

Potential der spektralen Computertomographie für die Mammadiagnostik

Laurenz Jahn

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Daniela Pfeiffer
2. Prof. Dr. Julia Herzen

Die Dissertation wurde am 22.07.2024 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 05.02.2025
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	<i>Brustkrebs</i>	7
1.1.1	Epidemiologie	7
1.1.2	Mammadiagnostik	8
1.2	<i>Computertomographie.....</i>	15
1.2.1	Historie & Überblick	15
1.2.2	Aufbau	16
1.2.3	Interaktion von Röntgenstrahlen und Materie.....	17
1.2.4	Detektoren	19
1.2.5	Bildrekonstruktion	20
1.2.6	Risiken	22
1.3	<i>Dual-Energy Computertomographie</i>	25
1.3.1	Technischer Hintergrund und Möglichkeiten	25
1.3.2	Applikation der Dual-Energy-CT-Technik.....	27
2	Zielsetzung	29
2.1	<i>Ziele der experimentellen Phantom-Messungen</i>	29
2.2	<i>Ziele der klinisch-radiologischen Studie</i>	29
3	Material und Methoden	30
3.1	<i>Experimentelle Phantom-Messungen.....</i>	30
3.1.1	Materialzusammensetzung.....	30
3.1.2	Untersuchungsablauf.....	31
3.1.3	Verwendete Protokollparameter	31
3.1.4	Datenerhebung	32
3.1.5	Statistische Auswertung	35
3.2	<i>Klinisch-radiologische Studie</i>	36
3.2.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs	36
3.2.2	Protokolle und Kontrastmittelapplikation	39
3.2.3	Datenerhebung	41
3.2.4	Statistische Auswertung	44
4	Ergebnisse	47
4.1	<i>Experimentelle Phantom-Messungen.....</i>	48
4.1.1	Evaluation des Thoraxprotokolls.....	48
4.1.2	Evaluation des Felsenbeinprotokolls.....	53
4.1.3	Vergleich des Thorax- und Felsenbeinprotokolls	55
4.2	<i>Klinisch-radiologische Studie</i>	59
4.2.1	Absolute Werte des Brustgewebes	59
4.2.2	Evaluation einer Normalisierung	60
5	Diskussion.....	63
5.1	<i>Diskussion der Methoden</i>	64
5.1.1	Experimentelle Phantom-Messungen	64
5.1.2	Klinisch-radiologische Studie	67
5.2	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	73
5.2.1	Experimentelle Phantom-Messungen	73
5.2.2	Klinisch-radiologische Studie	77
5.3	<i>Limitationen.....</i>	84

5.3.1	Experimentelle Phantom-Messungen	84
5.3.2	Klinisch-radiologische Studie	84
6	Zusammenfassung und Ausblick	85
7	Literaturverzeichnis	86
8	Publikationen	104
9	Anhang	105
9.1	Abbildungsverzeichnis.....	105
9.2	Tabellenverzeichnis.....	108
10	Danksagung	109

Abkürzungsverzeichnis

<i>95%-KI</i>	95%-Konfidenzintervall
<i>abs</i>	Absolut
<i>AGD</i>	Mittlere Drüsen-/Parenchymdosis (bei Mammographien)
<i>BMI</i>	Body-Mass-Index
<i>bn</i>	Blut-normalisiert
<i>CNR</i>	Kontrast-zu-Rauschen-Verhältnis
<i>CT</i>	Computertomographie / -graph
<i>CTDI</i>	Computertomographie-Dosis-Index
<i>CTDIvol</i>	Computertomographie-Dosis-Index-Volumen
<i>DECT</i>	Dual-Energy-CT
<i>DICOM</i>	Digital Imaging and Communications in Medicine
<i>DL</i>	Dual-Layer
<i>DLP</i>	Dosis-Längen-Produkt
<i>DRW</i>	Diagnostischer Referenzwert
<i>DS</i>	Dual-Source
<i>ED</i>	Elektronendichte
<i>Fb</i>	Felsenbein
<i>GFR</i>	Glomeruläre Filtrationsrate
<i>Gy</i>	Gray
<i>HD</i>	Hohe Dosis
<i>HE / HU</i>	Hounsfield-Einheit / -Unit
<i>IC</i>	Iodkonzentration
<i>IQR</i>	Interquartilsabstand
<i>keV</i>	Kiloelektronenvolt
<i>KM</i>	Kontrastmittel
<i>konv.</i>	Konventionell

<i>kV</i>	Kilovolt
<i>kVp</i>	Spitzenkilovoltspannung
<i>M.</i>	Musculus
<i>mAs</i>	Milliamperesekunden
<i>MD</i>	Materialdichte
<i>MG</i>	Mammographie
<i>MGD</i>	Mittlere Parenchyndosis
<i>mn</i>	Muskel-normalisiert
<i>MRT</i>	Magnetresonanztomographie / -graph
<i>MW</i>	Mittelwert
<i>N</i>	Anzahl
<i>PACS</i>	Picture Archiving and Communication System
<i>pc</i>	Photonenzählend
<i>pv</i>	Portalvenös
<i>ROI</i>	Region-of-Interest
<i>RS</i>	Rapid-kVp-Switching
<i>s</i>	Sekunde/Sekunden
<i>SA</i>	Standardabweichung
<i>SBI</i>	Spectral-Base-Images
<i>SD</i>	Standardddosis
<i>SECT</i>	Single-Energy-CT
<i>Sv</i>	Sievert
<i>Th</i>	Thorax
<i>TSH</i>	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
<i>VMI</i>	Virtuell-monoenergetische Bilder
<i>VNC</i>	Virtuelle-nativ Bilder
<i>WHO</i>	Weltgesundheitsorganisation
<i>Z_{eff}</i>	Effektive Kernladung

1 Einleitung

Mit insgesamt knapp 10 Mio. Todesfällen belegt Krebs den zweiten Platz der häufigsten Todesursachen weltweit (IARC, 2020). Die häufigste Krebsart bei Frauen ist Brustkrebs (IARC, 2020). Der Goldstandard in der Brustkrebsfrüherkennung ist die Mammographie (MG) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Insb. bei Frauen mit sehr dichtem Brustgewebe mangelt es der MG jedoch an Sensitivität und Spezifität, da sich die Strukturen in zweidimensionalen Aufnahmen überlagern (Destounis et al., 2017; Mandelson et al., 2000). Mit der dedizierten Brust-Computertomographie (Brust-CT) wurde in den letzten Jahren ein Verfahren entwickelt, das dreidimensionale Aufnahmen erlaubt, ohne das Gewebe komprimieren zu müssen. Sie ist kostengünstiger und schneller als die MRT und hat eine hohe Sensitivität insb. für Mikrokalzifikationen, die für bösartige Brusttumore typisch sind (Bonfiglio, Scimeca, Urbano, Bonanno, & Schillaci, 2018).

Neue CT-Systeme ermöglichen es, die standardmäßige absorptionsbasierte Röntgenbildgebung um ihren spektralen Aspekt zu erweitern. Dabei spielen neben der Möglichkeit der Rekonstruktion virtuell-monoenergetischer Bilder (VMI) auch Anwendungen zur Materialzerlegung und -quantifizierung eine zentrale Rolle. Diese Arbeit beschäftigt sich mit einigen grundlegenden Möglichkeiten spektraler CT in der Mammadiagnostik: Einerseits wurden mithilfe experimenteller Messungen eines Brustphantoms zwei klinisch etablierte CT-Protokolle hinsichtlich Bildqualität und Materialzerlegung miteinander verglichen, um erste Daten für weitere Studien und die Entwicklung eines dedizierten Brust-CT-Protokolls zu generieren. Andererseits wurde in einer klinischen Studie zum ersten Mal die Iodaaufnahme von gesundem Brustgewebe junger Frauen nach intravenöser (i.v.) Kontrastmittel (KM)-Applikation quantifiziert, da für die Interpretation des KM-Verhaltens in pathologischem Gewebe auch die Kenntnis des KM-Verhaltens in physiologischem Gewebe essenziell ist.

Nach einer kurzen Einführung zum Thema Brustkrebs wird im Folgenden der aktuelle „Status quo“ der Mammadiagnostik in Klinik und Forschung geschildert und anschließend näher auf die verwendete CT- und Dual-Energy-CT (DECT)-Technik eingegangen. Es folgen die Zielsetzung sowie die Erläuterung der verwendeten Materialien und Methoden, bevor die Ergebnisse dieser Arbeit präsentiert und schließlich diskutiert werden.

1.1 Brustkrebs

1.1.1 Epidemiologie

Laut aktueller Inzidenz wird ca. jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken (American Cancer Society, 2022). Krebs ist nach Herz-Kreislauf-erkrankungen die zweithäufigste Todesursache weltweit (WHO, n.d.-b). Obwohl Männer nur in 0,5 bis 1% der Fälle betroffen sind, bleibt Brustkrebs aufgrund der hohen Inzidenz auch bei der Betrachtung beider Geschlechter die häufigste Krebsart (IARC, 2020). Im Jahr 2020 gab es weltweit fast 2,3 Mio. neue Diagnosen und 685.000 Todesfälle in Folge der Erkrankung (IARC, 2020). Mit dieser Inzidenz belegt Brustkrebs den ersten Platz unter allen Krebsneuerkrankungen, gefolgt von Lungen- und Darmkrebs (s. Abbildung 1) und bis 2050 könnte die Inzidenz auf 3,2 Mio. pro Jahr ansteigen (Tao et al., 2015).

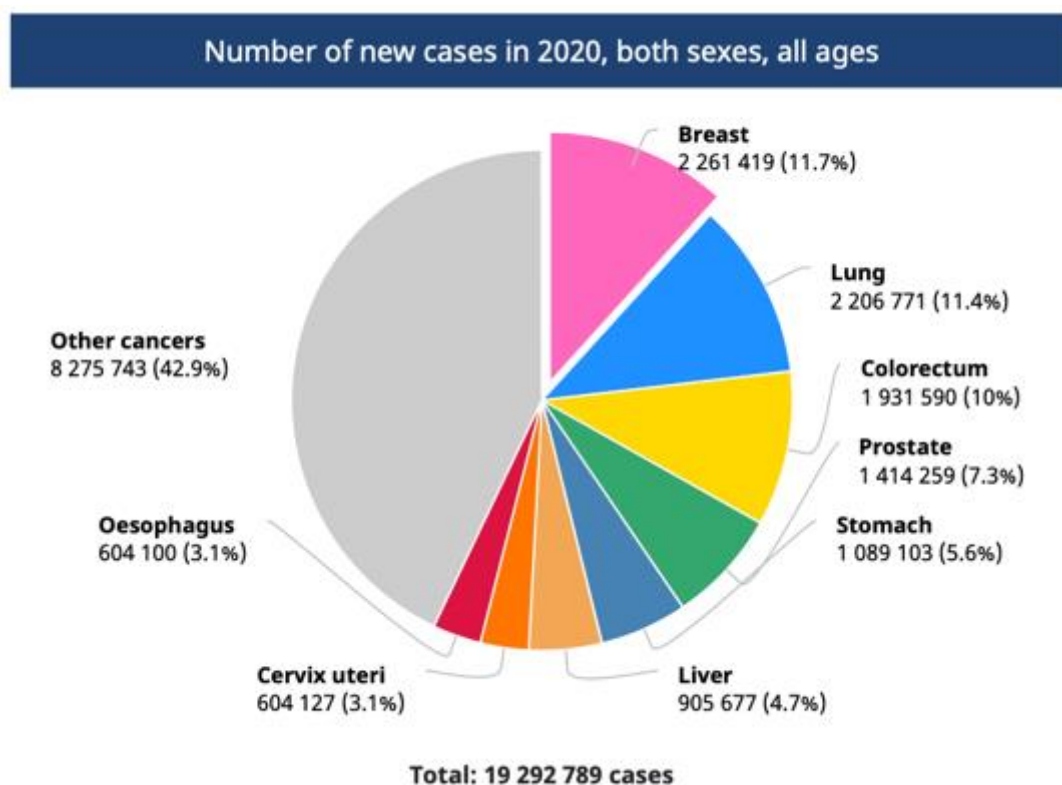


Abbildung 1: Inzidenzen verschiedener Krebsarten weltweit im Jahr 2020 (IARC, 2020)

Die Mortalitätsrate hatte sich bis in die 1970er Jahre nicht wesentlich verändert, doch durch die intensive Forschung an neuen Möglichkeiten der Brustkrebsfrüherkennung und -therapie konnte die Überlebensrate in den letzten Jahrzehnten deutlich erhöht werden (WHO, n.d.-a). Durch die verbesserte Diagnostik nahmen im Verlauf der Jahre die Brustkrebsdiagnosen zwar nominell zu, die Mortalität allerdings sank (Siegel, Miller, Fuchs, & Jemal, 2022). Das fortgeschrittene Alter

ist nach wie vor der zentrale Risikofaktor für Brustkrebs (Duke Evidence Synthesis Group, 2014; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021; WHO, 2014). Nur etwa 5-7% aller Brustkrebspatientinnen sind jünger als 40 Jahre (Anders, Johnson, Litton, Phillips, & Bleyer, 2009; Assi et al., 2013; Gabriel & Domchek, 2010).

1.1.2 Mammadiagnostik

1.1.2.1 *Klinische Untersuchung*

Die einfachste Methode der Brustuntersuchung ist die Palpation der Brust und deren Lymphabflusswege. Idealerweise geschieht dies in regelmäßigen Zeitintervallen und immer nach demselben systematischen Schema (Knabl, Steldinger, & Klosterhalfen, 2013). Zwar kann sich jede Frau auch selbstständig abtasten, dies sollte jedoch nicht die regelmäßige klinische Untersuchung durch den routinierten Facharzt ersetzen. Die klinische Untersuchung allein hat jedoch laut aktueller Studienlage keinen signifikanten Einfluss auf die Brustkrebssterblichkeit (Duke Evidence Synthesis Group, 2014; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

1.1.2.2 *Mammographie*

„Die Mammographie ist die einzige Methode mit gesicherter Reduktion der Brustkrebsmortalität“ (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Mit ihr allein konnte in großen internationalen Studien eine signifikante Reduktion der Mortalität erreicht werden (Bleyer & Welch, 2012; Broeders et al., 2012; Helvie, Chang, Hendrick, & Banerjee, 2014; Hendrick, Baker, & Helvie, 2019; Paci et al., 2014). Daher gilt sie heute als Goldstandard der Brustkrebsfrüherkennung.

Die erste MG gelang im Jahr 1927 dem Leipziger Chirurgen O. Kleinschmidt (Kleinschmidt, 1927). Bereits im Jahr 1962 schlug der Amerikaner R. Egan vor, daraus eine Screening-Untersuchung zu machen (Egan, 1962). Heute wird die MG sowohl diagnostisch als auch in der Sekundärprävention eingesetzt. In Deutschland gibt es seit 2005 ein bundesweites Mammographie-Screening-Programm, zu dem alle Frauen zwischen 50 bis 69 Jahren alle zwei Jahre schriftlich eingeladen werden (BfS, n.d.-a).

Eine MG wird üblicherweise in zwei Projektionen durchgeführt: craniocaudal (cc) und um ca. 45° nach lateral gekippt mediolateral-oblique (mlo). Gleichzeitig muss das Brustdrüsengewebe komprimiert werden, um eine gute Bildqualität zu erreichen (Diebold & Vogl, 2011). Hier zeigen sich gleich zwei wesentliche Nachteile der Mammographie: Zum einen werden nur zwei Projektionsbilder akquiriert, wodurch es im Gegensatz zu dreidimensionaler Schnittbilddiagnostik (wie CT und MRT) zu Informationsverlust kommt. Zum anderen klagen viele Frauen über Schmerzen aufgrund der Kompression, weshalb manche Frauen keine weiteren Screening-Termine mehr wahrnehmen (Whelehan, Evans, Wells, & Macgillivray, 2013). Positiv an der MG sind neben der sicheren Reduktion der Brustkrebsmortalität ihre Kosteneffizienz, gute Verfügbarkeit und kurze Untersuchungszeit. Das macht sie als Screening-Methode attraktiv. Ihre Stärke liegt insb. in der Diagnostik von Mikrokalzifikationen.

Unter suspektem Mikrokalk – im Gegensatz zu (meist) gutartigem Makrokalk – versteht man generell Verkalkungen $<0,5$ mm (Logullo, Prigenzi, Nimir, Franco, & Campos, 2022; Radiology, 2013). Nachdem der deutsche Chirurg Albert Salomon bereits im Jahr 1913 einen Zusammenhang von Mikrokalk und Brustkrebs vermutet hatte (Salomon, 1913), wurde dieser im Jahr 1951 erstmals in diagnostischen Mammographien beschrieben (Leborgne, 1951) und zwischenzeitlich in zahlreichen Studien bestätigt (Azam et al., 2021; Henrot, Leroux, Barlier, & Génin, 2014; Holowko et al., 2020). Heute ist Mikrokalk von zentraler Bedeutung in der Mammadiagnostik, da er als wichtiger, teils sogar als einziger Hinweis für Brustkrebs oder Brustkrebsvorstufen dient (Bonfiglio et al., 2018). In 30-50% der Fälle wird nicht-tastbarer Brustkrebs allein durch Mikrokalk erkannt (Gülsün, Demirkazik, & Ariyürek, 2003; Venkatesan, Chu, Kerlikowske, Sickles, & Smith-Bindman, 2009).

Bei Frauen mit besonders dichtem Brustgewebe kommt die MG allerdings an ihre Grenzen, da ihre Sensitivität in negativer Korrelation zur Brustdichte bis auf 30-53% sinkt (Destounis et al., 2017; Mandelson et al., 2000). Ebendiese erhöhte Brustdichte stellt allerdings einen Risikofaktor für Brustkrebs dar (Brentnall et al., 2015; Houssami et al., 2013; Kerlikowske et al., 2015; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). In diesen Fällen können andere bildgebende Verfahren wie Sonographie, Tomosynthese oder kontrastmittelgestützte MRT (KM-MRT) die Diagnostik ergänzen.

1.1.2.3 Ergänzende diagnostische Verfahren

Sonographie

Bei der Sonographie wird organisches Gewebe mit Ultraschallwellen untersucht. Mit ihrer Hilfe können insb. zystische Strukturen besser beurteilt werden, sie findet aber auch Anwendung bei Interventionen (z. B. Biopsien). Zwar sollte die Sonographie laut aktueller Studienlage die MG als alleinige Brustkrebs-Screening Methode nicht ersetzen, als unterstützende Methode kann mit ihr allerdings die Sensitivität insb. bei jungen Frauen und dichtem Brustgewebe deutlich erhöht werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021; Ohuchi et al., 2016; Schaefer et al., 2010).

Magnetresonanztomographie

Ebenso kann die MRT, ein Verfahren das auf der Verwendung starker Magnetfelder und Radiowellen basiert, aufgrund ihres hohen Weichteilkontrasts – insb. mithilfe der zusätzlichen Applikation von i.v. KM – die Sensitivität und Spezifität der Brustbildgebung deutlich erhöhen (Mann, Kuhl, & Moy, 2019). Aktuell gibt es noch nicht ausreichend Evidenz für die Eignung der KM-MRT als generelle Erstlinien-Screening-Methode. Jedoch wird sie schon heute bei Patientinnen mit genetisch erhöhtem Brustkrebsrisiko (BRCA1/2-Mutation) als ergänzende Methode im Screening angewandt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Tomosynthese

Die Tomosynthese ist eine Weiterentwicklung der MG, bei der mehrere Rotationsaufnahmen aus verschiedenen Winkeln aufgenommen werden. Es entsteht eine „Pseudo“-3D-MG, wodurch der Effekt der Superimposition, also der Überlagerung verschiedener Strukturen in der projektionsbasierten Bildgebung, reduziert wird. Die Strahlenbelastung bleibt dabei nahezu gleich (Svahn, Houssami, Sechopoulos, & Mattsson, 2015; Yaffe, 2016). Auch die Tomosynthese kann die Sensitivität der Brustbildgebung erhöhen (Conant et al., 2019; Lång et al., 2016; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021; Skaane et al., 2014).

Alle diese Verfahren zeigen bisher jedoch erhöhte Falsch-Positiv-Raten im Vergleich zur etablierten Screening-MG, was wiederum zu vermehrten, aber eigentlich unnötigen Biopsien, also invasiven Eingriffen, führt (Gartlehner et al., 2013; Hodgson et al., 2016; IARC, 2016; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021; Melnikow et al., 2016; Nothacker et al., 2009). Zudem ist die Sonographie sehr untersucherabhängig, was die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erschwert, und die MRT ist ein kosten- und zeitintensives Verfahren. Beide Verfahren eignen sich also nicht als primäre Screening-Methode. Die Tomosynthese birgt als Weiterentwicklung der Mammographie großes Potential für eine zukünftige Etablierung als Screening-Methode, erzeugt allerdings aufgrund der geringen Auflösung in der z-Achse nur „Pseudo“-3D-Aufnahmen und keine isotropen Voxel wie MRT oder CT, die echte 3D-Aufnahmen ermöglichen.

1.1.2.4 Aktueller Stand der Forschung

Aktuellen Hochrechnungen zufolge werden sich die gesamten Kosten von Krebserkrankungen im Zeitraum von 2020-2050 auf über 25 Billionen US-Dollar belaufen; 7,7% davon entfallen auf Brustkrebs, also knapp 2 Billionen US-Dollar (S. Chen et al., 2023). In einer simulationsbasierten Analyse wurde berechnet, dass allein eine Ausweitung der Bildgebung 3,2% der geschätzten 76 Millionen globalen Krebstodesfälle zwischen 2020-2030 abwenden könnte – das entspräche ca. 2,5 Millionen Menschenleben (Ward, Scott, Hricak, & Atun, 2021). Neue Entwicklungen in der Bildgebung könnten diesen Effekt noch verstärken. Entsprechend intensiv ist die Forschung in diesem Bereich, nicht zuletzt in der Mammadiagnostik.

Magnetresonanztomographie & Tomosynthese der Brust

Um eine breitere Anwendung der Brust-MRT zu ermöglichen, muss deren Zeit- und Kosteneffizienz verbessert werden. Verkürzte MRT-Protokolle (ca. 3 min) konnten in zahlreiche Studien bereits eine ähnliche Sensitivität und Spezifität erreichen wie bei einer herkömmlichen Brust-MRT (Fischer et al., 2012; Kuhl et al., 2014; Leithner et al., 2019; Mann et al., 2019). Durch eine verkürzte Untersuchungszeit würden auch die Kosten sinken.

Aus bereits akquirierten Tomosynthese-Datensätzen lassen sich ohne erneute Strahlenbelastung 2D-Mammographieaufnahmen rekonstruieren. Neue Verfahren, in denen die Tomosynthese mit ebensolchen „synthetischen“ Mammographieaufnahmen kombiniert wurden, zeigen vielversprechende Ergebnisse mit einer erhöhten Sensitivität und Spezifität bei gleichzeitig reduzierter Falsch-Positiv-Rate im Vergleich zur etablierten Screening-Mammographie (Alabousi et al., 2021; Giampietro, Cabral, Lima, Weber, & Dos Santos Nunes-Nogueira, 2020; Heindel et al., 2022; Heywang-Köbrunner, Jänsch, Hacker, Weinand, & Vogelmann, 2022).

Computertomographie der Brust

Bereits seit den 1970er Jahren – also lange vor der ersten klinischen Brust-MRT – wurde an Brust-CT-Systemen geforscht. Diese haben den Vorteil, den Effekt der Superimposition zu umgehen und durch überlagerungsfreie 3D-Aufnahmen auch kleine Details erkennbar zu machen (C. H. Chang et al., 1980). Bereits Ende der 2000er Jahre konnte die Brust-CT als ergänzende Untersuchung bei Patientinnen mit Verdacht auf einen Brusttumor empfohlen werden (Perrone et al., 2008). Im Verlauf der letzten beiden Jahrzehnte kristallisierten sich schließlich drei Arbeitsgruppen heraus, die die Forschung in diesem Bereich mit dem Ziel einer dosiskompatiblen, hochauflösenden dedizierten Brust-CT vorantrieben: Das Team um Prof. Boone (UC Davis, CA, USA) konnte zeigen, dass die Brust-CT der MG bei der Darstellung von Brustläsionen ebenbürtig war; zwar konnte die Brust-CT suspekte Massen signifikant besser als die MG visualisieren, bei der Darstellung von Mikroverkalkungen war die MG der CT jedoch überlegen (Lindfors et al., 2008). Das Team um Prof. Ning und Prof. O’Connell (UC Rochester, NY, USA) konnte mit seiner Brust-CT-Technik die gesamte Brust von der Brustwand bis zur Brustwarze mit einer der konventionellen MG ähnlichen Strahlendosis abbilden; Suspekte Massen und Verkalkungen wurden dabei ausreichend erkannt, jedoch mangelte es weiterhin an der räumlichen Auflösung (O’Connell et al., 2010). Das Team um Prof. Kalender (FAU Erlangen, BY, Deutschland) konnte letzteres Problem durch die Entwicklung einer neuen Detektortechnologie und den Einsatz von Spiral-CT-Scans lösen; mit Cadmium-tellurid-basierten, photonenzählenden (pc) Detektoren konnte schließlich eine

deutlich verbesserte Auflösung bei gleichzeitig reduzierter Patientendosis erreicht werden (Kalender et al., 2012; Kalender et al., 2017).

Mit dieser Technik bietet sich die Möglichkeit, eine Brustuntersuchung ohne (schmerzhaft) Kompression mit hohem Weichgewebkontrast und hoher Auflösung bei gleichzeitig niedriger Strahlendosis durchzuführen. Der radiologische Work-Flow (Bildpräsentation und -befundung) bleibt dabei der gleiche wie bei jeder anderen klinischen CT. In ersten Studien konnte die klinische Eignung einer solchen dedizierten Brust-CT bestätigt werden. Dabei bestach das System neben der hohen Ortsauflösung (Visualisierung von Mikrokalk bis zu 0,15 mm) insb. mit seiner geringen Strahlendosis (zwischen 4,4 und 5,7 mGy) und dem hohen Patientenkomfort (Verzicht auf Brustkompression); aufgrund des geringen Weichteilkontrasts in den nativen Aufnahmen war jedoch weiterhin iodhaltiges KM notwendig (Berger, Marcon, Frauenfelder, & Boss, 2019; Berger, Marcon, Saltybaeva, et al., 2019; Berger et al., 2022; Shim et al., 2020). Seit Anfang März 2024 läuft die weltweit erste prospektive, multizentrische, multinationale Kohortenstudie zum Vergleich der dedizierten Brust-CT und der etablierten Brust-MRT in der Brustkrebsdiagnostik (AB-CT, 2024).

Zukünftige Entwicklungen der dedizierten Brust-CT

Durch den Einsatz hochmoderner pc-Detektoren bietet sich die Möglichkeit spektraler Bildanalysen wie Materialseparation und -quantifizierung. Das zuletzt erwähnte dedizierte Brust-CT (nu:view, AB-CT GmbH, Erlangen, Deutschland) verfügt zwar über einen solchen Detektor, nutzt die Möglichkeit spektraler Bildgebung aber noch nicht in der klinischen Routine. In einer ersten Phantom-Studie wurden jedoch bereits verschiedene spektrale Möglichkeiten der pc-Brust-CT evaluiert (Ruth, Kolditz, Steiding, & Kalender, 2020).

Mit modernen, klinisch weit verbreiteten Dual-Energy-CT (DECT)-Scannern (gleichsam der Vorgeneration der pc-CT) wurden in den letzten Jahren bereits für zahlreiche Organsysteme verschiedene Möglichkeiten spektraler CT evaluiert, zuletzt auch vermehrt für Brustläsionen (L. J. Chen et al., 2022; Lan et al., 2022; J. X. Li, Xie, Chen, Chen, & Tsai, 2022; Matsuura et al., 2023; Metin, Metin, Özdemir, Taşçı, & Kul, 2020; Moon et al., 2020; Okada et al., 2020; Volterrani et

al., 2020; X. Wang, Liu, Jiang, et al., 2021; X. Wang, Liu, et al., 2021a, 2021b; Yao et al., 2018). Damit konnten erste Daten zur Iodaufnahme verschiedener Brustläsionen ermittelt werden, jedoch gibt es aktuell kaum Daten zur Iodaufnahme von gesundem Brustgewebe – eine der Fragen, die mit dieser Arbeit beantwortet werden sollen.

Neben der spektralen Brustbildgebung bietet sich mit der Phasenkontrast-Bildgebung ein weiterer Ansatz, noch mehr Informationen aus der röntgenbasierten Bildgebung zu erlangen. Auch diese Technik konnte bereits im dosiskompatiblen Bereich durchgeführt (Scherer et al., 2015) und erfolgreich in kommerzielle Mammographie-Systeme implementiert werden (Arboleda et al., 2020; Koehler et al., 2015). Aufgrund der Themenkomplexität soll an dieser Stelle jedoch nicht weiter ins Detail gegangen werden. Kommerzielle dedizierte Brust-CT-Systeme gibt es aktuell nur basierend auf spektraler Bildgebung (AB-CT GmbH, Erlangen, Deutschland; Koning Corporation, Norcross, Georgia, USA). Die Firma GratXray AG (Villigen, Schweiz) arbeitet allerdings bereits an der Entwicklung eines kommerziellen gitterbasierten Phasenkontrast-Brust-CT-Systems.

In Zukunft könnte die Forschung im Bereich der Brustbildgebung insb. durch die Kombination dieser beiden Methoden unter Verwendung hochmoderner pc-Detektoren vorangetrieben werden. Ein entsprechender Ansatz konnte bereits simulationsbasiert für die Thorax-Radiographie realisiert werden (Mechlem, Sellerer, Viermetz, Herzen, & Pfeiffer, 2020).

1.2 Computertomographie

1.2.1 Historie & Überblick

Die Computertomographie (englisch: *computed* = berechnet; altgriechisch: *τομή* und *γράφειν* = „Schnitt“ und „schreiben/malen“) ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem mit Hilfe von Röntgenstrahlen „Schnittbilder“ des Körpers berechnet werden. Für die Entwicklung der CT erhielten der südafrikanische Physiker A. Cormack und der englische Ingenieur G. Hounsfield 1979 gemeinsam den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin (Flohr, 2011; The Nobel Foundation, 1979). Die CT ist gleichsam die 3D-Weiterentwicklung der Röntgentechnologie und basiert auf der Nutzung von Röntgenstrahlen, für deren Entdeckung W. C. Röntgen bereits im Jahr 1901 den Nobelpreis für Physik erhalten hatte, sowie den mathematischen Theorien von J. Radon und S. Kaczmarz (Hounsfield, 1980; Kaczmarz, 1937; Kaye, 1934; Radon, 1917; The Nobel Foundation, 1901).

Am 1.10.1971 wurde mit dem von Hounsfield entwickelten, ersten kommerziell nutzbaren CT-Scanner („EMI-Scanner“) der erste Scan an einem Menschen durchgeführt. Die CT war auf den Schädel beschränkt und von der Akquisition bis zum fertigen Bild dauerte es mehrere Stunden. (Beckmann, 2014)

Weitere Meilensteine waren die Entwicklung der Spiral-CT im Jahr 1990, die Einführung der Mehrzeilen-Technik im Jahr 1998, die Entwicklung der Dual-Energy- bzw. Spektral-CT (Dual-Source-CT 2005, Dual-Layer-CT 2013) und zuletzt die Einführung der pc-CT im Jahr 2021. In jeder neuen Generation ging es darum, Untersuchungsgeschwindigkeit und Auflösung zu erhöhen, neue klinische Applikationsmöglichkeiten zu ermöglichen oder die Strahlendosis bzw. die Menge an benötigtem KM zu reduzieren. Heute benötigt man bspw. kaum noch 0,24 Sekunden (s) für eine ganze 360°-Rotation der Gantry um den Patienten, im Jahr 1972 waren es noch ganze 5 Minuten für eine einzelne 180°-Rotation. (Faby, Merz, Krauss, & Kuemmel, 2018; Hsieh & Flohr, 2021; McCollough & Rajiah, 2023)

Pro Jahr werden in Deutschland ca. 12 Millionen CTs durchgeführt, Tendenz steigend (Bos et al., 2023; Trugenberg-Schnabel, Merchel, Löbke-Reinl, & Peter, 2021). Aufgrund der kurzen Untersuchungszeit hat sich die CT insb. in zeitkritischen Bereichen etabliert: bspw. im Rahmen des Schockraummanagements polytraumatisierter Patienten, bei Untersuchungen von Patienten mit fortgeschritte-

nem Tumorleiden, die nicht lange ruhig liegen bleiben oder die Luft anhalten können, oder in der Akutdiagnostik des Schlaganfalls (DGN, 2022; DGU, 2016; Kuno et al., 2018). Auch wenn es in der Notfallsituation keine absolute Kontraindikation für eine CT gibt, birgt auch sie gewisse Risiken, auf die später noch genauer eingegangen werden soll.

1.2.2 Aufbau

Die Basiseinheit einer Röntgenröhre bildet ein hermetisch abgeschlossener, luft-leerer Glaskolben. Röntgenstrahlen entstehen, wenn ein Glühfaden (Katode) so erhitzt wird, dass durch den Glühelektrischen Effekt (auch „thermische Emission“) Elektronen freigesetzt werden (s. Abbildung 2). Durch eine extern angelegte Spannung werden diese Elektronen in Richtung der Anode beschleunigt, wo sie schließlich stark abgebremst werden. Dabei wird nur ca. 1% der Energie in Röntgenstrahlung und ca. 99% in Wärme umgewandelt, weshalb es ein integriertes Kühlsystem gibt und die Anode rotiert. Zudem ist die Anode mit hitzebeständigen Metallen (Molybdän, Kupfer oder Wolfram) verstärkt. Klinisch werden Beschleunigungsspannungen zwischen 25 kV (MG) und 140 kV (CT) verwendet. Das Röhrenstrom-Rotationszeit-Produkt, also das Produkt aus Belichtungszeit und der geflossenen Stromstärke, sollte dabei aus Gründen des Strahlenschutzes so hoch wie nötig und so gering wie möglich sein (ALARA-Prinzip: „As Low As Reasonably Achievable“). (Alkadhi, Leschka, Stolzmann, & Scheffel, 2011; Kalender, 2006; Sprawls, 1995)

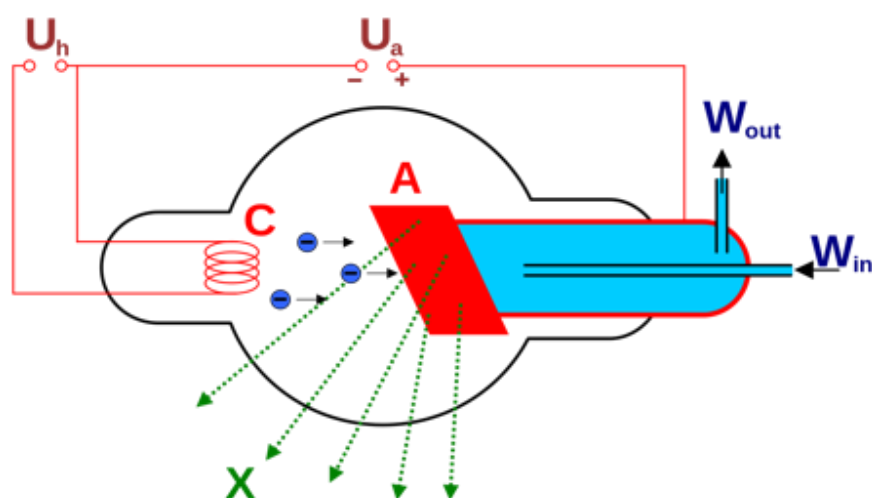


Abbildung 2: Schematischer Aufbau einer Röntgenröhre mit Kathoden-Heizspannung (U_h), Anodenspannung (U_a), Kühlwassereingang (W_{in}), -ausgang (W_{out}), Kathode/Heizspule (C), Anode (A) und Röntgenstrahlen (X) (Hmilch, 2010)

Ein moderner CT-Scanner besteht aus folgenden Komponenten (s. Abbildung 3 und 4): einer rotierenden Gantry (mit Röntgenstrahler, Generator und Detektor), einer Blende (auch „Kollimator“), zahlreichen Elektronik- und Computersystemen, Kühleinrichtungen und einem manövrierbaren Patiententisch. Die moderne Spiral-CT-Technik arbeitet mit einem kontinuierlichen Vorschub des Patiententischs, während die Gantry um den Patienten rotiert und die Bildrohdaten liefert. Aus diesen kann anschließend mithilfe von Rekonstruktionsverfahren ein dreidimensionales Bild des Körpers berechnet werden. (Alkadhi et al., 2011; Kalender, 2006)



Abbildung 3: Exemplarische Abbildung des für diese Arbeit verwendeten CT-Scanners Philips IQon Spectral CT (Philips, 2017)

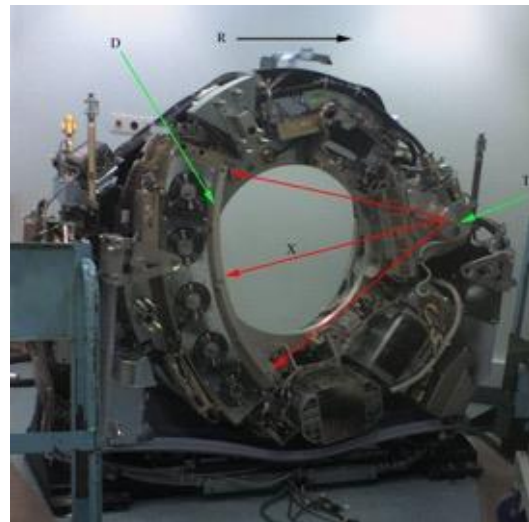


Abbildung 4: Exemplarische Darstellung der Gantry eines modernen CT-Scanners der III. Generation (ohne Abdeckung) mit Röntgenröhre (T), Röntgendetektor (D), Röntgenstrahlen (X) und Richtung der Gantry-Rotation (R) (ChumpusRex, 2007)

1.2.3 Interaktion von Röntgenstrahlen und Materie

Treffen Röntgenstrahlen auf biologisches Material, werden sie abgeschwächt (bzw. „absorbiert“). Im CT-Scanner zeichnet ein Detektor die abgeschwächte Intensität (I) jedes eintreffenden Röntgenstrahls auf. Auf dem Weg (d) durch den Patientenkörper wird die Ausgangsintensität (I_0) des Röntgenstrahls gemäß des Absorptionskoeffizienten (μ) jedes durchdrungenen Objekts reduziert (Lambert-Beer-Gesetz, s. Formel 1). (Alkadhi et al., 2011; Kalender, 2006)

$$I = I_0 * e^{-\mu * d}$$

Formel 1

In der diagnostischen Bildgebung sind bei der Interaktion von Röntgenstrahlen und Materie zwei Hauptprozesse von zentraler Bedeutung: der Photoelektrische Effekt (auch „Photoabsorption“) und der Compton-Effekt (auch „Compton-Streuung“). Zusammen bestimmen sie den Absorptionskoeffizienten μ .

Der Photoelektrische Effekt (s. Abbildung 5) tritt auf, wenn ein einfallendes Photon ein Elektron aus der inneren Schale („K-Schale“) eines Atoms entfernt. Das einfallende Photon wird dabei absorbiert, d. h. es gibt seine Energie an das getroffene Elektron ab, das als sog. „Photoelektron“ emittiert wird. An die Stelle des emittierten Elektrons rückt ein Elektron aus einer äußeren Elektronenschale, wobei charakteristische Röntgenstrahlung emittiert wird. Der Effekt tritt umso häufiger auf, je höher die Bindungsenergie des Elektrons ist. Diese ist proportional zur effektiven Kernladung (Z_{eff}) des Atoms und umgekehrt proportional zum Abstand zwischen Elektron und Atomkern. Bei einem bestimmten Energieniveau („K-Kante“) wird das eintreffende Photon vollständig vom Elektron absorbiert, was zu einem abrupten Anstieg der Schwächung, d.h. Abnahme der Intensität des Röntgenstrahls führt. Photoelektrische Reaktionen treten also insb. bei Elementen mit hoher Z_{eff} und Photonen mit niedriger Energie auf, solange die Photonenenergie genügt, um die Elektronenschalenbindung zu überwinden. (Curry, Dowdey, & Murry, 1990; Sprawls, 1995; Vogl, Reith, & Rummeny, 2011)

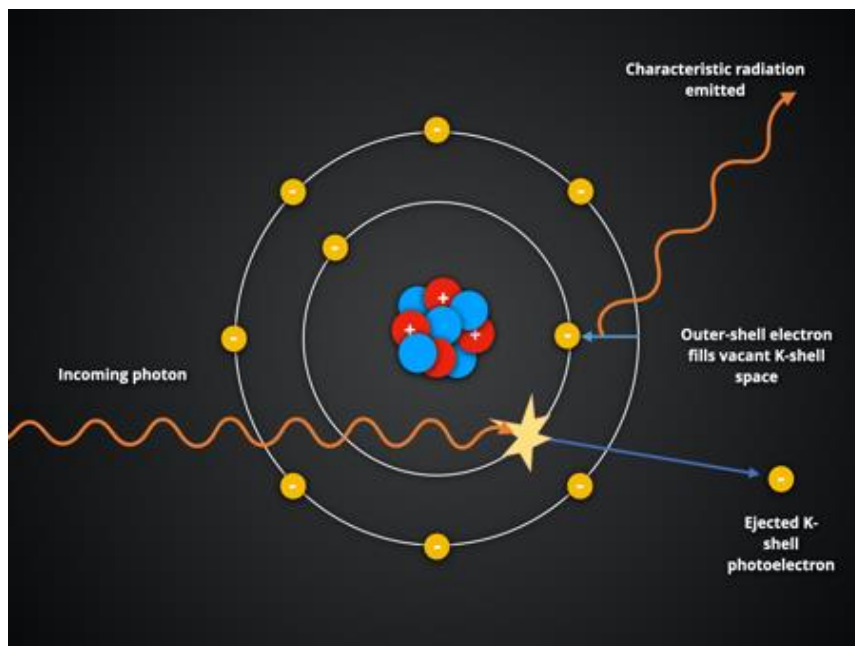


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Photoelektrischen Effekts (Gaillard, 2020b)

Der Compton-Effekt (s. Abbildung 6) ist die Hauptursache für Streustrahlung in der diagnostischen Radiologie. Er tritt auf, wenn ein einfallendes Photon ein nur schwach an das Atom gebundenes Elektron aus einer äußeren Schale entfernt. Das Photon gibt einen Teil seiner Energie an das Elektron ab und wird selbst abgelenkt bzw. „gestreut“. Im Gegensatz zur Photoabsorption bleiben hier Energie und Impuls erhalten, wobei durch Veränderung der Wellenlänge bzw. Frequenz die Energie des gestreuten Photons mit zunehmendem Streuphotonenwinkel θ abnimmt. Der Compton-Effekt ist direkt proportional zur Elektronendichte (ED) und zur physikalischen Dichte des Materials. (Curry et al., 1990; Sprawls, 1995; Ziessman, O'Malley, & Thrall, 2013)

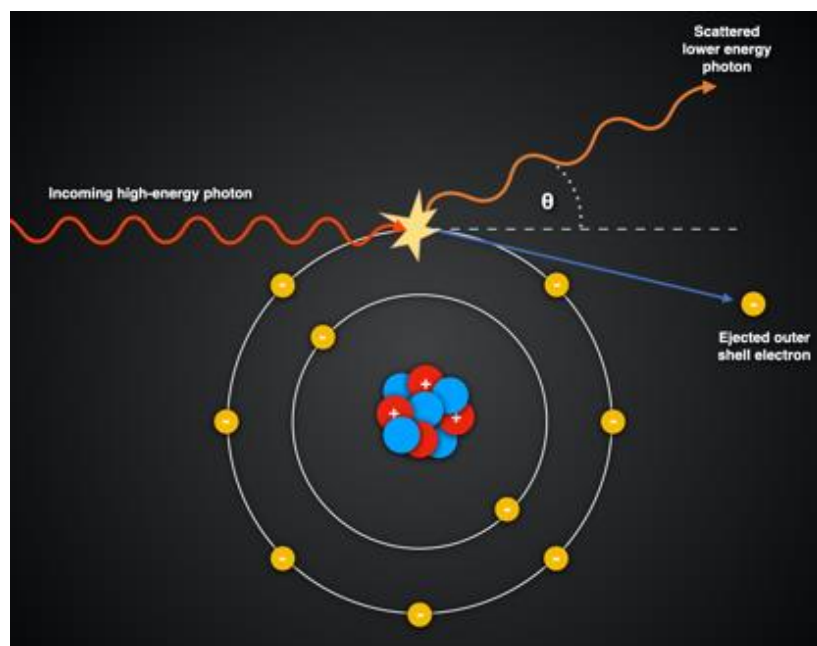


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Compton Effekts (Gaillard, 2020a)

1.2.4 Detektoren

Die meisten modernen CT-Scanner besitzen sog. Festkörper-Szintillationsdetektoren. Der Detektionsprozess ist dabei zweistufig: Zunächst werden mit strahlenempfindlichen kristallinen oder keramischen Materialien (z. B. Cadmium-Wolframat, Gadolinium-Oxid, Gadolinium-Oxi-Sulfid) die auftreffenden Röntgenstrahlen absorbiert und in sichtbares Licht umgewandelt. Anschließend wird dieses Licht von einer Silizium-Photodiode detektiert, in elektrischen Strom umgewandelt, verstärkt und in ein digitales Signal umgesetzt, das dann an einen Computer gesendet werden kann. (Alkadhi et al., 2011; Kalender, 2006)

Seit dem Jahr 1998 hat sich die Multidetektor-Technik mit 2-256 (oder mehr) nebeneinander liegenden Detektorreihen als Standard etabliert. Dadurch können pro Rotation um den Patienten mehrere Schichten gescannt werden, was die schnellere Untersuchung eines größeren Volumens ermöglicht. Neben einer Reduzierung von Scanzeit und Bewegungsartefakten ermöglicht dies auch die Bildrekonstruktion in beliebigen räumlichen Ebenen, was u. a. die Grundlage für die CT-Angiographie bildet.

1.2.5 Bildrekonstruktion

Mithilfe verschiedener Rekonstruktionsalgorithmen (analytisch, iterativ, hybrid – an dieser Stelle soll aufgrund der Themenkomplexität nicht weiter ins Detail gegangen werden) kann der Computer aus dem digitalen Signal des Detektors ein Querschnittsbild berechnen. Während dieses Rekonstruktionsprozesses können Bilder wahlweise mit „harten“ oder „weichen“ Filtern erzeugt werden. Mit „harten“ Filtern erzeugt man Bilder mit hoher Kantenschärfe, was allerdings auch zu stärkerem Bildrauschen führt. Klinisch werden solche Filter insb. zur Beurteilung von Knochen oder der Lunge verwendet. Mit „weichen“ Filtern kann hingegen das Bildrauschen reduziert werden. Sie eignen sich insb. zur Beurteilung kleiner Dichtunterschiede in Weichgeweben. (Alkadhi et al., 2011; Kalender, 2006)

Jeder durchstrahlte Querschnitt wird in eine Matrix mit gleich großen Volumenelementen unterteilt, sog. Voxel. Die Voxelgröße hängt dabei von der Scanner-Geometrie und der Pixelgröße des Detektors ab. Der mittlere Absorptionskoeffizient eines jeden Voxels wird in einen Grauwert umgewandelt, der anschließend im entsprechenden 2D-Pixel des CT-Bildes dargestellt wird. Gewebe, das Röntgenstrahlen stark abschwächt (= hoher Absorptionskoeffizient), wird hell dargestellt, Gewebe mit geringer Abschwächung (= kleiner Absorptionskoeffizient) dagegen dunkel. Die Umrechnungsformel der einzelnen Absorptionskoeffizienten (μ) in Grauwerte (CT-Werte) in Abhängigkeit von dem Absorptionskoeffizienten von Wasser (μ_w) ist im Folgenden dargestellt (s. Formel 2). Die Einheit lautet „Hounsfield-Einheit“ (HE) bzw. „-Unit“ (HU).

$$CT - Wert = 1000 * \frac{\mu - \mu_w}{\mu_w} \qquad \text{Formel 2}$$

Folglich sind CT-Bilder immer so skaliert, dass Wasser den CT-Wert 0 HU und Luft den CT-Wert -1000 HU hat. Die CT-Werte menschlicher Gewebe können sich jedoch je nach verwendetem Röntgenspektrum unterscheiden. Generell lässt sich sagen, dass Fett ca. bei -100 HU, Muskulatur bei ca. 50-100 HU und Knochensubstanz bei bis zu 2000 HU liegt (s. Abbildung 7). Da das menschliche Auge nicht in der Lage ist, über 4000 Grauwerte gleichzeitig zu unterscheiden, beschränkt man sich bei der Betrachtung der Bilder je nach Organ bzw. klinischer Anwendung auf einen bestimmten Bereich an CT-Werten, d.h. man „fenstert“ (s. Abbildung 8). Alle CT-Werte über dem Fenster erscheinen weiß, alle Werte darunter schwarz. (Alkadhi et al., 2011; Kalender, 2006)

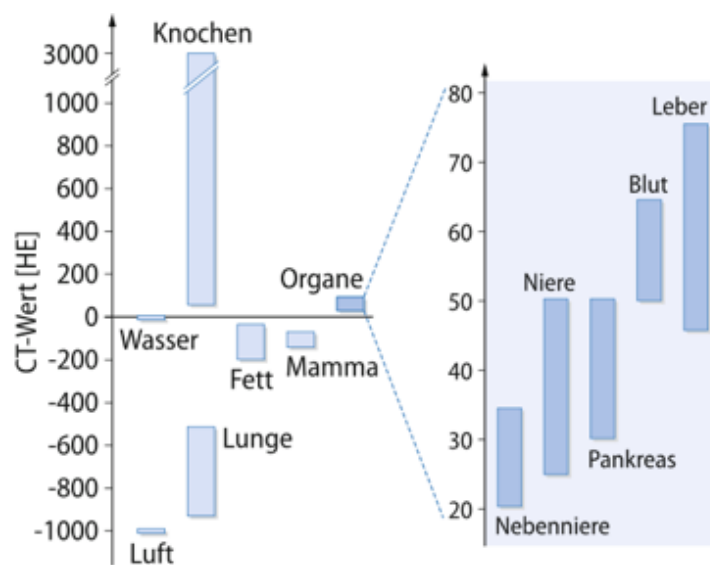


Abbildung 7: CT-Werte in Hounsfield-Einheiten verschiedener Materialien und Organe (Alkadhi et al., 2011)

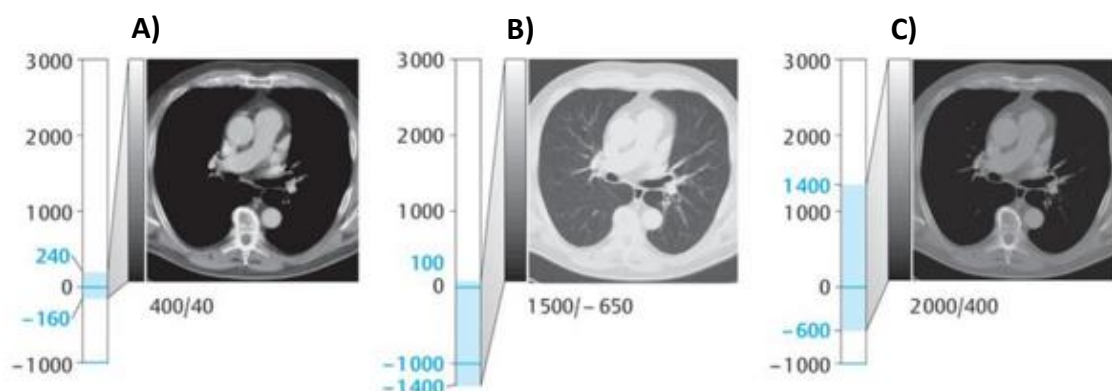


Abbildung 8: Exemplarisches axiales Thorax-CT-Bild im A) Weichteil-, B) Lungen- und C) Knochenfenster, basierend auf (Hünerbein, 2017a)

1.2.6 Risiken

Bei sachgemäßer Anwendung und Indikation übersteigt der Nutzen einer CT die Risiken bei weitem. Eine CT kann detaillierte Informationen zu Diagnose, Behandlungsplanung und Beurteilung vieler Erkrankungen liefern und den Patienten manchmal sogar vor invasiveren Eingriffen wie einer explorativen Operation bewahren. Die Hauptrisiken einer CT liegen in der Strahlenbelastung und KM-Applikation.

Strahlenbelastung

Röntgenstrahlen haben eine noch kürzere Wellenlänge als UV-Strahlen. Letztere gehören zwar noch zur nicht-ionisierenden Strahlung, können aber bei übermäßiger Exposition bekanntermaßen zu Hautirritationen und langfristig sogar zu Krebs führen. Dasselbe gilt – aufgrund der höheren Energie in ausgeprägterem Maße – für Röntgenstrahlen, die bereits zur sog. ionisierenden Strahlung zählen. Diese kann menschliche Zellen beschädigen, indem sie chemische Bindungen aufbricht und Elektronen aus den Atomen bzw. Molekülen in einer Zelle „herausschlägt“. Die dabei entstehenden reaktiven Molekültypen („Radikale“) können durch Reaktion mit anderen Molekülen zu weiteren Zellschäden führen. Generell wird zwischen deterministischen und stochastischen Strahlenschäden unterschieden (s. Tabelle 1). (BfS, n.d.-b)

Tabelle 1: Vergleich zwischen deterministischen und stochastischen Strahlenschäden, adaptiert von (BfS, n.d.-c)

	Deterministische Schäden	Stochastische Schäden
Beschreibung	Schäden oberhalb eines Dosis-Schwellenwertes	Spätere Schäden aufgrund von geschädigter DNA
Ursache	Abtötung / Fehlfunktion von Zellen	Mutationen & Vermehrung von einzelnen mutierten Zellen
Dosis-Abhängigkeit	Je höher die Dosis, desto schwerer der Schaden	Je höher die Dosis, desto höher die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Schadens
Dosis-Schwellenwert	ca. 500 Millisievert (mSv); beim ungeborenen Kind ca. 50 bis 100 mSv	Nicht vorhanden
Beispiele	Hautrötung, Haarausfall, Unfruchtbarkeit, Gehirnfehlbildung / -entwicklung bei Ungeborenen	Krebs, vererbare Effekte

Das Röhrenstrom-Rotationszeit-Produkt [mAs] ist nur ein relatives Maß für die Strahlenbelastung, da die Exposition je nach Hersteller, Modell und Röhrenspannung-Einstellung [kVp] des Scanners erheblich variieren kann. Die Strahlenexposition einer CT-Untersuchung wird mit dem Computertomographie-Dosis-Index (CTDI) abgeschätzt. Der CTDI stellt die Energiedosis einer Umdrehung der Röntgenröhre (x-y-Achse) entlang der Bewegung des Tisches (z-Achse) dar und ist ein theoretischer Näherungswert für die durchschnittliche Dosis im Scanvolumen (CTDIvol), seine Einheit ist mGy. Eine noch genauere Schätzung der Gesamtenergiedosis einer CT-Untersuchung erfolgt anhand des Dosis-Längen-Produkts (DLP), indem das CTDIvol mit der Scanlänge [cm] des jeweiligen Protokolls multipliziert wird. (McCollough et al., 2008)

Die Energiedosis ist definiert als absorbierte ionisierende Energie pro Masse, ihre Einheit ist Gray (Gy) und entspricht 1 J/kg. Durch zusätzliche Berücksichtigung der Strahlungsart und des betroffenen Organs kann das Ausmaß der Strahlenbelastung anhand der effektiven Dosis abgeschätzt werden, ihre Einheit ist Sievert (Sv). In Tabelle 2 sind exemplarische Strahlenbelastungswerte verschiedener medizinischer Untersuchungen aufgeführt.

*Tabelle 2: Energiedosis [mGy] und effektive Dosis [mSv] verschiedener medizinischer Untersuchungen, basierend auf *(BfS, 2022) und **(McCollough et al., 2008)*

Körperregion	CTDIvol / AGD [mGy]	Effektive Dosis [mSv]
Thorax CT	3-8*	5-7**
Abdomen CT	12*	5-7**
Abdomen-Becken CT	12*	8-14**
Mammographie	4*	0,3-0,6**

Kontrastmittel

Um einen höheren Weichteilkontrast zu erreichen, werden bei der CT oft iodhaltige KM verwendet. Obwohl es eine Reihe verschiedener Applikationsarten gibt, ist die i.v. Applikation am häufigsten. Iod hat im Vergleich zu den meisten Geweben im menschlichen Körper eine höhere Kernladung ($Z=53$), was nach Verteilung des KM im menschlichen Körper über das Blutsystem den Photoelektrischen Effekt ebendort wahrscheinlicher macht und zu einem höheren Bildkontrast zwischen stark und gering perfundierten Geweben führt.

Die Ausscheidung erfolgt primär über die Nieren, aber auch der Darm, das hepatobiliäre System und die Speicheldrüsen sind beteiligt (Hünerbein, 2017b). Neben der Nierenfunktion kann auch die Schilddrüsenfunktion beeinflusst werden, weshalb beide Organsysteme vorab laborchemisch (GFR & TSH) oder zumindest anamnestisch überprüft werden sollten. Allergische Reaktionen auf iodhaltige KM sind generell selten (0,6%), äußerst selten schwerwiegend (0,04%) und in 1:1 Mio. Fälle letal (Hünerbein, 2017b; C. L. Wang et al., 2008).

1.3 Dual-Energy Computertomographie

1.3.1 Technischer Hintergrund und Möglichkeiten

Aktuell werden die meisten CT-Scans noch mit der zuvor beschriebenen sog. Single-Energy (SE)-CT-Technik durchgeführt. Bereits seit den späten 1970er Jahren gab es allerdings Überlegungen, die herkömmliche, absorptionsbasierte CT um ihren spektralen Aspekt zu erweitern (Alvarez & Macovski, 1976; Millner et al., 1979; Rutherford, Pullan, & Isherwood, 1976). Materialien mit ähnlicher Schwächung/Absorption, also ähnlichen CT-Werten in der Hounsfield-Skala, können mit der SECT nämlich kaum voneinander unterschieden werden.

Klinisch gesehen ist diese mangelnde Unterscheidbarkeit von hoher Relevanz. So kommt bspw. als Ursache hyperdenser (d.h. „heller“) Läsionen im Weichgewebe entweder eine Veränderung der Massendichte (z. B. Fibrose) oder eine Veränderung der Z_{eff} (z. B. Eiseneinlagerungen) in Frage. Ebenso kann es schwierig sein, zwischen verkalkten Plaques und iodhaltigem Blut (nach i.v. KM-Applikation) zu unterscheiden, obwohl sich diese Materialien in ihrer Z_{eff} deutlich unterscheiden. Mit der DECT kann man unterschiedliche Körpergewebe in ED und Z_{eff} zerlegen. (Alkadhi et al., 2011; McCollough, Leng, Yu, & Fletcher, 2015)

Physikalische Grundlage hierfür bilden der Photoelektrische Effekt und der Compton-Effekt. Der Photoelektrische Effekt ist primär von der Z_{eff} des untersuchten Objekts abhängig und tritt bis zu Energien von ca. 100 kV auf. Der Compton-Effekt ist v. a. von der ED des untersuchten Objekts abhängig und ist bei höheren Energien dominanter. Die spektrale Separation durch eine „Dual-Energy“-Messung ermöglicht es, den materialabhängigen Einfluss beider Effekte getrennt voneinander zu berechnen, um so auf Materialzusammensetzung und -beschaffenheit einer Substanz rückschließen zu können (Grosse Hokamp, Lennartz, & Maintz, 2018; Johnson, 2012)

Unter Verwendung dieser Photoeffekt- und Compton-Effekt-Bilder lassen sich neuartige Bildtypen berechnen wie VMI, Z_{eff} - oder ED-Bilder oder Materialzerlegungskarten (z. B. Iodkarten), die einen Informationsgewinn gegenüber der SECT darstellen, ohne den Patienten mehrfach oder mit höherer Dosis durchleuchten zu müssen (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Bildtypen aus dem DL-DECT-Scanner, adaptiert von (Rassouli, Etesami, Dhanantwari, & Rajiah, 2017)

Bildtyp	Entstehungsmechanismus	Klinische Anwendungen
Konventionell (polyenergetisch)	Alle Daten werden zusammen betrachtet	Routinediagnostische Anwendung für alle Fälle
Ioddichte (Iodkarte)	Materialzerlegung mit iodhaltigen Pixeln	Visualisierung und Quantifizierung von Iod
Virtuell nativ	Materialzerlegung und Entfernung von iodhaltigen Pixeln	- Charakterisierung von Läsionen (z. B. Nierenzysten / -massen, Lungenknoten) - Einsparung von Strahlendosis durch Wegfall der nativen CT
Harnsäure-Paar	Materialzerlegung mit harnsäurehaltigen Pixeln	Charakterisierung von Harnsteinen
Effektive Kernladung	Materialzerlegung und Farbkodierung nach Kernladung	Charakterisierung von Gewebe
Virtuell monoenergetisch	Linearkombination von Basispaarbildern (40-200 keV)	- Niedrig monoenergetisch: verbesserter Gefäßkontrast - Hoch monoenergetisch: weniger Artefakte
Äquivalent monoenergetisch	Linearkombination von Basispaarbildern mit Absorptionswerten konventioneller Bilder	Höhere Bildqualität mit geringerem Rauschen

1.3.2 Applikation der Dual-Energy-CT-Technik

Zur Akquisition von Dual-Energy-Daten stehen verschiedene Systeme zur Verfügung. Im Folgenden soll auf die am häufigsten verwendeten Techniken sowie deren Stärken und Schwächen eingegangen werden.

Dual-Source

Die Dual-Source (DS)-Technik (Siemens Healthcare) basiert auf der orthogonalen Anordnung zweier Röntgenröhren und deren zugehöriger Detektoren auf einer Gantry (s. Abbildung 9). Durch diese Entwicklung konnte die zeitliche Auflösung deutlich erhöht werden, was insb. die kardiovaskuläre Bildgebung vorantrieb, da diese bis dato unter den Artefakten aufgrund der Herzbewegung litt. Werden beide Röntgenröhren mit gleicher Spannung betrieben, lässt sich die zeitliche Auflösung verdoppeln. Bei Verwendung unterschiedlicher Spannungen kann man das System im Dual-Energy-Modus verwenden und Spectral-Base-Images (SBI) generieren. Ein Vorteil des Dual-Source-Ansatzes ist die Möglichkeit, die spektrale Filterung für jedes Röhren-Detektor-Paar unabhängig voneinander zu optimieren, wodurch es nur zu einem geringen Grad an spektraler Überlappung kommt und ein besseres Kontrast-zu-Rauschen-Verhältnis (CNR) in den materialspezifischen Bildern erreicht werden kann. Ein Nachteil dieser Technik ist, dass durch die gleichzeitige Verwendung beider Röntgenquellen Streustrahlung aus Photonen der einen Röhre jeweils vom Detektor der anderen Röhre erfasst werden kann, was eine spezielle Streukorrektur erfordert. (Alkadhi et al., 2011; McCollough et al., 2015)

Rapid-kVp-Switching

Die Rapid-kVp-Switching (RS)-Technik (GE Healthcare und Toshiba) basiert auf einem einzelnen Röntgenröhren-Detektor-System, bei dem jedoch die Röntgenspannung engmaschig verändert werden kann (s. Abbildung 9). Durch die schnelle Variation der Photonenenergie können auch mit dieser Technik SBI akquiriert werden. Eine Stärke dieser Technik ist die nahezu gleichzeitige Erfassung des Nieder- und Hochenergiedatensatzes (Unterschied $<1\text{ms}$), wodurch Aufhärtungsartefakte in VMI reduziert werden können. Der große Anteil an spekt-

raler Überlappung kann sich allerdings negativ auf das Bildrauschen auswirken. (Alkadhi et al., 2011; McCollough et al., 2015)

Dual-Layer-Detektor

Die Dual-Layer (DL)-Technik (Philips Medical Systems) basiert auf der Verwendung zweier energiesensitiver, übereinander angeordneter Detektoren, die einer einzelnen Röntgenquelle gegenüberliegen (sog. Sandwichdetektor, Split-Filter-Detektor, s. Abbildung 9). Ähnlich dem hochmodernen pc-CT verwendet das DL-DECT energieauflösende Quantendetektoren. Im Gegensatz zu Ersterem kann beim DL-DECT jedoch nicht jedes einzelne Photon gezählt werden, sondern es werden zwei Energiespektren gemessen. Die innere Detektorschicht registriert die niederenergetischen Photonen, die äußere Detektorschicht die höherenergetischen Photonen. Ein großer Vorteil dieser Technik ist die gleichzeitige Erfassung des Nieder- und Hochenergiedatensatzes, was eine präzise Registrierung beider Datensätze ermöglicht. Die Detektoren agieren durchgehend im Dual-Energy-Modus und akquirieren SBI-Datensätze, die im Nachhinein ausgewertet werden können. Ein Nachteil dieses Systems ist – wie auch beim RS – die starke Überlappung der Energiespektren. (Alkadhi et al., 2011; McCollough et al., 2015)

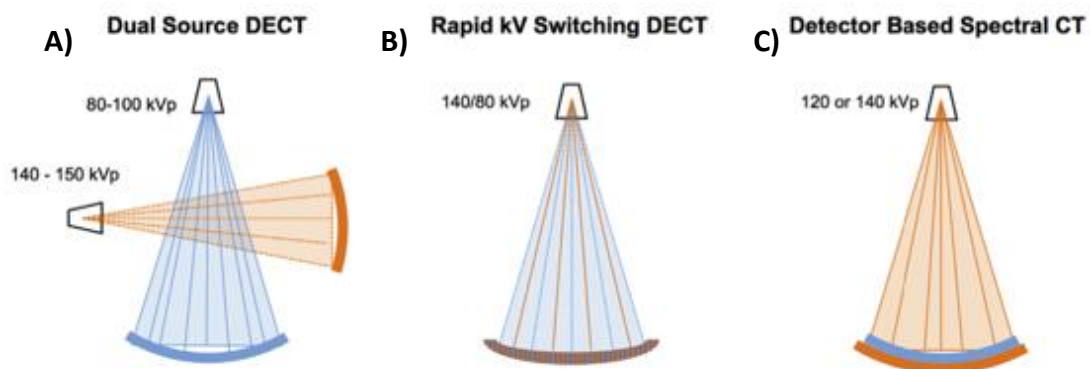


Abbildung 9: A) Die Dual-Source-DECT verwendet zwei separate Röntgenröhren und Detektoren. B) Die Rapid kVp-Switching-DECT verwendet eine Röntgenröhre und einen Detektor, wobei das Energieniveau schnell zwischen niedrig und hoch wechselt. C) Die DL-DECT verwendet eine einzige Röntgenröhre mit einem „Sandwich-Detektor“, um nieder- (innere blaue Schicht) und hochenergetische (äußere orange Schicht) Spektren zu erhalten. Basierend auf (Grajo & Sahani, 2018)

2 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit wurden mithilfe eines DL-DECT Möglichkeiten spektraler Computertomographie in der Mammadiagnostik evaluiert. Die Arbeit gliedert sich in zwei Teile: zum einen experimentell-radiologische Messungen eines Brustphantoms, zum anderen eine klinisch-radiologische Studie.

2.1 Ziele der experimentellen Phantom-Messungen

Mithilfe experimenteller Messungen eines Brustphantoms wurden zwei klinisch etablierte CT-Protokolle hinsichtlich ihrer Bildqualität miteinander verglichen, um erste Daten für weitere Studien und die Entwicklung eines dedizierten Brust-CT-Protokolls zu generieren. Dafür wurden Rekonstruktionsfilter und VMI bei unterschiedlicher Dosis anhand der CNR miteinander verglichen sowie Z_{eff} und ED verschiedener Materialien bestimmt. Es wurden folgende Fragen formuliert:

- 1) Welche CNR lässt sich jeweils mit dem klinikinternen Thorax- und Felsenbeinprotokoll bei unterschiedlicher Dosis erreichen?
- 2) Welches Protokoll erreicht eine höhere CNR im direkten Vergleich?
- 3) Wie verhalten sich Z_{eff} und ED bei unterschiedlichen Protokollparametern?

2.2 Ziele der klinisch-radiologischen Studie

In einer retrospektiven Studie wurde die quantitative Iodaufnahme von gesundem weiblichen Brustgewebe nach i.v. KM-Applikation untersucht, einer bis dato noch offenen Forschungsfrage. Zu Studienbeginn war nur das KM-Verhalten in pathologischem Brustgewebe untersucht worden. Kohorte 1 bestand aus nicht-laktierenden Frauen in „hormonaktivem“ Alter (18 – 40 Jahre), Kohorte 2 aus laktierenden Frauen, die innerhalb des letzten Monats entbunden hatten. Es wurden folgende Fragen formuliert:

- 1) Zeigt sich ein Unterschied in der Iodaufnahme des Brustgewebes zwischen nicht-laktierenden und laktierenden Frauen?
- 2) Ist eine Normalisierung der Iodkonzentration des Brustgewebes notwendig?

3 Material und Methoden

3.1 Experimentelle Phantom-Messungen

Der experimentelle Teil dieser Arbeit entstand in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Biomedizinische Physik der TUM. Das Brustphantom war in einem Labor des Munich Institute of Biomedical Engineering präpariert worden. Die Zielsetzung wurde in der *AG Biomedical Imaging Physics* formuliert und die experimentellen Messungen gemeinsam am Klinikum rechts der Isar durchgeführt, wobei der Doktorand die Experimente am CT selbstständig geplant und durchgeführt hat. Die Datenerhebung und -auswertung für die vorliegende Arbeit erfolgte selbstständig durch den Doktoranden.

3.1.1 Materialzusammensetzung

Um das Brustgewebe nachzubilden, wurde für das Phantom besonders fettreiches Nackenfleisch vom Schwein (Durchmesser: ca. 6 cm) verwendet. Das Phantom wurde zunächst in einer Formaldehydlösung (4%) fixiert. Anschließend wurden zwei handelsübliche Eppendorfgefäße – eines mit iodhaltigem KM (Imeron 400, Bracco Imaging, Konstanz, Germany) in einer Konzentration von 3 mg/ml, eines mit reinem Wasser als Referenz – sowie kleine Kalkstückchen aus Hydroxyapatit und Gewebekleber (zur Simulation von Mikrokalk) hinzugefügt. Zum Schluss wurde das gesamte Phantom in einem zylindrischen Kunststoffgefäß (s. Abbildung 10) in Ethanol (70%) eingelegt.



Abbildung 10: Fotos des verwendeten Brust-Phantoms

3.1.2 Untersuchungsablauf

Die Experimente wurden an einem DL-DECT (IQon, Philips Healthcare, Cleveland, USA) am Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Die Datenerhebung lief über einen Zeitraum von einem Jahr (10/2019 – 09/2020). Der generelle Untersuchungsablauf änderte sich nicht. Allein die verwendeten Protokollparameter wurden regelmäßig angepasst.

Zu Beginn jeder Untersuchung wurde das Probengefäß mittig auf dem Untersuchungstisch platziert. Die genaue Position des Brustphantoms wurde markiert, der Tisch kalibriert und in die Untersuchungsposition gefahren. Anschließend wurde der Raum verlassen und die Tür geschlossen. Nachdem die Protokolle in die Arbeitsliste geladen und alle Parameter konfiguriert waren, wurde die Messung gestartet. Die Daten wurden im Anschluss an jeden Scan automatisch rekonstruiert und sowohl die konventionellen (konv.) Bilder als auch die SBI wurden im klinikinternen Forschungs-Picture-Archiving-and-Communication-System (PACS) gespeichert.

3.1.3 Verwendete Protokollparameter

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung existierte kein dediziertes Brust-CT-Protokoll am Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar. Es existierten jedoch verschiedene Standard-Protokolle, die anhand der verwendeten Rekonstruktionsfilter, der Dosis und der Bildqualität miteinander verglichen werden sollten. In Rücksprache mit erfahrenen Radiologen und Strahlenphysikern wurde das Brustphantom anhand des Thoraxprotokolls (Th) und des Felsenbeinprotokolls (Fb) untersucht.

Bei beiden Protokollen erfolgte ein moderner Mehrzeilen-Spiral CT-Scan mit einem Field-of-View von $115 \times 115 \text{ mm}^2$, einer maximalen Röhrenspannung von 120 kVp und einer Kollimation von 0,625 mm. Die Schichtdicke betrug 0,9 mm (Th) bzw. 0,67 mm (Fb), der Schichtabstand betrug 0,9 mm (Th) bzw. 0,67 mm (Fb). Der Filter *B* des Th-Protokolls war konstant. Beim Th-Protokoll erfolgte eine Messung bei Standarddosis (SD) und anschließend eine bei sehr hoher Dosis (HD). Bei Verwendung des Fb-Protokolls wurden zunächst die beiden Rekonstruktionsfilter *YC* und *UB* anhand konv. Aufnahmen bei SD miteinander verglichen. An-

schließlich wurde die Dosis bei mehreren Messungen durch Senkung der mAs bis zu einer mit dem Th-Protokoll vergleichbaren Dosis heruntermoduliert. Für jede Dosis musste aus technischen Gründen eine eigene Serie erstellt werden. Die Rekonstruktion der für die Datenanalyse verwendeten SBI erfolgte stets auf einer 512 x 512 Matrix.

Im Folgenden können die Eigenschaften der verwendeten Protokollparameter systematisch miteinander verglichen werden (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Überblick der verwendeten Protokollparameter

	Th-Protokoll	Fb-Protokoll
FOV [mm ²]	115 x 115	115 x 115
Schichtdicke [mm]	0,9	0,67
Schichtabstand [mm]	0,9	0,34
Röhrenspannung [kVp]	120	120
Detektorkonfiguration [mm]	64 x 0,625	16 x 0,625
Röhrenstrom-Rotationszeit-Produkt [mAs]	59; 1000	140; 100; 70; 50; 30
CTDIvol [mGy]	5,3; 90,3	31,5; 22,5; 15,8; 11,3; 6,8
Rekonstruktionsfilter	B	YC, UB
Matrix	512 x 512	512 x 512

3.1.4 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte mit einer kommerziellen spektralen Software (IntelliSpace Portal, v. 8.0.2, Philips Healthcare, USA). Anhand der Digital-Imaging-and-Communications-in-Medicine (DICOM)-Tags konnte jede Serie eindeutig identifiziert und an der radiologischen Workstation geöffnet werden.

Zunächst wurde eine koronare Schicht gesucht, in der möglichst alle zu untersuchenden Substanzen zu erkennen waren. Mithilfe zirkulärer Regions-of-Interest (ROIs) wurden die Signale von Kalk, Iod, Fett, Wasser und Ethanol gemessen. Jede ROI war von einem schmalen Sicherheitssaum umgeben, um die Messungen weder durch Erfassung eines Eppendorfgefäß noch des Probenbehälters oder einer anderen Substanz oder Struktur zu verfälschen. Das führte zu mittleren ROI-Durchmessern von 0,7 mm für Kalk, 3,2 mm für Iod, 8,3 mm für Fett, 3,2 mm für Wasser und 7,0 mm für Ethanol.

Waren alle ROIs im konv. Bild definiert, wurden die entsprechenden VMI-, Z_{eff} und ED-Bilder der Serie erstellt, in denen automatisch dieselben ROIs markiert waren (s. Abbildung 11). So konnte gewährleistet werden, dass sich die ROIs innerhalb einer Serie in exakt derselben Lokalisation befanden. Für verschiedene Serien mussten ROI-Lokalisation & -Größe manuell nachgeahmt werden, da eine Kopie der exakten ROIs zwischen verschiedenen Serien mit der verwendeten Software nicht möglich war. Bei jeder Messung wurden Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SA) des Signals erhoben und in einer Excel-Tabelle gespeichert.



Abbildung 11: Gleichzeitige Messung der ROIs Ethanol, Fett, Kalk, Iod und Wasser (von links nach rechts) in derselben Schicht bei folgenden Rekonstruktionen: VMI bei 40 (A), 50 (B), 60 (C) und 70 keV (D), Z_{eff} (E) und relative ED (F), hier exemplarisch anhand des Th-Protokolls bei SD

3.1.5 Statistische Auswertung

Software

Für die statistische Auswertung und Visualisierung der Daten wurde Microsoft Excel 2021 (v. 16.54, Microsoft, Washington, USA) verwendet. Mithilfe deskriptiver Statistik wurden Größe, MW und SA jeder ROI analysiert. Die Daten flossen anschließend in die Berechnung der CNR ein.

Mathematische Methoden

Als Maß für die Bildqualität wurde die CNR ermittelt. Die verschiedenen Protokolle wurden anhand der berechneten CNR (s. Formel 3) der Substanzen Kalk und Iod miteinander verglichen. Als Signal diente der MW der zu untersuchenden ROI (S_A) sowie der MW des Hintergrunds (S_B); als Rauschen diente jeweils die SA der zu untersuchenden ROI (σ_A) und der Hintergrundregion (σ_B). Die SA der CNR (σ_{CNR}) wurde mittels Gaus'scher Fehlerfortpflanzung berechnet (s. Formel 4).

$$CNR = \frac{|S_A - S_B|}{\sigma_B} \quad \text{Formel 3}$$

$$\sigma_{CNR} = \frac{\sqrt{\sigma_A^2 + \sigma_B^2}}{\sigma_B} \quad \text{Formel 4}$$

3.2 Klinisch-radiologische Studie

Im Rahmen einer retrospektiven Studie sollte die quantitative Iodaufnahme des gesunden Brustdrüsengewebes junger Frauen nach i.v. KM-Applikation mithilfe der DECT evaluiert werden. Kohorte 1 bestand aus hormonaktiven, nicht-laktierenden Frauen, Kohorte 2 aus laktierenden Frauen. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (letzte Revision 10/2013) durchgeführt und von der örtlichen Ethikkommission genehmigt. Die Zielsetzung wurde gemeinsam in der *AG X-Ray & CT-Research* formuliert. Die anschließende Patientenrekrutierung sowie die Messungen, Datenerhebung und -auswertung für die vorliegende Arbeit erfolgten selbstständig durch den Doktoranden.

3.2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Zur Auswahl eines geeigneten Patientenkollektivs wurde das klinikinterne PACS retrospektiv durchsucht. Im Zeitraum vom 1.9.2016 bis 1.8.2020 wurden 61.500 Untersuchungen (w: 27.283, m: 34.217) an 48.039 Patienten (w: 20.718, m: 27.321) am DECT des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Für diese Studie wurden nur Untersuchungen mit iodhaltigem Kontrastmittel in portalvenöser (pv) Phase eingeschlossen, bei denen beide Brüste abgebildet waren. Dafür wurde zunächst nach Untersuchungen mit dem klinikinternen Standardprotokoll „CT Thorax/Abdomen/Becken KM“ (Protokoll A) gesucht. Aufgrund zu geringer Fallzahlen für Kohorte 2 wurden außerdem Untersuchungen mit dem Standardprotokoll „CT Abdomen/Becken KM“ (Protokoll B) eingeschlossen. Protokoll A lieferte 8.957 Untersuchungen (w: 3.829, m: 5.128) an 4.904 Patienten (w: 2.183, m: 2.721), Protokoll B 4.170 Untersuchungen (w: 1.949, m: 2.221) an 3.507 Patienten (w: 1.659, m: 1.848).

Kohorte 1: Nicht-laktierende Frauen

Für diese Kohorte wurden 59 erwachsene prämenopausale Patientinnen (max. 40 Jahre) aus dem initialen Patientenkollektiv (Protokoll A) auf Ausschlusskriterien überprüft. Als Ausschlusskriterium galt jede Art von Läsion, Raumforderung oder Entzündung der Brust. Damit wurden alle Patientinnen mit einem

Mammakarzinom (N=12), einer unklaren Raumforderung (N=2) oder einer stattgehabten Mamma-Augmentation (N=1) ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren Abweichungen vom standardisierten Protokoll der KM-Applikation (N=1), nicht messbares Brustgewebe bei massiver Kachexie (N=1) sowie eine veränderte Blutversorgung des Brustgewebes im Rahmen einer Thrombose der V. Cava (N=1). Es ergab sich eine 1. Kohorte von N=41 jungen Frauen mit gesundem Brustgewebe.

Kohorte 2: Laktierende Frauen

Für diese Kohorte wurden in einem ersten Schritt jene Frauen aus dem initialen Patientenkollektiv vorausgewählt, die innerhalb des letzten Monats vor ihrer Untersuchung entbunden hatten. Das schloss allerdings nur N=4 Patientinnen ein. Aus diesem Grund wurden für diese Studienkohorte zusätzlich Untersuchungen eingeschlossen, die mit dem Protokoll „CT Abdomen/Becken KM“ (Protokoll B) durchgeführt worden waren und zusätzlich die Mammae beidseits nach kranial mindestens bis Mamillenniveau im Scanvolumen abgebildet hatten. Das erhöhte die Anzahl an Patientinnen auf N=32.

Auch bei Kohorte 2 galt jede Art von Läsion, Raumforderung oder Entzündung innerhalb des Untersuchungsgebiets als Ausschlusskriterium. In dieser Gruppe gab es weder Patientinnen mit einem Mammakarzinom noch einer Raumforderung oder einer stattgehabten Mamma-Augmentation. Wie in Kohorte 1 musste jedoch eine Patientin aufgrund eines Fehlers bei der KM-Applikation ausgeschlossen werden. Es ergab sich eine 2. Kohorte von N=31 laktierenden Frauen, die alle innerhalb der letzten 30 Tage entbunden hatten.

Im Folgenden werden die Ausschlusskriterien beider Kohorten systematisch zusammengefasst (s. Tabelle 5) sowie der Auswahlprozess in einem Flowchart visualisiert (s. Abbildung 12).

Tabelle 5: Anzahl ausgeschlossener Patientinnen pro Kohorte inkl. Ausschlussgrund

	Nicht-laktierend	Laktierend
Raumforderung	12 maligne, 2 unklar	-
Mamma-Augmentation	1	-
Fehler bei KM-Applikation	1	1
Brustgewebe nicht messbar	1	-
Veränderte Blutversorgung	1	-
Gesamt	18	1

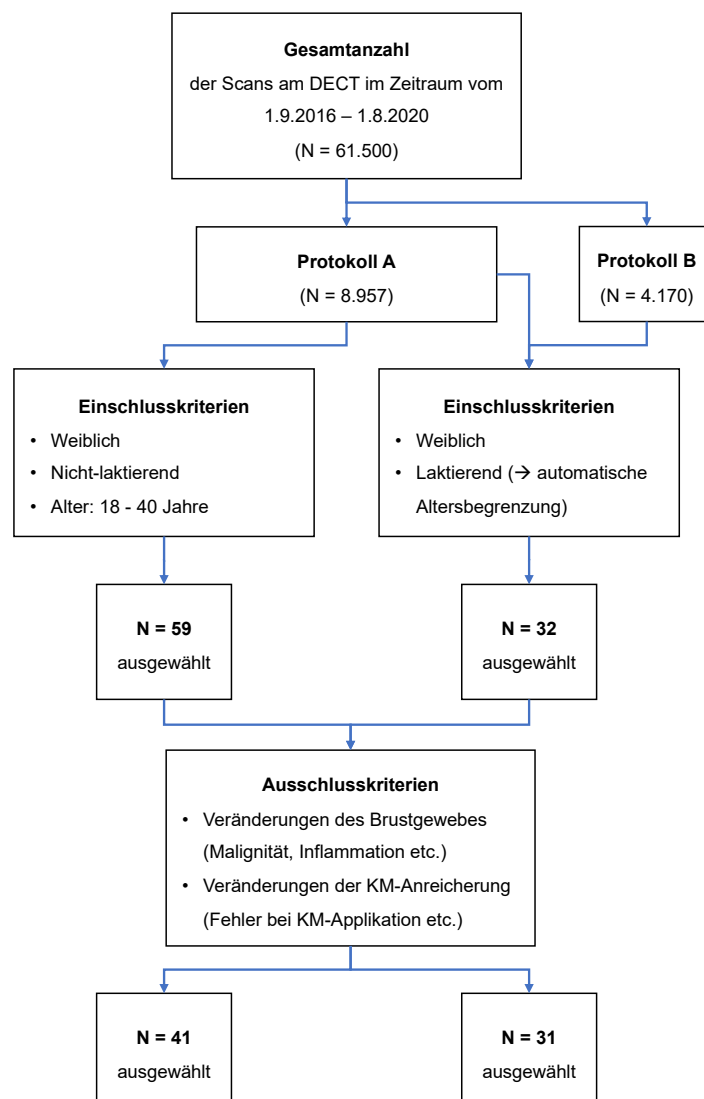


Abbildung 12: Flowchart des Auswahlprozesses der beiden Studienkohorten

Finale Studienpopulation

Im Folgenden sind die Eigenschaften der beiden finalen Studienkohorten aufgeführt (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Eigenschaften der finalen Studienkohorten mit Anzahl, Alter und Zeit seit Entbindung

	Nicht-laktierend	Laktierend
Anzahl an Patientinnen	41	31
Alter [Jahre]		
• Mittelwert	31,9	31,3
• Standardabweichung	5,6	5,0
• Minimum	19	21
• Maximum	39	46
Zeit seit Entbindung [Tage]		
• Mittelwert	-	11,6
• Standardabweichung	-	9,5
• Minimum	-	1
• Maximum	-	30

3.2.2 Protokolle und Kontrastmittelapplikation

Alle Scans wurden mit einer maximalen Röhrenspannung von 120 kVp und einer Detektoreinstellung von 64 x 0,625 mm am DL-DECT am Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Das mittlere CTDI_{vol} betrug 6,88 mGy für Protokoll A und 8,65 mGy für Protokoll B. Das DLP betrug im Schnitt 490,22 mGy*cm für Protokoll A und 458,16 mGy*cm für Protokoll B.

Alle in diese Studie eingeschlossenen CT-Untersuchungen wurden gemäß dem klinikinternen Standardverfahren durchgeführt: Zunächst wurde die Patientin mit dem Kopf voran in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch positioniert. Danach erfolgte ein Planungsscan (Survey), um den exakten Untersuchungsbereich zu bestimmen, bevor die Patientin über einen venösen Zugang am Arm 80 ml eines iodhaltigen KM (Imeron 400, Bracco Imaging, Konstanz, Germany) injiziert be-

kam. Direkt im Anschluss an die KM-Injektion wurde der verwendete i.v. Zugang mit 30 ml Kochsalzlösung (NaCl) gespült. Für die Injektionen wurde ein automatisches duales System (Stellant, MEDRAD, Indianola, USA) mit einem Flow von 2,5 ml/s verwendet. Der Scan in pv-Phase erfolgte 70 s nach KM-Applikation. Bei Protokoll A bestimmte die Thoraxapertur das kraniale Ende der Untersuchungsregion, bei Protokoll B der Leberoberrand. Die Symphyse begrenzte die Untersuchungsregion jeweils nach kaudal. Da alle Untersuchungen an einem DECT stattfanden, wurden die SBI bei jeder Untersuchung automatisch miterfasst. Nach jedem Scan erfolgten triplanare Rekonstruktionen im Knochen-, Weichteil- und ggfs. Lungenfenster und alle Datensätze wurden im DICOM-Format im klinikinternen PACS gespeichert.

Tabelle 7: Übersicht der verwendenden Untersuchungs-Protokolle

	Nicht-laktierend		Laktierend	
Protokoll	A		A	B
N	41 (100%)		3 (10%)	28 (90%)
Craniales Limit	Thoraxapertur			Leberoberrand
Caudales Limit	Beckenkamm / Symphyse			
Scanrichtung	Kraniokaudal			
i.v. Applikation	80 ml iodhaltiges KM + 30 ml NaCl			
Delay	70 s ($\pm$ pv-Phase)			
Röhrenspannung	120 kVp			
Effektive mAs	Automatisch (<i>DoseRight Index</i>)			
CTDIvol [mGy]	6,88			8,65
DLP [cm*mGy]	490,22			458,16
Detektorkonfiguration	64 x 0,625 mm			

3.2.3 Datenerhebung

Die Daten wurden an einer zertifizierten Workstation im Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar erhoben. Die SBI der Patientin wurden im klinikinternen PACS gesucht und anschließend mit einer spektralen Software (IntelliSpace Portal, v. 8.0.2, Philips Healthcare, USA) analysiert. Die Schnittbilder wurden in axialer Ebene mit einer Schichtdicke von 2 mm und einer Matrix von 512 x 512 untersucht. Dabei wurden jeweils die konv. CT-Bilder im Weichteilfenster mit den Iodbildern verglichen (s. Abbildung 13).

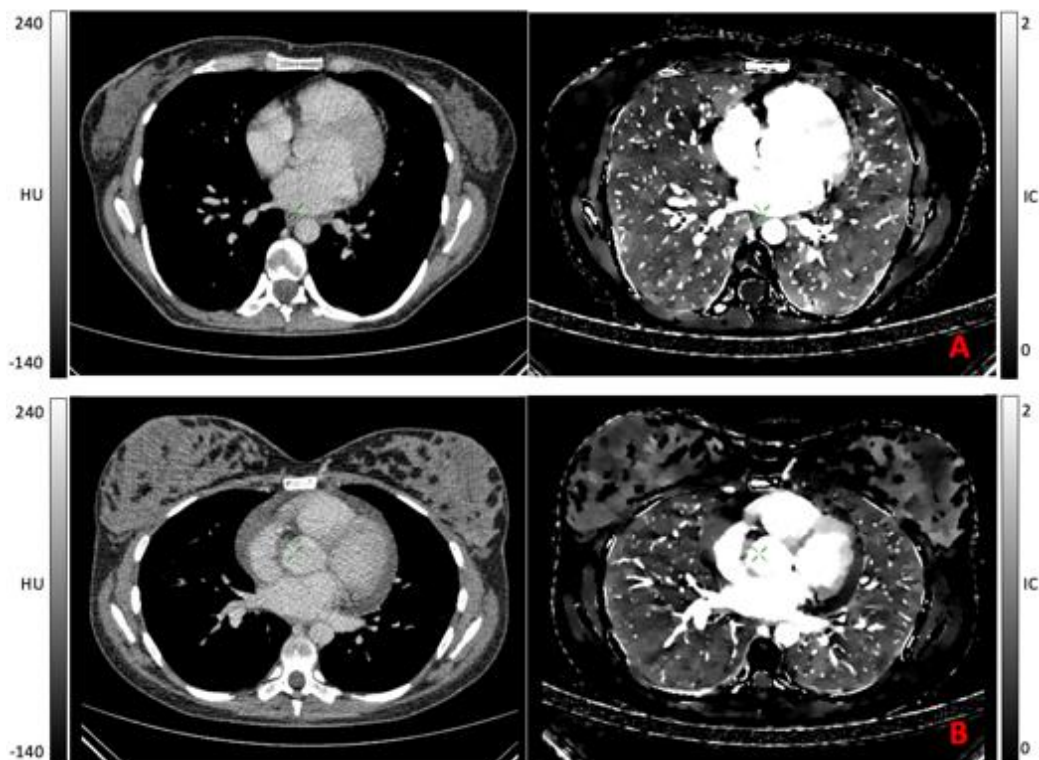


Abbildung 13: Exemplarische axiale pv-DECT Bilder auf Mamillenhöhe zweier 30-jähriger Frauen: nicht-laktierend (A) und laktierend (B). Links die CT-Bilder im Weichteilfenster, rechts die Iodbilder [mg/ml]. Die gemessenen Mittelwerte lagen bei 36,6 HU und 0,3 mg/ml (A) bzw. 66,5 HU und 1,3 mg/ml (B).

Zur Orientierung diente das konv. CT-Bild im Weichteilfenster, in dem sich das Drüsengewebe regelhaft hyperdenser darstellte als das umliegende Fettgewebe. Befand sich die ROI innerhalb des Drüsengewebes wurde stets die Region mit max. Iodaufnahme gemessen. Nachdem eine Schicht identifiziert war, die sich für die Datenerhebung eignete, wurden per Hand mithilfe des Mausursors in ebendieser Schicht kreisförmige ROIs bestimmt. Vorab waren folgende Regionen für die Messungen definiert worden: linke Brust (N=3 ROIs), rechte Brust (N=3 ROIs), Aorta thoracica (N=1 ROI) und Muskulatur in der jeweiligen Untersuchungsregion (N=2 ROIs), jeweils eine auf jeder Körperseite.

Messungen des Brustgewebes

Für die Messungen der Iodkonzentration (IC) der Brust wurde sich an den Mamillen orientiert. Diese waren im konv. CT eindeutig im Hautniveau zu identifizieren. Falls die Mamillen nicht in derselben axialen Schicht lagen, wurde sich standardmäßig an der rechten Mamilla orientiert. Wenn möglich, wurde anschließend direkt in derselben Höhe gemessen. Dazu wurden insgesamt 6 ROIs – je 3 in der linken und 3 in der rechten Brust – im retromamillären Drüsengewebe untersucht. War eine Messung aller ROIs in derselben Höhe nicht möglich (z. B. aufgrund von zu wenig Brustgewebe in dieser Höhe), wurde auf eine andere Schicht ausgewichen. Es wurde darauf geachtet, so nah wie möglich an der Mamillenebene zu bleiben. Alle ROIs hatten eine ähnliche Größe. Diese wurde zunächst per Augenmaß im konv. CT-Bild bestimmt. Eine ROI musste sich vollständig im Brustgewebe befinden und durfte kein anderes Gewebe (Haut, Gefäße, Knochen, Fett) erfassen. Jede ROI war von einem Sicherheitssaum umgeben. Dies wurde durch eine maximale SA der ROIs im Iodbild von $<0,2$ mg/ml sichergestellt. Auch durften sich die ROIs nicht gegenseitig überschneiden. Das führte zu einem durchschnittlichen ROI-Durchmesser von ca. 6 mm.

Messungen der Strukturen für eine Normalisierung

Für eine Normalisierung der erhobenen Messwerte im Brustgewebe wurde bei jeder Patientin zusätzlich die IC in der Aorta thoracica sowie in der Muskulatur (M. Pectoralis Major bzw. M. Serratus Anterior) gemessen. Bei der Platzierung der ROI in der Aorta wurde darauf geachtet, auf Höhe der meisten Brust-ROIs zu messen. Wenn möglich, geschah dies auf Mamillenhöhe. Falls nicht, wurde darauf geachtet, so nah wie möglich an der Mamillenebene zu bleiben. Die ROI wurde jeweils maximal so groß gewählt, dass sie noch sicher im Gefäß lag und die Gefäßwand nicht miterfasst wurde. Dies wurde wiederum durch eine maximale SA im Iodbild von $<0,2$ mg/ml überprüft. Das führte zu einem durchschnittlichen ROI-Durchmesser von ca. 14 mm für die Aorta.

Wenn miterfasst, wurde als Normalisierungsmuskel der M. Pectoralis Major bei jeder Patientin auf Höhe des rechten Humeruskopfs gewählt. Die beiden ROIs wurden in der axialen Schicht gewählt, in der dieser zum ersten Mal zu erkennen

war. Bei Protokoll B endete die Untersuchungsregion jedoch meist unterhalb dieser Höhe. Somit wurde sich hier für den M. Serratus Anterior entschieden. Dieser wurde jeweils beidseits auf Höhe der meisten Brust-ROIs gemessen. Die ROI-Größe wurde wiederum durch eine maximale SA im Iodbild von $<0,2$ mg/ml definiert. Der durchschnittliche ROI-Durchmesser für die Muskulatur betrug ca. 7,5 mm.

Im Folgenden wurde die Lage der ROIs bei Messung einer laktierenden Patientin, die mit Protokoll B untersucht wurde, exemplarisch visualisiert (s. Abbildung 14).

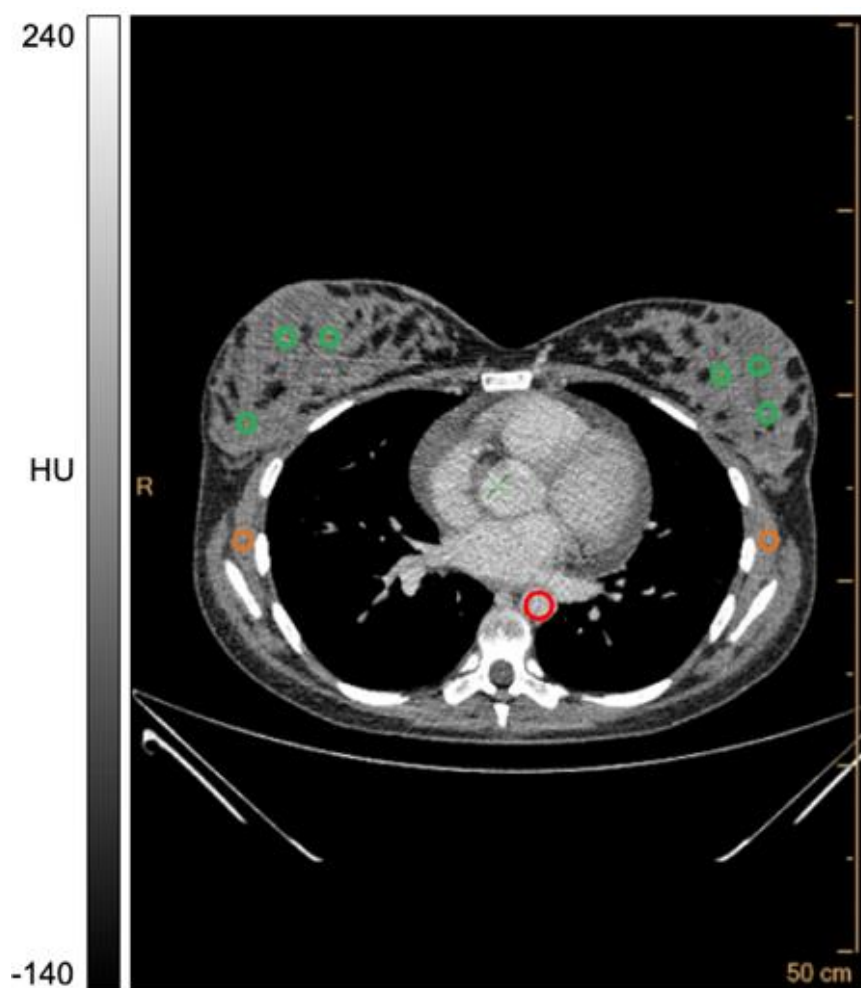


Abbildung 14: Exemplarische Lage der ROIs im Brustgewebe (grün), in der Aorta (rot) und in der Muskulatur (orange)

3.2.4 Statistische Auswertung

Software

Für die statistische Auswertung und Visualisierung der Daten wurde Microsoft Excel 2021 (v. 16.54, Microsoft, Washington, USA) verwendet. Mithilfe deskriptiver Statistik wurden Größe, MW und SA jeder ROI analysiert. Die Daten flossen anschließend in die Berechnung der absoluten und normalisierten IC ein.

Mathematische Methoden

Mittelwerte

Für alle weiteren Berechnungen und Analysen wurden für jede Patientin sowohl für die Brust- als auch für die Muskel-ROIs der MW bestimmt. Dafür bediente man sich folgender Formeln (s. Formeln 5 und 6).

$$IC_{abs}(x) = \frac{1}{6} \sum_{i=1}^6 IC_B(i) \quad \text{Formel 5}$$

$$IC_M(x) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^2 IC_M(i) \quad \text{Formel 6}$$

Formeln zur Berechnung der mittleren IC: IC_{abs} bezeichnete die mittlere IC des gesamten Brustgewebes einer Patientin x , die sich aus den sechs ROIs im Brustgewebe der Patientin berechnete. IC_M bezeichnete die mittlere IC der Muskulatur, die sich aus den beiden Muskel-ROIs berechnete.

Normalisierung

Für die Normalisierung der Iodkonzentration auf das Blut und die Muskulatur wurden folgende Formeln verwendet (s. Formel 7-9).

$$IC_{bn}(x) = \frac{IC_{abs}(x) \times \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n IC_A(i)}{IC_A(x)} \quad \text{Formel 7}$$

$$IC_{mn}(x) = \frac{IC_{abs}(x) \times \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n IC_M(i)}{IC_M(x)} \quad \text{Formel 8}$$

Formeln zur Berechnung der normalisierten mittleren IC nach Methode A: IC_{bn} bezeichnete die auf die Iodkonzentration in der Aorta in pv KM-Phase normalisierte mittlere IC des Brustgewebes einer Patientin x, die sich aus der absoluten IC ihres Brustgewebes IC_{abs} und ihres Blutes IC_A sowie der mittleren IC des Blutes aller Patientinnen berechnete. IC_{mn} bezeichnete die auf die Muskulatur normalisierte mittlere IC des Brustgewebes einer Patientin x, die analog berechnet wurde.

$$IC_{rel. bn}(x) = \frac{IC_{abs}(x)}{IC_A(x)} \quad \text{Formel 9}$$

Formel zur Berechnung der normalisierten mittleren IC nach Methode B: $IC_{rel. bn}$ bezeichnete die relative auf die Iodkonzentration in der Aorta in pv KM-Phase normalisierte IC des Brustgewebes einer Patientin x, die sich aus der absoluten IC ihres Brustgewebes IC_{abs} und ihres Blutes IC_A berechnete.

Testmethoden

Gemäß des zentralen Grenzwertsatzes wurde für beide Kohorten aufgrund einer Stichprobengröße $N > 30$ von einer Normalverteilung ausgegangen (Kwak & Kim, 2017). Um auch bei leicht unterschiedlicher Stichprobengröße und Varianz robuste Testergebnisse zu erhalten, wurden die Mittelwerte zweier Variablen mittels Welchs t -Test verglichen (Derrick, Toher, & White, 2016; Ruxton, 2006). Soweit nicht anders erwähnt, wurden intervallskalierte Variablen stets in der Form $MW \pm SA$ angegeben. Zur direkten Visualisierung eines signifikanten Unterschieds wurde außerdem das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) für den MW bestimmt. Alle Werte wurden auf zwei Dezimalen gerundet. Für alle Testergebnisse wurde ein p -Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

Überblick

In dieser Arbeit wurden Möglichkeiten spektraler DL-DECT für die Brustbildgebung evaluiert. Dafür wurden einerseits experimentelle Messungen mit einem Brustphantom durchgeführt, andererseits wurden bereits durchgeführte CT-Untersuchungen retrospektiv untersucht.

Das Ziel der Phantom-Studie war, ein geeignetes Untersuchungsprotokoll für experimentelle Brustmessungen am DL-DECT des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie am Klinikum rechts der Isar zu finden. Dazu wurden verschiedene Rekonstruktionsfilter miteinander verglichen und die aus den spektralen Datensätzen gewonnen konv. Bilder und VMI hinsichtlich der CNR bei unterschiedlichem CTDIvol untersucht. Zudem wurden Z_{eff} und ED verschiedener ROIs ermittelt und bzgl. des Einflusses unterschiedlicher CTDIvols untersucht.

Das Ziel der klinischen Studie war, die quantitative Iodaufnahme von gesundem Brustgewebe junger Frauen nach i.v. Applikation zu analysieren. Dazu wurden retrospektiv laktierende und nicht-laktierende Patientinnen hinsichtlich der IC ihres Brustgewebes in pv KM-Phase untersucht. Normalisierungsmöglichkeiten wurden evaluiert und Referenzwerte für beide Studienkohorten vorgeschlagen.

4.1 Experimentelle Phantom-Messungen

4.1.1 Evaluation des Thoraxprotokolls

In diesem Kapitel wurden die Ergebnisse der Messreihen mit dem Th-Protokoll bei üblicher Dosis (5,3 mGy) und bei besonders hoher Dosis (90,3 mGy) zusammengefasst. Die Bildqualität wurde anhand der CNR von Kalk und Iod bei konv. Bildern und VMIs (40, 50, 60 & 70 keV) verglichen. Ethanol, Wasser und Fett dienten als Hintergrundregionen.

4.1.1.1 Berechnungsgrundlagen

CT-Werte

Im Folgenden wurden exemplarisch die CT-Werte der Messungen des Th-Protokolls (s. Abbildung 15) und Fb-Protokolls (s. Abbildung 16) mit jeweils maximaler und minimaler Dosis dargestellt.

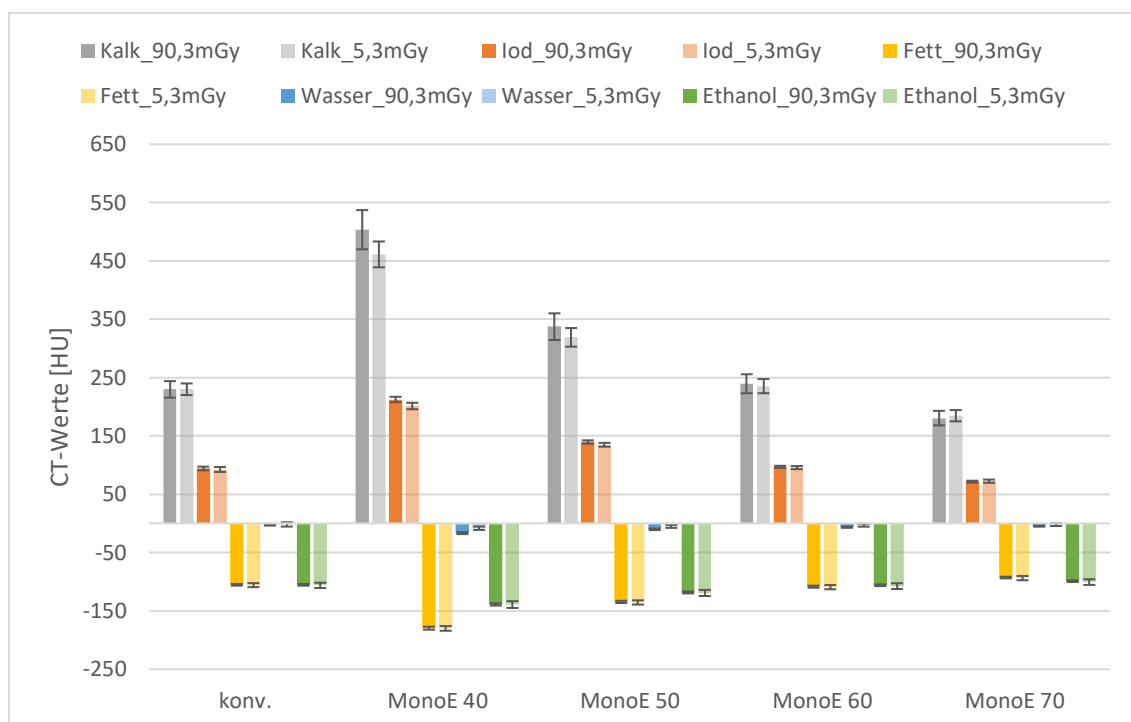


Abbildung 15: Vergleich des Th-Protokolls bei 90,3 mGy und 5,3 mGy anhand der CT-Werte von Kalk (grau), Iod (orange), Fett (gelb), Wasser (blau) und Ethanol (grün) in konv. Bildern und VMI; der Balken kennzeichnet den MW und die Whisker die SA

In äquivalenten ROIs unterschieden sich die CT-Werte zwischen 5,3 und 90,3 mGy kaum und lagen meist innerhalb der SA der jeweils anderen Dosismessung. Für Kalk und Iod nahmen die CT-Werte mit sinkender Energie zu, für Fett und Ethanol nahmen sie ab. Der maximale Betrag wurde bei 40 keV erreicht. Die CT-

Werte der konv. Bilder ähnelten denen der VMI bei 60 bzw. 70 keV. Die höchsten CT-Werte zeigte Kalk, die niedrigsten Fett. Wasser zeigte nur geringe Schwankungen um 0 HU. Die SA war in allen ROIs (bis auf Kalk) bei niedriger Dosis größer als bei hoher.

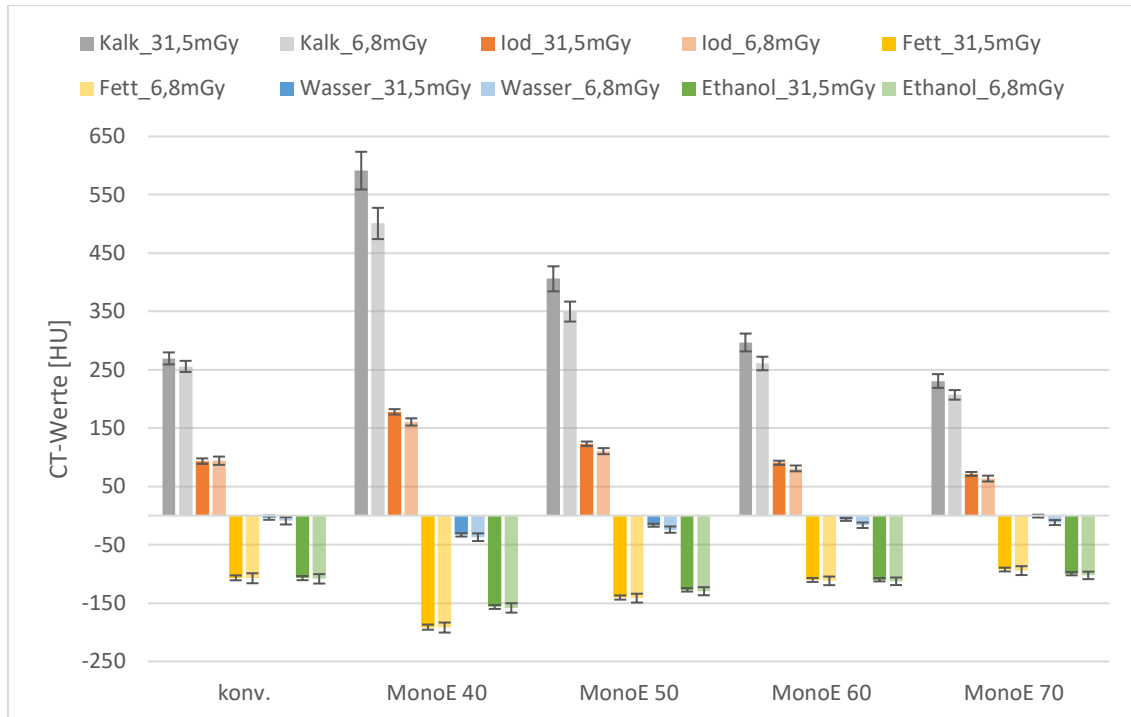


Abbildung 16: Vergleich des Fb-Protokolls bei 31,5 mGy und 6,8 mGy anhand der CT-Werte von Kalk (grau), Iod (orange), Fett (gelb), Wasser (blau) und Ethanol (grün) in konv. Bildern und VMI; der Balken kennzeichnet den MW und die Whisker die SA

Auch bei den Messungen des Fb-Protokolls bei maximaler und minimaler Dosis unterschieden sich die CT-Werte äquivalenter ROIs (bis auf Kalk) kaum und lagen meist innerhalb der SA der jeweils anderen Dosismessung. Auch hinsichtlich der Energie zeigten die CT-Werte einen ähnlichen Verlauf wie beim Th-Protokoll. Der max. Betrag wurde bei 40 keV erreicht und die konv. Bilder ähnelten den VMI bei 60 bzw. 70 keV. Auch die SA war in allen ROIs (bis auf Kalk) bei minimaler Dosis größer als bei maximaler.

Standardabweichung der Hintergrundregionen

Im Folgenden wurde die SA der Hintergrundregionen der Messungen mit dem Th-Protokoll (s. Abbildung 17) und Fb-Protokoll (s. Abbildung 18) dargestellt.

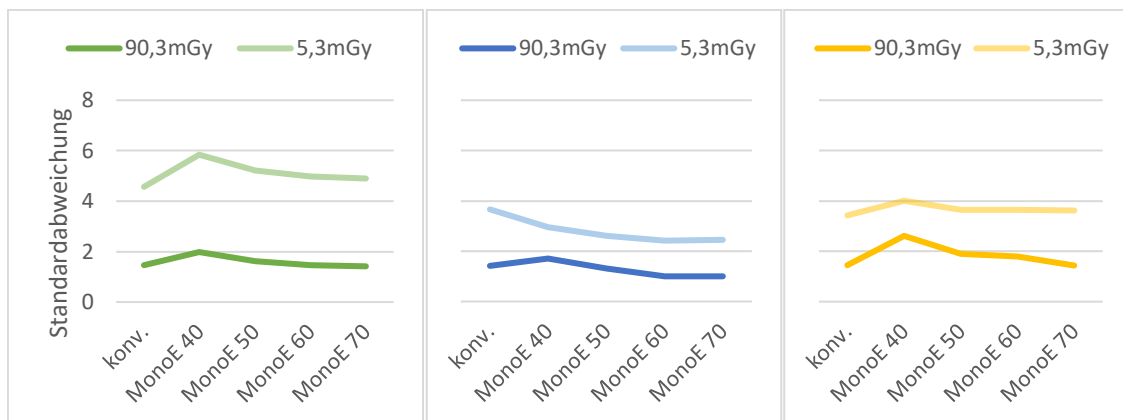


Abbildung 17: Vergleich des Th-Protokolls bei 90,3 mGy und 5,3 mGy anhand der SA der Hintergrundregionen Ethanol (grün), Wasser (blau) und Fett (gelb) in konv. Bildern und VMI

Beim Th-Protokoll war die SA der CT-Werte bei 90,3 mGy stets niedriger als bei 5,3 mGy. Bei niedriger Energie nahm die SA zu und zeigte somit einen ähnlichen Verlauf wie die korrespondierenden CT-Werte.

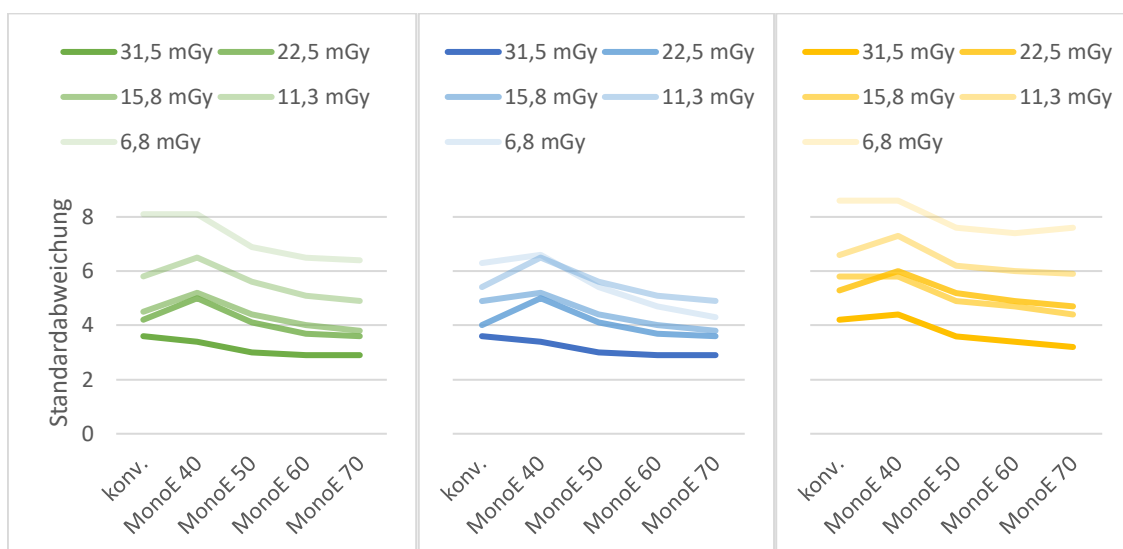


Abbildung 18: Vergleich des Fb-Protokolls bei verschiedener Dosis anhand der SA der Hintergrundregionen Ethanol (grün), Wasser (blau) und Fett (gelb) in konv. Bildern und VMI

Beim Fb-Protokoll zeigte Ethanol mit zunehmender Dosis eine kleinere SA. Wasser und Fett zeigten einen irregulären Verlauf, bei dem die SA trotz steigender Dosis teilweise zunahm, obwohl das Hintergrundrauschen bei steigender Dosis eigentlich abnehmen sollte (Goldman, 2007). Hinsichtlich der Energie ähnelte der Verlauf der SA wie schon beim Th-Protokoll dem der korrespondierenden CT-Werte.

4.1.1.2 CNR

Zunächst wurde die CNR des Th-Protokolls bei unterschiedlicher Dosis evaluiert (s. Abbildung 19).



Abbildung 19: Vergleich des Th-Protokolls bei 5,3 mGy (links) und 90,3 mGy (rechts) anhand der CNR von Kalk (grau) und Iod (orange) in konv. Bildern und VMI; Hintergrund: Ethanol (A), Wasser (B), Fett (C); der Balken kennzeichnet den MW und die Whisker die SA

Die CNR war in äquivalenten konv. Bildern und VMI bei 90,3 mGy größer als bei 5,3 mGy. In allen Messungen zeigte Kalk eine höhere CNR als Iod. Die CNR nahm bei niedriger Energie zu, wodurch VMIs bei 40 keV stets die höchsten Werte aufwiesen. Die niedrigste CNR fand sich meist in VMIs bei 70 keV. Die Werte in konv. Bildern ähnelten denen bei 60 bzw. 70 keV.

Bei 5,3 mGy zeigte sich die höchste CNR vor dem Hintergrund Fett und betrug für Kalk $168,34 \pm 6,45$ und für Iod $100,37 \pm 1,69$. Die niedrigste CNR zeigte sich für Kalk vor dem Hintergrund Ethanol und betrug $73,05 \pm 3,28$, für Iod zeigte sie sich vor dem Hintergrund Wasser und betrug $31,04 \pm 1,51$.

Bei 90,3 mGy zeigte sich die höchste CNR vor dem Hintergrund Ethanol und betrug für Kalk $324,13 \pm 16,98$, für Iod $177,23 \pm 2,59$. Die niedrigste CNR zeigte sich vor dem Hintergrund Wasser und betrug für Kalk $162,52 \pm 9,98$ und für Iod $67,56 \pm 2,43$.

Dieser quantitative CNR-Unterschied wurde auch visuell deutlich (s. Abbildung 20). Der Kontrast war bei MonoE 40 keV deutlich grösser als in den konv. Bildern und das Rauschen war bei hoher Dosis deutlich niedriger als bei Standarddosis.

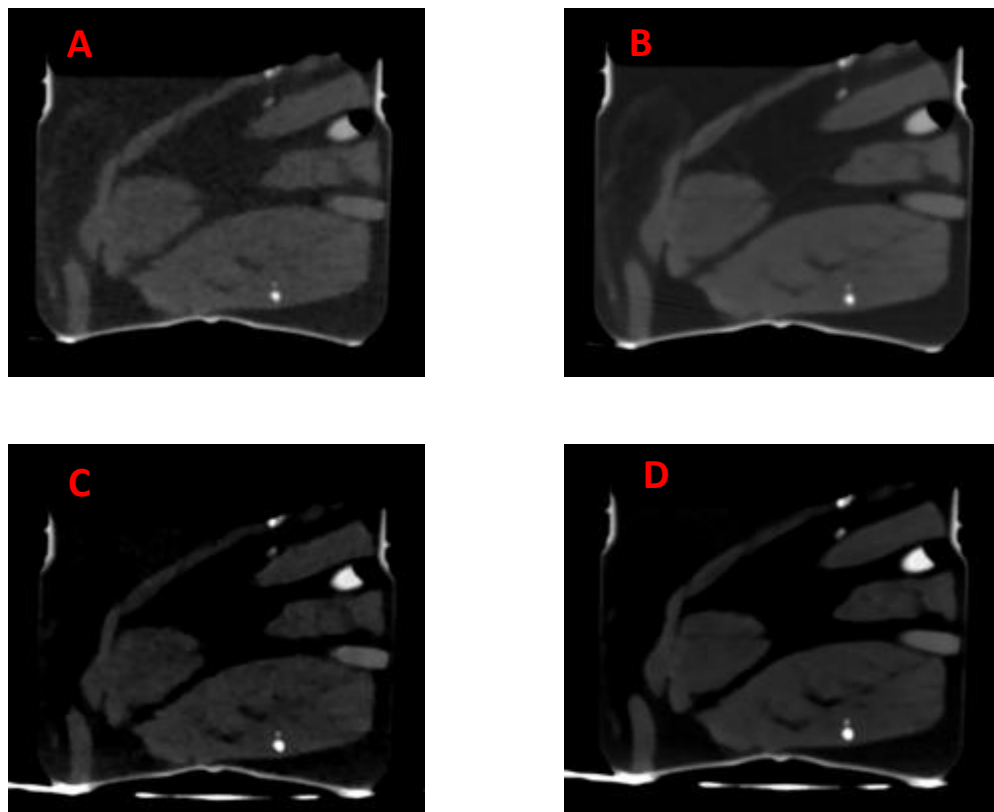


Abbildung 20: Direkte Vergleichsaufnahmen des Th-Protokolls bei A) konv. Bild + Standarddosis, B) konv. Bild + hohe Dosis, C) MonoE 40 + Standarddosis und D) MonoE 40 + hohe Dosis

4.1.2 Evaluation des Felsenbeinprotokolls

4.1.2.1 CNR bei verschiedenen Filtern

Bereits visuell fiel ein deutlicher Unterschied der Bildqualität des Fb-Protokolls bei hartem (YC) und weichem Filter (UB) auf (s. Abbildung 21).

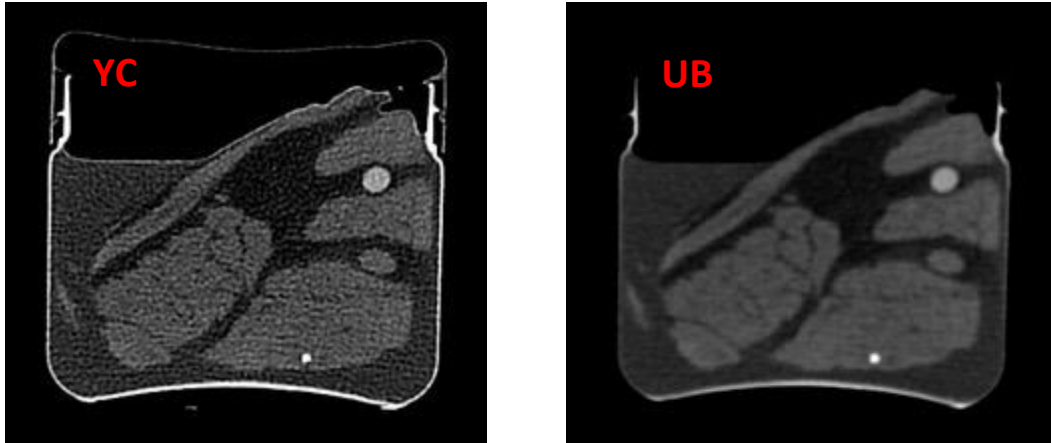


Abbildung 21: Direkte Vergleichsaufnahmen einer konv. Messung des Fb-Protokolls (31,5 mGy) mit hartem (YC) und weichem Filter (UB)

Zur Objektivierung wurde die CNR der ROIs berechnet. Im Folgenden wurden die zwei zur Verfügung stehenden Filter des Fb-Protokolls bei konv. Messung (31,5 mGy) miteinander verglichen (s. Abbildung 22).

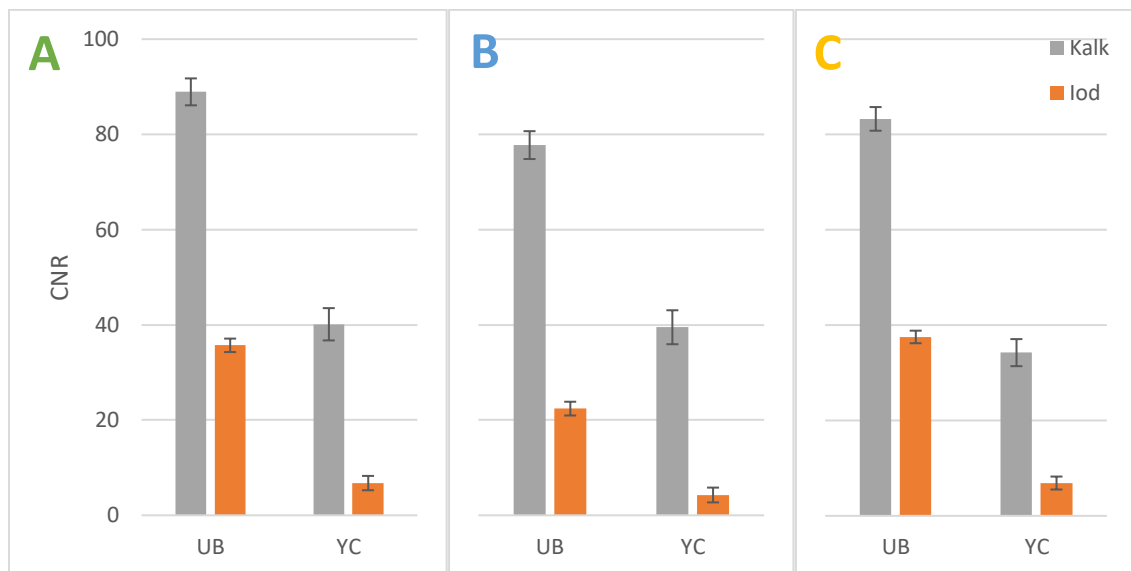


Abbildung 22: Vergleich des weichen (UB) und harten (YC) Filters des Fb-Protokolls bei 31,5mGy anhand der CNR von Kalk (grau) und Iod (orange) in konv. Bildern; Hintergrund: Ethanol (A), Wasser (B), Fett (C); der Balken kennzeichnet den MW und die Whisker die SA

Die CNR äquivalenter ROIs war bei weichem Filter (UB) stets höher als bei hartem Filter (YC). Kalk zeigte stets eine höhere CNR als Iod. Die maximale CNR zeigte sich für Kalk vor dem Hintergrund Ethanol und betrug $88,94 \pm 2,83$, für Iod zeigte sie sich vor dem Hintergrund Fett und betrug $37,53 \pm 1,32$.

4.1.2.2 CNR bei verschiedenen CTDIvols

Im Folgenden wurde die CNR des Fb-Protokolls mit UB-Filter bei unterschiedlicher Dosis evaluiert (s. Abbildung 23).

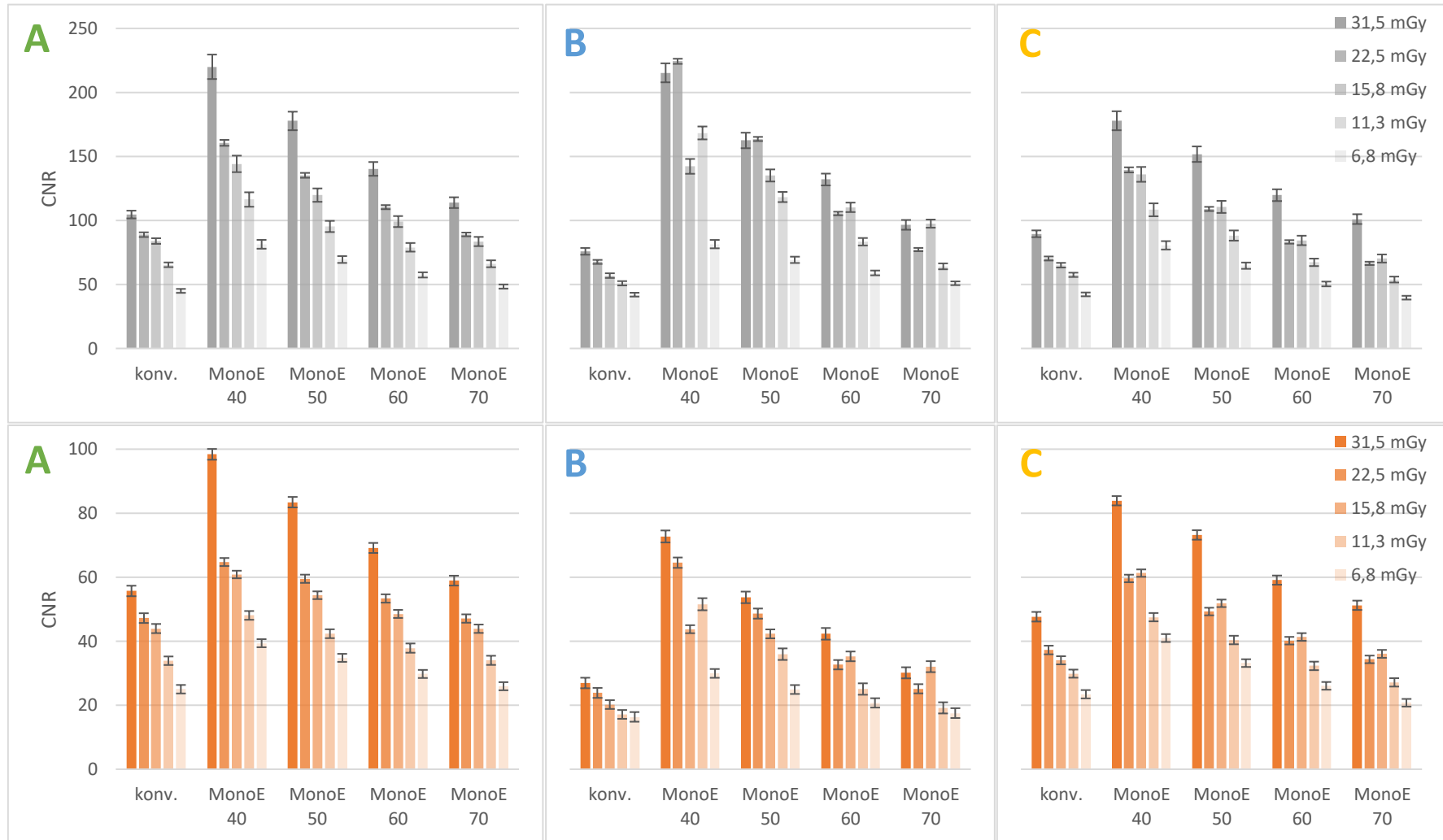


Abbildung 23: Vergleich des Fb-Protokolls bei unterschiedlicher Dosis anhand der CNR von Kalk (grau) und Iod (orange) in konv. Bildern und VMI; Hintergrund: Ethanol (A), Wasser (B), Fett (C); der Balken kennzeichnet den MW und die Whisker die SA

Kalk zeigte in allen Bildern eine höhere CNR als Iod. Die CNR nahm bei sinkender Energie zu, wodurch die höchste CNR bei 40 keV erreicht wurde. Die niedrigste CNR zeigten konv. Bilder bzw. VMI bei 70 keV.

Vor dem Hintergrund Ethanol verhielten sich Dosis und CNR kongruent: Nahm die Dosis ab, so nahm auch die CNR ab. Die CNR von Kalk bewegte sich dabei zwischen $\min. 44,96 \pm 1,54$ und $\max. 220,00 \pm 9,55$, die von Iod zwischen $\min. 25,00 \pm 1,33$ und $\max. 98,38 \pm 1,68$. Vor den Hintergründen Wasser und Fett zeigte die CNR einen irregulären Verlauf und es kam teilweise zu höherer CNR trotz sinkender Dosis, was durch den Verlauf der SA (s. Abbildung 20) und die Berechnung der CNR (s. Formel 3) erklärt werden konnte.

4.1.3 Vergleich des Thorax- und Felsenbeinprotokolls

4.1.3.1 CNR

Im Folgenden wurde die CNR des Th-Protokolls bei Standardddosis mit der des Fb-Protokolls bei Standardddosis und bei an das Th-Protokoll angepasster Dosis verglichen (s. Abbildung 24). Als Hintergrund diente Ethanol.

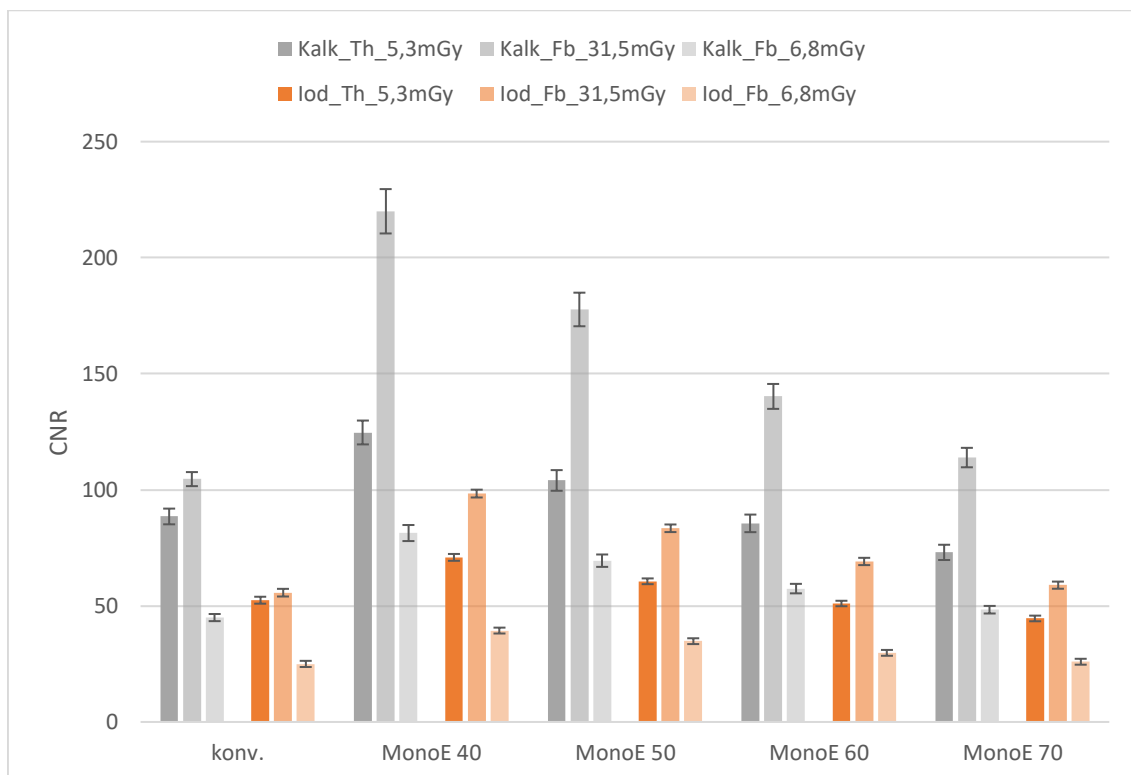


Abbildung 24: Vergleich des Th- und Fb-Protokolls anhand der CNR von Kalk (grau) und Iod (orange) bei Standardddosis und bei ähnlicher Dosis; Hintergrund: Ethanol; der Balken kennzeichnet den MW und die Whisker die SA

Bei vergleichbarer Dosis hatte Kalk stets eine höhere CNR als Iod. Die CNR stieg bei niedriger Energie, wodurch die max. Werte bei 40 keV erreicht wurden. Die minimalen Werte zeigten sich je nach Kombination von Protokoll, Dosis und ROI bei 70 keV oder im konv. Bild. Das Fb-Protokoll bei Standarddosis zeigte stets die höchste CNR mit max. Werten von $220,00 \pm 9,55$ für Kalk und $98,38 \pm 1,68$ für Iod, gefolgt vom Th-Protokoll bei Standarddosis mit max. Werten von $124,71 \pm 5,14$ für Kalk und $70,90 \pm 1,47$ für Iod. Die niedrigste CNR zeigte stets das Fb-Protokoll mit an das Th-Protokoll angepasster Dosis mit max. Werten von $81,38 \pm 3,46$ für Kalk und $39,37 \pm 1,26$ für Iod. Dieser quantitative CNR-Unterschied zwischen dem Th- und Fb-Protokoll bei ähnlicher Dosis wurde auch visuell deutlich (s. Abbildung 25).

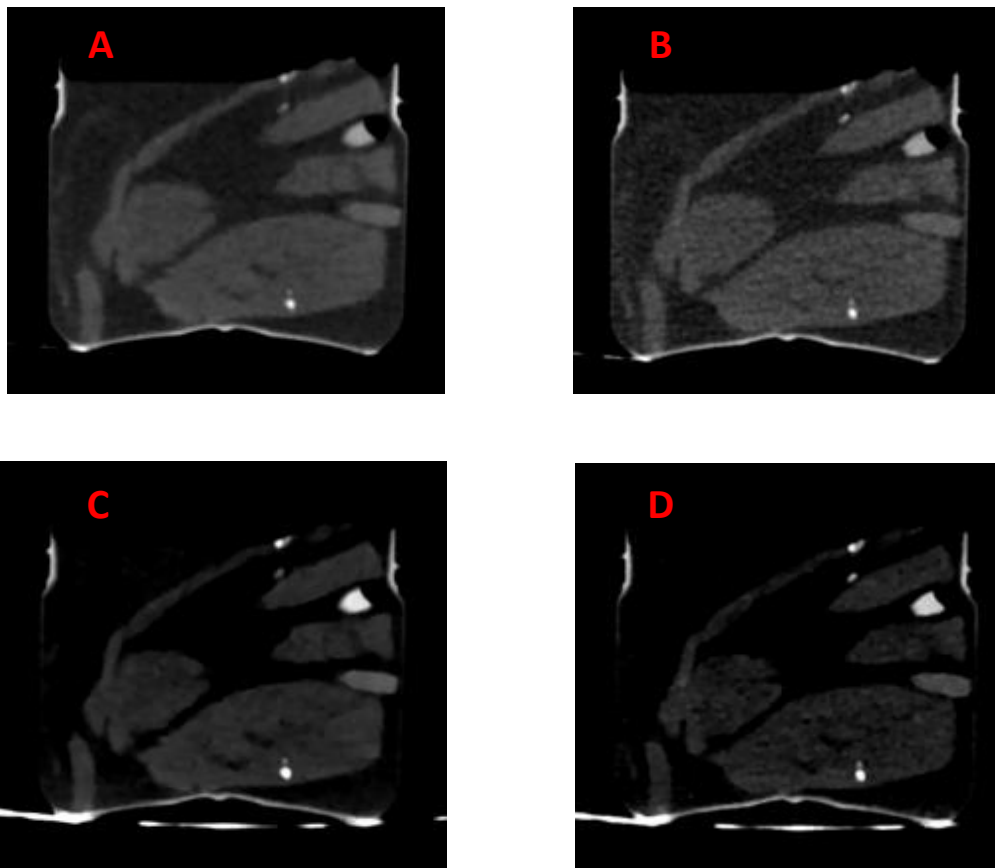


Abbildung 25: Direkte Vergleichsaufnahmen des Th- (links) und Fb-Protokolls (rechts) bei ähnlicher Dosis: A) konv. + 5,3 mGy, B) konv. + 6,8 mGy, C) MonoE 40 + 5,3 mGy und D) MonoE 40 + 6,8 mGy

4.1.3.2 Materialzusammensetzung

Neben der CNR wurden außerdem Z_{eff} (s. Abbildung 26) und ED (s. Abbildung 27) der ROIs bei Verwendung verschiedener Protokolle und CTDIvols analysiert.

Bei der Analyse von Z_{eff} und ED zeigten sich im Th- und Fb-Protokoll ähnliche Werte für die jeweiligen ROIs. Auch eine Veränderung der Dosis führte nur zu minimalen Schwankungen der Messwerte, wobei die Messwerte bei Kalk am stärksten variierten.

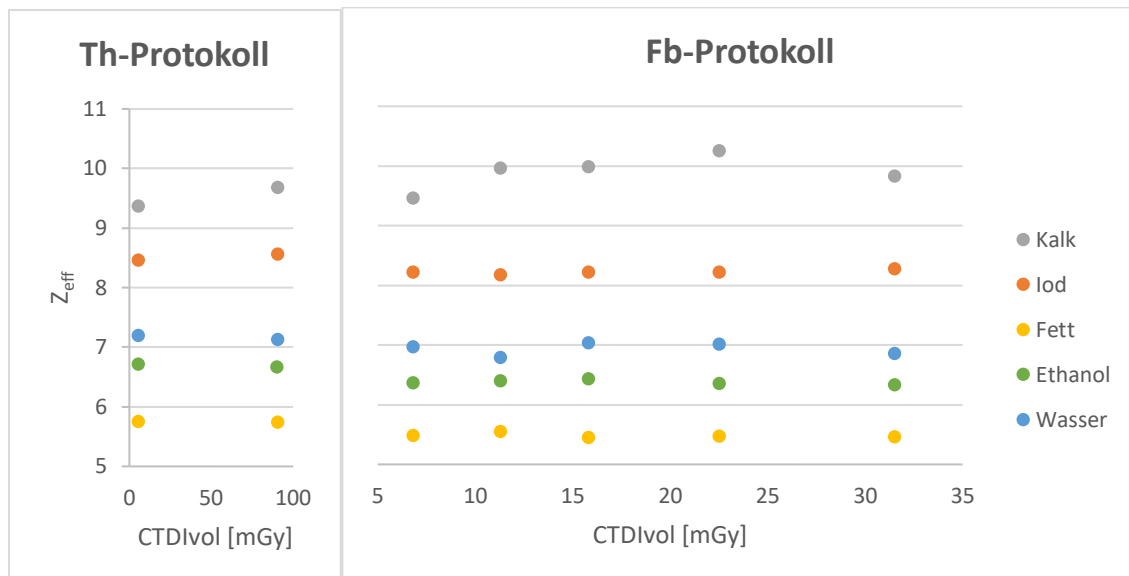


Abbildung 26: Vergleich des Th- und Fb-Protokolls anhand der effektiven Kernladung (Z_{eff}) von Kalk (grau), Iod (orange), Wasser (blau), Ethanol (grün) und Fett (gelb) bei verschiedener Dosis

Die höchsten Z_{eff} -Werte wurden für Kalk gemessen, die niedrigsten für Fett. Kalk zeigte dabei Werte um $9,79 \pm 0,31$, Iod um $8,30 \pm 0,15$, Fett um $5,56 \pm 0,13$, Ethanol um $6,64 \pm 0,16$ und Wasser um $7,00 \pm 0,14$. Die maximale Abweichung einzelner Messwerte vom MW zeigte Kalk mit 4,3%.

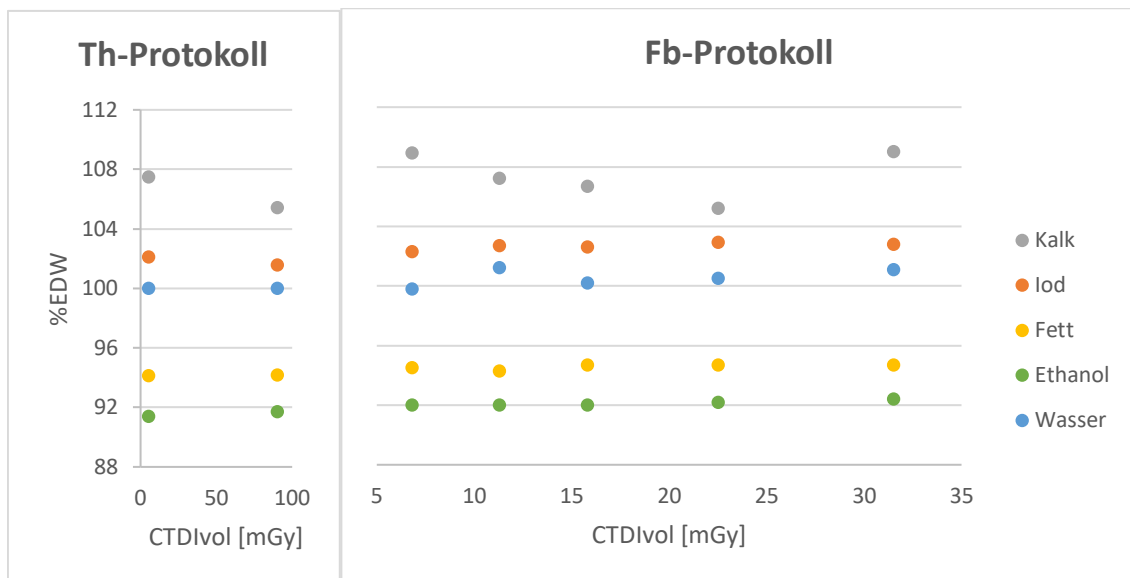


Abbildung 27: Vergleich des Th- und Fb-Protokolls anhand der relativen Elektronendichte (%EDW) von Kalk (grau), Iod (orange), Wasser (blau), Ethanol (grün) und Fett (gelb) bei verschiedener Dosis

Die höchsten ED-Werte wurden für Kalk gemessen, die niedrigsten für Ethanol. Kalk zeigte dabei Werte um $107,13 \pm 1,51$, Iod um $102,42 \pm 0,47$, Fett um $94,46 \pm 0,26$, Ethanol um $91,96 \pm 0,33$ und Wasser um $100,40 \pm 0,56$ [jeweils %EDW]. Die maximale Abweichung einzelner Messwerte vom MW zeigte Kalk mit 1,8%.

4.2 Klinisch-radiologische Studie

Bei jeder Patientin wurden zunächst CT-Werte und absolute IC der ROIs mit der höchsten Iodaufnahme im Brustdrüsengewebe gemessen. Für die Normalisierung wurde zudem eine ROI in der Aorta und zwei weitere ROIs in der Muskulatur verwendet. Anschließend wurden die Werte gemittelt, um jeder Patientin einen absoluten Wert für die weiteren Analysen zuschreiben zu können und weiterhin alle erhobenen Daten zu berücksichtigen.

4.2.1 Absolute Werte des Brustgewebes

Zunächst wurden die beiden Kohorten anhand der CT-Werte und der absoluten IC des Brustgewebes miteinander verglichen. Um Ausreißer mit darzustellen, wurden die absoluten Werte mittels Boxplots visualisiert (s. Abbildung 28).

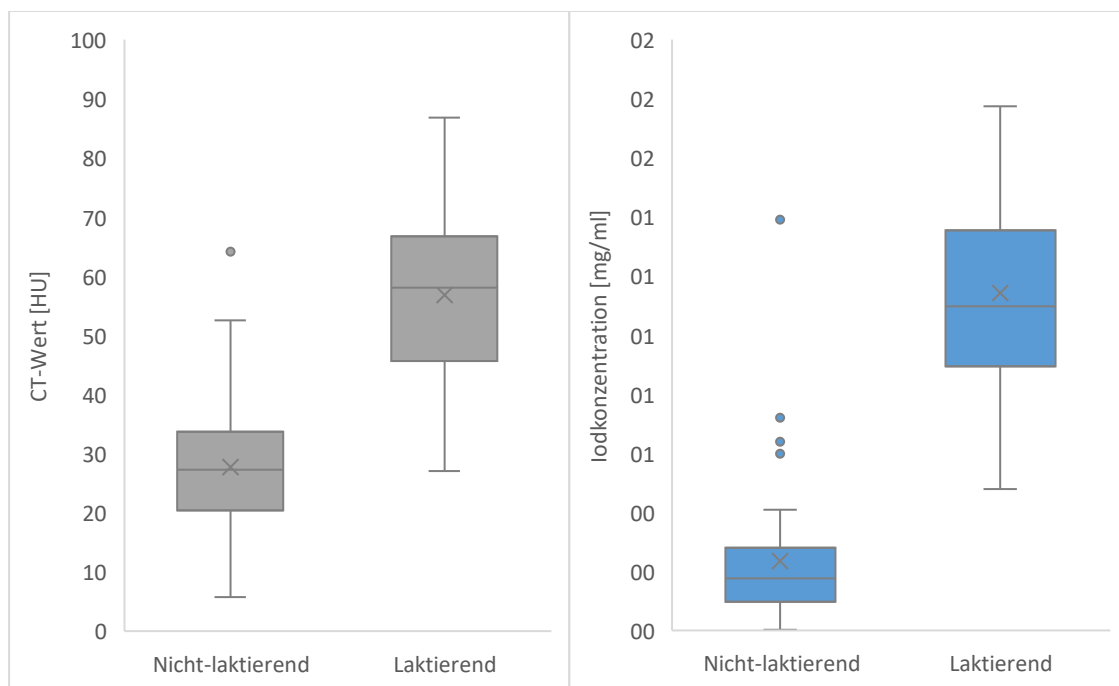


Abbildung 28: Vergleich der nicht-laktierenden und laktierenden Kohorte anhand der CT-Werte (links) und absoluten IC (rechts) des Brustgewebes. Das „x“ kennzeichnet den MW, die Linie in der Box den Median, die Boxen schließen den Interquartilsabstand (IQR) ein und die Whisker max. $1,5 \cdot \text{IQR}$.

Die CT-Werte des Brustgewebes unterschieden sich signifikant zwischen der nicht-laktierenden und der laktierenden Kohorte ($p < 0,001$). Der mittlere CT-Wert des Brustgewebes betrug $27,73 \pm 11,47$ HU bei den nicht-laktierenden und $56,78 \pm 16,81$ HU bei den laktierenden Frauen. Der absolute Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten betrug 29,05 HU. In der nicht-laktierenden Kohorte gab es einen Ausreißer mit einem CT-Wert von 64,22 HU.

Auch die Iodkonzentration des Brustgewebes unterschied sich signifikant zwischen der nicht-laktierenden und der laktierenden Kohorte ($p < 0,001$). Die mittlere IC des Brustgewebes betrug $0,24 \pm 0,25$ mg/ml bei den nicht-laktierenden und $1,14 \pm 0,37$ mg/ml bei den laktierenden Frauen. Der absolute Unterschied zwischen den beiden MW betrug 0,91 mg/ml. In der nicht-laktierenden Kohorte gab es vier Ausreißer mit einer IC von 0,60, 0,64, 0,72 und 1,39 mg/ml.

4.2.2 Evaluation einer Normalisierung

4.2.2.1 Normalisierungsgrößen

Im Folgenden wurden die beiden Kohorten anhand der absoluten IC der Normalisierungsstrukturen miteinander verglichen (s. Abbildung 29).

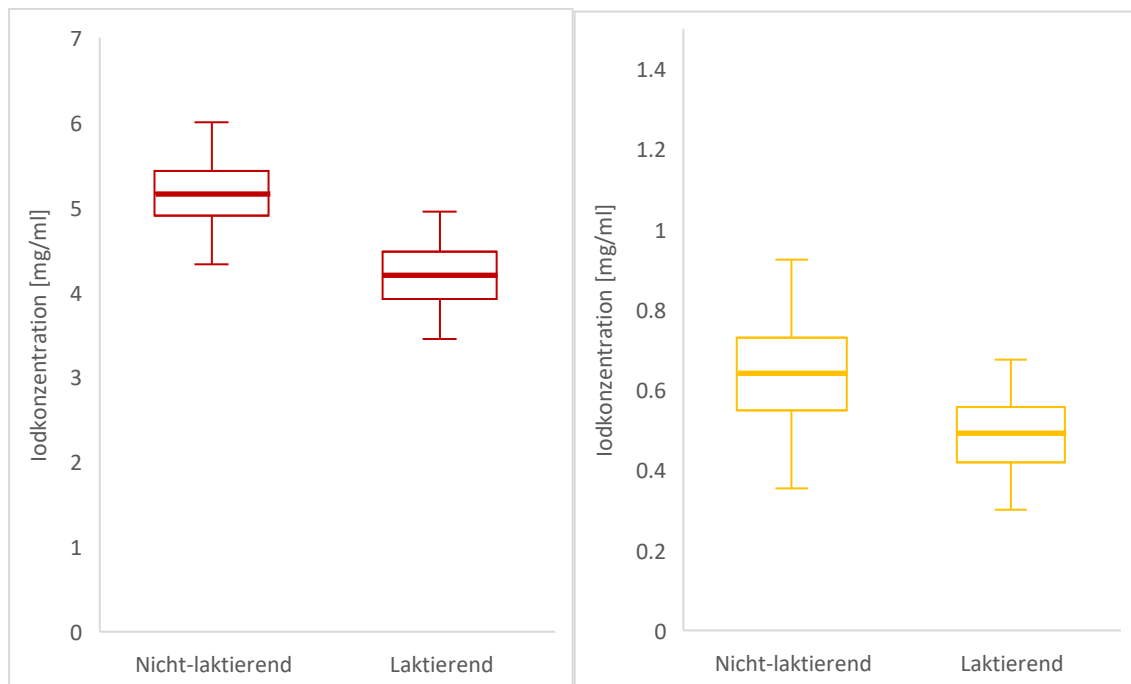


Abbildung 29: Vergleich der nicht-laktierenden und laktierenden Kohorte anhand der IC der Aorta (links) und der Muskulatur (rechts). Die breite Linie kennzeichnet den MW, die Whisker die SA und die Boxen schließen das 95%-KI für den MW ein.

Die IC der Aorta unterschied sich signifikant zwischen der nicht-laktierenden und der laktierenden Kohorte ($p < 0,001$). Die mittlere IC der Aorta betrug bei den nicht-laktierenden Frauen $5,17 \pm 0,84$ mg/ml und bei den laktierenden Frauen $4,20 \pm 0,75$ mg/ml. Der absolute Unterschied zwischen den beiden MW betrug 0,97 mg/ml.

Die IC der Muskulatur unterschied sich signifikant zwischen der nicht-laktierenden und der laktierenden Kohorte ($p < 0,05$). Die mittlere IC der Muskulatur betrug

bei den nicht-laktierenden Frauen $0,64 \pm 0,30$ mg/ml und bei den laktierenden Frauen $0,49 \pm 0,19$ mg/ml. Der absolute Unterschied zwischen den beiden MW betrug $0,15$ mg/ml.

4.2.2.2 Normalisierte Iodkonzentration des Brustgewebes

Im Folgenden wurden die beiden Kohorten anhand der absoluten und nach Methode A normalisierten Iodkonzentration des Brustgewebes miteinander verglichen (s. Abbildung 30).

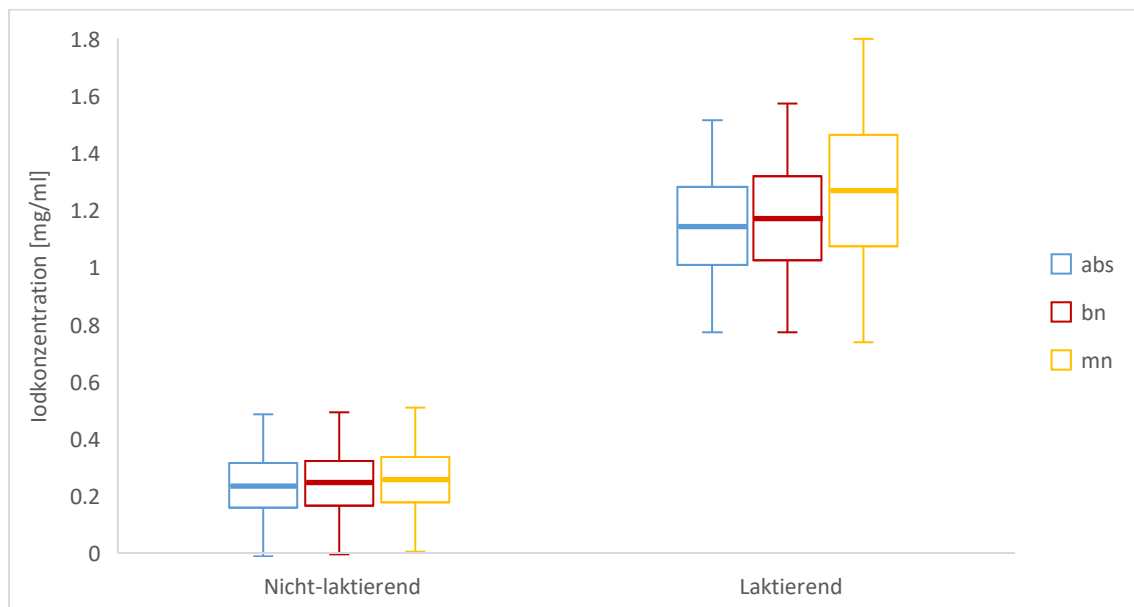


Abbildung 30: Vergleich der nicht-laktierenden (links) und laktierenden Kohorte (rechts) anhand der absoluten (abs), blut-normalisierten (bn) und muskel-normalisierten (mn) IC des Brustgewebes. Die breite Linie kennzeichnet den MW, die Whisker die SA und die Boxen schließen das 95%-KI für den MW ein.

Sowohl die absolute als auch die blut- und muskel-normalisierte IC des Brustgewebes unterschieden sich signifikant zwischen der nicht-laktierenden und der laktierenden Kohorte ($p < 0,001$). Die IC betrug bei den nicht-laktierenden Frauen absolut $0,24 \pm 0,25$ mg/ml, blut-normalisiert $0,24 \pm 0,25$ mg/ml und muskel-normalisiert $0,26 \pm 0,25$ mg/ml. Bei den laktierenden Frauen betrug diese absolut $1,14 \pm 0,37$ mg/ml, blut-normalisiert $1,17 \pm 0,40$ mg/ml und muskel-normalisiert $1,27 \pm 0,53$ mg/ml.

Im Folgenden wurde die alternative Normalisierungsmethode B der IC analysiert (s. Abbildung 31). Dabei wurde die absolute IC des Brustgewebes einer jeden Patientin durch die absolute IC der Aorta geteilt. Es ergaben sich relative Werte ohne Einheit.

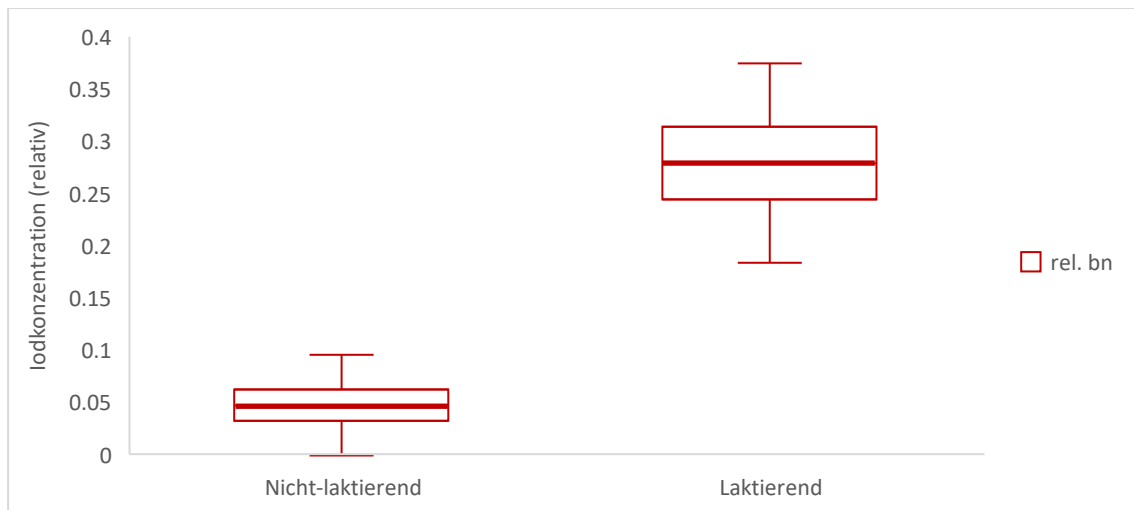


Abbildung 31: Vergleich der nicht-laktierenden (links) und laktierenden Kohorte (rechts) anhand der relativen blut-normalisierten (rel. bn) IC des Brustgewebes. Die breite Linie kennzeichnet den MW, die Whisker die SA und die Boxen schließen das 95%-KI für den MW ein.

Auch die relative blut-normalisierte IC des Brustgewebes unterschied sich signifikant zwischen der nicht-laktierenden und der laktierenden Kohorte ($p < 0,001$). Die relative IC des Brustgewebes betrug bei den nicht-laktierenden Frauen $0,05 \pm 0,05$ und bei den laktierenden Frauen $0,28 \pm 0,03$.

4.2.2.3 Referenzwerte

Bei der ersten Normalisierungsmethode waren SA und 95%-KI sowohl für nicht-laktierenden als auch für die laktierenden Frauen bei der absoluten IC am geringsten. Sowohl die Normalisierung auf das Blut als auch auf die Muskulatur führten zu keiner Verringerung der Varianz. Es konnten folgende Referenzwerte vorgeschlagen werden (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Referenzwerte (MW, SA & 95%-KI-Level) für die absolute und relative blut-normalisierte IC des Brustgewebes nicht-laktierender und laktierender junger Frauen

	Nicht-laktierend		Laktierend	
Normalisierungsmethode	A	B	A	B
Mittelwert	0,24 [mg/ml]	0,05	1,14 [mg/ml]	0,28
Standardabweichung	0,25 [mg/ml]	0,05	0,37 [mg/ml]	0,10
95%-Konfidenzintervall-Level	0,08 [mg/ml]	0,02	0,14 [mg/ml]	0,03

5 Diskussion

Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In dieser Arbeit wurden verschiedene Möglichkeiten spektraler DL-DECT für die Brustbildgebung evaluiert:

Zum einen wurden mittels experimenteller Messungen eines Brustphantoms erste Daten für weitere Studien und die Entwicklung eines dedizierten Brust-CT-Protokolls generiert. Dabei konnte festgestellt werden, dass das klinikinterne Th-Protokoll dem klinikinternen Fb-Protokoll hinsichtlich der CNR bei ähnlicher Dosis überlegen ist. Die höchste CNR der für die Brustbildgebung besonders interessanten ROIs Kalk und Iod zeigten VMI bei 40 keV. Dabei wurden Z_{eff} und ED nicht wesentlich durch die Wahl der Protokollparameter beeinflusst und verschiedene Materialien konnten eindeutig voneinander differenziert werden (max. Abweichung einzelner Messwerte <5%).

Zum anderen konnten Referenzwerte für die quantitative Iodaufnahme von gesundem Brustgewebe junger Frauen nach i.v. KM-Applikation vorgeschlagen werden. Dabei war die gemessene IC des Brustgewebes bei laktierenden Frauen mit $1,14 \pm 0,37$ mg/ml signifikant höher als bei nicht-laktierenden Frauen mit $0,24 \pm 0,25$ mg/ml ($p < 0,001$). Eine Normalisierung zeigte keine Verringerung der Varianz.

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Experimentelle Phantom-Messungen

5.1.1.1 Zusammensetzung des Brustphantoms

Für die experimentellen Messungen wurde ein Brustphantom verwendet. Es erfolgten keine Messungen an menschlichem Gewebe. Menschliches Gewebe in Form von Mamma-Ablادات sollte erst in einer Folgestudie verwendet werden. Ziel der experimentellen Messungen war das Erlangen erster Informationen über den Bildkontrast mit den verwendeten CT-Protokollen. Auf diesen Ergebnissen sollten folgende Studien aufbauen. Messungen an lebenden Frauen wurden aufgrund der zu hohen Strahlenbelastung – teilweise wurde ein CTDIvol >90 mGy erreicht – und des sich daraus ergebenden Risikos für Folgeschäden von vorneherein ausgeschlossen.

Um eine weibliche Brust bestmöglich zu simulieren, entschied man sich für fettreiches Schweinefleisch, da auch die weibliche Brust neben Drüsen- und Bindegewebe zu einem Großteil aus Fettgewebe besteht (Nelson, Cerviño, Boone, & Lindfors, 2008). Eine Simulation von echtem Brustdrüsengewebe wäre aufgrund des hohen Aufwands für diese Studie nicht realisierbar gewesen. Die Iodkapsel diente der Simulation KM-verstärkter Messungen. Der Iodgehalt von ca. 3 mg/ml entsprach dabei einer Konzentration wie sie auch in verschiedenen menschlichen Organen nach i.v. KM-Applikation gemessen werden konnte (Zopfs, Graffe, et al., 2021). Eine Blutzirkulation und damit eine Veränderung der IC über die Zeit konnte nicht simuliert werden. Die hinzugefügten Partikel aus Hydroxyapatit und Gewebekleber sollten Mikrokalk simulieren. Während Mikrokalk aus Kalziumoxalat meist auf gutartige Läsionen der Brust hinweist, wird Mikrokalk aus Hydroxyapatit mit bösartigen Tumoren in Verbindung gebracht (Cox & Morgan, 2013; Logullo et al., 2022). Die Wasserkapsel diente als Referenzwert und nahm eine wichtige Rolle bei der Qualitätskontrolle der Messungen ein. Bei zuverlässigen Messungen sollte per definitionem der CT-Wert von Wasser möglichst nahe 0 HU liegen.

5.1.1.2 Verwendete CT-Protokolle

Bei computertomographischen Fragestellungen im Bereich der Brust wird im klinischen Alltag am häufigsten das Th-Protokoll verwendet, da es ebendiese Region darstellt. Da am Klinikum rechts der Isar zum Zeitpunkt der Datenerhebung

kein dediziertes Brust-Protokoll existierte, wurden die Messungen des Brustphantoms initial mithilfe des Th-Protokolls durchgeführt. Dabei lag die Strahlendosis mit einem CTDIvol von 5,3 mGy nahe an der mittleren Parenchymdosis (MGD) einer gewöhnlichen Mammographie von 3-4 mGy (Hendrick, 2020; Hermann, 2003). Dedizierte Brust-CT-Scans haben im Schnitt eine MGD von 6-11 mGy (Hendrick, 2020), wobei manche Scanner mit pc-Detektoren mit Monte-Carlo-Simulationen bereits deutlich geringere Dosen von nur 4,4-5,7 mGy erreichen konnten (Berger, Marcon, Saltybaeva, et al., 2019).

Initial wurde ein Scan des Th-Protokolls bei SD (5,3 mGy) durchgeführt. Dieses hatte im Vergleich zu anderen Protokollen jedoch nur eine geringe räumliche Auflösung. Eine besonders hohe räumliche Auflösung bot hingegen das Fb-Protokoll. Um die Bildqualität zu erhöhen, wurden dementsprechend weitere Scans durchgeführt: einer mithilfe des Th-Protokolls bei manuell hochmodulierter Dosis (90,3 mGy) sowie einer mithilfe des Fb-Protokolls bei SD (31,5 mGy). Auf diese Weise konnten erste Referenzwerte ermittelt werden, auf die im Weiteren noch eingegangen werden soll.

Für verschiedene CT-Protokolle wurden unterschiedliche Rekonstruktionsfilter verwendet. Dabei kam nicht immer nur ein Filter pro Protokoll in Frage. Für bestimmte Regionen wie das Felsenbein können je nach klinischer Fragestellung entweder ein „weicher“ oder ein „harter“ Filter verwendet werden. Da nicht von vorneherein ein Filter ausgeschlossen werden sollte, wurden beide Filter getestet und das Phantom einmal mit weichem (UB) und einmal mit hartem Filter (YC) gescannt. Bei der Evaluation der Filter wurden keine weiteren Protokollparameter verändert. Es handelte sich um das Standard-Felsenbeinprotokoll.

Aus Gründen der Qualitätssicherung wurden anschließend Scans des Fb-Protokolls bei heruntermodulierter Dosis durchgeführt. Es sollte evaluiert werden, bis zu welcher Dosis eine gute Bildqualität im Sinne einer diagnostisch verwertbaren CNR erreicht werden konnte. Außerdem konnte dadurch schließlich ein Vergleich des Th- und Fb-Protokolls bei ähnlicher Dosis durchgeführt werden.

5.1.1.3 Datenerhebung und Auswertung

Die Messungen wurden mithilfe der kommerziellen Software IntelliSpace Portal (Philips Healthcare, USA) an einer zertifizierten Workstation am Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Mithilfe dieser Software konnten aus den SBI-Datensätzen präzise VMI, ED- & Z_{eff} -Maps erstellt werden (Ehn et al., 2018; Mei et al., 2018). Im direkten Vergleich zur Rapid-kVp- und Dual-Source-Technik kann die DL-DECT sogar präzisere VMI erzeugen (Sellerer et al., 2018).

In Rücksprache mit erfahrenen Radiologen und Physikern wurde die CNR als Kriterium für die Bildqualität herangezogen. Diese wird auch in der Literatur regelmäßig zur Evaluation der Bildqualität von CT-Scans verwendet (Neuhaus et al., 2017; Schneider et al., 2014; Sommer et al., 2012; Zhou et al., 2016; Zopfs, Grosse Hokamp, et al., 2021; Zopfs et al., 2019) – nicht zuletzt in aktuellen Studien zur Mammadiagnostik (Berger, Marcon, Saltybaeva, et al., 2019; Berger et al., 2022; Matsuura et al., 2023; Okada et al., 2020; Pacilè et al., 2019; Shim et al., 2020).

Zur Berechnung der CNR existieren verschiedene Formeln in der Literatur. Als Hintergrundregion dient optimalerweise eine Region außerhalb der eigentlichen Untersuchungsregion, z. B. Fett, Muskelgewebe oder auch Luft (Chatzaraki, Kubik-Huch, Thali, & Niemann, 2022). Luft konnte in unserem Experiment nicht als Hintergrund verwendet werden, da die Software aufgrund der zu geringen SA von Luft ($<0,5$ HU) immer auf 0 HU rundete. Das machte eine Berechnung der CNR unmöglich, da die SA im Nenner stand (s. Formel 3). Die Muskulatur war in unserem Phantom zu inhomogen. In den alternativen Hintergrundregionen Wasser und Fett nahm die SA trotz höherer Dosis teils zu, was auf eine suboptimale Datenakquise hindeutete. Qualitativ hochwertige Berechnungen der CNR wurden ausschließlich mit der Hintergrundregion Ethanol erreicht.

5.1.2 Klinisch-radiologische Studie

5.1.2.1 Studienart

Unsere klinische Studie wurde retrospektiv durchgeführt. Prospektive CT-Studien an gesunden Menschen sind aufgrund der Strahlenbelastung höchst bedenklich. Dementsprechend wurden physiologische Verhältnisse in wissenschaftlichen Studien bis dato meist retrospektiv untersucht – nicht zuletzt auch die physiologische IC verschiedener Körperorgane bzw. -gewebe mittels DECT (Beck et al., 2022a; Sauter et al., 2020; Zopfs, Graffe, et al., 2021).

Retrospektive Studien werden zwar oft als qualitativ minderwertig verstanden, jedoch haben sie auch gewisse Vorteile. Da die Scans ohnehin im Rahmen des klinischen Alltags durchgeführt wurden, entstand weder ein zeitlicher noch ein finanzieller Mehraufwand. Außerdem wurde die Datenerhebung nicht durch die Studienplanung beeinflusst, denn zu Beginn der Studie war bereits ein Großteil der CT-Scans durchgeführt worden. Kausalzusammenhänge können durch retrospektive Studien zwar suggeriert, jedoch nicht abschließend nachgewiesen werden (Sessler & Imrey, 2015a, 2015b). Dafür bräuchte es im Idealfall mehrere randomisierte, kontrollierte Studien, in denen alle anderen Faktoren kontrolliert werden können (Sessler & Imrey, 2015c).

5.1.2.2 Studienpopulation

In diese Studie wurden nicht-laktierende und laktierende junge Frauen eingeschlossen. Da es zu Beginn der Studienplanung nach unserem besten Wissen noch keine Daten zur quantitativen Iodaufnahme von gesundem Brustgewebe gab, entschied man sich dazu, zwei charakteristische Zustände gesunden Brustgewebes zu untersuchen: laktierendes und nicht-laktierendes. Denn im Rahmen der Erforschung neuer Methoden der Mammadiagnostik sind Referenzwerte der KM-Verteilung nicht nur für pathologisches, sondern auch für physiologisches Gewebe essenziell.

Die Kohortengröße war mit 41 nicht-laktierenden bzw. 31 laktierenden Patientinnen eher klein. Zwar mindert eine kleine Studienpopulation die statistische Power, eine zu große Studienpopulation hingegen erhöht das Risiko, dass eine Nullhypothese bei klinisch vernachlässigbaren Unterschieden abgelehnt wird (Faber & Fonseca, 2014). Idealerweise sollte die Größe der Studienpopulation

initial berechnet werden. In diesem Fall waren die Möglichkeiten jedoch eingeschränkt, denn Studienkohorte 2 war limitierend für die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen. Laktierende Frauen sind zumeist junge, gesunde Patientinnen. Wird im Klinikum rechts der Isar bei einer solchen Patientin eine CT-Untersuchung angeordnet, kann das verschiedene Gründe haben. Bei der retrospektiven Recherche im klinikinternen PACS ging es dabei meistens um den Ausschluss einer Lungenarterienembolie, die in der arteriellen und nicht in der pv-KM-Phase untersucht wird. Andernfalls wird häufig eine native Untersuchung durchgeführt, um die Muttermilch nicht mit KM zu belasten. Zwar ist die KM-Belastung eines Neugeborenen über die Muttermilch nachgewiesenermaßen sehr gering (Webb, Thomsen, & Morcos, 2005), aber im klinischen Alltag wird dennoch eine sehr vorsichtige Vorgehensweise bevorzugt. Daraus folgt, dass der Pool für Kohorte 2 naturgemäß sehr klein war, insb. wenn man sich auf Protokoll A beschränkte. Aus diesem Grund wurden für Kohorte 2 zusätzlich CT-Untersuchungen mit Protokoll B eingeschlossen. Als keine weiteren Patientinnen für Kohorte 2 mehr gefunden werden konnten, wurde die Datenerhebung gestoppt. Da die Datenerhebung für beide Kohorten parallel erfolgte und man aus Gründen der Vergleichbarkeit ähnlich große Studienkohorten anstrebte, blieben beide Studienpopulationen relativ klein.

Einer Stichprobenverzerrung (engl. selection bias) wurde folgendermaßen entgegengewirkt: Zum einen wurden bei jedem Scan am klinikinternen DL-DECT (IQon Spectral CT, Philips Healthcare, Cleveland, USA) automatisch SBI-Datensätze erstellt, ohne die Bildqualität zu schmälern oder die Strahlendosis zu erhöhen (van Ommen et al., 2018; van Ommen et al., 2019). Allein auf diese Weise wurde bereits bis zu einem gewissen Grad einem Selektionsbias entgegengewirkt, denn zu jeder Patientin, die die Ein- und Ausschlusskriterien unserer Studie erfüllte, lagen mit Sicherheit SBI-Datensätze vor. Zum anderen fand ein strenger Auswahlprozess der Studienpopulation statt: Der Doktorand durchsuchte das klinikinterne PACS strukturiert anhand der Befundtexte, die von zwei erfahrenen Radiologen – im Mittel mit 3 und 11 Jahren Berufserfahrung – erstellt worden waren, nach laktierenden Patientinnen. Im Anschluss wurde diese Auswahl nochmals von einer Radiologin mit über 10 Jahren Berufserfahrung kontrolliert.

Selbstverständlich ist die Studienpopulation von vorneherein nicht repräsentativ für unsere Gesellschaft. Denn alle Patienten, die einen CT-Scan bekommen, sind in irgendeiner Weise vorerkrankt – ansonsten gäbe es keine Indikation für diese Untersuchung. Dementsprechend wurde in dieser Studie nicht die Iodkonzentration gesunden Brustgewebes bei gesunden jungen Frauen untersucht, sondern die Iodkonzentration gesunden Brustgewebes bei – in irgendeiner Art und Weise – erkrankten jungen Frauen. Im klinischen Kontext dürfte dies allerdings von nachrangiger Bedeutung sein. Schließlich lag der Fokus auf der Gesundheit des Brustgewebes und nicht auf der Gesamtgesundheit der Patientin.

5.1.2.3 Verwendete CT-Protokolle

Für diese Studie wurde die Iodaufnahme von gesundem Brustgewebe in pv-Phase nach i.v. KM-Applikation untersucht. Es wurden zwei klinikinterne Standardprotokolle eingeschlossen, die bis auf die Scanlänge identisch waren. Das Brustgewebe war bei allen Scans adäquat mitabgebildet worden, sodass vergleichbare Messungen durchgeführt werden konnten.

In internationalen Studien hat sich bisher kein explizites Protokoll für die Iodquantifizierung mittels DECT etabliert. Viele Studien wurden retrospektiv durchgeführt und verwendeten KM-gestützte CT-Scans in pv-Phase, da in dieser Phase das Weichgewebe optimal kontrastiert wird (Iezzi et al., 2017). Scans in arterieller Phase zeigen aufgrund der größeren Auswirkung von individuellen Patienteneigenschaften wie der kardialen Pumpfunktion deutlich größere Schwankungen der Iodkonzentration (Lennartz, Abdullayev, et al., 2019). Aktuelle Erkenntnisse deuten sogar darauf hin, dass ein einzelner Scan von Thorax und Abdomen in pv-Phase eine höhere Bildqualität bietet als ein zweiphasiger Scan mit früher Abbildung des Thorax und später Abbildung des Abdomens (García-Garrigós, Arenas-Jiménez, & Sánchez-Payá, 2018). Aus diesem Grund wurden auch für unsere Studie CT-Scans in pv-Phase untersucht. Auch andere Studien, die die quantitative Iodaufnahme von menschlichem Brustgewebe mittels DECT untersuchten, führten Messungen in der pv-Phase durch (L. J. Chen et al., 2022; Lan et al., 2022; J. X. Li et al., 2022; Metin et al., 2020; Volterrani et al., 2020; X. Wang, Liu, Jiang, et al., 2021; X. Wang, Liu, et al., 2021a, 2021b).

Für Protokoll A betrugen mittleres CTDIvol und DLP 6,88 mGy bzw. 490,22 mGy*cm, für Protokoll B hingegen 8,65 mGy bzw. 458,16 mGy*cm. Im nationalen Vergleich lagen diese Werte am unteren Ende des Durchschnitts. So wurden in einer deutschlandweiten Studie zuletzt ein CTDIvol von 11 mGy bzw. ein DLP von 686 mGy*cm für CT-Scans des Körperstamms (s. Protokoll A) und ein CTDIvol von 11 mGy bzw. ein DLP von 496 mGy*cm für abdominopelvine Scans (s. Protokoll B) beschrieben (Schegerer, Nagel, Stamm, Adam, & Brix, 2017). Unsere Werte überstiegen zwar den diagnostischen Referenzwert (DRW) einer Mammographie in zwei Ebenen von 4 mGy, lagen jedoch deutlich unter dem gesetzlichen DRW von 12 mGy für die jeweilige Körperregion (BfS, 2022).

5.1.2.4 Datenerhebung und Auswertung

Die Messungen wurden mithilfe der kommerziellen Software IntelliSpace Portal (Philips Healthcare, USA) an einer zertifizierten Workstation am Klinikum rechts der Isar durchgeführt. IntelliSpace Portal ist das klinikinterne Standardprogramm zur Evaluation spektraler CT-Scans und als kommerzielles Programm der Firma Philips in diesem Bereich international anerkannt und verbreitet. Die Präzision des verwendeten CT-Scanners bei der Quantifizierung der IC bis zu Werten von 1 mg/ml und geringer konnte bereits in mehreren Studien bestätigt werden (Ehn et al., 2018; Jacobsen et al., 2019; B. Li, Pomerleau, Gupta, Soto, & Anderson, 2020; Sellerer et al., 2018).

Iodkonzentration als quantitativer Biomarker

In den letzten Jahren wurden immer mehr Biomarker für medizinische Diagnostik erforscht. Einer davon ist die Iodaufnahme von Gewebe nach i.v. KM-Applikation, die sich mithilfe der DECT quantifizieren lässt. Dadurch lässt sich indirekt auf die Blutversorgung des Gewebes rückschließen, was insb. in der onkologischen Forschung von großem Interesse ist. Gutartige Läsionen ohne Perfusion (z. B. Zysten) lassen sich relativ einfach von bösartigen Läsionen mit Iodaufnahme (z. B. Nierenzellkarzinom) unterscheiden (Ascenti et al., 2012; Chandarana et al., 2011). Die Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Tumoren ist hingegen

schwieriger. Um die Perfusion von Malignomen verstehen zu können, ist Kenntnis der Iodaufnahme von gesundem Gewebe essenziell.

Verschiedene benigne und maligne Brustläsionen wurden bereits hinsichtlich der quantitativen Iodaufnahme mittels DECT untersucht (L. J. Chen et al., 2022; Lan et al., 2022; Metin et al., 2020; Volterrani et al., 2020; X. Wang, Liu, Jiang, et al., 2021; X. Wang, Liu, et al., 2021b). Für die physiologische IC in gesundem Brustgewebe existierten zu Beginn dieses Projekts noch keine Referenzwerte.

Normalisierung

Da die KM-Aufnahme in vivo immer zu einem gewissen Teil von individuellen Patienteneigenschaften wie BMI, Alter oder myokardialer Pumpfunktion abhängt, wurden die absoluten Werte normalisiert. Auf diese Weise sollte die Varianz der Werte verringert werden. Als Normalisierungsstrukturen dienten – angelehnt an vergleichbare Studien (Beck et al., 2022a; Zopfs, Graffe, et al., 2021) – ein arterielles Blutgefäß und ein Muskel in der Untersuchungsregion.

In der Literatur konnte keine einheitliche Normalisierungsformel gefunden werden. Bei der Analyse der quantitativen IC mittels DECT sind zwei Formeln üblich: Bei der ersten wird die IC des Untersuchungsgewebes lediglich durch die IC der Normalisierungsstruktur geteilt (s. Methode B) (Kato et al., 2015; Lan et al., 2022; X. Wang, Liu, Jiang, et al., 2021; X. Wang, Liu, et al., 2021b; Zopfs, Graffe, et al., 2021). Die Methode hat den Nachteil, dass die Einheit verloren geht und man die Möglichkeit verliert, absolute und normalisierte Iodkonzentrationen miteinander zu vergleichen. Bei der zweiten Methode wird zusätzlich noch eine Multiplikation mit der mittleren Iodkonzentration der Normalisierungsstruktur durchgeführt (s. Methode A) (Beck et al., 2022a, 2022b). Dadurch bleibt die Einheit erhalten und man kann absolute und normalisierte Iodkonzentration des Untersuchungsgewebes miteinander vergleichen und die Sinnhaftigkeit einer Normalisierung evaluieren. Aufgrund des fehlenden wissenschaftlichen Konsenses für oder gegen eine der beiden Methoden wurde in dieser Arbeit mit beiden Methoden gearbeitet.

Statistik

Für die Testung statistischer Signifikanz wurde bei unabhängigen Kohorten, einer Stichprobengröße >30 in jeder Kohorte, jedoch unterschiedlicher Varianz Welch's T-Test statt des t -Test verwendet (Welch, 1947). Nach Empfehlung von Rasch et al. und Ruxton sollte sogar grundsätzlich ohne Prüfung der Normalverteilung ab einer Stichprobengröße >30 Welch's T-Test vorgezogen werden, da dieser bei homogenen Varianzen eine dem t -Test ähnlich hohe Teststärke und bei heterogenen Varianzen eine dem t -Test deutlich überlegene Teststärke erreiche (Rasch, Kubinger, & Moder, 2011; Ruxton, 2006).

Exkurs: Ausreißer

An dieser Stelle soll kurz auf die wenigen Ausreißer in der nicht-laktierenden Kohorte (s. Kapitel 4.2.1) eingegangen werden. Insgesamt gab es vier Frauen, deren mittlere IC des Brustgewebes statistisch als „Ausreißer“ ($>1,5 \cdot \text{IQR}$) gewertet wurde. Dabei rissen alle diese Werte in Richtung höherer IC aus, verschoben also den vermuteten MW näher in Richtung der anderen Kohorte. Folglich hätte ein Fehlen dieser Ausreißer das Ergebnis der Studie keineswegs insignifikant gemacht, sondern den p-Wert noch weiter verringert. Bei den beiden niedrigeren Ausreißern konnte keine Erklärung für die erhöhte IC gefunden werden. Beim zweithöchsten Ausreißer äußerten die Kollegen im Befundtext den Verdacht auf eine Zervizitis, eine Erkrankung, die u.a. durch eine hormonelle Imbalance (zugunsten Progesteron) entstehen kann (Morrison et al., 2004; Ortiz-de la Tabla & Gutiérrez, 2019); erhöhte Progesteronwerte können wiederum die Differenzierung des glandulären Brustgewebes stimulieren (Conneely, Mulac-Jericevic, & Arnett-Mansfield, 2007; Dijkman et al., 2023; Kumar, Freeland, & Lim, 2021). Die Patientin mit dem höchsten Ausreißer der IC litt an einem unreifen Teratom; derartige Tumore können teils Hormone produzieren, die an der Brustentwicklung beteiligt sind (Dawley, Acuna, & Grasu, 2012; Pothula, Matseoane, & Godfrey, 1994), was ihre hohen Werte erklären könnte. Diese Annahmen sind allerdings lediglich retrospektive Spekulationen. Letztlich konnte kein eindeutiger Grund für die erhöhte Iodkonzentration des Brustgewebes dieser Frauen in dieser Studie identifiziert werden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Experimentelle Phantom-Messungen

5.2.1.1 Berechnungsgrundlagen

Sowohl bei Messungen mit dem Th- als auch bei denjenigen mit dem Fb-Protokoll zeigten die CT-Werte den erwarteten Verlauf. So zeigte im konv. Bild Wasser Werte um 0 HU und Fett Werte um -100 HU, was der Definition der HU-Skala entsprach. Auch Iod und Ethanol zeigten CT-Werte, die mit Werten aus der Literatur vereinbar waren (Ehn et al., 2018; Xu et al., 2011). Die höchsten Werte zeigte erwartungsgemäß der simulierte Mikrokalk.

Unterschiedliche Protokollparameter schienen nur einen geringen Einfluss auf die CT-Werte zu haben. Der größere Unterschied bei Kalk könnte auf die geringe ROI-Größe von nur 0,4 mm² und die damit verbundene höhere Messungenauigkeit zurückzuführen sein. Die SA der CT-Werte war hingegen von der Dosis abhängig und sollte bei höherer Dosis sinken. Bei allen Messungen des Th-Protokolls zeigte sich in allen ROIs (bis auf Kalk) der erwartete Verlauf, bei denen des Fb-Protokolls traf dies jedoch insb. bei den Hintergrundregionen nur auf Ethanol zu. So zeigte Wasser bei 6,8 mGy in VMI von 50 bis 70 keV eine geringere SA als bei 11,3 mGy. Ebenso zeigte Fett bei 15,8 mGy in VMI von 40 bis 70 keV eine geringere SA als bei 22,5 mGy. Dieser irreguläre Verlauf der SA, der gegen die allgemeine Regel einer Verringerung des Hintergrundrauschens bei zunehmender Dosis verstößt, könnte durch die geringe ROI-Größe erklärbar sein. Das Phänomen einer größeren Messvarianz bei kleineren ROIs wurde bereits in der Literatur beschrieben (Jafari-Khouzani, Paynabar, Hajighasemi, & Rosen, 2019; Morabito et al., 2021). Darüber hinaus können Abweichungen aufgrund der manuellen Messungen nicht ausgeschlossen werden.

5.2.1.2 CNR

Mit der CNR sollte die Bildqualität objektiviert werden. Die CNR war dabei einerseits direkt proportional zur Differenz des Signals von Untersuchungs- (Kalk, Iod) und Hintergrund-ROI (Ethanol, Wasser, Fett) und andererseits indirekt proportional zur SA des Hintergrunds. Aufgrund des zuvor beschriebenen, teils irregulären Verlaufs der SA von Wasser und Fett sollte die mit diesen Hintergrund-ROIs berechnete CNR mit besonderer Vorsicht betrachtet werden. Insb. bei der klein-

stufigeren Dosismodulation des Fb-Protokolls zeigten sich irreguläre Verläufe der CNR, die durch den Verlauf der SA erklärt werden konnten. Für die weitere Diskussion soll sich dementsprechend auf die CNR vor dem Hintergrund Ethanol fokussiert werden.

In zahlreichen Studien konnte bereits eine Verbesserung der Bildqualität durch VMI gezeigt werden (S. Chang et al., 2018; Lv, Lin, Chen, & Gao, 2012; Matsumoto et al., 2011; Yu, Leng, & McCollough, 2012). Dabei konnte für Iod ein optimales Kontrastverhalten zwischen 40 und 70 keV festgestellt werden (McCollough et al., 2015). Auch im Kontext der Brustbildgebung ist die Anwendung von DECT ein hochaktuelles Thema. Aktuelle Studien konnten auch hier eine verbesserte Bildqualität durch die Verwendung von VMI nachweisen (J. X. Li et al., 2022; Metin et al., 2020; Moon et al., 2020; Okada et al., 2020; X. Wang, Liu, Jiang, et al., 2021; Yao et al., 2018).

Unsere Messungen konnten bestätigen, dass auch in unserem eigens hergestellten Brustphantom die CNR von Kalk und Iod bei höherer Dosis steigt. Da sich die CT-Werte zweier konventioneller Bilder bei unterschiedlicher Dosis nicht relevant veränderten, konnte dies in erster Linie auf das niedrigere Bildrauschen bei höherer Dosis zurückgeführt werden.

Beim direkten Vergleich der CNR der zwei untersuchten Protokolle fiel auf, dass die CNR des Fb-Protokolls schon bei Standarddosis der des Th-Protokolls ähnelte. Bei ähnlicher Dosis war das Fb- dem Th-Protokoll hinsichtlich der CNR deutlich unterlegen. Dies könnte einerseits auf die unterschiedliche Schichtdicke zurückzuführen sein. Diese lag beim Th-Protokoll bei 0,9 mm und beim Fb-Protokoll bei 0,67 mm. Beim Th-Protokoll wurde das Rauschen somit über eine größere Schichtdicke, also eine größere Datenmenge, gemittelt, was zu einer geringeren SA und dadurch zu einer höheren CNR geführt haben könnte. Andererseits wurde deutlich, dass eine Reduzierung der mAs allein im Sinne einer Dosisanpassung nicht zielführend war. Denn dies bedeutete einen deutlichen Anstieg des Rauschens, der zu Lasten der CNR ging.

Schließlich konnte gezeigt werden, dass bei gleicher Dosis die CNR von Kalk und Iod bei niedriger Photonenenergie der CNR in konventionellen Bildern überlegen ist. Das konnte darauf zurückgeführt werden, dass die Signalstärke von Materialien mit hoher Kernladung wie Iod ($Z=53$) und Kalk ($Z=20$) in Richtung

deren k-Kante (Kalk: 4 keV, Iod: 33,2 keV) zunimmt. Dabei zeigten sich zwei große Vorteile von VMI: Zum einen kann bei gleicher Dosis eine höhere Bildqualität erreicht werden, zum anderen ist bei Dosisreduktion eine vergleichbar hohe Bildqualität möglich. Bereits in unseren experimentellen Th-Messungen bei Standarddosis bzw. deutlich erhöhter Dosis war Ersteres zu erkennen, Letzteres jedoch aufgrund des enormen Dosisunterschieds nur zu erahnen. Die Fb-Messungen machten diesen Vorteil allerdings offensichtlich: Für Kalk konnte mit MonoE 40 keV-Bildern bei 11,3 mGy eine höhere CNR erreicht werden als in konv. Bildern bei 31,5 mGy. Das entsprach einer höheren Bildqualität trotz 64% Dosisreduktion. Für Iod konnte mit MonoE 40 keV-Bildern bei 15,8 mGy eine höhere CNR erreicht werden als in konv. bei 31,5 mGy. Auch das entsprach einer höheren Bildqualität trotz 50% Dosisreduktion. Diese Vorteile konnten aktuelle Studien zur Dosisreduktion in der Schädelbildgebung bestätigen, was insbesondere bei Kindern von großer Bedeutung ist (Reimer et al., 2019; Tan et al., 2023).

Bei KM-verstärkten Scans bietet sich ein weiterer Vorteil: Hier kann bei gleicher Dosis eine niedrigere IC verabreicht werden, ohne Abstriche bei der Bildqualität machen zu müssen. In aktuellen Studien zur thorakalen Angiographie mittels DECT konnte trotz Verringerung der applizierten KM-Dosis um 50%-70% mit niederenergetischen VMI eine mit der SECT vergleichbare Bildqualität erzielt werden (Johansen, Martinsen, Enden, & Svanteson, 2022; Shuman, O'Malley, Busey, Ramos, & Koprowicz, 2017). Diese KM-Einsparung bietet insb. bei vorerkrankten Patienten ganz neue diagnostische Möglichkeiten. So könnte Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, für die ansonsten lediglich eine native Untersuchung in Frage käme, eine diagnostisch aussagekräftigere KM-Untersuchung mit reduziertem KM angeboten werden.

5.2.1.3 Materialzusammensetzung

In zahlreichen Studien konnte eine präzise Materialseparation mittels Z_{eff} und ED gezeigt werden. In der onkologischen thorakalen Bildgebung wurden bspw. bereits signifikante Unterschiede der Z_{eff} zwischen verschiedenen Lungentumoren (Jia, Xiao, Sun, & Jiang, 2018) sowie zwischen primären Lungentumoren und Metastasen im Lungenparenchym (Deniffel et al., 2021) festgestellt. Auch in der Brustbildgebung wurden bereits signifikante Unterschiede der Z_{eff} zwischen

verschiedenen malignen und benignen Läsionen festgestellt (Demirler Şimşir et al., 2021; Krug et al., 2022; Lan et al., 2022; X. Wang, Liu, et al., 2021b). Mit Hilfe von ED-Karten aus DECT-Datensätzen konnten bereits dosimetrische Fehler in der Bestrahlungsplanung von Kindern mit abdominellem Tumorleiden signifikant reduziert (Ates et al., 2021) und Knochenmetastasen zielgenau biopsiert werden (Yamamoto et al., 2021).

Auch mit unseren experimentellen Messungen konnten einzelne Materialien eindeutig differenziert werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine Veränderung der Dosis keinen relevanten Einfluss auf die Messgenauigkeit der Materialeigenschaften hatte. Aufgrund des selbstständigen Phantom-Aufbaus existieren für unsere ROIs anders als bei kommerziell erwerbbaaren Phantomen keine exakten Vergleichswerte für ED und Z_{eff} . Die Werte zeigten trotz unterschiedlicher Scanparameter geringe Varianz mit einer maximalen Abweichung von 1,8% (ED) bzw. 4,3% (Z_{eff}) – und das jeweils bei Kalk, der kleinsten ROI.

In der Literatur konnten exemplarische Vergleichswerte gefunden werden (s. Tabelle 9): für Wasser 7,4-7,5 Z_{eff} bzw. 100 %EDW, für Knochen 9,8-13,2 Z_{eff} bzw. 110-168 %EDW, für Fett 6,1-6,3 Z_{eff} bzw. 93-95 %EDW und für Iod (2,5 mg/ml) ca. 8,6 Z_{eff} bzw. 102 %EDW (Birnbacher et al., 2018; Hua, Shapira, Merchant, Klahr, & Yagil, 2018); für Ethanol wurden Werte um 6,3-6,5 Z_{eff} bzw. 82-84 %EDW berichtet (Garcia, Azorin, & Almansa, 2016). Damit befanden sich unsere Werte in einer ähnlichen Größenordnung. Die Abweichungen könnten zum einen wiederum auf die geringe ROI-Größe zurückzuführen sein, zudem könnten auch etwas abweichende Materialzusammensetzungen eine Rolle gespielt haben.

Tabelle 9: Vergleich der Z_{eff} und ED unserer ROIs mit entsprechenden Literaturwerten: *(Birnbacher et al., 2018), **(*Hua et al.*, 2018), ***(*Garcia et al.*, 2016)

ROI	Eigene Messungen		Literaturwerte	
	Z_{eff}	ED [%EDW]	Z_{eff}	ED [%EDW]
Wasser	7,0	100	7,4-7,5*, **	100*, **
Iod	8,3	102	8,6**	102**
Kalk	9,8	107	9,8-13,2**	110-168**
Fett	5,6	94	6,1-6,3**	93-95**
Ethanol	6,6	92	6,3-6,5***	82-84***

5.2.2 Klinisch-radiologische Studie

5.2.2.1 CT-Werte des Brustgewebes

Die gemessenen CT-Werte des Brustgewebes nicht-laktierender und laktierender Frauen lagen mit $27,73 \pm 11,47$ HU bzw. $56,78 \pm 16,81$ HU erwartungsgemäß im Bereich von organischem Weichgewebe. Der signifikante Unterschied ist dabei insb. auf die physiologische Zunahme von dichterem Drüsengewebe während Schwangerschaft und Laktation zurückzuführen (Knabl et al., 2013). Für laktierendes Brustgewebe sind dies nach unserem Wissen die ersten publizierten CT-Werte. Auch für gesundes, nicht-laktierendes Brustgewebe sind Vergleichswerte in der Literatur rar. Die meisten Studien beschäftigten sich mit Malignomen, Vergleichsmessungen in gesundem Brustgewebe wurden bisher selten durchgeführt. Die publizierten Werte deckten sich sehr gut mit unseren.

So publizierten Okamura et al. in einer Studie zur Anwendung von DECT in der Brustkrebsdiagnostik CT-Werte für normales Brustgewebe von $31,4 \pm 12,4$ HU nach i.v. KM. Die KM-Bilder wurden mit einem Delay von 80 s erstellt, was mit unseren Parametern vergleichbar war. Allerdings lag die KM-Dosis mit 540 mg/ml etwas über unserer, was die leicht höheren CT-Werte erklären könnte. Zudem handelte es sich nicht um ein DL-DECT und die mittlere ROI-Größe war mit 4

mm Durchmesser geringer als in unserer Studie. (Okamura, Yoshizawa, Yamaguchi, & Kashiwakura, 2016). Volterrani et al. konnten in normalem Brustgewebe CT-Werte von $27,0 \pm 10,1$ HU nachweisen (Volterrani et al., 2020). Zwar verwendeten sie VMIs bei 70 keV, diese sind aber von den Werten mit konventionellen Bildern bei 120 kVp vergleichbar (Rassouli, Chalian, Rajiah, Dhanantwari, & Landeras, 2017). Okada et al. fanden in 120-kVp-äquivalenten Bildern ähnliche Werte mit einem Median von 27,16 HU (Interquartilsabstand (IQR): 19,26 – 38,17 HU) für normales Brustgewebe (Okada et al., 2020). Die Scanparameter waren zwar wiederum nicht identisch mit unserer Studie, aber ähnlich. Chen et al. konnten in VMIs bei 70 keV Werte von $36,32 \pm 6,61$ HU nachweisen (L. J. Chen et al., 2022). Auch hier wichen die verwendeten Scanparameter gering von unserer Studie ab.

5.2.2.2 Absolute Iodkonzentration des Brustgewebes

Iodquantifizierung mittels DECT wurde bereits in vielen Studien durchgeführt, wobei man sich bisher meist auf pathologisches Gewebe fokussierte. Vergleichsdaten zur physiologischen Verteilung der IC nach i.v. KM-Applikation sind nach wie vor rar. Die erste große Studie zu diesem Thema veröffentlichte eine Arbeitsgruppe aus Köln. Die Studie umfasste über 570 eingeschlossene DECT-Scans und konnte für zahlreiche Organe, Gefäße, Lymphknoten und Muskeln Referenzwerte für die physiologische Verteilung von Iod nach i.v. KM-Applikation liefern. Dabei fand sich eine Verteilung der physiologischen IC in der pv-Phase von $0,0 \pm 0,0$ bis $6,6 \pm 1,3$ mg/ml mit den höchsten Werten im Nierenkortex und den niedrigsten im Fettgewebe. Brustgewebe wurde nicht untersucht. (Zopfs, Graffe, et al., 2021)

Im Vergleich dazu wurde in unserer Studie in gesundem Brustgewebe eine eher niedrige IC mit $0,24 \pm 0,25$ mg/ml bei nicht-laktierenden und $1,14 \pm 0,37$ mg/ml bei laktierenden jungen Frauen gefunden. Der signifikante Unterschied könnte auf die stärkere Durchblutung während Schwangerschaft und Laktation zurückzuführen sein, die für Wachstum und Versorgung des Drüsengewebes sowie die Milchproduktion essenziell ist. Die Hypervaskularität von Brustgewebe in der Schwangerschaft und Stillzeit konnte bereits im Rahmen von Ultraschalldiagnostik beobachtet werden (Stavros, 2004; Thoresen & Wesche, 1988; van der Hoek,

den Haan, Kaspers, Steenbergen, & Bosschaart, 2019; Vashi, Hooley, Butler, Geisel, & Philpotts, 2013). Dies waren nach unserem Wissen die ersten Referenzwerte in einer Studie, die ausschließlich Patientinnen mit gesundem Brustgewebe mittels DECT untersuchte.

In der Literatur fanden sich wenige Vergleichswerte, die jeweils in Studien publiziert wurden, die sich hauptsächlich mit der Iodaufnahme von Brusttumoren beschäftigten. In manchen Studien wurde dabei eine zusätzliche Messung in benachbartem, (noch) nicht vom Tumor betroffenen Brustgewebe durchgeführt. So fanden Volterrani et al. bei einem vergleichbaren KM-Protokoll Werte von $0,3 \pm 0,1$ mg/ml für normales Brustgewebe (Volterrani et al., 2020), was sich gut mit unseren Werten vereinbaren ließ.

Allerdings fanden sich in der Literatur auch zwei Studien mit deutlich höheren Werten. Metin et al. publizierten 2020 Werte von $2,9 \pm 2$ mg/ml für normales fibroglanduläres Brustgewebe (Metin et al., 2020). Ebenso veröffentlichten Chen et al. 2022 eine Studie mit Werten zur physiologischen Iodaufnahme von Brustgewebe nach i.v. KM-Applikation, die sich mit $2,10 \pm 0,40$ mg/ml ebenfalls ca. um den Faktor 10 von unseren Werten unterschieden (L. J. Chen et al., 2022). An anderer Stelle wurde in letzterer Studie allerdings eine mittlere IC von gesundem Brustgewebe von $2,02 \pm 0,30$ mg/ml angegeben; dieser Widerspruch wurde nicht weiter erläutert.

Zwar wichen die KM-Protokolle sowohl bei Metin et al. als auch bei Chen et al. etwas von unserem klinikinternen Protokoll ab, jedoch nicht in einem solchen Maße, dass dadurch eine Wertveränderung um den Faktor 10 erklärt werden könnte. Bei genauerer Betrachtung fiel auf, dass Metin et al. auch für die physiologische IC der Muskulatur sehr hohe Werte von $5,1 \pm 1,5$ mg/ml gemessen hatten. Chen et al. hatten kein Muskelgewebe gemessen. Auch die absolute IC in Brusttumoren lag in beiden Studien mit $17,85 \pm 4,5$ mg/ml bzw. $14,28 \pm 2,37$ mg/ml deutlich über den zu erwartenden Werten. (L. J. Chen et al., 2022; Metin et al., 2020)

Volterrani et al. konnten hingegen für verschiedene Brusttumore absolute IC zwischen $1,4 \pm 0,4$ bis $2,7 \pm 1,0$ mg/ml nachweisen (Volterrani et al., 2020). Auch Krug et al. fanden in Brusttumoren eine mittlere IC von ca. 1,8 mg/ml (Krug et al., 2022). In einer weiteren Studie wurde zur Unterscheidung benignen und malignen

Brustläsionen bereits ein Cut-Off Wert der IC $>0,9$ mg/ml vorgeschlagen (Demirler Şimşir et al., 2021). Auch für andere Tumore wie Lungen-, Leber- oder Nierenkarzinome wurden bereits ähnlich hohe Werte um 0,9-4,5 mg/ml publiziert (Çamlıdağ, Nural, Danacı, & Özden, 2019; Dewaguet et al., 2022; Mahmoudi et al., 2022). Diese Werte lagen weit entfernt von denen, die in unserer Studie in normalem Brustgewebe bei nicht-laktierenden Frauen gemessen wurden. Allerdings fiel auf, dass laktierende Frauen teils ähnliche Werte aufwiesen. Eine sichere Unterscheidung zwischen laktierendem Brustgewebe und Brusttumor kann somit aktuell nicht allein durch die IC getroffen werden, sondern muss immer auch weitere Parameter miteinschließen und im klinischen Kontext beurteilt werden.

Im Folgenden soll zunächst auf die IC unserer Normalisierungsstrukturen eingegangen werden, bevor die Wertediskrepanz zwischen den genannten Studien weiter diskutiert wird.

5.2.2.3 Absolute Iodkonzentration der Normalisierungsgrößen

In der Aorta konnte eine IC von $5,17 \pm 0,84$ mg/ml für nicht-laktierende und $4,20 \pm 0,75$ mg/ml für laktierende Frauen gemessen werden. Eine aortale IC um ca. 5 mg/ml in pv-Phase konnte auch in anderen Studien nachgewiesen werden (Beck et al., 2022a; Lennartz, Abdullayev, et al., 2019). Der signifikante Unterschied zwischen nicht-laktierenden und laktierenden Frauen könnte auf das um ca. 40% höhere Plasmavolumen in der Schwangerschaft zurückzuführen sein (Kämmerer, Garnier, & Singer, 2023), wodurch bei gleicher applizierter KM-Menge ein Verdünnungseffekt einträte. Da alle laktierenden Patientinnen im ersten Monat nach Entbindung untersucht worden waren, wäre ein überdurchschnittliches Plasmavolumen im Vergleich zu nicht-laktierenden Frauen möglich.

Dass die Muskulatur normalerweise eine sehr niedrige IC um ca. 0,5 mg/ml aufweist, konnte in aktuellen Studien bestätigt werden (Lennartz, Grosse Hokamp, et al., 2019; Zopfs, Graffe, et al., 2021). Der in unserer Studie nachweisbare signifikante Unterschied zwischen nicht-laktierenden Frauen und laktierenden Frauen mit $0,64 \pm 0,30$ mg/ml bzw. $0,49 \pm 0,19$ mg/ml könnte auf die unterschiedliche Platzierung der Muskel-ROIs bei verschiedenen Protokollen

zurückzuführen sein. Alle Untersuchungen bei laktierenden Frauen unterlagen Protokoll A. Bei diesen Patientinnen wurden alle Muskel-ROIs im M. Pectoralis Major platziert. Bei den meisten laktierenden Patientinnen (90%) wurde hingegen Protokoll B verwendet. Bei diesen Patientinnen wurden die Muskel-ROIs im M. Serratus Anterior platziert. Zwar wurde die quantitative Iodaufnahme verschiedener Muskeln bisher nicht in Studien verglichen, jedoch wären Unterschiede in der Verteilung der IC bspw. aufgrund einer unterschiedlichen Blutversorgung möglich.

5.2.2.4 Normalisierte Iodkonzentration des Brustgewebes

Normalisierungen dienen dem Zweck, den Einfluss patientenspezifischer Faktoren wie BMI oder Herzleistung auf Messergebnisse zu reduzieren bzw. bestenfalls vollständig zu eliminieren. Die quantitative Iodaufnahme von menschlichem Gewebe ist dabei insb. von der Durchblutungssituation abhängig; in gut durchblutetem Gewebe zeigt sich eine höhere IC als in weniger gut durchblutetem. So konnten Zopfs et al. bspw. im Nierenkortex sehr hohe, in Muskulatur und Fett hingegen nur deutlich niedrigere bis gar keine IC nachweisen (Zopfs, Graffe, et al., 2021). In einer aktuellen Studie konnten Beck et al. in der Leber, einem sehr gut durchbluteten Organ, durch Normalisierung eine Verringerung der Wertvarianz erreichen (Beck et al., 2022a). Unsere Studie legte die Vermutung nahe, dass patientenspezifische Faktoren in weniger gut durchblutetem Gewebe einen geringeren Einfluss auf die gemessene Iodaufnahme haben. Auch Sauter et al. konnten in einer aktuellen Studie zur Iodquantifizierung in gesunden Lymphknoten keine Varianzverringerung durch Normalisierung erreichen (Sauter et al., 2020). Aus diesem Grund war eine Normalisierung an dieser Stelle wohl nicht sinnvoll. Während ebengenannte Faktoren womöglich keinen relevanten Einfluss hatten, könnte man mit den zusätzlichen Messungen und Berechnungen der Normalisierungsgrößen neben weiterem Aufwand auch weitere potenzielle Fehlerquellen schaffen, ohne einen Mehrwert zu generieren.

In unserer Studie zeigte sich in beiden Kohorten eine geringe Iodaufnahme des Brustgewebes und eine Normalisierung führte zu keiner Verringerung der Varianz. Für Normalisierungsmethode A fanden sich in der Literatur keine Vergleichswerte. Für weitere Studien könnten absolute Werte zum Vergleich dienen.

Für Normalisierungsmethode B fanden sich Vergleichswerte. Eine Arbeitsgruppe aus China veröffentlichte zwischen 2021 und 2022 vier Studien zur Evaluation von Brusttumoren mittels DECT. In einer ersten Studie sollten anhand quantitativer DECT-Parameter immunhistochemische Biomarker für Brustkrebs unterschieden werden (X. Wang, Liu, et al., 2021a). In der folgenden Studie fand eine subjektive und objektive Bewertung mono- und polyenergetischer Bilder von Brustkrebs statt (X. Wang, Liu, Jiang, et al., 2021). Die dritte Studie konzentrierte sich darauf, gutartige und bösartige Brustläsionen mittels quantitativer DECT-Parameter zu unterscheiden und einen Zusammenhang mit histopathologischen und molekularen Subtypen zu prüfen (X. Wang, Liu, et al., 2021b). Eine weitere Studie evaluierte schließlich die Möglichkeit, mittels univariater Analyse und maschinellem Lernen zwischen gutartigen und bösartigen Brustläsionen zu unterscheiden (Lan et al., 2022). In allen Studien wurden jeweils auch Daten zur IC der Brustläsionen erhoben, wobei Normalisierungsmethode B angewandt wurde. Dabei fand sich je nach Histopathologie eine normalisierte IC zwischen $0,28 \pm 0,12$ und $0,41 \pm 0,13$ für maligne Brusttumoren in venöser Phase (Lan et al., 2022; X. Wang, Liu, Jiang, et al., 2021; X. Wang, Liu, et al., 2021a, 2021b). Einzig Chen et al. lieferten Vergleichswerte für die normalisierte IC von gesundem Brustgewebe mit $0,06 \pm 0,01$ (L. J. Chen et al., 2022). Im Vergleich dazu wurde in unserer Studie bei gleicher Normalisierungsmethode eine IC von $0,05 \pm 0,05$ für nicht-laktierende und $0,28 \pm 0,10$ für laktierende junge Frauen berechnet. Laktierendes Gewebe zeigte also nicht nur bei den absoluten Werten, sondern auch nach Normalisierung teils ähnliche Werte wie Brustkrebs. Dies sollte im klinischen Kontext berücksichtigt werden.

Interessanterweise stimmten die relativen Werte von Chen et al. nach Normalisierung und Wegfall der Einheit wieder gut mit den Werten von Volterrani et al. und unserer Studie überein. Ein eindeutiger Grund für die bereits erwähnten, um etwa eine Dezimale höheren Werte absoluter IC in der Studie von Chen et al. konnte nicht gefunden werden.

5.2.2.5 Referenzwerte für die Iodkonzentration von gesundem Brustgewebe

In unserer Studie sollten die absoluten IC von $0,24 \pm 0,25$ mg/ml bei nicht-laktierenden bzw. $1,14 \pm 0,37$ mg/ml bei laktierenden jungen Frauen als Referenzwerte vorschlagen werden, da mittels Normalisierung keine relevante Wertekorrektur erreicht wurde. Für den Vergleich mit anderen Studien könnten jedoch auch normalisierte Werte weiterhin sinnvoll sein, insb. beim Vergleich gut durchbluteter Gewebe. Explizite Cut-off-Werte zwischen gesundem und pathologischem Gewebe sind schwierig zu definieren und sollte auch nicht der Anspruch dieser Studie sein. Weitere Studien mit größeren Populationen und einer genaueren Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren sind in jedem Fall notwendig, damit valide Referenzwerte in Zukunft auch im klinischen Alltag genutzt werden können.

An dieser Stelle sei insb. noch auf eine Studie von Jacobsen et al. hingewiesen, die sich mit der minimal möglichen Ioddetektion und -quantifizierung mit DECT beschäftigte. Mittels Phantom-Messungen wurden verschiedene kommerzielle DECT-Systeme untersucht. Je nach Scanner und Phantomgröße variierte die Iodnachweisgrenze, wobei das minimale Detektionslimit des in unserer Studie verwendeten Geräts (Philips IQon Spectral CT) bei 120 kVp bei 0,26 mg/ml lag (Jacobsen et al., 2019). Unsere Werte für nicht-laktierendes Brustgewebe junger Frauen lagen mit $0,24 \pm 0,25$ mg/ml knapp unterhalb dieser Grenze. Laut Jacobsen et al. würde das bedeuten, dass in unserer Studie möglicherweise gar kein echtes Iodsignal gemessen wurde. Zudem könnten die in unserer Studie berechneten MW von den zuvor genannten Ausreißern (s. Abbildung 28) in Richtung höherer Werte verzerrt worden sein, wodurch der eigentliche MW noch niedriger wäre. Werte aus Phantommessungen sind aufgrund zahlreicher weiterer Einflussfaktoren (z. B. Patientenbewegungen oder aktiver Blutkreislauf) selbstverständlich nicht direkt auf klinische Messungen übertragbar. Außerdem gab es auch einige Unterschiede zwischen den von Jacobsen et al. verwendeten Scanparametern und unserem klinikinternen Protokoll. Man kann zusammenfassen, dass im Brustgewebe von nicht-laktierenden jungen Frauen keine *relevante* Iodaufnahme nachgewiesen wurde.

5.3 Limitationen

5.3.1 Experimentelle Phantom-Messungen

Die geringe ROI-Größe und die Größenunterschiede zwischen den einzelnen ROIs könnten zu Messabweichungen geführt haben. Ebenso konnte aufgrund der unterschiedlichen Schichtdicke des Th- und Fb-Protokolls nicht in exakt der gleichen Schicht gemessen werden, was die Vergleichbarkeit schmälert. Außerdem musste für jedes CT-DIvol eine eigene Serie erstellt werden, da es bei Zusammenfassung mehrerer Messungen in einer Serie teilweise zu Datenverlust oder Rekonstruktionsfehlern am CT-Scanner kam. Daher musste für verschiedene Serien die ROI-Lokalisation manuell kopiert werden, was insb. bei sehr kleinen ROIs zu vermehrter Messvarianz geführt haben könnte. Zudem konnte für das Fb-Protokoll nicht die hochauflösende 1024 x 1024 Matrix verwendet werden, da alle Bilder in der spektralen Software immer auf einer 512 x 512 Matrix rekonstruiert wurden. Es erfolgten nur wenige Einzelmessungen ohne Prüfung einer Inter- oder Intrarater-Reliabilität und man beschränkte sich auf lediglich einen Parameter für die Bildqualität (CNR). Zwar kann sich eine größere Schichtdicke positiv auf die CNR auswirken, führt jedoch auch zu einer geringeren Kantenschärfe. Auch die geringere räumliche Auflösung könnte im klinischen Alltag problematisch sein, insb. bei der Detektion von Mikrokalzifikationen <1 mm in der Mammadiagnostik. In Folgestudien sollte die Bildqualität daher anhand mehrerer Parameter objektiviert und an verschiedenen CT-Scannern evaluiert werden.

5.3.2 Klinisch-radiologische Studie

Auch hier könnten die geringe ROI-Größe und die Größenunterschiede zwischen den einzelnen ROIs zu Messabweichungen geführt haben. Es handelte sich um eine retrospektive, monozentrische Studie mit nur einem DECT-Scanner und einem klinikinternen Scan-Protokoll in pv-Phase, was die Vergleichbarkeit mit anderen Studien erschweren könnte. Zudem wurde nur der aktuelle Untersuchungsbefund und nicht die gesamte Krankengeschichte recherchiert. Es fand keine Normalisierung auf den Zyklus der Patientin statt. Beide Kohorten waren relativ klein und es wurden nur junge Patientinnen eingeschlossen. Auch hier fand keine Prüfung der Inter- oder Intrarater-Reliabilität statt. Um eine möglichst hohe Repräsentativität der Messung zu gewährleisten, wurden keine Einzelmessungen durchgeführt, sondern Mittelwerte aus mehreren Messungen bestimmt, wodurch der Einfluss von Ausreißern auf das Ergebnis gestiegen sein könnte.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die spektrale DECT hat in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Vorteile gegenüber der SECT offenbart. Mithilfe von VMI konnten bereits Empfehlungen zur Einsparung von Dosis- und KM-Menge gegeben werden, ohne Abstriche bei der Bildqualität machen zu müssen, mit Z_{eff} - und ED-Karten Materialien eindeutig differenziert und mittels Iodquantifizierung verschiedene onkologische Erkrankungen erfolgreich detektiert und klassifiziert werden.

In dieser Arbeit sollten einige dieser Möglichkeiten der DECT für die Mammadiagnostik evaluiert werden:

Im Rahmen experimenteller Phantom-Messungen wurden zwei klinikinterne Protokolle anhand der CNR miteinander verglichen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass das Th-Protokoll dem Fb-Protokoll hinsichtlich der CNR bei vergleichbarer Dosis überlegen war. Dementsprechend sollte für Folgestudien mit Mamma-Ab-lادات hinsichtlich der CNR das Th-Protokoll verwendet werden. Insb. VMI mit niedriger Energie zeigten eine höhere CNR als konv. Bilder und bieten großes Potential hinsichtlich Dosis- und KM-Reduktion. Außerdem konnten mit Z_{eff} - und ED-Karten Materialien eindeutig differenziert werden, was einem Informationsgewinn gegenüber der konventionellen SECT darstellt.

In einer klinisch-radiologischen Studie wurde die quantitative Iodaufnahme von gesundem Brustgewebe bei jungen Frauen nach i.v. KM-Applikation untersucht. Dabei unterschieden sich die absoluten Werten von $0,24 \pm 0,25$ mg/ml und $1,14 \pm 0,37$ mg/ml signifikant zwischen nicht-laktierenden und laktierenden jungen Frauen ($p < 0,001$). Eine Normalisierung führte zu keiner Verringerung der Varianz. Die angegebenen Referenzwerte könnten in Zukunft der besseren Unterscheidung von gesundem und pathologischem Brustgewebe dienen.

Am 29. September 2021 wurde der erste photonenzählende CT-Scanner (NAEOTOM Alpha, Siemens Healthineers) von der FDA für den klinischen Einsatz zugelassen (U.S. Food & Drug Administration, 2021). Auch einzelne dedizierte Brust-CT-Scanner sind schon heute mit einem pc-Detektor ausgestattet. Insb. die damit verbundene Möglichkeit einer Dosisreduktion und einer Kombination der Vorteile spektraler und Phasen-Kontrast-Bildgebung könnte für die Brustbildgebung in Zukunft vielversprechendes Potential bieten (Kalender et al., 2017; Mechlem et al., 2020).

7 Literaturverzeichnis

- AB-CT. (2024). New study compares spiral breast CT with MRI in breast cancer diagnostics. Abgerufen am 21.03.2024 von <https://ab-ct.com/wp-content/uploads/2024/03/Comparative-Study-BCT-MRI-20240308.pdf>
- Alabousi, M., Wadera, A., Kashif Al-Ghita, M., Kashef Al-Ghetaa, R., Salameh, J. P., Pozdnyakov, A., . . . Alabousi, A. (2021). Performance of Digital Breast Tomosynthesis, Synthetic Mammography, and Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst*, 113(6), 680-690. doi:10.1093/jnci/djaa205
- Alkadhi, H., Leschka, S., Stolzmann, P., & Scheffel, H. (2011). *Wie funktioniert CT?* (Vol. 4): Springer.
- Alvarez, R. E., & Macovski, A. (1976). Energy-selective reconstructions in x-ray computerised tomography. *Physics in Medicine & Biology*, 21(5), 733.
- American Cancer Society. (2022). Key Statistics for Breast Cancer. Abgerufen am 05.08.2022 von <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>
- Anders, C. K., Johnson, R., Litton, J., Phillips, M., & Bleyer, A. (2009). Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol*, 36(3), 237-249. doi:10.1053/j.seminoncol.2009.03.001
- Arboleda, C., Wang, Z., Jefimovs, K., Koehler, T., Van Stevendaal, U., Kuhn, N., . . . Stampanoni, M. (2020). Towards clinical grating-interferometry mammography. *Eur Radiol*, 30(3), 1419-1425. doi:10.1007/s00330-019-06362-x
- Ascenti, G., Mazziotti, S., Mileto, A., Racchiusa, S., Donato, R., Settineri, N., & Gaeta, M. (2012). Dual-source dual-energy CT evaluation of complex cystic renal masses. *American Journal of Roentgenology*, 199(5), 1026-1034. doi:10.2214/AJR.11.7711
- Assi, H. A., Khoury, K. E., Dbouk, H., Khalil, L. E., Mouhieddine, T. H., & El Saghir, N. S. (2013). Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis*, 5 Suppl 1(Suppl 1), S2-8. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.24
- Ates, O., Hua, C. H., Zhao, L., Shapira, N., Yagil, Y., Merchant, T. E., & Krasin, M. (2021). Feasibility of using post-contrast dual-energy CT for pediatric radiation treatment planning and dose calculation. *Br J Radiol*, 94(1118), 20200170. doi:10.1259/bjr.20200170
- Azam, S., Eriksson, M., Sjölander, A., Gabrielson, M., Hellgren, R., Czene, K., & Hall, P. (2021). Mammographic microcalcifications and risk of breast cancer. *Br J Cancer*, 125(5), 759-765. doi:10.1038/s41416-021-01459-x
- Beck, S., Jahn, L., Deniffel, D., Riederer, I., Sauter, A., Makowski, M. R., & Pfeiffer, D. (2022a). Iodine images in dual energy CT: A monocentric study

benchmarking quantitative iodine concentration values of the healthy liver. *PLoS One*, 17(7), e0270805. doi:10.1371/journal.pone.0270805

Beck, S., Jahn, L., Deniffel, D., Riederer, I., Sauter, A., Makowski, M. R., & Pfeiffer, D. (2022b). Iodine Images in Dual-energy CT: Detection of Hepatic Steatosis by Quantitative Iodine Concentration Values. *J Digit Imaging*. doi:10.1007/s10278-022-00682-z

Beckmann, E. C. (2014). CT scanning the early days. *British Journal of Radiology*, 79(937), 5-8. doi:10.1259/bjr/29444122

Berger, N., Marcon, M., Frauenfelder, T., & Boss, A. (2019). Dedicated Spiral Breast Computed Tomography With a Single Photon-Counting Detector: Initial Results of the First 300 Women. *Invest Radiol*, 55(2), 68-72. doi:10.1097/rli.0000000000000609

Berger, N., Marcon, M., Saltybaeva, N., Kalender, W. A., Alkadhi, H., Frauenfelder, T., & Boss, A. (2019). Dedicated Breast Computed Tomography With a Photon-Counting Detector: Initial Results of Clinical In Vivo Imaging. *Invest Radiol*, 54(7), 409-418. doi:10.1097/rli.0000000000000552

Berger, N., Marcon, M., Wieler, J., Vorburger, D., Dedes, K. J., Frauenfelder, T., . . . Boss, A. (2022). Contrast Media-Enhanced Breast Computed Tomography With a Photon-Counting Detector: Initial Experiences on In Vivo Image Quality and Correlation to Histology. *Invest Radiol*, 57(10), 704-709. doi:10.1097/rli.0000000000000863

BfS. (2022). Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für diagnostische und interventionelle Röntgenanwendungen. Abgerufen am 10.03.2024 von https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/fachinfo/ion/drw-roentgen.pdf;jsessionid=2132C18BBF5255E519BCA7FD0DDAC281.2_cid349?__blob=publicationFile&v=11

BfS. (n.d.-a, 12.10.2021). Ionisierende Strahlung - Das Mammographie-Screening-Programm in Deutschland. Abgerufen am 08.08.2022 von <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medin/diagnostik/roentgen/mammographie.html>

BfS. (n.d.-b, 24.03.2022). Ionisierende Strahlung - Einführung. Abgerufen am 21.03.2024 von <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/einfuehrung/einfuehrung.html>

BfS. (n.d.-c, 10.03.2023). Ionisierende Strahlung - Strahlenwirkungen. Abgerufen am 21.03.2024 von https://www.bfs.de/DE/themen/ion/wirkung/einfuehrung/einfuehrung_node.html

Birnbacher, L., Willner, M., Marschner, M., Pfeiffer, D., Pfeiffer, F., & Herzen, J. (2018). Accurate effective atomic number determination with polychromatic grating-based phase-contrast computed tomography. *Opt Express*, 26(12), 15153-15166. doi:10.1364/OE.26.015153

- Bleyer, A., & Welch, H. G. (2012). Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*, 367(21), 1998-2005. doi:10.1056/NEJMoa1206809
- Bonfiglio, R., Scimeca, M., Urbano, N., Bonanno, E., & Schillaci, O. (2018). Breast microcalcifications: biological and diagnostic perspectives. *Future Oncol*, 14(30), 3097-3099. doi:10.2217/fon-2018-0624
- Bos, D., Guberina, N., Zensen, S., Opitz, M., Forsting, M., & Wetter, A. (2023). Radiation exposure in computed tomography. *Dtsch Arztebl Int*, 20: 135-41. doi:10.3238/arztebl.m2022.0395
- Brentnall, A. R., Harkness, E. F., Astley, S. M., Donnelly, L. S., Stavrinou, P., Sampson, S., . . . Evans, D. G. (2015). Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort. *Breast Cancer Res*, 17(1), 147. doi:10.1186/s13058-015-0653-5
- Broeders, M., Moss, S., Nyström, L., Njor, S., Jonsson, H., Paap, E., . . . Paci, E. (2012). The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*, 19 Suppl 1, 14-25. doi:10.1258/jms.2012.012078
- Çamlıdağ, İ., Nural, M. S., Danacı, M., & Özden, E. (2019). Usefulness of rapid kV-switching dual energy CT in renal tumor characterization. *Abdom Radiol (NY)*, 44(5), 1841-1849. doi:10.1007/s00261-019-01897-5
- Chandarana, H., Megibow, A. J., Cohen, B. A., Srinivasan, R., Kim, D., Leidecker, C., & Macari, M. (2011). Iodine quantification with dual-energy CT: phantom study and preliminary experience with renal masses. *AJR Am J Roentgenol*, 196(6), W693-700. doi:10.2214/AJR.10.5541
- Chang, C. H., Sibala, J. L., Fritz, S. L., Dwyer III, S. J., Templeton, A. W., Lin, F., & Jewell, W. R. (1980). Computed tomography in detection and diagnosis of breast cancer. *Cancer*, 46(4 Suppl), 939-946.
- Chang, S., Han, K., Youn, J. C., Im, D. J., Kim, J. Y., Suh, Y. J., . . . Lee, H. J. (2018). Utility of Dual-Energy CT-based Monochromatic Imaging in the Assessment of Myocardial Delayed Enhancement in Patients with Cardiomyopathy. *Radiology*, 287(2), 442-451. doi:10.1148/radiol.2017162945
- Chatzaraki, V., Kubik-Huch, R. A., Thali, M., & Niemann, T. (2022). Quantifying image quality in chest computed tomography angiography: Evaluation of different contrast-to-noise ratio measurement methods. *Acta Radiol*, 63(10), 1353-1362. doi:10.1177/02841851211041813
- Chen, L. J., Wang, B., Wang, S. F., Xu, Z. L., Jin, L. Z., Hu, M. H., . . . Yang, X. P. (2022). A preliminary application research of dual-energy spectral CT in breast cancer diagnosis. *International Journal of Radiation Research*, 20(2), 283-289.
- Chen, S., Cao, Z., Prettnner, K., Kuhn, M., Yang, J., Jiao, L., . . . Wang, C. (2023). Estimates and Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in

204 Countries and Territories From 2020 to 2050. *JAMA Oncol*, 9(4), 465-472. doi:10.1001/jamaoncol.2022.7826

ChumpusRex. (2007). Ct-internals. Abgerufen am 16.02.2024 von <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ct-internals.jpg>

Conant, E. F., Barlow, W. E., Herschorn, S. D., Weaver, D. L., Beaber, E. F., Tosteson, A. N. A., . . . Sprague, B. L. (2019). Association of Digital Breast Tomosynthesis vs Digital Mammography With Cancer Detection and Recall Rates by Age and Breast Density. *JAMA Oncol*, 5(5), 635-642. doi:10.1001/jamaoncol.2018.7078

Conneely, O. M., Mulac-Jericevic, B., & Arnett-Mansfield, R. (2007). Progesterone signaling in mammary gland development. *Ernst Schering Found Symp Proc*(1), 45-54.

Cox, R. F., & Morgan, M. P. (2013). Microcalcifications in breast cancer: Lessons from physiological mineralization. *Bone*, 53(2), 437-450. doi:10.1016/j.bone.2013.01.013

Curry, T. S., Dowdey, J. E., & Murry, R. C. (1990). *Christensen's physics of diagnostic radiology*: Lippincott Williams & Wilkins.

Dawley, B., Acuna, A., & Grasu, B. (2012). Ectopic production of HCG by a benign ovarian mature cystic teratoma simulating an extra-uterine pregnancy: a case report. *W V Med J*, 108(1), 15-17.

Demirler Şimşir, B., Krug, K. B., Burke, C., Hellmich, M., Maintz, D., & Coche, E. (2021). Possibility to discriminate benign from malignant breast lesions detected on dual-layer spectral CT-evaluation. *Eur J Radiol*, 142, 109832. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109832

Deniffel, D., Sauter, A., Fingerle, A., Rummeny, E. J., Makowski, M. R., & Pfeiffer, D. (2021). Improved differentiation between primary lung cancer and pulmonary metastasis by combining dual-energy CT-derived biomarkers with conventional CT attenuation. *Eur Radiol*, 31(2), 1002-1010. doi:10.1007/s00330-020-07195-9

Derrick, B., Toher, D., & White, P. (2016). Why Welch's test is Type I error robust. *The Quantitative Methods in Psychology*, 12(1), 30-38.

Destounis, S., Johnston, L., Highnam, R., Arieno, A., Morgan, R., & Chan, A. (2017). Using Volumetric Breast Density to Quantify the Potential Masking Risk of Mammographic Density. *AJR Am J Roentgenol*, 208(1), 222-227. doi:10.2214/AJR.16.16489

Dewaguet, J., Copin, M. C., Duhamel, A., Faivre, J. B., Deken, V., Sedlmair, M., . . . Remy-Jardin, M. (2022). Dual-Energy CT Perfusion of Invasive Tumor Front in Non-Small Cell Lung Cancers. *Radiology*, 302(2), 448-456. doi:10.1148/radiol.2021210600

DGN. (2022). S2e-Leitlinie Akuttherapie des ischämischen Hirninfarktes. In. AWMF online: Deutsche Gesellschaft für Neurologie.

- DGU. (2016). S3-Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung. In. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie.
- Diebold, T., & Vogl, T. J. (2011). Bildgebende und Interventionelle Diagnostik der Brustdrüse mittels Röntgen-Mammographie, Mamma-Sonographie und MR-Mammographie. In *Diagnostische und Interventionelle Radiologie* (pp. 613-678): Springer.
- Dijkman, B. A. M., Helder, D., Boogers, L. S., Gieles, N. C., van Heesewijk, J. O., Slaa, S. T., . . . Dreijerink, K. M. A. (2023). Addition of progesterone to feminizing gender-affirming hormone therapy in transgender individuals for breast development: a randomized controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol*, 24(1), 80. doi:10.1186/s40360-023-00724-4
- Duke Evidence Synthesis Group. (2014). Systematic Review of Cancer Screening Literature for Updating American Cancer Society Breast Cancer Screening Guidelines. *Duke Clinical Research Institute, Durham, NC: Guidelines Development Group*.
- Egan, R. L. (1962). Mammography, an aid to diagnosis of breast carcinoma. *JAMA*, 182(8), 839-843.
- Ehn, S., Sellerer, T., Muenzel, D., Fingerle, A. A., Kopp, F., Duda, M., . . . Noel, P. B. (2018). Assessment of quantification accuracy and image quality of a full-body dual-layer spectral CT system. *J Appl Clin Med Phys*, 19(1), 204-217. doi:10.1002/acm2.12243
- Faber, J., & Fonseca, L. M. (2014). How sample size influences research outcomes. *Dental Press J Orthod*, 19(4), 27-29. doi:10.1590/2176-9451.19.4.027-029.ebo
- Faby, S., Merz, J., Krauss, B., & Kuemmel, F. (2018). Spectral Imaging with Dual Energy CT - Comparison of different technologies and workflows. In Siemens Healthcare GmbH Forchheim Germany (Ed.), *White Paper: Siemens Healthcare GmbH*.
- Fischer, U., Korthauer, A., Baum, F., Luftner-Nagel, S., Heyden, D., & Marten-Engelke, K. (2012). Short first-pass MRI of the breast. *Acta Radiol*, 53(3), 267-269. doi:10.1258/ar.2012.110638
- Flohr, T. (2011). Messprinzip, Bildrekonstruktion, Gerätetypen und Aufnahmetechniken. In *Wie funktioniert CT?* (pp. 3-13): Springer.
- Gabriel, C. A., & Domchek, S. M. (2010). Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res*, 12(5), 212. doi:10.1186/bcr2647
- Gaillard, F. (2020a). Compton effect. *Types of photo-atom interaction - diagrams*. Abgerufen am 16.02.2024 von <https://radiopaedia.org/cases/80801>
- Gaillard, F. (2020b). Photoelectric effect. *Types of photo-atom interaction - diagrams*. Abgerufen am 16.02.2024 von <https://radiopaedia.org/cases/80801>

- Garcia, L. I., Azorin, J. F., & Almansa, J. F. (2016). A new method to measure electron density and effective atomic number using dual-energy CT images. *Phys Med Biol*, 61(1), 265-279. doi:10.1088/0031-9155/61/1/265
- García-Garrigós, E., Arenas-Jiménez, J. J., & Sánchez-Payá, J. (2018). Best Protocol for Combined Contrast-Enhanced Thoracic and Abdominal CT for Lung Cancer: A Single-Institution Randomized Crossover Clinical Trial. *AJR Am J Roentgenol*, 210(6), 1226-1234. doi:10.2214/ajr.17.19185
- Gartlehner, G., Thaler, K., Chapman, A., Kaminski-Hartenthaler, A., Berzaczy, D., Van Noord, M. G., & Helbich, T. H. (2013). Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(4), Cd009632. doi:10.1002/14651858.CD009632.pub2
- Giampietro, R. R., Cabral, M. V. G., Lima, S. A. M., Weber, S. A. T., & Dos Santos Nunes-Nogueira, V. (2020). Accuracy and Effectiveness of Mammography versus Mammography and Tomosynthesis for Population-Based Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*, 10(1), 7991. doi:10.1038/s41598-020-64802-x
- Goldman, L. W. (2007). Principles of CT: Radiation Dose and Image Quality. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 35(4), 213-225. doi:10.2967/jnmt.106.037846
- Grajo, J. R., & Sahani, D. V. (2018). Dual-Energy CT of the Abdomen and Pelvis: Radiation Dose Considerations. *J Am Coll Radiol*, 15(8), 1128-1132. doi:10.1016/j.jacr.2017.08.012
- Grosse Hokamp, N., Lennartz, S., & Maintz, D. (2018). Grundlagen, Umsetzung und klinische Anwendung der Dual-Energy-CT. *Radiologie up2date*, 18(04), 303-315.
- Gülsün, M., Demirkazik, F. B., & Ariyürek, M. (2003). Evaluation of breast microcalcifications according to Breast Imaging Reporting and Data System criteria and Le Gal's classification. *Eur J Radiol*, 47(3), 227-231. doi:10.1016/s0720-048x(02)00181-x
- Heindel, W., Weigel, S., Gerß, J., Hense, H. W., Sommer, A., Krischke, M., & Kerschke, L. (2022). 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*, 23(5), 601-611. doi:10.1016/s1470-2045(22)00194-2
- Helvie, M. A., Chang, J. T., Hendrick, R. E., & Banerjee, M. (2014). Reduction in late-stage breast cancer incidence in the mammography era: Implications for overdiagnosis of invasive cancer. *Cancer*, 120(17), 2649-2656. doi:10.1002/cncr.28784
- Hendrick, R. E. (2020). Radiation Doses and Risks in Breast Screening. *Journal of Breast Imaging*, 2(3), 188-200. doi:10.1093/jbi/wbaa016

- Hendrick, R. E., Baker, J. A., & Helvie, M. A. (2019). Breast cancer deaths averted over 3 decades. *Cancer*, 125(9), 1482-1488. doi:10.1002/cncr.31954
- Henrot, P., Leroux, A., Barlier, C., & Génin, P. (2014). Breast microcalcifications: the lesions in anatomical pathology. *Diagn Interv Imaging*, 95(2), 141-152. doi:10.1016/j.diii.2013.12.011
- Hermann, K.-P. (2003). Strahlenexposition. In U. Fischer (Ed.), *Röntgenmammographie* (pp. 23-25): Thieme.
- Heywang-Köbrunner, S. H., Jänsch, A., Hacker, A., Weinand, S., & Vogelmann, T. (2022). Digital breast tomosynthesis (DBT) plus synthesised two-dimensional mammography (s2D) in breast cancer screening is associated with higher cancer detection and lower recalls compared to digital mammography (DM) alone: results of a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*, 32(4), 2301-2312. doi:10.1007/s00330-021-08308-8
- Hmilch. (2010). Water Cooled X-Ray Tube. Abgerufen am 16.02.2024 von <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:WaterCooledXrayTube.svg>
- Hodgson, R., Heywang-Köbrunner, S. H., Harvey, S. C., Edwards, M., Shaikh, J., Arber, M., & Glanville, J. (2016). Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening. *Breast*, 27, 52-61. doi:10.1016/j.breast.2016.01.002
- Holowko, N., Eriksson, M., Kuja-Halkola, R., Azam, S., He, W., Hall, P., & Czene, K. (2020). Heritability of Mammographic Breast Density, Density Change, Microcalcifications, and Masses. *Cancer Res*, 80(7), 1590-1600. doi:10.1158/0008-5472.Can-19-2455
- Hounsfield, G. N. (1980). Computed medical imaging. *Medical Physics*, 7(4), 283-290. doi:https://doi.org/10.1118/1.594709
- Houssami, N., Abraham, L. A., Kerlikowske, K., Buist, D. S., Irwig, L., Lee, J., & Miglioretti, D. L. (2013). Risk factors for second screen-detected or interval breast cancers in women with a personal history of breast cancer participating in mammography screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22(5), 946-961. doi:10.1158/1055-9965.Epi-12-1208-t
- Hsieh, J., & Flohr, T. (2021). Computed tomography recent history and future perspectives. *J Med Imaging (Bellingham)*, 8(5), 052109. doi:10.1117/1.Jmi.8.5.052109
- Hua, C. H., Shapira, N., Merchant, T. E., Klahr, P., & Yagil, Y. (2018). Accuracy of electron density, effective atomic number, and iodine concentration determination with a dual-layer dual-energy computed tomography system. *Med Phys*, 45(6), 2486-2497. doi:10.1002/mp.12903
- Hünerbein, R. (2017a). Computertomografie (CT). In M Reiser, F Kuhn, & J Debus (Eds.), *Duale Reihe Radiologie* (Vol. 4). Stuttgart: Thieme.
- Hünerbein, R. (2017b). Jodverbindungen. In M Reiser, F Kuhn, & J Debus (Eds.), *Duale Reihe Radiologie* (4., vollständig überarbeitete Auflage ed., Vol. 4). Stuttgart: Thieme.

- IARC. (2016). *Breast Cancer Screening*. IARC Handbooks of Cancer Prevention, (15).
- IARC. (2020). Globocan 2020 data: Breast. Abgerufen am 05.08.2022 von <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
- Iezzi, R., Larici, A. R., Franchi, P., Marano, R., Magarelli, N., Posa, A., . . . Colosimo, C. (2017). Tailoring protocols for chest CT applications: when and how? *Diagn Interv Radiol*, 23(6), 420-427. doi:10.5152/dir.2017.16615
- Jacobsen, M. C., Cressman, E. N. K., Tamm, E. P., Baluya, D. L., Duan, X., Cody, D. D., . . . Layman, R. R. (2019). Dual-Energy CT: Lower Limits of Iodine Detection and Quantification. *Radiology*, 292(2), 414-419. doi:10.1148/radiol.2019182870
- Jafari-Khouzani, K., Paynabar, K., Hajighasemi, F., & Rosen, B. (2019). Effect of Region of Interest Size on the Repeatability of Quantitative Brain Imaging Biomarkers. *IEEE Trans Biomed Eng*, 66(3), 864-872. doi:10.1109/tbme.2018.2860928
- Jia, Y., Xiao, X., Sun, Q., & Jiang, H. (2018). CT spectral parameters and serum tumour markers to differentiate histological types of cancer histology. *Clin Radiol*, 73(12), 1033-1040. doi:10.1016/j.crad.2018.07.104
- Johansen, C. B., Martinsen, A. C. T., Enden, T. R., & Svanteson, M. (2022). The potential of iodinated contrast reduction in dual-energy CT thoracic angiography; an evaluation of image quality. *Radiography (Lond)*, 28(1), 2-7. doi:10.1016/j.radi.2021.07.006
- Johnson, T. R. (2012). Dual-energy CT: general principles. *AJR Am J Roentgenol*, 199(5 Suppl), S3-8. doi:10.2214/AJR.12.9116
- Kaczmarz, S. (1937). Angenäherte Auflösung von Systemen linearer Gleichungen. *Bull. Intern. Acad. Polonaise Sci. Lett., Cl. Sci. Math. Nat. A*, 35 355-357.
- Kalender, W. A. (2006). *Computertomographie: Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen*: Publicis Corporate Publ.
- Kalender, W. A., Beister, M., Boone, J. M., Kolditz, D., Vollmar, S. V., & Weigel, M. C. (2012). High-resolution spiral CT of the breast at very low dose: concept and feasibility considerations. *Eur Radiol*, 22(1), 1-8. doi:10.1007/s00330-011-2169-4
- Kalender, W. A., Kolditz, D., Steiding, C., Ruth, V., Luck, F., Rossler, A. C., & Wenkel, E. (2017). Technical feasibility proof for high-resolution low-dose photon-counting CT of the breast. *Eur Radiol*, 27(3), 1081-1086. doi:10.1007/s00330-016-4459-3
- Kämmerer, U., Garnier, Y., & Singer, D. (2023). Herz und Kreislauf. In Hans-Christian Pape, Armin Kurtz, & Stefan Silbernagl (Eds.), *Physiologie* (10., vollständig überarbeitete Auflage ed.): Georg Thieme Verlag KG.

- Kato, T., Uehara, K., Ishigaki, S., Nishashi, T., Arimoto, A., Nakamura, H., . . . Nagino, M. (2015). Clinical significance of dual-energy CT-derived iodine quantification in the diagnosis of metastatic LN in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*, 41(11), 1464-1470. doi:10.1016/j.ejso.2015.08.154
- Kaye, G. W. C. (1934). Wilhelm Conrad Röntgen: and the early history of the roentgen rays. *Nature*, 133(3362), 511-513.
- Kerlikowske, K., Zhu, W., Tosteson, A. N., Sprague, B. L., Tice, J. A., Lehman, C. D., & Miglioretti, D. L. (2015). Identifying women with dense breasts at high risk for interval cancer: a cohort study. *Ann Intern Med*, 162(10), 673-681. doi:10.7326/m14-1465
- Kleinschmidt, O. (1927). Die Klinik der bösartigen Geschwülste. In (Vol. III, pp. 58): Zweifel-Payer. Leipzig.
- Knabl, J., Steldinger, R., & Klosterhalfen, T. (2013). Mamma. In Thomas Weyerstahl & Manfred Stauber (Eds.), *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe* (4. vollständig überarbeitete Auflage ed.): Georg Thieme Verlag KG.
- Koehler, T., Daerr, H., Martens, G., Kuhn, N., Löscher, S., van Stevendaal, U., & Roessl, E. (2015). Slit-scanning differential x-ray phase-contrast mammography: proof-of-concept experimental studies. *Med Phys*, 42(4), 1959-1965. doi:10.1118/1.4914420
- Krug, K. B., Schömig-Markiefka, B., Campbell, G. M., Püsken, M., Maintz, D., Schlamann, M., . . . Hellmich, M. (2022). Correlation of CT-data derived from multiparametric dual-layer CT-maps with immunohistochemical biomarkers in invasive breast carcinomas. *Eur J Radiol*, 156, 110544. doi:10.1016/j.ejrad.2022.110544
- Kuhl, C. K., Schrading, S., Stobel, K., Schild, H. H., Hilgers, R. D., & Bieling, H. B. (2014). Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol*, 32(22), 2304-2310. doi:10.1200/jco.2013.52.5386
- Kumar, S., Freeland, A., & Lim, E. (2021). Type 1 Nuclear Receptor Activity in Breast Cancer: Translating Preclinical Insights to the Clinic. *Cancers (Basel)*, 13(19). doi:10.3390/cancers13194972
- Kuno, H., Sakamaki, K., Fujii, S., Sekiya, K., Otani, K., Hayashi, R., . . . Kusumoto, M. (2018). Comparison of MR Imaging and Dual-Energy CT for the Evaluation of Cartilage Invasion by Laryngeal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol*, 39(3), 524-531. doi:10.3174/ajnr.A5530
- Kwak, S. G., & Kim, J. H. (2017). Central limit theorem: the cornerstone of modern statistics. *kja*, 70(2), 144-156. doi:10.4097/kjae.2017.70.2.144
- Lan, X., Wang, X., Qi, J., Chen, H., Zeng, X., Shi, J., . . . Zhang, J. (2022). Application of machine learning with multiparametric dual-energy computed tomography of the breast to differentiate between benign and malignant

lesions. *Quant Imaging Med Surg*, 12(1), 810-822. doi:10.21037/qims-21-39

- Lång, K., Andersson, I., Rosso, A., Tingberg, A., Timberg, P., & Zackrisson, S. (2016). Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study. *Eur Radiol*, 26(1), 184-190. doi:10.1007/s00330-015-3803-3
- Leborgne, R. (1951). Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography; calcifications in carcinomas. *Am J Roentgenol Radium Ther*, 65(1), 1-11.
- Leithner, D., Moy, L., Morris, E. A., Marino, M. A., Helbich, T. H., & Pinker, K. (2019). Abbreviated MRI of the Breast: Does It Provide Value? *J Magn Reson Imaging*, 49(7), e85-e100. doi:10.1002/jmri.26291
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2021). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. *Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF*, 4.3.
- Lennartz, S., Abdullayev, N., Zopfs, D., Borggreffe, J., Neuhaus, V. F., Persigehl, T., . . . Grosse Hokamp, N. (2019). Intra-individual consistency of spectral detector CT-enabled iodine quantification of the vascular and renal blood pool. *Eur Radiol*, 29(12), 6581-6590. doi:10.1007/s00330-019-06266-w
- Lennartz, S., Grosse Hokamp, N., Abdullayev, N., Le Blanc, M., Iuga, A. I., Bratke, G., . . . Persigehl, T. (2019). Diagnostic value of spectral reconstructions in detecting incidental skeletal muscle metastases in CT staging examinations. *Cancer Imaging*, 19(1), 50. doi:10.1186/s40644-019-0235-3
- Li, B., Pomerleau, M., Gupta, A., Soto, J. A., & Anderson, S. W. (2020). Accuracy of Dual-Energy CT Virtual Unenhanced and Material-Specific Images: A Phantom Study. *AJR Am J Roentgenol*, 215(5), 1146-1154. doi:10.2214/AJR.19.22372
- Li, J. X., Xie, F. J., Chen, C. H., Chen, K. M., & Tsai, C. J. (2022). Dual-Energy Computed Tomography for Evaluation of Breast Cancer Follow-Ups: Comparison of Virtual Monoenergetic Images and Iodine-Map. *Diagnostics (Basel)*, 12(4). doi:10.3390/diagnostics12040946
- Lindfors, K. K., Boone, J. M., Nelson, T. R., Yang, K., Kwan, A. L., & Miller, D. F. (2008). Dedicated breast CT: initial clinical experience. *Radiology*, 246(3), 725-733. doi:10.1148/radiol.2463070410
- Logullo, A. F., Prigenzi, K. C. K., Nimir, C. C. B. A., Franco, A. F. V., & Campos, M. S. D. A. (2022). Breast microcalcifications: Past, present and future (Review). *Mol Clin Oncol*, 16(4), 81. doi:10.3892/mco.2022.2514
- Lv, P., Lin, X. Z., Chen, K., & Gao, J. (2012). Spectral CT in patients with small HCC: investigation of image quality and diagnostic accuracy. *Eur Radiol*, 22(10), 2117-2124. doi:10.1007/s00330-012-2485-3

- Mahmoudi, S., Bernatz, S., Althoff, F. C., Koch, V., Grünwald, L. D., Scholtz, J. E., . . . Kinzler, M. N. (2022). Dual-energy CT based material decomposition to differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol*, 156, 110556. doi:10.1016/j.ejrad.2022.110556
- Mandelson, M. T., Oestreicher, N., Porter, P. L., White, D., Finder, C. A., Taplin, S. H., & White, E. (2000). Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst*, 92(13), 1081-1087. doi:10.1093/jnci/92.13.1081
- Mann, R. M., Kuhl, C. K., & Moy, L. (2019). Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *J Magn Reson Imaging*, 50(2), 377-390. doi:10.1002/jmri.26654
- Matsumoto, K., Jinzaki, M., Tanami, Y., Ueno, A., Yamada, M., & Kuribayashi, S. (2011). Virtual monochromatic spectral imaging with fast kilovoltage switching: improved image quality as compared with that obtained with conventional 120-kVp CT. *Radiology*, 259(1), 257-262. doi:10.1148/radiol.11100978
- Matsuura, Y., Kamitani, T., Sagiyama, K., Yamasaki, Y., Hino, T., Kubo, M., . . . Ishigami, K. (2023). Virtual monochromatic spectral CT imaging in preoperative evaluations for intraductal spread of breast cancer: comparison with conventional CT and MRI. *Jpn J Radiol*, 41(7), 733-740. doi:10.1007/s11604-023-01392-4
- McCollough, C. H., Cody, D., Edyvean, S., Geise, R., Gould, B., Keat, N., . . . McNitt-Gray, M. (2008). *The measurement, reporting, and management of radiation dose in CT*. Retrieved from
- McCollough, C. H., Leng, S., Yu, L., & Fletcher, J. G. (2015). Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. *Radiology*, 276(3), 637-653. doi:10.1148/radiol.2015142631
- McCollough, C. H., & Rajiah, P. S. (2023). Milestones in CT: Past, Present, and Future. *Radiology*, 309(1), e230803. doi:10.1148/radiol.230803
- Mechlem, K., Sellerer, T., Viermetz, M., Herzen, J., & Pfeiffer, F. (2020). A theoretical framework for comparing noise characteristics of spectral, differential phase-contrast and spectral differential phase-contrast x-ray imaging. *Phys Med Biol*, 65(6), 065010. doi:10.1088/1361-6560/ab7106
- Mei, K., Ehn, S., Oechsner, M., Kopp, F. K., Pfeiffer, D., Fingerle, A. A., . . . Noël, P. B. (2018). Dual-layer spectral computed tomography: measuring relative electron density. *Eur Radiol Exp*, 2, 20. doi:10.1186/s41747-018-0051-8
- Melnikow, J., Fenton, J. J., Whitlock, E. P., Miglioretti, D. L., Weyrich, M. S., Thompson, J. H., & Shah, K. (2016). Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 164(4), 268-278. doi:10.7326/m15-1789
- Metin, Y., Metin, N. O., Özdemir, O., Taşçı, F., & Kul, S. (2020). The role of low keV virtual monochromatic imaging in increasing the conspicuity of primary

- breast cancer in dual-energy spectral thoracic CT examination for staging purposes. *Acta Radiol*, 61(2), 168-174. doi:10.1177/0284185119858040
- Millner, M. R., McDavid, W. D., Waggener, R. G., Dennis, M. J., Payne, W. H., & Sank, V. J. (1979). Extraction of information from CT scans at different energies. *Medical Physics*, 6(1), 70-71.
- Moon, J. I., Choi, B. H., Baek, H. J., Ryu, K. H., Park, S. E., Ha, J. Y., . . . An, H. J. (2020). Comprehensive analyses with radiological and biological markers of breast cancer on contrast-enhanced chest CT: a single center experience using dual-layer spectral detector CT. *Eur Radiol*, 30(5), 2782-2790. doi:10.1007/s00330-019-06615-9
- Morabito, S., Di Pietro, S., Cicero, L., Falcone, A., Liotta, L., Crupi, R., . . . Macri, F. (2021). Impact of region-of-interest size and location on quantitative contrast-enhanced ultrasound of canine splenic perfusion. *BMC Vet Res*, 17(1), 271. doi:10.1186/s12917-021-02973-z
- Morrison, C. S., Bright, P., Wong, E. L., Kwok, C., Yacobson, I., Gaydos, C. A., . . . Blumenthal, P. D. (2004). Hormonal contraceptive use, cervical ectopy, and the acquisition of cervical infections. *Sex Transm Dis*, 31(9), 561-567. doi:10.1097/01.olq.0000137904.56037.70
- Nelson, T. R., Cerviño, L. I., Boone, J. M., & Lindfors, K. K. (2008). Classification of breast computed tomography data. *Med Phys*, 35(3), 1078-1086. doi:10.1118/1.2839439
- Neuhaus, V., Abdullayev, N., Große Hokamp, N., Pahn, G., Kabbasch, C., Mpotsaris, A., . . . Borggrefe, J. (2017). Improvement of Image Quality in Unenhanced Dual-Layer CT of the Head Using Virtual Monoenergetic Images Compared With Polyenergetic Single-Energy CT. *Investigative Radiology*, 52(8), 470-476. doi:10.1097/rli.0000000000000367
- Nothacker, M., Duda, V., Hahn, M., Warm, M., Degenhardt, F., Madjar, H., . . . Albert, U. S. (2009). Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer*, 9, 335. doi:10.1186/1471-2407-9-335
- O'Connell, A., Conover, D. L., Zhang, Y., Seifert, P., Logan-Young, W., Lin, C. F., . . . Ning, R. (2010). Cone-beam CT for breast imaging: Radiation dose, breast coverage, and image quality. *AJR Am J Roentgenol*, 195(2), 496-509. doi:10.2214/ajr.08.1017
- Ohuchi, N., Suzuki, A., Sobue, T., Kawai, M., Yamamoto, S., Zheng, Y. F., . . . Ishida, T. (2016). 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*, 387(10016), 341-348. doi:10.1016/s0140-6736(15)00774-6
- Okada, K., Matsuda, M., Tsuda, T., Kido, T., Murata, A., Nishiyama, H., . . . Mochizuki, T. (2020). Dual-energy computed tomography for evaluation of breast cancer: value of virtual monoenergetic images reconstructed with a

- noise-reduced monoenergetic reconstruction algorithm. *Jpn J Radiol*, 38(2), 154-164. doi:10.1007/s11604-019-00897-1
- Okamura, Y., Yoshizawa, N., Yamaguchi, M., & Kashiwakura, I. (2016). Application of dual-energy computed tomography for breast cancer diagnosis. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*, 5(04), 288.
- Ortiz-de la Tabla, V., & Gutiérrez, F. (2019). Cervicitis: Etiology, diagnosis and treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 37(10), 661-667. doi:10.1016/j.eimc.2018.12.004
- Paci, E., Broeders, M., Hofvind, S., Puliti, D., Duffy, S. W., & Euroscreen Working Group. (2014). European breast cancer service screening outcomes: a first balance sheet of the benefits and harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 23(7), 1159-1163. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0320
- Pacilè, S., Dullin, C., Baran, P., Tonutti, M., Perske, C., Fischer, U., . . . Wienbeck, S. (2019). Free propagation phase-contrast breast CT provides higher image quality than cone-beam breast-CT at low radiation doses: a feasibility study on human mastectomies. *Sci Rep*, 9(1), 13762. doi:10.1038/s41598-019-50075-6
- Perrone, A., Lo Mele, L., Sassi, S., Marini, M., Testaverde, L., Izzo, L., & Marini, M. (2008). MDCT of the breast. *AJR Am J Roentgenol*, 190(6), 1644-1651. doi:10.2214/ajr.07.3145
- Philips. (2017). IQon Spectral CT. Abgerufen am 16.02.2024 von [https://images.philips.com/is/image/philipsconsumer/1a2be9d266ff4305976fa82c0100a466?wid=470&\\$pnglarge\\$](https://images.philips.com/is/image/philipsconsumer/1a2be9d266ff4305976fa82c0100a466?wid=470&$pnglarge$)
- Pothula, V., Matseoane, S., & Godfrey, H. (1994). Gonadotropin-producing benign cystic teratoma simulating a ruptured ectopic pregnancy. *J Natl Med Assoc*, 86(3), 221-222.
- Radiology, A.C.o. (2013). *Breast imaging reporting and data system atlas, Breast Imaging Atlas*. Reston, VA.
- Radon, J. (1917). Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten. *Ber. Saechs. Akad. Wiss. Leipzig Math-Phys. Kl.*, , vol. 69, , pp. 262-277.
- Rasch, Dieter, Kubinger, Klaus D, & Moder, Karl. (2011). The two-sample t test: pre-testing its assumptions does not pay off. *Statistical papers*, 52, 219-231.
- Rassouli, N., Chalian, H., Rajiah, P., Dhanantwari, A., & Landeras, L. (2017). Assessment of 70-keV virtual monoenergetic spectral images in abdominal CT imaging: A comparison study to conventional polychromatic 120-kVp images. *Abdom Radiol (NY)*, 42(10), 2579-2586. doi:10.1007/s00261-017-1151-2
- Rassouli, N., Etesami, M., Dhanantwari, A., & Rajiah, P. (2017). Detector-based spectral CT with a novel dual-layer technology: principles and applications. *Insights Imaging*, 8(6), 589-598. doi:10.1007/s13244-017-0571-4

- Reimer, R. P., Flatten, D., Lichtenstein, T., Zopfs, D., Neuhaus, V., Kabbasch, C., . . . Große Hokamp, N. (2019). Virtual Monoenergetic Images from Spectral Detector CT Enable Radiation Dose Reduction in Unenhanced Cranial CT. *AJNR Am J Neuroradiol*, 40(10), 1617-1623. doi:10.3174/ajnr.A6220
- Ruth, V., Kolditz, D., Steiding, C., & Kalender, W. A. (2020). Investigation of spectral performance for single-scan contrast-enhanced breast CT using photon-counting technology: A phantom study. *Med Phys*, 47(7), 2826-2837. doi:10.1002/mp.14133
- Rutherford, RA, Pullan, BR, & Isherwood, I. (1976). Measurement of effective atomic number and electron density using an EMI scanner. *Neuroradiology*, 11(1), 15-21.
- Ruxton, Graeme D. (2006). The unequal variance t-test is an underused alternative to Student's t-test and the Mann–Whitney U test. *Behavioral Ecology*, 17(4), 688-690.
- Salomon, A. (1913). Beiträge zur Pathologie und Klinik der Mammakarzinome. *Arch Klin Chir.*(101), 573–668.
- Sauter, A. P., Ostmeier, S., Nadjiri, J., Deniffel, D., Rummeny, E. J., & Pfeiffer, D. (2020). Iodine concentration of healthy lymph nodes of neck, axilla, and groin in dual-energy computed tomography. *Acta Radiol*, 61(11), 1505-1511. doi:10.1177/0284185120903448
- Schaefer, F. K., Waldmann, A., Katalinic, A., Wefelnberg, C., Heller, M., Jonat, W., & Schreer, I. (2010). Influence of additional breast ultrasound on cancer detection in a cohort study for quality assurance in breast diagnosis--analysis of 102,577 diagnostic procedures. *Eur Radiol*, 20(5), 1085-1092. doi:10.1007/s00330-009-1641-x
- Schegerer, A. A., Nagel, H. D., Stamm, G., Adam, G., & Brix, G. (2017). Current CT practice in Germany: Results and implications of a nationwide survey. *Eur J Radiol*, 90, 114-128. doi:10.1016/j.ejrad.2017.02.021
- Scherer, K., Willer, K., Gromann, L., Birnbacher, L., Braig, E., Grandl, S., . . . Pfeiffer, F. (2015). Toward Clinically Compatible Phase-Contrast Mammography. *PLoS One*, 10(6), e0130776. doi:10.1371/journal.pone.0130776
- Schneider, D., Apfaltrer, P., Sudarski, S., Nance Jr., J. W., Haubenreisser, H., Fink, C., . . . Henzler, T. (2014). Optimization of kiloelectron volt settings in cerebral and cervical dual-energy CT angiography determined with virtual monoenergetic imaging. *Acad Radiol*, 21(4), 431-436. doi:10.1016/j.acra.2013.12.006
- Sellerer, T., Noël, P. B., Patino, M., Parakh, A., Ehn, S., Zeiter, S., . . . Sahani, D. V. (2018). Dual-energy CT: a phantom comparison of different platforms for abdominal imaging. *European Radiology*, 28(7), 2745-2755. doi:10.1007/s00330-017-5238-5

- Sessler, D. I., & Imrey, P. B. (2015a). Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error. *Anesth Analg*, 121(4), 1034-1042. doi:10.1213/ANE.0000000000000815
- Sessler, D. I., & Imrey, P. B. (2015b). Clinical Research Methodology 2: Observational Clinical Research. *Anesth Analg*, 121(4), 1043-1051. doi:10.1213/ANE.0000000000000861
- Sessler, D. I., & Imrey, P. B. (2015c). Clinical Research Methodology 3: Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg*, 121(4), 1052-1064. doi:10.1213/ANE.0000000000000862
- Shim, S., Saltybaeva, N., Berger, N., Marcon, M., Alkadhi, H., & Boss, A. (2020). Lesion Detectability and Radiation Dose in Spiral Breast CT With Photon-Counting Detector Technology: A Phantom Study. *Invest Radiol*, 55(8), 515-523. doi:10.1097/RLI.0000000000000662
- Shuman, W. P., O'Malley, R. B., Busey, J. M., Ramos, M. M., & Koprowicz, K. M. (2017). Prospective comparison of dual-energy CT aortography using 70% reduced iodine dose versus single-energy CT aortography using standard iodine dose in the same patient. *Abdom Radiol (NY)*, 42(3), 759-765. doi:10.1007/s00261-016-1041-z
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*, 72(1), 7-33. doi:10.3322/caac.21708
- Skaane, P., Bandos, A. I., Eben, E. B., Jebson, I. N., Krager, M., Haakenaasen, U., . . . Gullien, R. (2014). Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology*, 271(3), 655-663. doi:10.1148/radiol.13131391
- Sommer, C. M., Schwarzwaelder, C. B., Stiller, W., Schindera, S. T., Stampfl, U., Bellemann, N., . . . Radeleff, B. A. (2012). Iodine removal in intravenous dual-energy CT-cholangiography: Is virtual non-enhanced imaging effective to replace true non-enhanced imaging? *European Journal of Radiology*, 81(4), 692-699. doi:10.1016/j.ejrad.2011.01.087
- Sprawls, P. (1995). *Physical Principles of Medical Imaging*: Medical Physics Pub.
- Stavros, A. T. (2004). *Breast ultrasound*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Svahn, T. M., Houssami, N., Sechopoulos, I., & Mattsson, S. (2015). Review of radiation dose estimates in digital breast tomosynthesis relative to those in two-view full-field digital mammography. *Breast*, 24(2), 93-99. doi:10.1016/j.breast.2014.12.002
- Tan, Z., Zhang, L., Sun, X., Yang, M., Makamure, J., Wu, H., & Wang, J. (2023). Dual-Layer Detector Head CT to Maintain Image Quality While Reducing the Radiation Dose in Pediatric Patients. *American Journal of Neuroradiology*. doi:10.3174/ajnr.A7999

- Tao, Z., Shi, A., Lu, C., Song, T., Zhang, Z., & Zhao, J. (2015). Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochem Biophys*, 72(2), 333-338. doi:10.1007/s12013-014-0459-6
- The Nobel Foundation. (1901). The Nobel Prize in Physics 1901. Abgerufen am 15.02.2024 von <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1901/summary/>
- The Nobel Foundation. (1979). The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1979. Abgerufen am 15.02.2024 von <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1979/summary/>
- Thoresen, M., & Wesche, J. (1988). Doppler measurements of changes in human mammary and uterine blood flow during pregnancy and lactation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 67(8), 741-745. doi:10.3109/00016349809004301
- Trugenberger-Schnabel, A., Merchel, D., Löbke-Reinl, A., & Peter, J. (2021). *Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung: Jahresbericht 2018*. Retrieved from <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-2021011124821>
- U.S. Food & Drug Administration. (2021). FDA Clears First Major Imaging Device Advancement for Computed Tomography in Nearly a Decade. Abgerufen am 23.11.2023 von <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-first-major-imaging-device-advancement-computed-tomography-nearly-decade>
- van der Hoek, M., den Haan, L., Kaspers, A., Steenbergen, W., & Bosschaart, N. (2019). Cutaneous perfusion of the human lactating breast: a pilot study with laser Doppler perfusion monitoring. *Physiol Meas*, 40(5), 05nt01. doi:10.1088/1361-6579/ab1ad7
- van Ommen, F., Bennink, E., Vlassenbroek, A., Dankbaar, J. W., Schilham, A. M. R., Viergever, M. A., & de Jong, H. W. A. M. (2018). Image quality of conventional images of dual-layer SPECTRAL CT: A phantom study. *Med Phys*, 45(7), 3031-3042. doi:10.1002/mp.12959
- van Ommen, F., de Jong, H. W. A. M., Dankbaar, J. W., Bennink, E., Leiner, T., & Schilham, A. M. R. (2019). Dose of CT protocols acquired in clinical routine using a dual-layer detector CT scanner: A preliminary report. *Eur J Radiol*, 112, 65-71. doi:10.1016/j.ejrad.2019.01.011
- Vashi, R., Hooley, R., Butler, R., Geisel, J., & Philpotts, L. (2013). Breast Imaging of the Pregnant and Lactating Patient: Physiologic Changes and Common Benign Entities. *American Journal of Roentgenology*, 200(2), 329-336. doi:10.2214/ajr.12.9845
- Venkatesan, A., Chu, P., Kerlikowske, K., Sickles, E. A., & Smith-Bindman, R. (2009). Positive predictive value of specific mammographic findings according to reader and patient variables. *Radiology*, 250(3), 648-657. doi:10.1148/radiol.2503080541
- Vogl, T. J., Reith, W., & Rummeny, E. J. (2011). *Diagnostische und interventionelle Radiologie*: Springer-Verlag.

- Volterrani, L., Gentili, F., Fausto, A., Pelini, V., Megha, T., Sardanelli, F., & Mazzei, M. A. (2020). Dual-Energy CT for Locoregional Staging of Breast Cancer: Preliminary Results. *AJR Am J Roentgenol*, 214(3), 707-714. doi:10.2214/AJR.18.20953
- Wang, C. L., Cohan, R. H., Ellis, J. H., Caoili, E. M., Wang, G., & Francis, I. R. (2008). Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol*, 191(2), 409-415. doi:10.2214/ajr.07.3421
- Wang, X., Liu, D., Jiang, S., Zeng, X., Li, L., Yu, T., & Zhang, J. (2021). Subjective and Objective Assessment of Monoenergetic and Polyenergetic Images Acquired by Dual-Energy CT in Breast Cancer. *Korean J Radiol*, 22(4), 502-512. doi:10.3348/kjr.2020.0310
- Wang, X., Liu, D., Zeng, X., Jiang, S., Li, L., Yu, T., & Zhang, J. (2021a). Dual-energy CT quantitative parameters for evaluating Immunohistochemical biomarkers of invasive breast cancer. *Cancer Imaging*, 21(1), 4. doi:10.1186/s40644-020-00370-7
- Wang, X., Liu, D., Zeng, X., Jiang, S., Li, L., Yu, T., & Zhang, J. (2021b). Dual-energy CT quantitative parameters for the differentiation of benign from malignant lesions and the prediction of histopathological and molecular subtypes in breast cancer. *Quant Imaging Med Surg*, 11(5), 1946-1957. doi:10.21037/qims-20-825
- Ward, Z. J., Scott, A. M., Hricak, H., & Atun, R. (2021). Global costs, health benefits, and economic benefits of scaling up treatment and imaging modalities for survival of 11 cancers: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol*, 22(3), 341-350. doi:10.1016/s1470-2045(20)30750-6
- Webb, J. A., Thomsen, H. S., & Morcos, S. K. (2005). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol*, 15(6), 1234-1240. doi:10.1007/s00330-004-2583-y
- Welch, B. L. (1947). The generalization of 'STUDENT'S' problem when several different population variances are involved. *Biometrika*, 34(1-2), 28-35.
- Whelehan, P., Evans, A., Wells, M., & Macgillivray, S. (2013). The effect of mammography pain on repeat participation in breast cancer screening: a systematic review. *Breast*, 22(4), 389-394. doi:10.1016/j.breast.2013.03.003
- WHO. (2014). WHO Position Paper on Mammography Screening. In. Geneva.
- WHO. (n.d.-a, 26.03.2021). Breast Cancer. Abgerufen am 05.08.2022 von <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- WHO. (n.d.-b). Cancer: Overview. Abgerufen am 08.08.2022 von https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
- Xu, X. X., Du, Y., Yang, H. F., Zhang, Q., Li, Y., & Zee, C. S. (2011). CT-guided sclerotherapy with ethanol concentration monitoring for treatment of renal cysts. *AJR Am J Roentgenol*, 196(1), W78-82. doi:10.2214/AJR.10.4671

- Yaffe, M. J. (2016). Reducing radiation doses for breast tomosynthesis? *Lancet Oncol*, 17(8), 1027-1029. doi:10.1016/s1470-2045(16)30155-3
- Yamamoto, S., Kamei, S., Tomita, K., Fujita, C., Endo, K., Hiraiwa, S., & Hasebe, T. (2021). CT-guided bone biopsy using electron density maps from dual-energy CT. *Radiol Case Rep*, 16(9), 2343-2346. doi:10.1016/j.radcr.2021.06.009
- Yao, Y., Nagasawa, A., Kakegawa, A., Kato, M., Kaisaki, S., & Sakatani, T. (2018). An attempt to evaluate intraductal components of breast cancer by dual energy computed tomography. *Imaging Med*, 10(4), 103-110.
- Yu, L., Leng, S., & McCollough, C. H. (2012). Dual-energy CT-based monochromatic imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 199(5 Suppl), S9-S15. doi:10.2214/AJR.12.9121
- Zhou, Y., Xu, H., Hou, P., Dong, J. Q., Wang, M. Y., & Gao, J. B. (2016). Monochromatic Spectral Computed Tomography with Low Iodine Concentration Contrast Medium in a Rabbit VX2 Liver Model:: Investigation of Image Quality and Detection Rate. *Acad Radiol*, 23(4), 486-495. doi:10.1016/j.acra.2015.12.001
- Ziessman, H. A., O'Malley, J. P., & Thrall, J. H. (2013). *Nuclear medicine: the requisites e-book*: Elsevier Health Sciences.
- Zopfs, D., Graffe, J., Reimer, R. P., Schafer, S., Persigehl, T., Maintz, D., . . . Grosse Hokamp, N. (2021). Quantitative distribution of iodinated contrast media in body computed tomography: data from a large reference cohort. *Eur Radiol*, 31(4), 2340-2348. doi:10.1007/s00330-020-07298-3
- Zopfs, D., Grosse Hokamp, N., Reimer, R., Bratke, G., Maintz, D., Bruns, C., . . . Lennartz, S. (2021). Value of spectral detector CT for pretherapeutic, locoregional assessment of esophageal cancer. *Eur J Radiol*, 134, 109423. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109423
- Zopfs, D., Laukamp, K. R., Pinto Dos Santos, D., Sokolowski, M., Grosse Hokamp, N., Maintz, D., . . . Lennartz, S. (2019). Low-keV virtual monoenergetic imaging reconstructions of excretory phase spectral dual-energy CT in patients with urothelial carcinoma: A feasibility study. *Eur J Radiol*, 116, 135-143. doi:10.1016/j.ejrad.2019.05.003

8 Publikationen

Artikel in Fachzeitschriften

Beck, S., **Jahn, L.**, Deniffel, D., Riederer, I., Sauter, A., Makowski, M. R., & Pfeiffer, D. (2022). Iodine images in dual energy CT: A monocentric study benchmarking quantitative iodine concentration values of the healthy liver. *PLoS One*, 17(7), e0270805. doi:10.1371/journal.pone.0270805

Beck, S., **Jahn, L.**, Deniffel, D., Riederer, I., Sauter, A., Makowski, M. R., & Pfeiffer, D. (2022). Iodine Images in Dual-energy CT: Detection of Hepatic Steatosis by Quantitative Iodine Concentration Values. *J Digit Imaging*. doi:10.1007/s10278-022-00682-z

Wissenschaftliche Präsentation

Jahn, L., Heck, L., Herzen, J., Makowski, M. R., & Pfeiffer, D. (2022). Quantitative Iodine Concentration of Healthy Breast Tissue in Dual Energy CT. *International Symposium on Medical Applications of X-ray, Phase-contrast and Photon-counting*. Garching (Deutschland), Donnerstag, 04.08.2022.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Inzidenzen verschiedener Krebsarten weltweit im Jahr 2020 (IARC, 2020).....	7
Abbildung 2: Schematischer Aufbau einer Röntgenröhre mit Kathoden-Heizspannung (U_h), Anodenspannung (U_a), Kühlwassereingang (W_{in}), -ausgang (W_{out}), Kathode/Heizspule (C), Anode (A) und Röntgenstrahlen (X) (Hmilch, 2010)	16
Abbildung 3: Exemplarische Abbildung des für diese Arbeit verwendeten CT-Scanners Philips IQon Spectral CT (Philips, 2017)	17
Abbildung 4: Exemplarische Darstellung der Gantry eines modernen CT-Scanners der III. Generation (ohne Abdeckung) mit Röntgenröhre (T), Röntgendetektor (D), Röntgenstrahlen (X) und Richtung der Gantry-Rotation (R) (ChumpusRex, 2007)	17
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Photoelektrischen Effekts (Gaillard, 2020b)	18
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Compton Effekts (Gaillard, 2020a)	19
Abbildung 7: CT-Werte in Hounsfield-Einheiten verschiedener Materialien und Organe (Alkadhi et al., 2011).....	21
Abbildung 8: Exemplarisches axiales Thorax-CT-Bild im A) Weichteil-, B) Lungen- und C) Knochenfenster, basierend auf (Hünerbein, 2017a).....	21
Abbildung 9: A) Die Dual-Source-DECT verwendet zwei separate Röntgenröhren und Detektoren. B) Die Rapid kVp-Switching-DECT verwendet eine Röntgenröhre und einen Detektor, wobei das Energieniveau schnell zwischen niedrig und hoch wechselt. C) Die DL-DECT verwendet eine einzige Röntgenröhre mit einem „Sandwich-Detektor“, um nieder- (innere blaue Schicht) und hochenergetische (äußere orange Schicht) Spektren zu erhalten. Basierend auf (Grajo & Sahani, 2018).....	28
Abbildung 10: Fotos des verwendeten Brust-Phantoms	30
Abbildung 11: Gleichzeitige Messung der ROIs Ethanol, Fett, Kalk, Iod und Wasser (von links nach rechts) in derselben Schicht bei folgenden Rekonstruktionen: VMI bei 40 (A), 50 (B), 60 (C) und 70 keV (D), Z_{eff} (E) und relative ED (F), hier exemplarisch anhand des Th-Protokolls bei SD 34	
Abbildung 12: Flowchart des Auswahlprozesses der beiden Studienkohorten .	38
Abbildung 13: Exemplarische axiale pv-DECT Bilder auf Mamillenhöhe zweier 30-jähriger Frauen: nicht-laktierend (A) und laktierend (B). Links die CT-	

Bilder im Weichteilfenster, rechts die Iodbilder [mg/ml]. Die gemessenen Mittelwerte lagen bei 36,6 HU und 0,3 mg/ml (A) bzw. 66,5 HU und 1,3 mg/ml (B).	41
Abbildung 14: Exemplarische Lage der ROIs im Brustgewebe (grün), in der Aorta (rot) und in der Muskulatur (orange)	43
Abbildung 15: Vergleich des Th-Protokolls bei 90,3 mGy und 5,3 mGy anhand der CT-Werte von Kalk (grau), Iod (orange), Fett (gelb), Wasser (blau) und Ethanol (grün) in konv. Bildern und VMI; der Balken kennzeichnet den MW und die Whisker die SA	48
Abbildung 16: Vergleich des Fb-Protokolls bei 31,5 mGy und 6,8 mGy anhand der CT-Werte von Kalk (grau), Iod (orange), Fett (gelb), Wasser (blau) und Ethanol (grün) in konv. Bildern und VMI; der Balken kennzeichnet den MW und die Whisker die SA	49
Abbildung 17: Vergleich des Th-Protokolls bei 90,3 mGy und 5,3 mGy anhand der SA der Hintergrundregionen Ethanol (grün), Wasser (blau) und Fett (gelb) in konv. Bildern und VMI	50
Abbildung 18: Vergleich des Fb-Protokolls bei verschiedener Dosis anhand der SA der Hintergrundregionen Ethanol (grün), Wasser (blau) und Fett (gelb) in konv. Bilder und VMI.....	50
Abbildung 19: Vergleich des Th-Protokolls bei 5,3 mGy (links) und 90,3 mGy (rechts) anhand der CNR von Kalk (grau) und Iod (orange) in konv. Bildern und VMI; Hintergrund: Ethanol (A), Wasser (B), Fett (C); der Balken kennzeichnet den MW und die Whisker die SA.....	51
Abbildung 20: Direkte Vergleichsaufnahmen des Th-Protokolls bei A) konv. Bild + Standarddosis, B) konv. Bild + hohe Dosis, C) MonoE 40 + Standarddosis und D) MonoE 40 + hohe Dosis	52
Abbildung 21: Direkte Vergleichsaufnahmen einer konv. Messung des Fb-Protokolls (31,5 mGy) mit hartem (YC) und weichem Filter (UB).....	53
Abbildung 22: Vergleich des weichen (UB) und harten (YC) Filters des Fb-Protokolls bei 31,5mGy anhand der CNR von Kalk (grau) und Iod (orange) in konv. Bildern; Hintergrund: Ethanol (A), Wasser (B), Fett (C); der Balken kennzeichnet den MW und die Whisker die SA.....	53
Abbildung 23: Vergleich des Fb-Protokolls bei unterschiedlicher Dosis anhand der CNR von Kalk (grau) und Iod (orange) in konv. Bildern und VMI; Hintergrund: Ethanol (A), Wasser (B), Fett (C); der Balken kennzeichnet den MW und die Whisker die SA	54
Abbildung 24: Vergleich des Th- und Fb-Protokolls anhand der CNR von Kalk (grau) und Iod (orange) bei Standarddosis und bei ähnlicher Dosis; Hintergrund: Ethanol; der Balken kennzeichnet den MW und die Whisker die SA	55

Abbildung 25: Direkte Vergleichsaufnahmen des Th- (links) und Fb-Protokolls (rechts) bei ähnlicher Dosis: A) konv. + 5,3 mGy, B) konv. + 6,8 mGy, C) MonoE 40 + 5,3 mGy und D) MonoE 40 + 6,8 mGy	56
Abbildung 26: Vergleich des Th- und Fb-Protokolls anhand der effektiven Kernladung (Z_{eff}) von Kalk (grau), Iod (orange), Wasser (blau), Ethanol (grün) und Fett (gelb) bei verschiedener Dosis	57
Abbildung 27: Vergleich des Th- und Fb-Protokolls anhand der relativen Elektronendichte (%EDW) von Kalk (grau), Iod (orange), Wasser (blau), Ethanol (grün) und Fett (gelb) bei verschiedener Dosis.....	58
Abbildung 28: Vergleich der nicht-laktierenden und laktierenden Kohorte anhand der CT-Werte (links) und absoluten IC (rechts) des Brustgewebes. Das „x“ kennzeichnet den MW, die Linie in der Box den Median, die Boxen schließen den Interquartilsabstand (IQR) ein und die Whisker max. 1,5 * IQR.....	59
Abbildung 29: Vergleich der nicht-laktierenden und laktierenden Kohorte anhand der IC der Aorta (links) und der Muskulatur (rechts). Die breite Linie kennzeichnet den MW, die Whisker die SA und die Boxen schließen das 95%-KI für den MW ein.....	60
Abbildung 30: Vergleich der nicht-laktierenden (links) und laktierenden Kohorte (rechts) anhand der absoluten (abs), blut-normalisierten (bn) und muskel-normalisierten (mn) IC des Brustgewebes. Die breite Linie kennzeichnet den MW, die Whisker die SA und die Boxen schließen das 95%-KI für den MW ein.	61
Abbildung 31: Vergleich der nicht-laktierenden (links) und laktierenden Kohorte (rechts) anhand der relativen blut-normalisierten (rel. bn) IC des Brustgewebes. Die breite Linie kennzeichnet den MW, die Whisker die SA und die Boxen schließen das 95%-KI für den MW ein.	62

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich zwischen deterministischen und stochastischen Strahlenschäden, adaptiert von (BfS, n.d.-c)	23
Tabelle 2: Energiedosis [mGy] und effektive Dosis [mSv] verschiedener medizinischer Untersuchungen, basierend auf *(BfS, 2022) und ** (McCollough et al., 2008)	24
Tabelle 3: Bildtypen aus dem DL-DECT-Scanner, adaptiert von (Rassouli, Etesami, Dhanantwari, & Rajiah, 2017)	26
Tabelle 4: Überblick der verwendeten Protokollparameter	32
Tabelle 5: Anzahl ausgeschlossener Patientinnen pro Kohorte inkl. Ausschlussgrund	38
Tabelle 6: Eigenschaften der finalen Studienkohorten mit Anzahl, Alter und Zeit seit Entbindung	39
Tabelle 7: Übersicht der verwendenden Untersuchungs-Protokolle	40
Tabelle 8: Referenzwerte (MW, SA & 95%-KI-Level) für die absolute und relative blut-normalisierte IC des Brustgewebes nicht-laktierender und laktierender junger Frauen	62
Tabelle 9: Vergleich der Z_{eff} und ED unserer ROIs mit entsprechenden Literaturwerten: *(Birnbacher et al., 2018), ** (Hua et al., 2018), *** (Garcia et al., 2016)	77

10 Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei Frau Prof. Dr. Daniela Pfeiffer aus dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar bedanken. Ihre exzellente Betreuung und Unterstützung in jeder Phase meiner Promotion waren für diese Arbeit entscheidend.

Mein Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Julia Herzen und Herrn Prof. Dr. Franz Pfeiffer vom Munich Institute of Biomedical Engineering für die hervorragende und enge Zusammenarbeit sowie den interdisziplinären Austausch.

Ich möchte allen Mitgliedern der Forschungsgruppen *Biomedical Imaging Physics* und *X-ray and CT Research* – nicht zuletzt Felix, Johannes, Lara, Lisa, Lorenz und Sophie – für die freundschaftliche Zusammenarbeit und die wertvollen Diskussionen danken.

Herzlichen Dank auch an Lennard, Maximilian, Klemens und Ellen für die zahlreichen Anmerkungen und konstruktiven Vorschläge.

Außerdem möchte ich mich bei Prof. Dr. Marcus R. Makowski und allen Mitarbeitenden des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie am Klinikum rechts der Isar bedanken, die zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.

Schließlich möchte ich meiner Familie meinen tiefsten Dank aussprechen. Ohne ihre uneingeschränkte Unterstützung und ihren vollkommenen Rückhalt wäre diese Doktorarbeit nicht realisierbar gewesen.