBOCAN 2022 and past patterns. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*. 2025, Volume 34, 100546

Kim J, Harper A, McCormack V, Sung H, Housami N, Morgan E, Mutebi M, Garvey G, Soerjomataram I, Fidler-Benaoudia MM. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nat Med*. 2025 Apr;31(4):1154-1162. doi: 10.1038/s41591-025-03502-3. Epub 2025 Feb 24. PMID: 39994475.

L

Langhans L, Jensen MB, Talman MM, Vejborg I, Kroman N, Tvedskov TF. Reoperation Rates in Ductal Carcinoma In Situ vs Invasive Breast Cancer After Wire-Guided Breast-Conserving Surgery. *JAMA Surg*. 2017 Apr 1;152(4):378-

384. doi: 10.1001/jamasurg. 2016.4751. PMID: 28002557; PMCID: PMC5470426.

Larsen M, Lynge E, Lee CI, Lång K, Hofvind S. Mammographic density and interval cancers in mammographic screening: Moving towards more personalized screening. *Breast*. 2023 Jun;69:306-311. doi: 10.1016/j.breast.2023.03.010. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36966656; PMCID: PMC10066543.

Libesman S, Zackrisson S, Hofvind S et al. An individual participant data meta-analysis of breast cancer detection and recall rates for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening. *Clin Breast Cancer*. 2022 Jul;22(5):e647-e654. doi: 10.1016/j.clbc.2022.02.005. Epub 2022 Feb 6. PMID: 35246389.

Libesman S, Li T, Marinovich ML, Seidler AL, Tagliafico AS, Houssami N. Interval breast cancer rates for tomosynthesis vs mammography population screening: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol*. 2025 Mar;35(3):1478-1489. doi: 10.1007/s00330-024-11085-9. Epub 2024 Oct 3. PMID: 39363049; PMCID: PMC11836155.

Lima SM, Kehm RD, Terry MB. Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age groups, and fertility patterns. *eClinical-Medicine*. 2021 Jul 7;38:100985. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100985. PMID: 34278281; PMCID: PMC8271114.

Ludwig V, Seifert M, Hauke C et al. Exploration of different x-ray Talbot-Lau setups for dark-field lung imaging examined in a porcine lung. *Phys Med Biol*. 2019 Mar 14;64(6):065013. doi: 10.1088/1361-6560/ab051c. PMID: 30731447.

M

Mann RM, Athanasiou A, Baltzer PAT et al. European Society of Breast Imaging (EUSOBI). Breast cancer screening in women with extremely dense breasts: recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol.* 2022 Jun;32(6):4036-4045. doi: 10.1007/s00330-022-08617-6. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35258677; PMCID: PMC9122856.

Marinovich ML, Hunter KE, Macaskill P, Housami N. Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis or Mammography: A Meta-analysis of Cancer Detection and Recall. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Sep 1;110(9):942-949. doi: 10.1093/jnci/djy121. PMID: 30107542.

McCormack VA, Dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Jun;15(6):1159-69. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0034. PMID: 16775176.

Meinel FG, Schwab F, Yaroshenko A et al. Lung tumors on multimodal radiographs derived from grating-based X-ray imaging – a feasibility study. *Phys Med.* 2014 May;30(3):352-7. doi: 10.1016/j.ejmp.2013.11.001. Epub 2013 Dec 7. PMID: 24316287.

Michel T, Rieger J, Anton G, Bayer F, Beckmann MW, Durst J, Fasching PA, Haas W, Hartmann A, Pelzer G, Radicke M, Rauh C, Ritter A, Sievers P, Schulz-Wendtland R, Uder M, Wachter DL, Weber T, Wenkel E, Zang A. On a dark-field signal generated by micrometer-sized calcifications in phase-contrast mammography. *Phys Med Biol.* 2013 Apr 21;58(8):2713-32. doi: 10.1088/0031-9155/58/8/2713. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23552903.

Momose A, Takeda T, Itai Y, Hirano K. Phase-contrast X-ray computed tomography for observing biological soft tissues. *Nat Med.* 1996;2(4):473-5. <https://doi.org/10.1038/nm0496-473>.

Momose A. Phase-sensitive imaging and phase tomography using X-ray interferometers. *Opt Express.* 2003;11(19):2303-14. <https://doi.org/10.1364/oe.11.002303>.

Momose A. X-ray phase imaging reaching clinical uses. *Phys Med.* 2020 Nov;79:93-102. doi: 10.1016/j.ejmp.2020.11.003. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33212423.

Monticciolo DL, Hendrick RE. Recent Trends in Breast Cancer Mortality Rates for U.S. Women by Age and Race/Ethnicity. *J Breast Imaging.* 2025 Mar 6:wba007. doi: 10.1093/jbi/wba007. Epub ahead of print. PMID: 40048690.

Monticciolo DL. Digital Breast Tomosynthesis: A Decade of Practice in Review. *J Am Coll Radiol.* 2023 Feb;20(2):127-133. doi: 10.1016/j.jacr.2022.08.005. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36058505.

N

Nicholson WK, Silverstein M, Wong JB et al. US Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2024;331(22):1918-1930. doi:10.1001/jama.2024.5534.

Notohamiprodjo S, Webber N, Birnbacher L et al. Qualitative and quantitative evaluation of structural myocardial alterations by grating-based phase-contrast computed tomography. *Invest Radiol.* 2018;53(1):26-34. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000408>.

Nugent KA, Gureyev TE, Cookson DJ, Paganin D, Barnea Z. Quantitative phase imaging using hard X-rays. *Phys Rev Lett*. 1996;77(14):2961-2964. <https://doi.org/10.1103/>

O

Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T et al. J-START investigator groups. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Jan 23;387(10016):341-348. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00774-6. Epub 2015 Nov 5. PMID: 26547101.

Olivo A, Speller R. A coded-aperture technique allowing X-ray phase contrast imaging with conventional sources. *Appl. Phys. Lett*. 2007, 91, 074106.

P

Paganin DM, Pelliccia D. X-ray phase-contrast imaging: A broad overview of some fundamentals. *Adv. Imaging Electron Phys*. 2021; 218: 63–158. Editor(s): Martin Hýtch, Peter W. Hawkes, ISBN 9780323915052, <https://doi.org/10.1016/bs.aiep.2021.04.002>.

Paul S, McPeck C, Lieberenz J, Alvarado R, Gupta D, Levy M, Stempel L. Supplemental Automated Breast US Screening in Patients With Dense Breasts: 5-Year Experience From an Academic Medical Center. *J Breast Imaging*. 2025 Jan 25;7(1):35-44. doi: 10.1093/jbi/wbae057. PMID: 39321253.

Payne NR, Hickman SE, Black R, Priest AN, Hudson S, Gilbert FJ. Breast density effect on the sensitivity of digital screening mammography in a UK cohort. *Eur Radiol*. 2025 Jan;35(1):177-187. doi: 10.1007/s00330-024-

10951-w. Epub 2024 Jul 17. PMID: 39017933; PMCID: PMC11631811.

Pelzer G, Anton G, Horn F, Rieger J, Ritter A, Wandner J, Weber T, Michel T. A beam hardening and dispersion correction for x-ray dark-field radiography. *Med Phys*. 2016 Jun;43(6):2774-2779. doi: 10.1118/1.4948671. PMID: 27277024.

Pfeiffer F, Bech M, Bunk O et al. Hard-X-ray dark-field imaging using a grating interferometer. *Nat Mater*. 2008;7(2):134-7. <https://doi.org/10.1038/nmat2096>

Pfeiffer F, Weitkamp T, Bunk O, Christian D. Phase retrieval and differential phase-contrast imaging with low-brilliance X-ray sources. *Nat Phys*. 2006;2:258-261. *PhysRevLett*. 77.2961.

Pyakurel U, Sun W, Cheung P et al. Phase and dark-field imaging with mesh-based structured illumination and polycapillary optics. *Med Phys*. 2021 Nov;48(11):6642-6657. doi: 10.1002/mp.15247. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34554583.

Pyakurel U, Redgate AW, MacDonald CA, Petrucci JC. Optimization of signal and noise in x-ray phase and dark field imaging with a wire mesh. *Biomed Phys Eng Express*. 2025 Apr 30;11(3). doi: 10.1088/2057-1976/adcd7d. PMID: 40239682.

Q

Qi Z et al. Quantitative imaging of electron density and effective atomic number using phase contrast CT. *Phys Med Biol*. 2010;55(9):2669-2677.

Quenot L, Bohic S, Brun E. X-ray Phase Contrast Imaging from Synchrotron to Conventional Sources: A Review of the Existing Techniques for Biological Applications. *Applied Sciences*. 2022;12, no. 19: 9539. <https://doi.org/10.3390/app12199539>

R

Rauch T, Rieger J, Pelzer G, Horn F, Erber R, Wunderle M, Emons J, Nabieva N, Fuhrich N, Michel T, Hartmann A, Fasching PA, Anton G. Discrimination analysis of breast calcifications using x-ray dark-field radiography. *Med Phys*. 2020 Apr;47(4):1813-1826. doi: 10.1002/mp.14043. Epub 2020 Feb 21. PMID: 31977070.

Riggi E, Morgano GP, Parmelli E et al. 2023-2024 Update of the European breast cancer guidelines on screening and diagnosis. *EJC* 2024; 200:113799. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113799>

Röntgen WC. On a new kind of rays. *Science*. 1896;3:227-231. DOI:10.1126/science.3.59.227

S

Scherer K, Birnbacher L, Chabior M, Herzen J, Mayr D, Grandl S, Sztrókay-Gaul A, Hellerhoff K, Bamberg F, Pfeiffer F. Bi-directional x-ray phase-contrast mammography. *PLoS One*. 2014 May 13;9(5):e93502. doi: 10.1371/journal.pone.0093502. PMID: 24824594; PMCID: PMC4019485.

Scherer K, Braig E, Ehn S, Schock J, Wolf J, Birnbacher L, Chabior M, Herzen J, Mayr D, Grandl S, Sztrókay-Gaul A, Hellerhoff K, Pfeiffer F. Improved Diagnostics by Assessing the Micromorphology of Breast Calcifications via X-Ray Dark-Field Radiography. *Sci Rep*. 2016 Nov 14;6:36991. doi: 10.1038/srep36991. PMID: 27841341; PMCID: PMC5107908.

Scherer K, Willer K, Gromann L, Birnbacher L, Braig E, Grandl S, Sztrókay-Gaul A, Herzen J, Mayr D, Hellerhoff K, Pfeiffer F. Toward Clinically Compatible Phase-Contrast Mammography. *PLoS One*. 2015 Jun 25;10(6):e0130776. doi: 10.1371/journal.pone.0130776. PMID: 26110618; PMCID: PMC4481352.

Schiaffino S, Cozzi A, Clauser P et al. European Society of Breast Imaging (EUSOBI). Current use and future perspectives of contrast-enhanced mammography (CEM): a survey by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *Eur Radiol*. 2024 Aug;34(8):5439-5450. doi: 10.1007/s00330-023-10574-7. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38227202.

Schultek G, Gerber B, Reimer T, Stubert J, Hartmann S, Martin A, Stachs A. Radiological Underestimation of Tumor Size as a Relevant Risk Factor for Positive Margin Rate in Breast-Conserving Therapy of Pure Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). *Cancers (Basel)*. 2022 May 11;14(10):2367. doi: 10.3390/cancers14102367. PMID: 35625972; PMCID: PMC9139437.

Seifert M, Ludwig V, Gellersdörfer M, Hauke C, Hellbach K, Horn F, Pelzer G, Radicke M, Rieger J, Sutter SM, Michel T, Anton G. Single-shot Talbot-Lau x-ray dark-field imaging of a porcine lung applying the moiré imaging approach. *Phys Med Biol*. 2018 Sep 13;63(18):185010. doi: 10.1088/1361-6560/aadafe. PMID: 30117437.

Snigirev A, Snigireva I, Kohn V, Kuznetso S, Schelokov I. On the possibilities of X-ray phase contrast microimaging by coherent high-energy synchrotron radiation. *Rev. Sci. Instrum*. 1995;66: 5486-5492.

Spindler S, Rawlik M, Romano L, Pereira A, Guo P, Wang Z, Stampanoni M. Simulation study of an X-ray diffraction beamlet array for dark-field chest CT. *Opt Express*. 2025 Jun

2;33(11):23835-23849. doi: 10.1364/OE.559549. PMID: 40515341.

Stampanoni M, Wang Z, Thuring T et al. The first analysis and clinical evaluation of native breast tissue using differential phase-contrast mammography. *Investig Radiol*. 2011;46:801-806.

Subelack J, Morant R, Blum M, Eichenberger A, Geissler A, Ehlig D. Risk factors for interval breast cancer: insights from a decade of a mammography screening program. *Breast Cancer Res Treat*. 2025 May;211(1):23-33. doi: 10.1007/s10549-025-07619-4. Epub 2025 Feb 12. PMID: 39934544; PMCID: PMC11953226.

Sun W, Pyakurel U, MacDonald CA, Petruccioli JC. Grating-free quantitative phase retrieval for X-ray phase-contrast imaging with conventional sources. *Biomed. Phys. Eng. Express*. 2022;8: 055016.

Sundberg C, Persson M, Wikner JJ, Danielsson M. 1- μ m spatial resolution in silicon photon-counting CT detectors. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2021 Nov;8(6):063501. doi: 10.1117/1.JMI.8.6.063501. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34805448; PMCID: PMC8598927.

T

Talbot WHF. Facts relating to optical science. *Philosophical Magazine*. 1836;9:401-407

Teuffenbach MV, Koehler T, Fehringer A, Viermetz M, Brendel B, Herzen J et al. Grating-based phase-contrast and dark-field computed tomography: a single-shot method. *Sci Rep*. 2017 Aug 7;7(1):7476. doi: 10.1038/s41598-017-06729-4. PMID: 28785015; PMCID: PMC5547164.

Trimboli RM, Giorgi Rossi P, Battisti NML, Cozzi A, Magni V, Zanardo M, Sardanelli F. Do we still need breast cancer screening in the era of targeted therapies and precision medicine? *Insights Imaging*. 2020 Sep 25;11(1):105. doi: 10.1186/s13244-020-00905-3. PMID: 32975658; PMCID: PMC7519022.

U

Urban T, Sauter AP, Frank M et al. Dark-Field Chest Radiography Outperforms Conventional Chest Radiography for the Diagnosis and Staging of Pulmonary Emphysema. *Invest Radiol*. 2023 Nov 1;58(11):775-781. doi: 10.1097/RLI.0000000000000989. Epub 2023 May 26. PMID: 37276130; PMCID: PMC10581407.

V

van Gogh S, Rawlik M, Pereira A, Spindler S, Mukherjee S, Zdora MC, Stauber M, Alaifari R, Varga Z, Stampanoni M. Towards clinical-dose grating interferometry breast CT with fused intensity-based iterative reconstruction. *Opt Express*. 2023 Feb 27;31(5):9052-9071. doi: 10.1364/OE.484123. PMID: 36860006.

van Grinsven SEL, Mann RM, Monninkhof EM et al. DENSE Trial Study Group. Multireader Diagnostic Accuracy of Abbreviated Breast MRI for Screening Women with Extremely Dense Breasts. *Radiology*. 2025 May;315(2):e241233. doi: 10.1148/radiol.241233. PMID: 40392091.

Versteegden DPA, Keizer LGG, Schlooz-Vries MS, Duijm LEM, Wauters CAP et al. Performance characteristics of specimen radiography for margin assessment for ductal carcinoma in situ: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Dec;166(3):669-679. doi: 10.1007/s10549-017-4475-2. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28831674.

Viermetz M, Birnbacher L, Willner M, Achterhold K, Pfeiffer F, Herzen J. High resolution laboratory grating-based X-ray phase-contrast CT. *Sci Rep*. 2018;8(1):15884. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33997-5>.

Viermetz M, Gustschin N, Schmid C et al. Technical Design Considerations of a Human-Scale Talbot-Lau Interferometer for Dark-Field CT. *IEEE Trans Med Imaging*. 2023 Jan;42(1):220-232. doi: 10.1109/TMI.2022.3207579. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36112565.

Vilmun BM, Napolitano G, Lillholm M et al. Introduction of one-view tomosynthesis in population-based mammography screening: Impact on detection rate, interval cancer rate and false-positive rate. *J Med Screen*. 2025 Mar;32(1):28-34. doi: 10.1177/09691413241262259. Epub 2024 Jul 25. PMID: 39053450.

W

Waldmann A, Hübner J, Katalinic A. Zeitliche Trends der brustkrebspezifischen Mortalität in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int*. 2021;118:538-9. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0182.

Wanders JOP, Holland K, Karssemeijer N et al. The effect of volumetric breast density on the risk of screen-detected and interval breast cancers: a cohort study. *Breast Cancer Res*. 2017 Jun 5;19(1):67. doi: 10.1186/s13058-017-0859-9. PMID: 28583146; PMCID: PMC5460501.

Wang F, Liu S, Li J, Shi Y, Geng Z, Ji Y, Zheng J. Burdens of Breast Cancer and Projections for 2030 Among Women in Asia: Findings from the 2021 Global Burden of Disease Study. *Curr Oncol*. 2025 May 1;32(5):267. doi: 10.3390/curroncol32050267. PMID: 40422526; PMCID: PMC12109881.

Wang H, Kashyap Y, Sawhney K. From synchrotron radiation to lab source: advanced speckle-based X-ray imaging using abrasive paper. *Sci Rep*. 2016 Feb 5;6:20476. doi: 10.1038/srep20476. PMID: 26847921; PMCID: PMC4742822.

Weigel S, Heindel W, Heidrich J et al. Digital mammography screening: sensitivity of the programme dependent on breast density. *Eur Radiol*. 2017 Jul;27(7):2744-2751. doi: 10.1007/s00330-016-4636-4. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27822617.

Weigel S, Heindel W, Hense HW, Decker T, Gerß J, Kerschke L; TOSYMA Screening Trial Study Group. Breast Density and Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis: A TOSYMA Trial Subanalysis. *Radiology*. 2023 Feb;306(2):e221006. doi: 10.1148/radiol.221006. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36194110.

Weitkamp T, Diaz A, David C, Pfeiffer F, Stampfoni M, Cloetens P, Ziegler E. X-ray phase imaging with a grating interferometer. *Opt. Express*. 2005;13:6296-6304.

Wen H, Bennett EE, Hegedus MM, Carroll SC. Spatial harmonic imaging of X-ray scattering – Initial results. *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2008;27:997-1002.

Willer K, Fingerle AA, Noichl W et al. X-ray dark-field chest imaging for detection and quantification of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a diagnostic accuracy study. *Lancet Digit Health*. 2021 Nov;3(11):e733-e744. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00146-1. PMID: 34711378; PMCID: PMC8565798.

Willner M, Herzen J, Grandl S et al. Quantitative breast tissue characterization using grating-based Eur J Nucl Med Mol Imaging (2021) 48:4171-4188 4183x-ray phase-contrast ima-

ging. *Phys Med Biol*. 2014;59(7):1557-71. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/7/1557>

Winkelman AJ, Tulenko K, Epstein SH, Nguyen JV, Ford C, Miller MM. Breast cancer screening with automated breast US and mammography vs handheld US and mammography in women with dense breasts in a real-world clinical setting. *J Breast Imaging*. 2024;6:493-501.

Winklhofer S, Peter S, Tischler V, Morsbach F, von Werdt M, Berens S et al. Diagnostic accuracy of quantitative and qualitative phase-contrast imaging for the ex Vivo characterization of human coronary atherosclerotic plaques. *Radiology*. 2015;277(1):64-72. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141614>.

Y

Yaroshenko A, Hellbach K, Bech M et al. Grating-based X-ray dark-field imaging: a new paradigm in radiography. *Curr Radiol Rep*. 2014;2:57. <https://doi.org/10.1007/s40134-014-0057-9>

X

Xu J, Ham K, Dey J. X-ray interferometry without analyzer for breast CT application: a simulation study. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2020 Mar;7(2):023503. doi: 10.1117/1.JMI.7.2.023503. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32258221; PMCID: PMC7096764.

Xu J, Wang Z, van Gogh S, Rawlik M, Spindler S, Stampanoni M. Intensity-based iterative reconstruction for helical grating interferometry breast CT with static grating configuration. *Opt Express*. 2022 Apr 11;30(8):13847-13863. doi: 10.1364/OE.455967. PMID: 35472989.

Z

Zandarco S, Günther B, Riedel M, Breitenhuber G, Kirst M, Achterhold K, Pfeiffer F, Herzen J. Speckle tracking phase-contrast computed tomography at an inverse Compton X-ray source. *Opt Express*. 2024 Jul 29;32(16):28472-28488. doi: 10.1364/OE.528701. PMID: 39538663.

Zanette I, Weitkamp T, Lang S, Langer M, Mohr J, David C, Baruchel J. Quantitative phase and absorption tomography with an X-ray grating interferometer and synchrotron radiation. *Phys Stat Solidi A*. 2011;208(11):2526-2532. <https://doi.org/10.1002/pssa.201184276>

Zanette I, Zhou T, Burvall A, Lundstrom U, Larsson DH, Zdora M, Thibault P, Pfeiffer F, Hertz HM. Speckle-based x-ray phase-contrast and dark-field imaging with a laboratory source. *Phys Rev Lett*. 2014;112(25):253903. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.112.253903>

Zdora MC. State of the art of X-ray speckle-based phasecontrast and dark-field imaging. *J Imaging*. 2018;4(60):2018. <https://doi.org/10.3390/jimaging4050060>

Zhang Y, Rodriguez J, Mao X et al. Incidence and Risk Factors of Interval and Screen-Detected Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2025 May 1;11(5):519-527. doi: 10.1001/jamaoncol.2025.0167. PMID: 40146116; PMCID: PMC11950978.

Zong F, Yang J, Guo J, Zhang J, Du Y, Zhang C. Research Progress of Grating-Based X-Ray Phase-Contrast Imaging and Key Devices. *Photonics*. 2025;12(3):222. <https://doi.org/10.3390/photonics12030222>

11

Internetseitenverweise²

<https://www.acr.org/Clinical-Resources/Clinical-Tools-and-Reference/Reporting-and-Data-Systems/BI-RADS>

<https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>

<https://cancer-inequalities.jrc.ec.europa.eu/>

<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>

<https://cancer-screening-and-care.jrc.ec.europa.eu/en/ecibc/european-breast-cancer-guidelines>

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05625659?term=cmist&rank=1>

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05667532>

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04097366?cond=breast&term=BRAID&rank=1>

<https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/breast-screening-programme>

<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/cancer-factsheets-eu-27-countries-2022>

https://ecis.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/2024-01/jrc_Breast_cancer_2022_Oct_2023.pdf

<https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/w/ddn20231103-2>

<https://fachservice.mammo-programm.de/de/publikationen>

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-updates-mammography-regulations-require-reporting-breast-density-information-and-enhance>

<https://gco.iarc.who.int/today/en>

<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2025062052653>

<https://www.rivm.nl/en/documenten/monitoring-breast-cancer-screening-2023>

<https://www.who.int/initiatives/global-breast-cancer-initiative/breast-cancer-inequities>

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

²Letzte Downloadaktualisierung am 08.02.2026

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Radiology
AI	Artificial Intelligence
ATC	Attenuation Contrast
BI-RADS	Breast Imaging and Reporting Data System
CC	craniocaudal
CEM	Contrast-enhanced mammography
CT	Computertomographie
DBT	digitale Brusttomosynthese
DCIS	Duktales Carcinoma in Situ
DIE	Diffraction-enhanced imaging
DFC	Dark Field Contrast
DPC	Differential Phase Contrast
ESRF	European Synchrotron Radiation Facility
HDI	Human Development Index
ICR	Interval carcinoma rate
keV	Kiloelektronenvolt
CDR	Carzinomdetektionsrate
MRT	Magnetresonanztomographie
MLO	medio-lateral-oblique
MCLS	Munich Compact Light Source
μm	Mikrometer
NST	No Special Type
PPV	positive predictive value
ROC	Receiver Operator Curve
STIR	Short tau inversion recovery
WHO	World Health Organization

Symbole

α	Refraktionswinkel
β	Absorptionsteil des Refraktionsindex
c	Konzentration
c	Lichtgeschwindigkeit
d	Schichtdicke
d	Distanz Objekt – Detektor
d	Distanz zwischen Phasen- und Analyzergitter
dr	Propagationsstrecke im Talbot-Abstand
δ	phasendifferenz
E	Energie
$\epsilon\lambda$	stoffspezifischer Absorptionsindex
I	Intensität
λ	Wellenlänge
μ	Absorptionskoeffizient
ν	Frequenz
Ψ	Wellenfunktion
Φ	Phase
Pe	Elektronendichte
P	Massendichte
p	Gitterperiode
π	Pi, Kreiszahl
Ψ	Psi
S	Lateralverschiebung des Interferenzmusters
V	Visibilität
x_g	Gitterposition
Z	Ordnungszahl

Publikationsverzeichnis

Erst- und Letztautorenschaften von Originalarbeiten *

Hellerhoff K, Gottwald W, Taphorn K, Berthe D, Braun M, Wagner K, Resch S, John D, Heck L, Birnbacher L, Herzen J, Grandl S. Grating-based xray dark-field mammography: Assessing complementary imaging information in simple cystic lesions and typical fibroadenoma. *Med Phys*. 2025 Jan 3. doi: 10.1002/mp.17603. PMID: 39752625.

Hellerhoff K, Dietrich H, Schinner R, Rjosk-Dendorfer D, Sztrókay-Gaul A, Reiser M, Grandl S. Assessment of MRI-Detected Breast Lesions: A Benign Correlate on Second-Look Ultrasound Can Safely Exclude Malignancy. *Breast Care (Basel)*. 2021 Oct;16(5):435-443. doi: 10.1159/000513443. Epub 2021 Jan 18. PMID: 34720802.

Hellerhoff K, Birnbacher L, Sztrókay-Gaul A, Grandl S, Auweter S, Willner M, Marschner M, Mayr D, Reiser MF, Pfeiffer F, Herzen J. Assessment of intraductal carcinoma in situ (DCIS) using grating-based X-ray phase-contrast CT at conventional X-ray sources: An experimental ex-vivo study. *PLoS One*. 2019 Jan 9;14(1):e0210291. doi: 10.1371/journal.pone.0210291. PMID: 30625220; PMCID: PMC6326478.

Grandl S, Scherer K, Sztrókay-Gaul A, Birnbacher L, Willer K, Chabior M, Herzen J, Mayr D, Auweter SD, Pfeiffer F, Bamberg F, Hellerhoff K. Improved visualization of breast cancer features in multifocal carcinoma using phasecontrast and dark-field mammography: an ex vivo study. *Eur Radiol*. 2015 Dec;25(12):3659-68. doi:

10.1007/s00330-015-3773-5. Epub 2015 May 9. PMID: 25956934; PMCID: PMC4636518.

Grandl S, Willner M, Herzen J, Sztrókay-Gaul A, Mayr D, Auweter SD, Hipp A, Birnbacher L, Marschner M, Chabior M, Reiser M, Pfeiffer F, Bamberg F, Hellerhoff K. Visualizing Typical Features of Breast Fibroadenomas Using Phase-Contrast CT: An ExVivo Study. *PLoS One*. 2014 May 13;9(5):e97101 doi: 10.1371/journal.pone.0097101. PMID: 24824169; PMCID: PMC4019647.

Grandl S, Willner M, Herzen J, Mayr D, Auweter SD, Hipp A, Pfeiffer F, Reiser M, Hellerhoff K. Evaluation of phase-contrast CT of breast tissue at conventional X-ray sources – presentation of selected findings. *Z Med Phys*. 2013 Sep;23(3):212-21. PMID: 23489931.

Schlossbauer T, Sourbron S, Scholz A, Mosner M, Kahlert S, Böhm H, Reiser M, Hellerhoff K. Dynamic breast MRI in the course of neoadjuvant chemotherapy: standardized evaluation of tumor size and enhancement parameters in correlation to different histopathologic characteristics. *Acad Radiol*. 2010 Apr;17(4):441-9. doi: 10.1016/j.acra.2009.11.008. PMID: 20207315.

Hellerhoff K, Helmberger H, Rösch T, Settles MR, Link TM, Rummeny EJ. Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Jul;179(1):121-9. doi:10.2214/ajr.179.1.1790121. PMID: 12076919.

* Die Originalarbeiten mit Erst- und Letztautorenschaft wurden als kumulative Habilitationsleistung anerkannt.

Koautorenschaften von Originalarbeiten

Berthe D, Heck L, Resch S, Dierolf M, Brantl J, Günther B, Petrich C, Achterhold K, Pfeiffer F, Grandl S, Hellerhoff K, Herzen J. Grating-based phase contrast computed tomography for breast tissue at an inverse Compton source. *Sci Rep*. 2024 Oct 26;14(1):25576. doi: 10.1038/s41598-024-77346-1. PMID: 39462058; PMCID: PMC11513984.

Kuemmel S, Heil J, Bruzas S, Breit E, Schindowski D, Harrach H, Chiari O, Hellerhoff K et al. Safety of Targeted Axillary Dissection After Neoadjuvant Therapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer. *JAMA Surg*. 2023 Aug 1;158(8):807-815. doi: 10.1001/jamasurg.2023.1772. PMID: 37285140; PMCID: PMC10248815.

Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, Lubitz J, Hellerhoff K, Ankel C, Graßhoff ST, Deuschle P, Hanf V, Belke K, Dall P, Dorn J, Kaltenecker G, Kuehn T, Beckmann U, Potenberg J, Blohmer JU, Kostara A, Breit E, Holtschmidt J, Traut E, Reinisch M. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg*. 2022 Nov 1;276(5):e553-e562. doi: 10.1097/SLA.0000000000004572. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33156057.

Heck L, Eggl E, Grandl S, Dierolf M, Jud C, Günther B, Achterhold K, Mayr D, Gleich B, Hellerhoff K, Pfeiffer F, Herzen J. Dose and spatial resolution analysis of grating-based phase-contrast mammography using an inverse Compton x-ray source. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2020 Mar;7(2):023505. doi: 10.1117/1.JMI.7.2.023505. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32341937.

Müller-Schimpfle M, Bader W, Baltzer P, Bernathova M, Fuchsjäger M, Golatta M, Helbich TH, Hellerhoff K, Heywang-Köbrunner SH, Kurtz C, Mundinger A, Siegmann-Luz KC, Skaanne P, Solbach C, Weigel S. Consensus Meeting of Breast Imaging: BI-RADS® and Beyond. *Breast Care (Basel)*. 2019 Oct;14(5):308-314. doi: 10.1159/000503412. Epub 2019 Oct 2. PMID: 31798391.

Eggl E, Grandl S, Sztrókay-Gaul A, Dierolf M, Jud C, Heck L, Burger K, Günther B, Achterhold K, Mayr D, Wilkens JJ, Auweter SD, Gleich B, Hellerhoff K, Reiser M, Pfeiffer F, Herzen J. Dose-compatible grating-based phase-contrast mammography on mastectomy specimens using a compact synchrotron source. *Sci Rep*. 2018 Oct 24;8(1):15700. doi: 10.1038/s41598-018-33628-z. PMID: 30356116; PMCID: PMC6200806.

Scherer K, Birnbacher L, Chabior M, Herzen J, Mayr D, Grandl S, Sztrókay-Gaul A, Hellerhoff K, Bamberg F, Pfeiffer F. Bi-directional x-ray phase-contrast mammography. *PLoS One*. 2014 May 13;9(5):e93502. doi: 10.1371/journal.pone.0093502. ECollection 2014. PMID: 24824594.

Hermelink K, Bühner M, Sckopke P, Neufeld F, Kaste J, Voigt V, Münzel K, Wuerstlein R, Ditsch N, Hellerhoff K, Rjosk-Dendorfer D, Braun M, von Koch FE, Härtl K, Hasmmüller S, Bauerfeind I, Debus G, Herschbach P, Mahner S, Harbeck N. Chemotherapy and Posttraumatic Stress in the Causation of Cognitive Dysfunction in Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Oct 1;109(10). doi: 10.1093/jnci/djx057. PMID: 28521364.

Voigt V, Neufeld F, Kaste J, Bühner M, Sckopke P, Wuerstlein R, Hellerhoff K, Sztrókay-Gaul A, Braun M, von Koch FE, Silva-Zürcher E, Hasmmüller S, Bauerfeind I, Debus G, Herschbach P,

- Mahner S, Harbeck N, Hermelink K. Clinically assessed posttraumatic stress in patients with breast cancer during the first year after diagnosis in the prospective, longitudinal, controlled COGNICARES study. *Psychooncology*. 2017 Jan;26(1):74-80. doi: 10.1002/pon.4102. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26898732.
- Coello E, Sperl JI, Bequé D, Benz T, Scherer K, Herzen J, Sztrókay-Gaul A, Hellerhoff K, Pfeiffer F, Cozzini C, Grandl S. Fourier domain image fusion for differential X-ray phase contrast breast imaging. *Eur J Radiol*. 2017 Apr;89:27-32. doi:10.1016/j.ejrad.2017.01.019. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28267545.
- Scherer K, Braig E, Ehn S, Schock J, Wolf J, Birnbacher L, Chabior M, Herzen J, Mayr D, Grandl S, Sztrókay-Gaul A, Hellerhoff K, Pfeiffer F. Improved Diagnostics by Assessing the Micromorphology of Breast Calcifications via X-Ray Dark-Field Radiography. *Sci Rep*. 2016 Nov 14;6:36991. doi: 10.1038/srep36991. PMID: 27841341; PMCID: PMC5107908.
- Grandl S, Sztrókay-Gaul A, Mittone A, Gasilov S, Brun E, Bravin A, Mayr D, Auweter SD, Hellerhoff K et al. Detection of Post-Therapeutic Effects in Breast Carcinoma Using Hard X-Ray Index of Refraction Computed Tomography – A Feasibility Study. *PLoS One*. 2016 Jun 30;11(6):e0158306. doi: 10.1371/journal.pone.0158306. PMID: 27362638; PMCID: PMC4928822.
- Gromann LB, Bequé D, Scherer K, Willer K, Birnbacher L, Willner M, Herzen J, Grandl S, Hellerhoff K, Sperl JI, Pfeiffer F, Cozzini C. Low-dose, phase-contrast mammography with high signal-to-noise ratio. *Biomed. Opt. Express* 7(2), 381-391 (2016). doi: 10.1364/BOE.7.000381. PMID: 26977347; PMCID: PMC4771456.
- Eggl E, Schleede S, Bech M, Achterhold K, Grandl S, Sztrókay A, Hellerhoff K, et al. X-ray phase-contrast tomosynthesis of a human ex vivo breast slice with an inverse Compton x-ray source. *EPL*. 2016; 116: 68003.
- Scherer K, Birnbacher L, Chabior M, Herzen J, Mayr D, Grandl S, Sztrókay-Gaul A, Hellerhoff K, Bamberg F, Pfeiffer F. Bi-directional x-ray phase-contrast mammography. *PLoS One*. 2014 May 13;9(5):e93502. doi: 10.1371/journal.pone.0093502. ECollection 2014. PMID: 24824594.
- Scherer K, Birnbacher L, Chabior M, Herzen J, Mayr D, Grandl S, Sztrókay-Gaul A, Hellerhoff K, Bamberg F, Pfeiffer F. Bi-directional x-ray phase-contrast mammography. *PLoS One*. 2014 May 13;9(5):e93502. doi: 10.1371/journal.pone.0093502. PMID: 24824594; PMCID: PMC4019485.
- Willner M, Herzen J, Grandl S, Auweter S, Mayr D, Hipp A, Chabior M, Sarapata A, Achterhold K, Zanette I, Weitkamp T, Sztrókay A, Hellerhoff K, Reiser M, Pfeiffer F. Quantitative breast tissue characterization using grating-based X-ray phase-contrast imaging. *Phys Med Biol*. 2014 Apr 7;59(7):1557-71. doi: 10.1088/0031-9155/59/7/1557. Epub 2014 Mar 10. PMID: 24614413.
- Johnson TR, Himsl I, Hellerhoff K, Mayr D, Rjosk-Dendorfer D, Ditsch N, Krauss B, Friesse K, Reiser MF, Lenhard MS. Dual-energy CT for the evaluation of silicone breast implants. *Eur Radiol*. 2013 Apr;23(4):991-6. doi: 10.1007/s00330-012-2667-z. Epub 2012 Oct 13. PMID: 23064715.
- Sztrókay A, Herzen J, Auweter SD, Liebhardt S, Mayr D, Willner M, Hahn D, Zanette I, Weitkamp T, Hellerhoff K, Pfeiffer F, Reiser MF, Bamberg F. Assessment of grating-based X-ray phase-con-

trast CT for differentiation of invasive ductal carcinoma and ductal carcinoma in situ in an experimental ex vivo set-up. *Eur Radiol.* 2013 Feb;23(2):381-7. doi: 10.1007/s00330-012-2592-1. Epub 2012 Aug 31. PMID: 22932738.

Heywang-Köbrunner SH, Heinig A, Hellerhoff K, Holzhausen HJ, Nährig J. Use of ultrasound-guided percutaneous vacuum-assisted breast biopsy for selected difficult indications. *Breast J.* 2009 Jul-Aug;15(4):348-56. Doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00738.x. Epub 2009 Jun 4. PMID: 19500104.

Rösch T, Meining A, Fröhmer S, Zillinger C, Schusdzarra V, Hellerhoff K, Classen M, Helmberger H. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc.* 2002 Jun;55(7):870-6. doi: 10.1067/mge.2002.124206. PMID: 12024143.

Helmberger H, Hellerhoff K, Rüll T, Brandt C, Gerhardt P. Functional MR-pancreatography with secretin. A comparison of imaging quality and diagnostic value. *Rofo.* 2000 Apr;172(4):367-73. German. doi: 10.1055/s-2000-332. PMID: 10961222.

Kasuistik

Johnson TR, Lenhard MS, Weidinger M, Nicolaus M, Mayr D, Reiser MF, Hellerhoff K. An unusual breast tumor. *Radiologe.* 2009 Oct;49(10):942-5. Doi: 10.1007/s00117-009-1821-3. PMID: 19198792.

Übersichtsarbeiten

Scherer K, Willer K, Gromann L, Birnbacher L, Braig E, Grandl S, Sztrókay-Gaul A, Herzen J, Mayr D, Hellerhoff K, Pfeiffer F. Toward Clinically Compatible Phase-Contrast Mammography. *PLoS One.* 2015 Jun 25;10(6):e0130776. doi: 10.1371/journal.pone.0130776. PMID: 26110618; PMCID: PMC4481352.

Grandl S, Sztrókay-Gaul A, Auweter SD, Hellerhoff K. Phase contrast imaging of the breast. Basic principles and steps towards clinical implementation. *Radiologe.* 2014 Mar;54(3):254-61. German. doi: 10.1007/s00117-013-2577-3. PMID: 24623010.

Grandl S, Ingrisch M, Hellerhoff K. Therapy monitoring of neoadjuvant therapy with MRI. RECIST and functional imaging. *Radiologe.* 2014 Mar;54(3):233-40. doi: 10.1007/s00117-013-2576-4. German. doi: 10.1007/s00117-013-2576-4. PMID: 24585048.

Hellerhoff K, Reiser MF. Mission „Reduction in mortality of the commonest cancer in women“. *Radiologe.* 2014 Mar;54(3):203-4. doi: 10.1007/s00117-013-2574-6. PMID: 24577677.

Auweter SD, Herzen J, Willner M, Grandl S, Scherer K, Bamberg F, Reiser MF, Pfeiffer F, Hellerhoff K. X-ray phase-contrast imaging of the breast – advances towards clinical implementation. *Br J Radiol.* 2014 Feb;87(1034):20130606. doi: 10.1259/bjr.20130606. PMID: 24452106; PMCID: PMC4064551.

Hellerhoff K. Limits of mammography screening: current controversies and perspectives. *Radio-loge.* 2013 Sep;53(9):764-74. doi: 10.1007/s00117-012-2444-7. PMID: 23942604.

Hellerhoff K. Certification of breast centers. *Radiologe*. 2011 Oct;51(10):868-75. doi: 10.1007/s00117-011-2164-4. PMID: 21947239.

Hellerhoff K. Digital breast tomosynthesis : technical principles, current clinical relevance and future perspectives. *Radiologe*. 2010 Nov;50(11):991-8. doi: 10.1007/s00117-010-2008-7. PMID: 21052620.

Wöhrle NK, Hellerhoff K, Notohamiprodjo M, Reiser MF, Clevert DA. Automated breast volume scanner (ABVS) : a new approach for breast imaging. *Radiologe*. 2010 Nov;50(11):973-81. doi: 10.1007/s00117-010-2068-8. PMID: 20949253.

Schlossbauer T, Reiser M, Hellerhoff K. Importance of mammography, sonography and MRI for surveillance of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Radiologe*. 2010 Nov;50(11):1008-13. doi: 10.1007/s00117-010-2009-6. PMID: 20922360.

Wöhrle NK, Hellerhoff K, Reiser MF, Clevert DA. Modern gray-scale sonography of the breast. *Radiologe*. 2010 Nov;50(11):964, 966-72. doi: 10.1007/s00117-010-2007-8. PMID: 20890590.

Hellerhoff K, Schlossbauer T, Herzog P, Reiser M. Interventional MRI of the breast. Indications, technique, results and perspectives. *Radiologe*. 2008 Apr;48(4):367-74. doi: 10.1007/s00117-008-1653-6. PMID: 18351316.

Schlossbauer T, Hellerhoff K, Reiser M. Value of breast MRI as supplement to mammography and sonography for high risk breast cancer patients. *Radiologe*. 2008 Apr;48(4):351-7. doi: 10.1007/s00117-008-1638-5. PMID: 18347771.

Helmberger H, Hellerhoff K, Rüll T, Sorger N, Rösch T. Radiologic diagnosis of the gallbladder and bile ducts. 2: Extra- and intrahepa-

tic obstruction, value of diagnostic methods. *Radiologe*. 2001 Sep;41(9):804-15; quiz 816-7. German. doi: 10.1007/s001170170096. PMID: 11593806.

Helmberger H, Hellerhoff K, Rüll T, Sorger N, Rösch T. Radiologic diagnosis of the gallbladder and bile ducts. 1: Imaging methods, normal anatomy and anatomic variants. *Radiologe*. 2001 Sep;41(9):804-15; quiz 816-7. German. doi: 10.1007/s001170170096. PMID: 11593806.

Helmberger H, Hellerhoff K, Rüll T, Rösch T. Chronic infections of the biliary system. *Radiologe*. 2000 Jun;40(6):530-6. Review. German. doi: 10.1007/s001170050750. PMID: 10929389.

Buchkapitel

Kapitel Mamma

Duale Reihe Radiologie, Thieme Verlag
Herausgeber: Maximilian Reiser,
Fritz Peter Kuhn, Jürgen Debus
5. vollständig überarbeitete Auflage,
ISBN: 9783132444621
Thieme Verlag 2025

Kapitel Bildgebende und interventionelle Diagnostik

Kapitelverantwortliche in Auflage 2021,
Koautorin 2015, 2017, 2019, 2023
Manual Mammakarzinom aus der Reihe
Manuale des Tumorzentrums München
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie,
Nachsorge und Begleitung.
Herausgeber: Johannes Ettl, Rachel Würstlein
19. Auflage, ISBN: 978-3-86371-395-9
Zuckschwerdt Verlag, 2023

Chapter: MRI-Guided Breast Interventions
MEDICAL RADIOLOGY – Diagnostic Imaging
Interventional Magnetic Resonance Imaging
Editors: Thomas Kahn, Harald Busse
Springer Verlag 2012

Chapter: Breast Cancer

MEDICAL RADIOLOGY – Diagnostic Imaging
Screening and Preventive Diagnosis with
Radiological Imaging
Edited by M.F. Reiser, G. van Kaick, C. Fink,
and S.O. Schoenberg
Springer Verlag 2008

Kapitel Gallengangssystem / Pankreasgang RRR Ganzkörper MR-Tomographie

Herausgeber: Ernst J Rummeny, Peter
eter Reimer, Walther Heindel
1. und 2. vollständig überarbeitete und
erweiterte Auflage
Thieme Verlag 2002, 2006

Danksagung

Ich möchte Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser danken für das entgegengebrachte Vertrauen und seine Wertschätzung in meiner Zeit als Oberärztin am Institut für Klinische Radiologie am Klinikum Grosshadern. Er ist für mich ein bleibender Maßstab für verantwortliche, aufmerksame und werteorientierte Führung. Über seine Bereitschaft zum Vorsitz des Fachmentors habe ich mich persönlich sehr gefreut.

Prof. Franz Pfeiffer und allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern am Lehrstuhl für Biomedizinische Physik der TU München danke ich für die langjährige produktive, kollegiale und wertschätzende Zusammenarbeit.

Mein besonderer und herzlicher Dank gilt Prof. Julia Herzen. Sie hat als Leiterin der Forschungsgruppe Phasenkontrastbrustbildgebung am Institut für Biomedizinische Physik der TU München die gemeinsamen wissenschaftlichen Projekte kontinuierlich unterstützt. Ihr Vertrauen in unsere Zusammenarbeit und ihr persönliches Engagement für die projektbezogenen Publikationsleistungen über viele Jahre hinweg haben diese Habilitationsarbeit erst möglich gemacht.

Dr. rer. nat. Dipl. Physiker Lorenz Birnbacher, Dipl. Physiker PhD Wolfgang Gottwald und Dr. Kai Scherer danke ich herzlich für die gute Zusammenarbeit im Rahmen unserer gemeinsamen Projekt- und Publikationstätigkeit. Sie haben dabei mein Verständnis für physikalische und technische Zusammenhänge mit Expertise und großer Geduld erweitert.

Prof. Nadia Harbeck danke ich für die freundschaftliche und gute Zusammenarbeit mit dem Brustzentrum der LMU am Klinikum Grossha-

dern. Gemeinsame Treffen waren auch in der Projektgruppe Mammakarzinom des Tumorzentrums München von Herzlichkeit und Kollegialität geprägt. Aufgrund ihrer hohen wissenschaftlichen Expertise bin ich ihr für das Fachmentorat sehr dankbar.

Die exzellente Aufarbeitung unserer Projektpräparate und gemeinsame Stunden geduldiger Histokorrelation haben wichtige Arbeiten meines Habilitationsprojektes möglich gemacht. Ich danke Prof. Doris Mayr aus dem Institut für Pathologie der LMU für die freundliche, herzliche und humorvolle Zusammenarbeit.

Mein besonderer und freundschaftlicher Dank gilt Frau PD Dr. med. Susanne Grandl. Ich durfte sie am Institut für Klinische Radiologie der LMU und in meiner Abteilung am Brustzentrum Taxisstraße über viele Jahre hinweg als fachlich exzellente Kollegin und persönliche Freundin an meiner Seite haben. Die klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit mit ihr war und ist inspirierend und von großem gegenseitigen Vertrauen geprägt.

Ein großer Dank gilt allen Patientinnen, die ihre Bereitschaft zur Studienteilnahme erklärt haben. Sie haben in persönlich belastenden Phasen ihrer Erkrankung unsere gemeinsamen wissenschaftlichen Anstrengungen unterstützt und verdienen uneingeschränkten Respekt.

