

Aus der  
Klinik und Poliklinik für Radiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Experimentelle Phasenkontrastbildgebung der Brust**

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

Vorgelegt von  
Dr. med. Susanne Grandl, geb. Liebhardt

2021

**Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>II</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Konventionelle Brustbildgebung</b>	<b>2</b>
<b>3. Ausgewählte Befunde der Brust</b>	<b>5</b>
<b>3.1. Das Mammakarzinom</b>	<b>6</b>
3.1.1. Epidemiologie, Pathologie und Therapie	6
3.1.2. Limitationen der konventionellen Bildgebung	8
<b>3.2. Das Ductale Carcinoma in Situ (DCIS)</b>	<b>10</b>
3.2.1. Epidemiologie, Pathologie und Therapie	10
3.2.2. Limitationen der Bildgebung	11
<b>3.3. Das Fibroadenom</b>	<b>12</b>
3.3.1. Pathologie, klinischer Befund und Therapie	12
3.3.2. Limitationen der konventionellen Bildgebung	13
<b>4. Zusammenfassung und Motivation</b>	<b>14</b>
<b>5. Phasenkontrastbildgebung der Brust</b>	<b>15</b>
<b>5.1. Physikalische Grundlagen der Phasenkontrastbildgebung</b>	<b>15</b>
<b>5.2. Techniken der Phasenkontrastbildgebung</b>	<b>17</b>
5.2.1. Analyzer-based imaging (ABI) / diffraction-enhanced imaging (DEI)	18
5.2.2. Gitterinterferometrie	19
<b>5.3. Teilgebiet 1: Phasenkontrast-Mammographie</b>	<b>20</b>

5.3.1. Teilprojekt: Improved visualization of breast cancer features in multifocal carcinoma using phase-contrast and dark-field mammography	20
5.3.2. Teilprojekt: Fourier domain image fusion for differential X-ray phase-contrast breast imaging	23
<b>5.4. Teilgebiet 2: ex-vivo Phasenkontrast-Computertomographie der Brust</b>	<b>26</b>
5.4.1. Teilprojekt: Evaluation of phase-contrast CT of breast tissue at conventional X-ray sources – presentation of selected findings	26
5.4.2. Teilprojekt: Visualizing typical features of breast fibroadenomas using phase-contrast CT: An ex-vivo study	28
5.4.3. Teilprojekt: Detection of post-therapeutic effects in breast carcinoma using hard X-Ray index of refraction computed tomography - a feasibility study	30
<b>6. Ausblick</b>	<b>33</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>35</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>41</b>
<b>9. Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen</b>	<b>43</b>
9.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautorin	43
9.2. Originalarbeiten als Koautorin	45
9.3. Übersichtsartikel/Reviews	50

**Abbildungsverzeichnis**

<b>Abb. 1:</b>	<b>Mammographie einer ACR A und D kategorisierten Brust</b>	<b>3</b>
<b>Abb. 2:</b>	<b>Mammakarzinom und Zyste in Mammographie und MRT</b>	<b>9</b>
<b>Abb. 3:</b>	<b>Schemazeichnung Analyzer-based Imaging (ABI)</b>	<b>18</b>
<b>Abb. 4:</b>	<b>Schemazeichnung Gitterinterferometrie</b>	<b>19</b>
<b>Abb. 5:</b>	<b>Setup zur Gitterbasierten Phasenkontrastbildgebung</b>	<b>21</b>
<b>Abb. 6:</b>	<b>Darstellbarkeit verkalkter Tumorherde eines multifokalen Mammakarzinoms in der Dunkelfeldbildgebung</b>	<b>22</b>
<b>Abb. 7:</b>	<b>Prinzip des Fourier Fusionsalgorithmus</b>	<b>24</b>
<b>Abb. 8:</b>	<b>Diagnostische Features Basisbilder und Fusion</b>	<b>25</b>
<b>Abb. 9:</b>	<b>Phasenkontrast-CT eines Fibroadenoms in Korrelation zur Histologie</b>	<b>29</b>
<b>Abb. 10:</b>	<b>Schemazeichnung zum Setup für die Analyzer-basierte Phasenkontrast CT</b>	<b>30</b>
<b>Abb. 11:</b>	<b>Phasenkontrast-CT eines Mammakarzinoms nach neoadjuvanter Chemotherapie in Korrelation zur Histologie</b>	<b>31</b>

**Tabellenverzeichnis**

<b>Tab. 1:</b>	<b>Features und deren Abbildbarkeit im Phasenkontrast- bzw. Absorptionskontrast-CT</b>	<b>27</b>
----------------	--	-----------

**Abkürzungsverzeichnis**

ABI Analyzer-based imaging

AC Absorptionskontrast

ACR American College of Radiology

CC craniocaudal

CT Computertomographie

DCIS Ductales Carcinoma in Situ

DEI Diffraction-enhanced imaging

DFC Dunkelfeldbildgebung

DPC Differential Phase-Contrast, Phasenkontrast

ESRF European Synchrotron Radiation Facility

MRT Magnetresonanztomographie

MLO mediolateral-oblique

NST No Special Type

STIR Short tau inversion recovery

## **1. Einleitung**

Im Rahmen dieses kumulativen Habilitationsprojekts wird die Wertigkeit der Phasenkontrast-Bildgebung in der Mammadiagnostik evaluiert. In der folgenden einleitenden Zusammenfassung werden die für die Arbeit relevanten benignen und malignen Befunde der Brust vorgestellt und die jeweiligen diagnostischen Herausforderungen erläutert. Es wird auf die Besonderheiten der Gewebzusammensetzung der Brust und die damit verbundenen Limitationen der konventionellen Brust-Bildgebung eingegangen. Im Anschluss daran wird auf die physikalischen Grundlagen der Phasenkontrastbildung eingegangen und es werden die Techniken zur Abbildung des Phasensignals vorgestellt, die in dieser Arbeit Anwendung finden. Abschließend folgen eine Zusammenfassung der eigenen Arbeiten und ein Ausblick hinsichtlich der möglichen klinischen Anwendung der Phasenkontrastbildung der Brust.

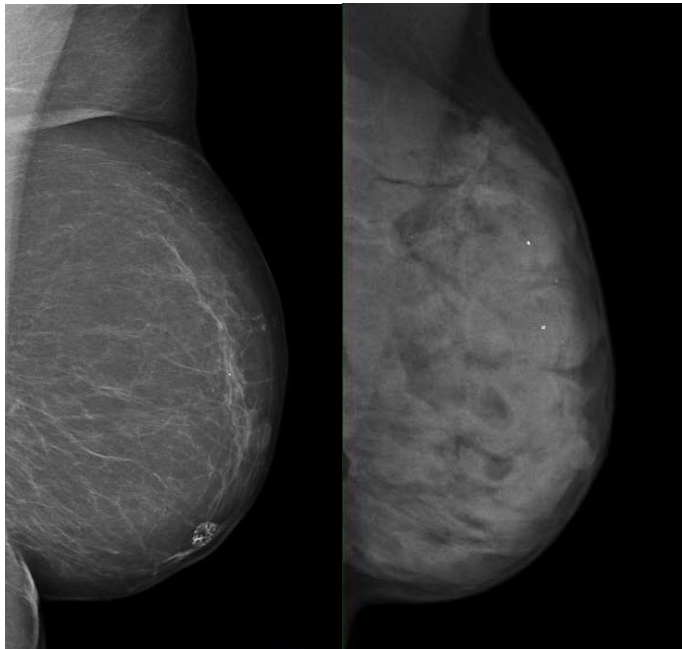
## **2. Konventionelle Brustbildgebung**

Die Mammographie ist derzeit die Standardmethode zur Brustkrebs-Früherkennung und die einzige Bildgebungsmodalität, für die im bevölkerungsbasierten Screening - Setting eine Reduktion der Mortalität von 38-48% für teilnehmende Frauen nachgewiesen wurde [Broeders M et al., 2012]. Trotz der signifikanten Verbesserung der Bildqualität durch die Einführung der digitalen Vollfeldmammographie ist die Detektionsrate von malignen Herdbefunden mit 62-88% immer noch relativ niedrig [Pisano ED et al., 2005]. Insbesondere bei jungen Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe sowie bei Frauen mit einem erhöhten familiären Risiko stößt die digitale Mammographie an ihre Grenzen [Kuhl C et al., 2010]. Die konventionelle Röntgenmammographie ist ein projektionsradiographisches Verfahren und wird standardmäßig in craniocaudaler (CC) und mediolateral-oblique (MLO) Projektion angefertigt [Heywang-Köbrunner SH, 2015]. Die durchschnittliche Strahlendosis einer 2-Ebenen-Mammographie beträgt etwa 4 mGy [Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2006]. Die konventionelle Mammographie basiert ausschließlich auf der Schwächung der Röntgenstrahlen im Gewebe, die Unterschiede in der Schwächung der Röntgenstrahlen und somit im Bildkontrast beruhen auf den Dichteunterschieden im Gewebe. Die intrinsischen Dichteunterschiede innerhalb des Brustgewebes sowie zwischen Tumor und gesundem Brustgewebe sind vergleichsweise niedrig. Daher wird die Mammographie im Niedrigenergiespektrum (20 – 30 kV) mit dadurch bedingt relativ hoher Dosis durchgeführt [Grandl S et al., 2014]. Weiterführende röntgenbasierte Techniken wie die Tomosynthese reduzieren Überlagerungsphänomene und führen im Screening zu einer Verbesserung der Sensitivität und Spezifität, sind jedoch mit einer etwas höheren Dosis als die konventionelle Mammographie und mit einem höheren Zeitaufwand für die Durchführung und die Auswertung verbunden [Skaane P, 2017, Houssami N, 2015].



## Konventionelle Brustbildgebung

Die Sensitivität der Mammographie hängt von der Brustdichte ab und beträgt 85 – 90 % [Hellerhoff K et al., 2019]. Die Einteilung der mammographischen Brustdichte erfolgt entsprechend der Klassifikation des American College of Radiology (ACR) [Sickles EA et al., 2013]. In der Dichtekategorie ACR A überwiegt der Fettanteil und die mammographische Beurteilbarkeit ist sehr gut, wohingegen in der Kategorie D mit extrem dichtem Parenchym die Beurteilbarkeit hinsichtlich der Tumordetektion stark eingeschränkt ist (**Abbildung 1**).



**Abbildung 1. Mammographie der linken Brust in MLO Projektion einer als ACR A kategorisierten Brust (linkes Bild). Die Brust besteht nahezu vollständig aus Fettgewebe, die Beurteilbarkeit ist sehr gut. Mammographie der linken Brust in MLO Projektion einer als ACR D kategorisierten**

**Brust mit extrem hoher Dichte (rechtes Bild). Die Sensitivität der Mammographie ist dementsprechend verringert.**

Die Sonographie der Brust wird als Zusatzuntersuchung zur Abklärung von Auffälligkeiten eingesetzt. Die Sensitivität der Sonographie hängt von der Zusammensetzung des Drüsengewebes ab und ist insbesondere bei kleinen und non-invasiven Karzinomen eingeschränkt. Zudem ist die Methode untersucherabhängig

Konventionelle Brustbildgebung

und zeitaufwändig, so dass sie im Rahmen des Screenings bislang nicht standardmäßig angewandt wird [Hellerhoff K et al., 2019].

Die kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) der Brust bietet die höchste Sensitivität in der Tumordetektion. Die Methode ist jedoch zeit- und kostenintensiv und kann bei vorliegenden Kontraindikationen, beispielsweise in Form einer Kontrastmittel-Allergie, bestimmter intrakorporaler Fremdkörper, Klaustrophobie oder Adipositas nicht durchgeführt werden [Hellerhoff K et al., 2019, Kuhl C, 2007].

### **3. Ausgewählte Befunde der Brust**

Im Folgenden werden die für die vorliegende Habilitationsarbeit relevanten benignen und malignen Befunde der Brust vorgestellt: Das invasive Mammakarzinom, das Ductale Carcinoma in Situ (DCIS) sowie das Fibroadenom.

### **3.1. Das Mammakarzinom**

#### 3.1.1. Epidemiologie, Pathologie und Therapie

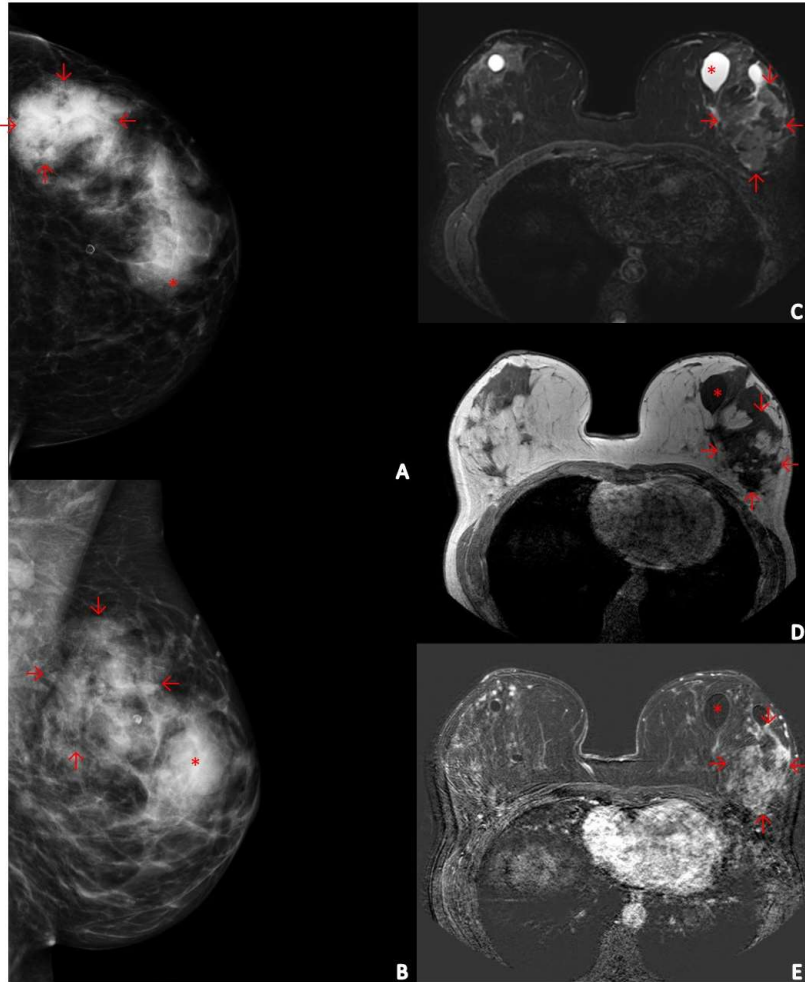
Das Mammakarzinom ist mit jährlich über 2 Millionen Neuerkrankungen weltweit die häufigste Tumorerkrankung und die häufigste Krebstodesursache der Frau [Globocan 2018]. Das mediane Erkrankungsalter in Deutschland beträgt 64,3 Jahre, die 5-Jahres-Überlebensrate 79,0 % [Schrodi S, 2019]. Durch die Einführung des flächendeckenden Mammographie-Screening-Programms in Deutschland für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren werden viele Tumoren in einem früheren Stadium als vor der Einführung des Screeningprogramms entdeckt, was zu geringeren Mastektomieraten, weniger Axilladissektionen und weniger Chemotherapien führt [Schrodi S et al., 2013, Stang A et al., 2013]. Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms sind das Alter, genetische Faktoren, eine positive Eigen- oder Familienanamnese, eine hohe Brustdichte in der Mammographie und vorangegangene Thoraxbestrahlungen. Zudem spielen hormonelle Faktoren und Lebensstilfaktoren eine Rolle [Ditsch N, 2019]. Die histopathologische Klassifikation der malignen Brusttumoren orientiert sich an der aktuellen WHO Klassifikation [Lakhani SR et al., 2012]. Der histologisch häufigste Tumortyp ist mit bis zu 75 % das invasive Karzinom „no special type“ (NST), gefolgt vom lobulären, medullären, tubulären, muzinösen und papillären Karzinom sowie selteneren Tumortypen. Die Therapie des Mammakarzinoms ist multimodal, hochkomplex und abhängig von verschiedenen biologischen Faktoren des Tumors, weswegen die verschiedenen Therapiesäulen im Folgenden nur stichpunktartig aufgeführt werden sollen: Operative Verfahren sind essentieller Bestandteil der Therapie des primären, nicht metastasierten Mammakarzinoms [Dian D et al., 2019]. Diese können als brusterhaltende Operation oder Mastektomie, ggf. mit Wiederaufbau durchgeführt werden. Im Falle des klinisch unauffälligen axillären Lymphknotenstatus erfolgt eine Sentinel-Lymphknoten-Entfernung [Dian D et al., 2019]. Eine weitere

## Ausgewählte Befunde der Brust

essentielle Säule in der kurativen Therapie des Mammakarzinoms stellt die Strahlentherapie dar: Die postoperative Bestrahlung ist die effektivste Maßnahme, um das Risiko eines Lokalrezidivs zu senken [Early Breast Cancer Trialists' collaborative Group, 2011]. Die medikamentöse Systemtherapie beinhaltet die endokrine Therapie, Chemotherapie und Antikörpertherapie, wobei diese maßgeblich individualisiert abläuft in Abhängigkeit von der Tumorbilogie und prädiktiven Faktoren [Coates et al., 2015].

### 3.1.2. Limitationen der konventionellen Bildgebung

Die Prädiktivität der Mammographie hinsichtlich der Tumordetektion hängt maßgeblich von der mammographischen Brustdichte ab. Während in einer überwiegend involutierten Brust (ACR A) die Sensitivität in der Tumordetektion annähernd 100 % beträgt, ist diese in einer extrem dichten Brust (ACR D) auf bis zu 50 % reduziert [Hellerhoff K et al., 2019] (**Abbildung 1**). Zudem unterscheiden sich maligne Brusttumoren hinsichtlich der Dichte nicht zwingend von gutartigen Veränderungen. Mammographisch imponiert eine Zyste oder ein benignes Fibroadenom ähnlich röntgendicht wie ein Mammakarzinom (**Abbildung 2**). Zusätzliche Kriterien, wie die Herdform und Randbegrenzung geben differentialdiagnostische Hinweise darauf ob es sich um einen malignen oder benignen Herd handelt, dennoch sind zur abschließenden Beurteilung zusätzliche Untersuchungen wie beispielsweise die Sonographie und ggf. die histologische Sicherung unabdingbar. Dies führt zu Recalls im Screening mit dem damit verbundenen logistischen Aufwand sowie psychischen Belastungen und Beunruhigung für die Patientin.



**Abbildung 2.**  
**Mammographie der linken Brust in CC (A) und MLO (B) Projektion einer Patientin mit Mammakarzinom (die Begrenzung des Tumors ist durch rote Pfeile markiert) und nebenbefundlich einer großen Zyste (zentral mit Stern markiert). Die Zyste weist die gleiche**

**mammographische Dichte auf wie das Karzinom. Die axiale MRT in der fettsupprimierten STIR (Short tau inversion recovery) Sequenz (C), der nativen T1 gewichteten Sequenz (D) und der Subtraktion nach Kontrastmittelgabe (E) zeigt die verschiedenen Signalintensitäten von Zyste und Tumor sowie die Kontrastmittelaufnahme des Tumors im Vergleich zur Zyste.**

### **3.2. Das Ductale Carcinoma in Situ (DCIS)**

#### 3.2.1. Epidemiologie, Pathologie und Therapie

Das Duktale Carcinoma in situ (DCIS) ist eine fakultative Präkanzerose für die Entstehung eines invasiven Mammakarzinoms [Page DL et al., 1985]. Das Risiko für die Entstehung eines invasiven Mammakarzinoms bei unbehandeltem DCIS liegt bei etwa 30 – 50 % [Page DL et al., 1985, Collins LC et al., 2005], wobei sich das Mammakarzinom meist in einem Zeitraum von 10 Jahren entwickelt. Die DCIS sind eine heterogene Gruppe, wobei der pathologische Kerngrad mit der Rezidivrate, dem Risiko des Übergangs in ein invasives Karzinom, der Ausdehnung und dem Risiko einer non-in sano Resektion korreliert [Goldstein NS et al., 2000, Silverstein MJ et al., 1999]. Das Risiko einer Invasion korreliert mit der Größe des DCIS und in bis zu 4,5 % der Fälle finden sich axilläre Lymphknotenmetastasen, wobei das invasive Karzinom oft bildgebend okkult ist [Lagios MD, 1997].



### 3.2.2. Limitationen der Bildgebung

Das typische Erscheinungsbild des DCIS sind mammographisch nachweisbare Mikrokalzifikationen. Bis etwa 30 % der DCIS sind jedoch nicht Mikrokalk assoziiert. Die Mammographie unterschätzt die pathologisch nachweisbare Ausdehnung des DCIS in bis zu 30 % aufgrund des diskontinuierlichen Wachstumsmusters, insbesondere bei nicht-Mikrokalk-assoziiertem DCIS [Thomas J et al., 2010]. Im Falle eines brusterhaltenden operativen Vorgehens ist die vollständige Resektion essentiell, um Nachresektionen zu vermeiden und das Rezidivrisiko zu minimieren [Houssami N et al., 2014, Edwards SB et al., 2016, Van Zee KJ et al., 2015]. Mithilfe der intraoperativ durchgeführten Präparatradiographie kann beurteilt werden, ob die DCIS-assoziierten Mikroverkalkungen vollständig entfernt wurden, allerdings ist der negative Vorhersagewert der Präparatradiographie vergleichsweise niedrig [Schmachtenberg C et al., 2012].

### **3.3. Das Fibroadenom**

#### 3.3.1. Pathologie, klinischer Befund und Therapie

Das Fibroadenom ist der häufigste gutartige solide Tumor der weiblichen Brust und häufig Anlass für invasive Diagnostik. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt 25 Jahre [Pearlman MD et al. 2010]. Zusammen mit einigen selteneren Läsionen bildet das Fibroadenom die Gruppe der sogenannten proliferativen Veränderungen ohne Atypie [Pearlman MD et al. 2010]. Klinisch präsentieren sich Fibroadenome häufig als verschieblicher Tastbefund [Kerlikowske K et al. 2003]. Trotz der Fortschritte in der bildgebenden Mammadiagnostik bleibt die Diagnosestellung anhand der Bildgebung eine Herausforderung. Vor allem im bevölkerungsbasierten Screening fallen nicht-tastbare Fibroadenome als mammographische Herdbefunde auf, die zum Recall mit ergänzender Sonographie und histologischer Abklärung mittels minimalinvasiver Stanzbiopsie führen [Kerlikowske K et al. 2003].

### 3.3.2. Limitationen der konventionellen Bildgebung

Darüber hinaus präsentieren sich Malignome insbesondere bei Frauen mit familiär erhöhten Brustkrebsrisiko mit bildmorphologischen Charakteristika eines benignen („fibroadenom-like“) Befundes, so dass die Diagnose insbesondere bei Erstdiagnostik nur durch die histologische Sicherung gestellt werden kann [Veltman J et al. 2008].

#### **4. Zusammenfassung und Motivation**

Die konventionelle Mammographie stößt trotz der stetigen Verbesserung der Bildqualität aufgrund der intrinsisch niedrigen Dichteunterschiede innerhalb des Brustgewebes vor allem bei Frauen mit dichtem Brustdrüsengewebe an ihre Grenzen. Histologisch benigne Befunde können im Screening zu Recalls und zur Notwendigkeit von Zusatzuntersuchungen führen, was mit einem hohen organisatorischen Aufwand und psychischen Belastungen für die Klientin verbunden ist. Ein röntgenbasiertes Verfahren, welches einen höheren Weichteilkontrast bietet und anhand der Kontrastunterschiede die Differenzierung zwischen benignen und malignen Befunden der Brust erleichtert, wäre wünschenswert. Zur Reduktion von Nachresektionen bei non-in-sano Resektion wäre ein Verfahren wünschenswert, welches die dreidimensionale Darstellbarkeit des intakten Resektats mit einer hohen Auflösung und einem hohen Weichgewebekontrast kombiniert.

Ziel des Habilitationsprojektes war es, das Potential der Phasenkontrastbildgebung zur Anwendung in der Mammadiagnostik im Hinblick auf die Verbesserung des Weichgewebekontrasts und der verbesserten Tumordetektion (Teilgebiet 1: Phasenkontrast-Mammographie) sowie auf die maximale Auflösung von Weichgewebestrukturen mit der Möglichkeit der dreidimensionalen Rekonstruktion in Korrelation mit der Histologie mittels Phasenkontrast-Computertomographie (Teilgebiet 2: Phasenkontrast-Computertomographie) zu erforschen.

## **5. Phasenkontrastbildung der Brust**

### **5.1. Physikalische Grundlagen der Phasenkontrastbildung**

Beim Durchtritt von Röntgenstrahlen durch Materie lassen sich drei verschiedene physikalische Effekte beobachten:

1. Absorption (Schwächung): Die Röntgenstrahlung wird beim Durchtritt durch Materie abgeschwächt (absorbiert). Dieser Effekt wird in der konventionellen Röntgenbildung der Brust (Mammographie und Tomosynthese) angewandt. Der Grad der Schwächung hängt vom Absorptionskoeffizienten des Gewebes ab, der mit steigender Ordnungszahl und steigender Gewebedichte zunimmt. Da die Unterschiede in den Absorptionskoeffizienten für verschiedene Weichgewebe mit steigender Röntgenenergie abnehmen [Keyriläinen J et al., 2010], wird die konventionelle Mammographie bei niedrigen Röntgenenergien (20–30 kV) und konsekutiv relativ hoher Organdosis durchgeführt.

2. Phasenverschiebung: Die elektromagnetischen Wellen erfahren beim Durchtritt durch Materie eine Brechung mit daraus resultierender Phasenverschiebung, die an Gewebegrenzen mit unterschiedlichen Refraktionsindizes entsteht. Diesen Effekt macht sich die Phasenkontrastbildung zunutze. Im Energiebereich, der in der konventionellen Mammographie verwendet wird, übertrifft der Effekt der Phasenverschiebung den der Absorption um mehrere Größenordnungen [Keyriläinen J et al., 2010]. Die Phasenkontrastbildung hat deshalb das Potential eines deutlich verbesserten Weichgewebekontrasts bzw. bietet die Möglichkeit der Dosisreduktion bei gleichbleibendem Kontrast gegenüber der absorptionsbasierten Bildgebung [Keyriläinen J et al., 2010].

3. Streuung: In Abhängigkeit von der Mikrostruktur des durchstrahlten Gewebes erfahren die Röntgenstrahlen eine Kleinwinkelstreuung. Diesen Effekt macht sich die Dunkelfeldbildung zunutze.

Alle drei genannten Effekte treten simultan auf und können mithilfe der Phasenkontrastbildung simultan aufgezeichnet und ausgewertet werden.

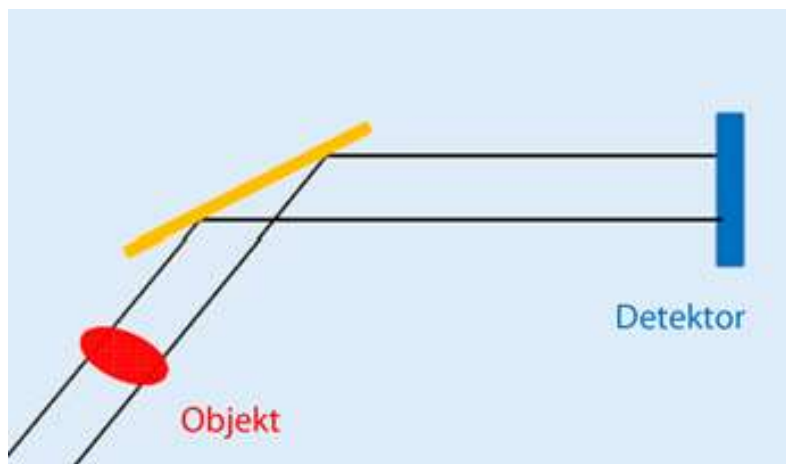
## **5.2. Techniken der Phasenkontrastbildung**

Zur Erfassung der Phasenverschiebung haben sich verschiedene Techniken etabliert.

Im Rahmen des vorliegenden Habilitationsprojekts wurden die folgenden Techniken angewandt.

5.2.1. Analyzer-based imaging“ (ABI) / “diffraction-enhanced imaging“ (DEI)

Bei der ABI-Methode (**Abbildung 3**, [Grandl S et al., 2014]) wird ein Analyserkristall aus Silizium im Röntgenstrahl zwischen der Probe und dem Detektor positioniert, um die Phaseninformation zu extrahieren. Die Methode zeichnet sich durch ein großes Field of view aus. Die Technik setzt den Einsatz monochromatischer Röntgenstrahlung voraus. Unter Anwendung monochromatischer Röntgenquellen (Synchrotron) wurden bereits mehrere Studien zur ABI-basierten Phasenkontrastbildung von ex-vivo-Brustproben veröffentlicht [Bravin A, et al., 2007, Fernandez M, et al., 2005, Fiedler S, et al., 2004, Sztrokay A et al., 2012].

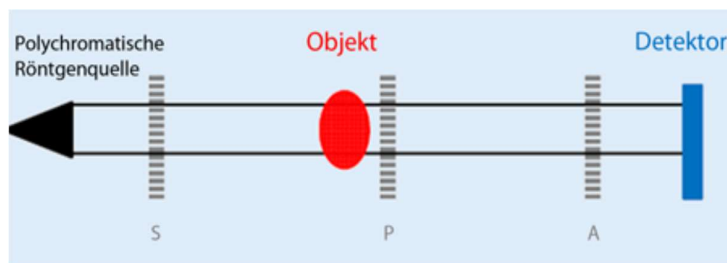


**Abbildung 3. Schematische Zeichnung Analyzer-based imaging“ (ABI) [Grandl S et al., 2014].**



### 5.2.2. Gitterinterferometrie

Für die Gitterinterferometrie („grating interferometry“, **Abbildung 4** [Grandl S et al., 2014]) mit monochromatischer Röntgenstrahlung werden ein Phasengitter und ein Analyzer Gitter zwischen dem Untersuchungsobjekt und dem Detektor platziert [Momose A, 2005]. Das Phasengitter erzeugt ein Interferenzmuster. Die Phasenkontrast- und Dunkelfeldinformation entsteht durch den Vergleich des Interferenzmusters mit bzw. ohne Objekt im Strahlengang. Durch Verwendung eines zusätzlichen, so genannten Source Gitters zwischen der Röntgenquelle und dem Untersuchungsobjekt kann die Technik auch auf polychromatische Röntgenquellen angewandt werden [Pfeiffer F et al., 2006]. Das Source Gitter erzeugt dabei eine partiell kohärente Strahlung. Die Methode ist deshalb geeignet, als Zusatzmodalität unter Nutzung konventioneller Röntgenröhren klinische Anwendung zu finden. Bei dieser Methode wird simultan ein Absorptions-Bilddatensatz, ein Phasenkontrast-Datensatz sowie ein sogenannter Dunkelfeld-Bilddatensatz akquiriert (vgl. 5.1), welcher die Streuung an kleinsten Strukturen visualisiert. Die Gitterinterferometrie ermöglicht die Ermittlung quantitativer Werte für die Elektronendichte analog zu den aus der Absorptionsbildgebung bekannten Hounsfield-Einheiten [Donath T et al., 2010, Herzen J et al., 2009, Qi Z et al., 2010].



**Abbildung 4. Schematische Zeichnung Gitterinterferometrie [Grandl S et al., 2014]. Nach Verlassen der**

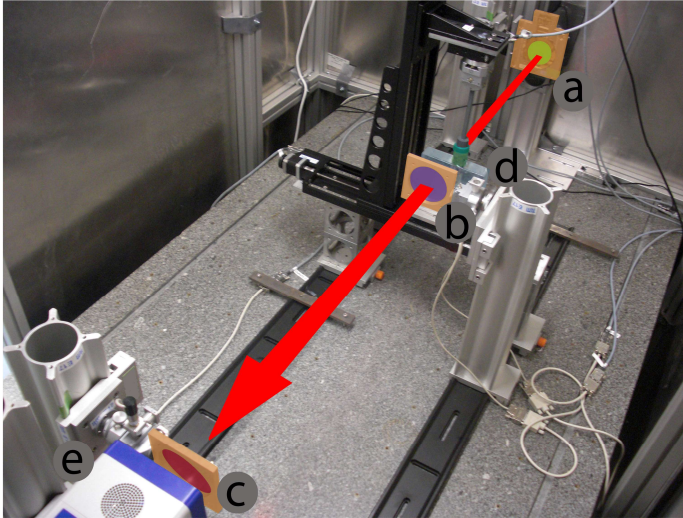
**Röntgenquelle durchdringt der Strahl erst das Source Gitter (S), anschließend das Phase Gitter (P), das Analyzer Gitter (A) und trifft schließlich auf den Detektor.**

### 5.3. Teilgebiet 1: Phasenkontrast-Mammographie

5.3.1. Teilprojekt: Improved visualization of breast cancer features in multifocal carcinoma using phase-contrast and dark-field mammography [Grandl et al., 2015].

Ziel der Studie war es das diagnostische Potential der Dunkelfeldmammographie anhand charakteristischer Tumorstrukturen zu analysieren.

Hierbei fand die gitterbasierte Phasenkontrastbildung Anwendung. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit einem primären, histologisch gesicherten Mammakarzinom nach Abschluss der präoperativen Diagnostik, bei denen die Indikation zu einer Mastektomie bestand. Untersucht wurden frische (nicht formalinfixierte) Brustabladate unmittelbar nach der operativen Entfernung. Die Proben wurden in craniocaudaler Position in einem eigens hergestellten Probenhalter fixiert, um eine adäquate Kompression zu gewährleisten. Zum Vergleich wurden Aufnahmen der Abladate im Probenhalter in selber Position an einer klinischen Standard-Mammographie-Einheit (Hologic Selenia Dimensions, Bedford, USA) sowie die experimentelle Phasenkontrastmammographie durchgeführt. Das Setup zur Phasenkontrastmammographie bestand aus einem Talbot-Lau Interferometer mit einem Source Gitter (G0), einem Phasengitter (G1) und einem Analyzer Gitter (G2), welches mit einer konventionellen Röntgenröhre betrieben wird. G0 liefert ein kohärentes Röntgenspektrum, G1 generiert ein Interferenzmuster und G2 erfasst Veränderungen dieses Interferenzmusters, die durch die Probe entstehen (**Abbildung 5**).



**Abbildung 5. Setup zur Phasenkontrast-Bildgebung an einer konventionellen Röntgenröhre [Grandl et al., 2013]. Source Gitter (a), Probe (d), Phase Gitter (b), Analyzer Gitter (c), Detektor (e).**

Ein genügend großes Field of view ( $12.8 \times 12.8 \text{ cm}^2$ ) wurde durch das Zusammensetzen von insgesamt vier Einzelprojektionen erreicht. Jede Aufnahme beinhaltete neun Phasenschritte und eine Expositionszeit von neun Sekunden. Die akquirierten Bilddaten wurden von zwei RadiologInnen in Konsensus befundet und mit der Histologie als Goldstandard verglichen. Die Dunkelfeldbildung war der absorptionsbasierten Mammographie in der Detektion von multifokalen, verkalkten Tumorherden sowie der Abgrenzung der Tumorränder und der Abschätzung der Ausdehnung von Tumorausläufern überlegen (**Abbildung 6**).

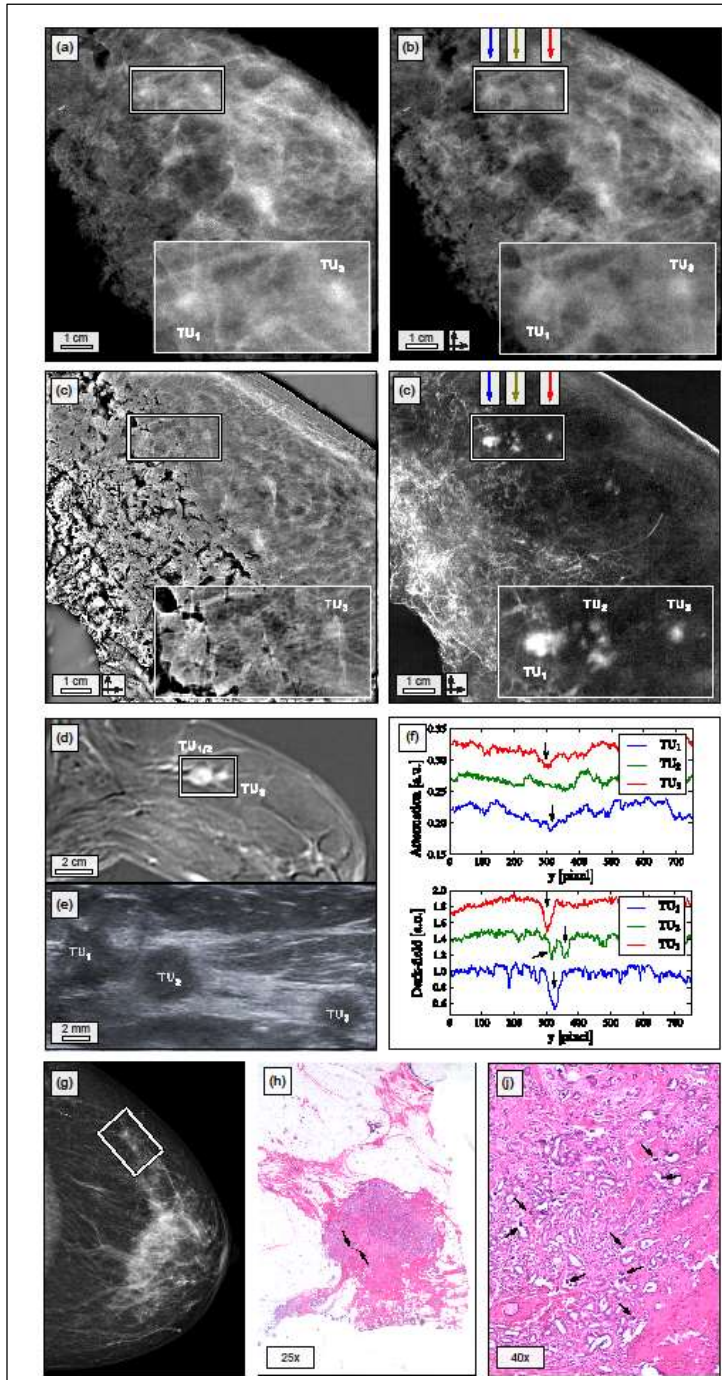


Abbildung 6. Ex-vivo Mammographie am klinischen Setup in CC-Projektion (A), Absorptions- (B), Phasenkontrast- (C) und Dunkelfeldmammographie (D). Axiale in-vivo MRT: erstes Subtraktionsbild (E) der kontrastverstärkten T1w Gradientenechosequenz nach Injektion von 0.2 ml/kg Meglumine Gadopentetat (Magnograf® 0.5 mmol/ml) und Ultraschall (F), vertikale lineplots zur Quantifikation der Detektbarkeit der Tumorherde TU1, TU2 und TU3 in der Dunkelfeld- (G unten), und der Absorptionsmammogra-

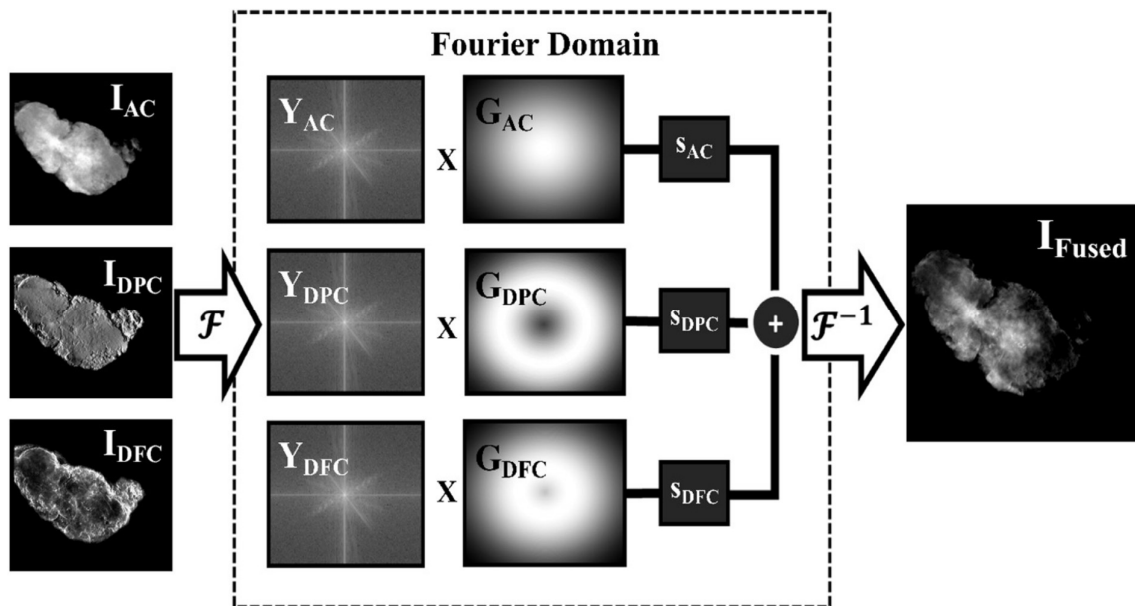
phie (G oben); in-vivo Mammographie in craniocaudaler Projektion (H); histopathologischer Schnitt in Hämatoxylin-Eosin Färbung (I, J). Die schwarzen Pfeile zeigen Mikroverkalkungen an. Die weißen Rechtecke zeigen die Tumorherde TU1, TU2 und TU3 an. Tumor 2 ist nur in der Dunkelfeldbildung sichtbar [Grandl et al., 2015].

5.3.2. Teilprojekt: Fourier domain image fusion for differential X-ray phase-contrast breast imaging [Coello E, Grandl S et al., 2017].

Ziel der Studie war es, eine intuitive Methode zu entwickeln, um die relevanten diagnostischen Bildinformationen zu fusionieren, die bei der simultanen Akquirierung von Absorptions-, Phasenkontrast- und Dunkelfeldbilddaten entstehen, unter Verwendung eines Fourier domain Fusionsalgorithmus. Diese Methode ermöglicht es, die komplementären Bildinformationen der drei simultan akquirierten Datensätze in einem Einzelbild zu vereinigen und dabei die visuelle Ähnlichkeit zu einer konventionellen Mammographie zu erhalten bei allerdings deutlich verbesserter Darstellung diagnostischer Bildmerkmale. Bei der Fusionsmethode werden Wichtungsfunktionen definiert, um ein Frequenzband mit reduziertem Bildrauschen auszuwählen. Dann wird der Beitrag jedes Kanals gewichtet und das fusionierte Bild wird mittels inverser Fourier Transformation aus der Summe der prozessierten Signale wiederhergestellt. Die Methode wurde an 5 Mastektomiepräparaten erprobt. Zwei RadiologInnen mit langjähriger Expertise in der Brustdiagnostik wandten die Fusionsmethode in Konsensus auf die Datensätze der Mastektomiepräparate an, um Fusionsbilder zu generieren. Anschließend wurden die Fusionsbilder bezüglich der diagnostischen Bildinformation analysiert. Die Fusionsmethode beruhte auf individueller Bildoptimierung und optimaler Gewichtung der drei fusionierten Datensätze gemäß dem spezifischen Informationsgehalt.

Das Fusionsprocedere folgte einem standardisierten Workflow: Zunächst wurden die individuellen Bilddaten (Absorptionskontrast (AC), Phasenkontrast (DPC), Dunkelfeld (DFC)) angezeigt, um relevante Features zu identifizieren und die Bandbreite dahingehend zu selektieren, dass die bestmögliche Bildinformation bei reduziertem Bildrauschen erhalten blieb. Anschließend wurden die drei Datensätze fusioniert und die Gewichtungsfaktoren verändert, so dass die diagnostisch wertvollen

Bildinformationen optimal zur Darstellung kamen. Schließlich wurde durch manuelle Fensterung das Intensitätsspektrum optimiert. Die Bildakquisition erfolgte in craniocaudaler Projektion an einem Talbot-Lau Gitterinterferometer mit einer Energie von 27 keV, einem Field of View von 12.8 x 12.8 cm<sup>2</sup>, wobei jeweils 4 x 4 Einzelbilder zu einem Gesamtbild zusammengesetzt wurden.



**Abbildung 7. Überblick über den Fourier Fusionsalgorithmus. Die Bilddaten  $I_{AC}(x, y)$ ,  $I_{DPC}(x, y)$  und  $I_{DFC}(x, y)$  werden zunächst in den Fourier Raum transformiert und mit einer Gauss'schen Wichtungsfunktion  $G(\mu, s, r)$  multipliziert. Nach einer gewichteten Zugabe der Signale entsteht das fusionierte Bild  $I_{Fused,N}(x, y)$  mit Hilfe der inversen Fourier Transformation [Coello E, Grandl S et al., 2017].**

Die diagnostisch wertvollen Bildinformationen wurden unter Zusammenschau aller klinischer Daten (präoperative Bildgebung einschließlich MRT und histopathologische postoperative Befunde) von zwei RadiologInnen in Konsensus definiert. Drei Arten von Features wurden analysiert: Herdbefunde, Verkalkungen und Architekturstörungen, welche wiederum in 7 Subtypen unterteilt wurden: Herdbefund gesamt, Begrenzung Herdbefund, Ausdehnung Herdbefund, Mikroverkalkungen, Makroverkalkungen und

clusterförmige Verkalkungen sowie Architekturstörungen. Die fusionierten Bilder enthielten verglichen mit den reinen Absorptionsbildern mehr diagnostisch wichtige Details und die Tumorausdehnungen und Begrenzungen waren deutlicher abgrenzbar.

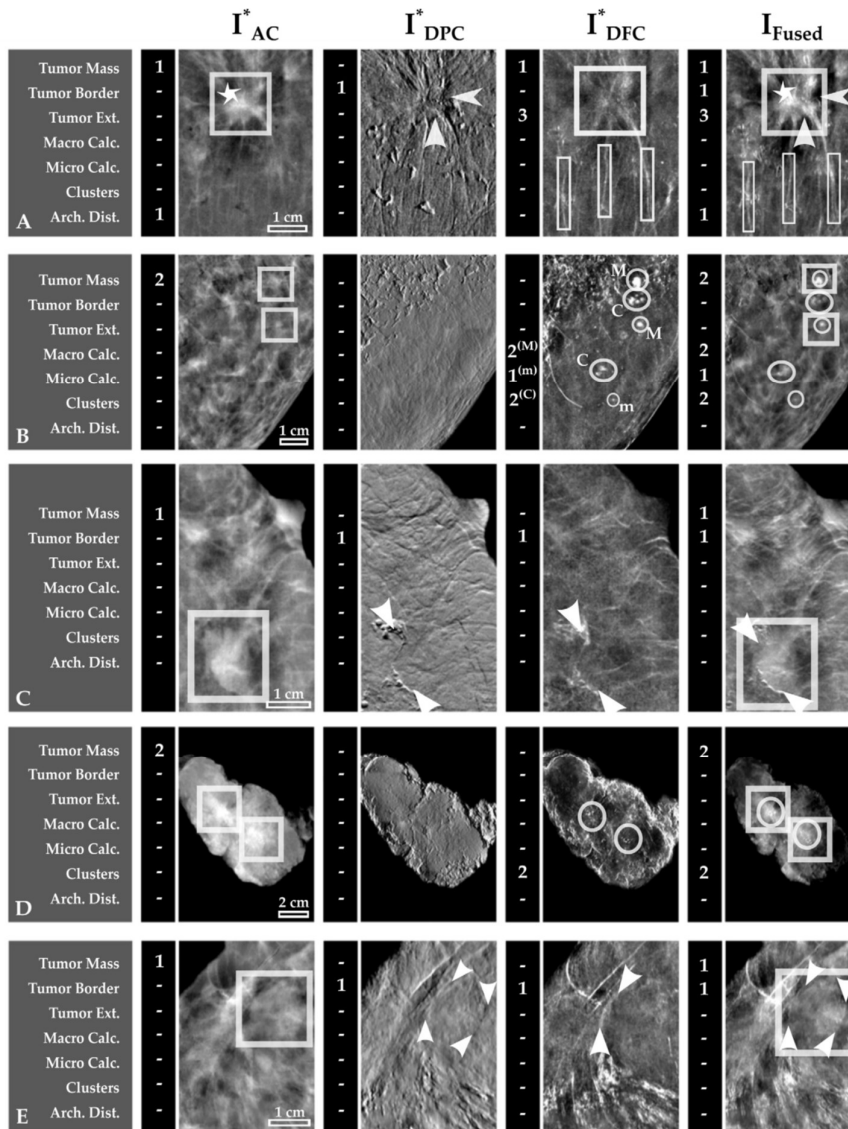


Abbildung 8.

Diagnostische Features der Basisbilder und der Fusionsbilder. Die Anzahl und der Subtyp der Features werden in der linken Spalte spezifi-ziert. Die rechte Spalte zeigt die fusionierten Bilder. Pfeile zeigen die Tumorgrenzen an. Kästchen zeigen die Tumorausdehnung. Kreise zeigen Mikro- und Makroverkalkungen. Sterne zeigen Architekturstörungen an [Coello E, Grandl S et al., 2017].

zeigen die Tumorausdehnung. Kreise zeigen Mikro- und Makroverkalkungen. Sterne zeigen Architekturstörungen an [Coello E, Grandl S et al., 2017].

## **5.4. Teilgebiet 2: ex-vivo Phasenkontrast-Computertomographie der Brust**

5.4.1. Teilprojekt: Evaluation of phase-contrast CT of breast tissue at conventional X-ray sources – presentation of selected findings [Grandl S et al., 2012].

Ziel der Feasibility Studie war es das Potential der gitterbasierten Phasenkontrast-CT unter Verwendung einer konventionellen Röntgenquelle zu demonstrieren. Zuvor durchgeführte Studien zur Phasenkontrast-CT der Brust waren ausschließlich an monochromatischen Röntgenquellen (Synchrotron) durchgeführt worden [Bravin A et al., 2007, Fiedler S et al., 2004, Sztrokay A et al., 2012].

Phasenkontrast-Datensätze zweier formalinfixierter Brustproben, welche jeweils ein invasiv lobuläres Mammakarzinom enthielten, wurden an einem Talbot Lau Interferometer mit einer polychromatischen Röntgenquelle bei einer Energie von 40 kVp akquiriert (**Abbildung 5**). Phasenkontrast- und Absorptionskontrast- Datensätze wurden mit korrespondierenden histologischen Schnittbildern korreliert und die Darstellbarkeit ausgewählter histologischer Befunde im Phasenkontrast mit dem Absorptionskontrast verglichen. Die Bildanalyse erfolgte durch zwei RadiologInnen mit langjähriger Erfahrung in der Mammadiagnostik in Konsensus. Die Darstellbarkeit der Wand dilatierter Gänge, des Fettgewebes, der Hautstrukturen und von retiniertem Sekret wurde untersucht (**Tabelle 1**):



<b>Histologie (Goldstandard)</b>	<b>Phasenkontrast</b>	<b>Absorptionskontrast</b>
Wand dilatierter Gänge	+	-
Fettgewebe	+	+
Sekretretention	+	-
Hautstrukturen	+	-
Kompakte Tumoranteile	+	-

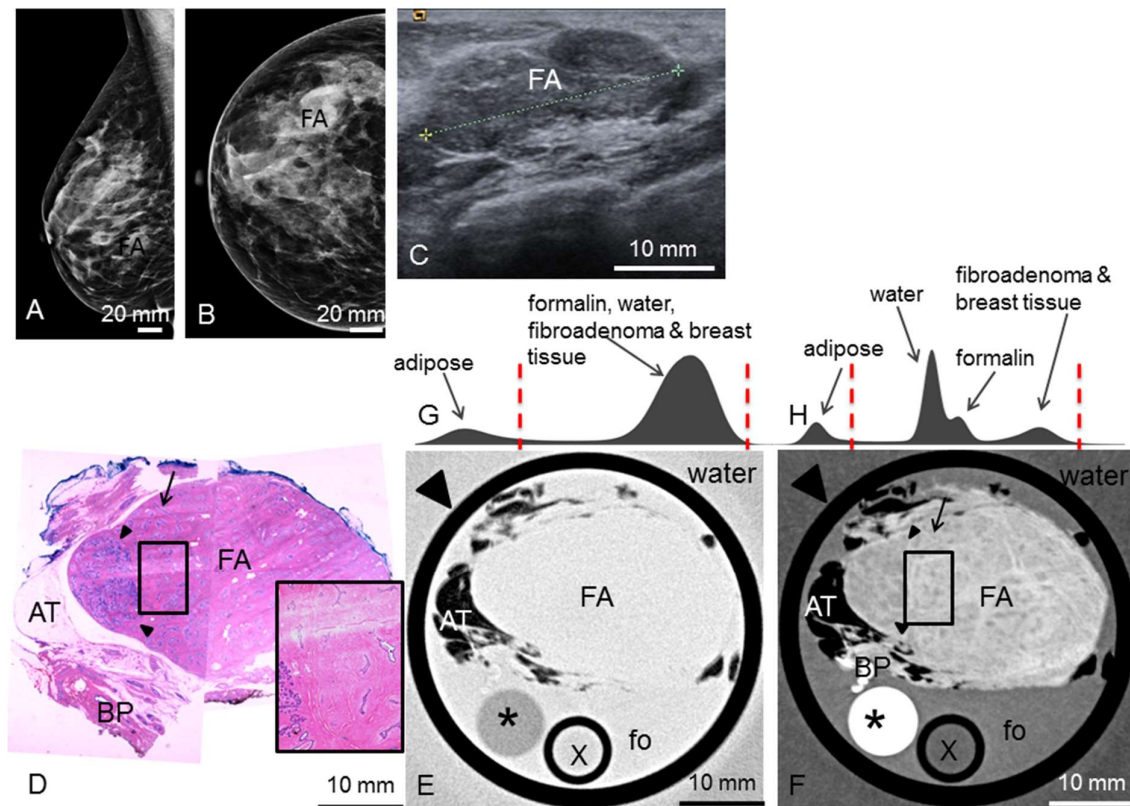
**Tabelle 1 [Grandl S et al., 2012]: Features und deren Abbildbarkeit im Phasenkontrast bzw. im Absorptionskontrast. Der Absorptionskontrast unterscheidet lediglich zwischen Fettgewebe (+) und übrigem Gewebe, der Phasenkontrast kann zwischen Wandstrukturen, Fettgewebe, retiniertem Sekret und Hautstrukturen differenzieren.**

Anhand ausgewählter Befunde konnte somit erstmals gezeigt werden, dass die gitterbasierte Phasenkontrast-CT auch unter Verwendung polychromatischer Röntgenquellen zusätzliche Informationen in Ergänzung zu dem konventionellen Absorptionskontrast liefert.

5.4.2. Teilprojekt: Visualizing typical features of breast fibroadenomas using phase-contrast CT: An ex-vivo study [Grandl S et al., 2014].

Ziel der Studie war es, die Darstellbarkeit typischer Binnenstrukturen von Fibroadenomen mittels Phasenkontrast-CT zu prüfen. Hierfür wurden 6 formalinfixierte Brustproben mit Fibroadenomen, 2 Proben mit benignen Veränderungen (Pseudoangiomatöse Stromahyperplasie, fibröse Mastopathie), die sonomorphologisch Fibroadenomen ähneln, sowie eine Probe mit einem benignen Phylloides tumor mittels gitterbasierter Phasenkontrastbildung an einer konventionellen Röntgenquelle untersucht.

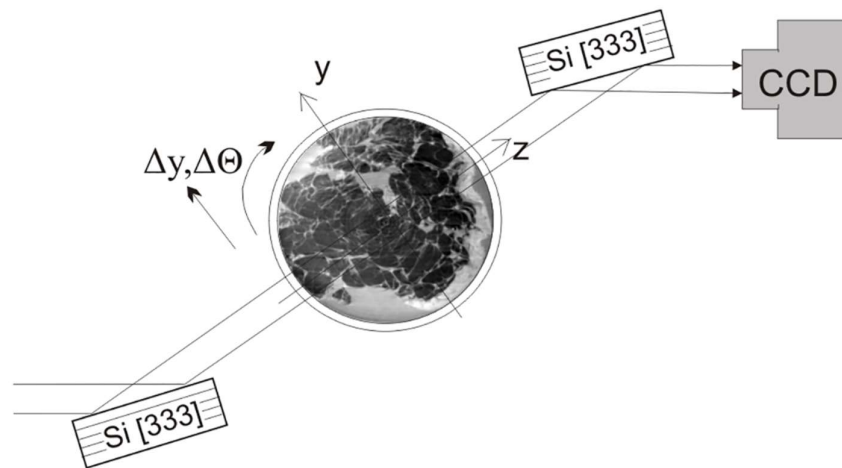
Die Phasenkontrast-CT aber nicht die Absorptions-CT zeigte die typischen Binnenstrukturen von Fibroadenomen, welche beim Phylloides tumor und bei den anderen untersuchten benignen Veränderungen fehlen, außerdem war in der Phasenkontrast-CT eine klare Tumorbegrenzung anhand des Kontrastunterschiedes zum umgebenden Brustgewebe möglich, welche bei den Fibroadenomen scharf, beim Phylloides tumor irregulär war (**Abbildung 9**).



**Abbildung 9.** Präoperative mediolateral-oblique (A) und craniocaudale (B) Mammographie und Ultraschall (C) mit Abbildung eines Fibroadenoms (FA). Histologischer Schnitt (D) durch das FA, umgeben von Fettgewebe (AT) und Brustparenchym (BP). Absorptions- (E) und Phasenkontrast CT (F); schwarzes Rechteck mit vergrößerter Ansicht einer sklerotischen Struktur (pink in (D), hell in (F) mit verzweigten Gängen; ein linear verzweigender Gang (Pfeil in (D) und (F)). (G) und (H) Histogramme des 3D Datensatzes des Absorptions- und Phasenkontrast CT, mit nur je einem Peak für Fettgewebe und einem für Formalin (fo), Wasser, FA und BT in (G) und verschiedenen Graustufen für AT, Wasser, fo, FA und BT in (H). Die Fensterung ist mit gestrichelten roten Linien markiert. Pfeilspitzen in (E) and (F) markieren den Probenbehälter. (\*) markiert ein Polymethylmethacrylat (PMMA) Stäbchen, X markiert ein wassergefülltes Plastikröhrchen [Grandl S et al., 2014].

5.4.3. Teilprojekt: Detection of post-therapeutic effects in breast carcinoma using hard X-Ray index of refraction computed tomography - a feasibility study [Grandl et al., 2016].

Die Neoadjuvante Chemotherapie ist derzeit die Standardtherapie bei fortgeschrittenem Brustkrebs. Eine korrekte bildgebende Diagnostik des Tumoransprechens ist von hoher prognostischer Relevanz. Ziel der Studie war es, das Potential der Phasenkontrast-CT in der Beurteilung des Therapieansprechens von Mammakarzinomen im Rahmen einer neoadjuvanten Chemotherapie zu untersuchen. Die Studie wurde an der Beamline ID17 der European Synchrotron Radiation Facility (ESRF), Grenoble, Frankreich, durchgeführt unter Verwendung der Analyzer-basierten Bildgebung (Analyzer-based imaging, ABI) imaging (**Abbildung 3, 10**). Die Aufnahmezeit lag bei ca 1.5 Stunden pro Probe. Die Photonenenergie lag bei 51 keV, die Voxelgröße bei  $100 \times 100 \times 100 \mu\text{m}^3$ .

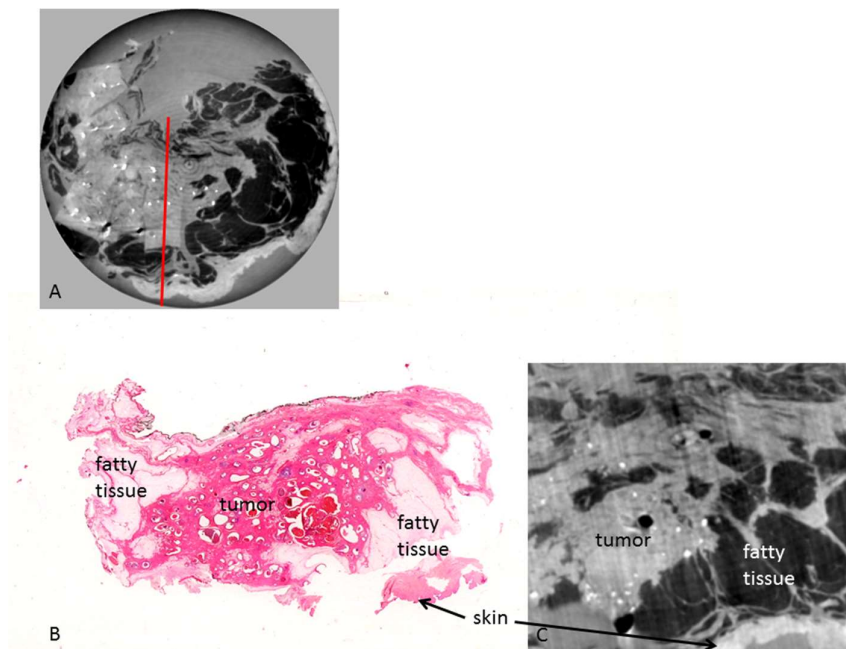


**Abbildung 10.**  
**Schemazeichnung**  
**zum Setup für die**  
**Analyzer-basierte**  
**Phasenkontrast-**  
**CT. Die mono-**  
**chromatischen**

**Röntgenstrahlen durchdringen die Probe. Die durch die Probe abgelenkten Röntgenstrahlen werden durch den Kristall gefiltert, bevor sie auf das Detektorsystem treffen [Grandl et al., 2016].**

## Phasenkontrastbildgebung der Brust

Der histopathologische Befund wurde im Vergleich mit den Phasenkontrast-CT Daten als Goldstandard herangezogen. Das Tumoransprechen wurde histopathologisch anhand der Sinn Klassifikation beurteilt (0 = kein Effekt, 1 = Resorption und Tumorsklerose, 2 = minimaler invasiver Resttumor, 3 = nur nicht-invasiver Resttumor, 4 = kein residueller Tumor) [Sinn HP et al., 1994]. Die Phasenkontrast -CT Bilddaten wurden von zwei RadiologInnen mit langjähriger Erfahrung in der Mammadiagnostik im Konsensus hinsichtlich des Regressionsgrades beurteilt. In beiden Fällen konnte die posttherapeutische Tumorgroße anhand der Phasenkontrast -CT Daten korrekt ermittelt werden. In Korrelation zum histopathologischen Regressionsgrad konnte die Phasenkontrast -CT in einer Probe eine ausgedehnte Tumorfibrose visualisieren und in der anderen Probe die residuellen nichtinvasiven Tumoranteile innerhalb eines ausgedehnten Fibroseareals.



**Abbildung 11.**  
**Phasenkontrast-**  
**CT (C) und**  
**repräsentativer**  
**histologischer**  
**Schnitt (B) durch**  
**den Tumor mit**  
**Nachweis eines**  
**residuellen**

**ductalen Carcinoma in situ (DCIS). Phasenkontrast-CT Bild der ganzen Probe (A). Die rote Linie zeigt die Schnittrichtung in (B) und (C) an, die Pfeile die Haut [Grandl et al., 2016].**

## **6. Ausblick:**

Dieses Habilitationsprojekt beschäftigt sich mit der ex-vivo Phasenkontrastbildgebung verschiedener Pathologien der weiblichen Brustdrüse. Die Vorarbeiten zeigen, dass die Phasenkontrast-Bildgebung in mehrfacher Hinsicht das Potential hat, eine wertvolle komplementäre Methode zur existierenden multimodalen Brustbildgebung zu werden.

Die Phasenkontrast-Mammographie akquiriert in einer einzigen Messung drei verschiedene Datensätze: Das Phasenkontrastbild, das Absorptionsbild (vergleichbar mit dem konventionellen Röntgenbild) und das Dunkelfeldbild. Die Dunkelfeld-Radiographie bildet die Streuung von Röntgenstrahlung beim Durchtritt durch das Gewebe ab. Die Methode erscheint insbesondere zur verbesserten Darstellung kleiner, mikrokalkbesetzter Tumorherde vielversprechend, wobei die Größe der Mikroverkalkungen zum Teil unterhalb der Detektionsgrenze der konventionellen Mammographie lag. Die Phasenkontrast-Mammographie bildet Tumorausläufer kontrastreich ab, was für das operative Management von Bedeutung sein kann. Der im Rahmen des Habilitationsprojektes entwickelte intuitive Fusionsalgorithmus bietet die Möglichkeit die jeweiligen diagnostisch wertvollen Informationen der drei Datensätze in einem Bild zusammenzuführen, welches einer konventionellen Mammographie ähnelt bei allerdings deutlich verbesserter Darstellbarkeit diagnostisch relevanter Bildmerkmale.

Dabei bietet die Phasenkontrastbildgebung potentiell die Möglichkeit einer verbesserten diagnostischen Qualität bei gleicher Dosis bzw. einer Dosisreduktion bei gleicher Auflösung. Die Methode ist grundsätzlich auch auf die Tomosynthese anwendbar [Schleede S et al., 2014].

## Ausblick

Die Phasenkontrast-CT bietet ein dreidimensionales, nichtinvasives diagnostisches Zusatztool, mit dem ohne die vorhergehende Applikation von Kontrastmitteln in hoher Auflösung Gewebs-Binnenstrukturen akkurat dargestellt werden können. Im Rahmen einer ex-vivo Anwendung bietet die Phasenkontrast CT die Möglichkeit der ergänzenden Diagnostik im Rahmen der histopathologischen Befundung, um durch die damit verbundene 3D Darstellung beispielsweise eines Tumors diagnostisch relevante Bereiche innerhalb großer Tumoren zu identifizieren. Die Anwendbarkeit auf konventionelle Röntgenquellen wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit demonstriert und stellt einen wichtigen Schritt auf dem Weg zur klinischen Implementierbarkeit dar. Die Arbeit zeigt das Potential der Phasenkontrast-CT als unterstützende Methode zur nicht-invasiven Differenzierung benigner von high-risk Läsionen und malignen Tumoren in ausgewählten Fällen auf. Auch Veränderungen im Rahmen einer primär systemischen Chemotherapie können analog zur Histologie abgebildet werden.

## 7. Literaturverzeichnis

- Bravin A, Keyriläinen J, Fernández M, et al. High-resolution CT by diffraction-enhanced x-ray imaging: mapping of breast tissue samples and comparison with their histopathology. *Phys Med Biol.* 2007 Apr 21;52(8):2197-211.
- Broeders M, Moss S, Nystrom N et al. EUROSCREEN Working Group. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen.* 2012;19 Suppl 1:14-25.
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 26: 1533-46.
- Coello E, Sperl J, Bequé D et al. Fourier domain image fusion for differential X-ray phase-contrast breast imaging. *Eur J Radio.* 2017 Apr;89:27-32.
- Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ et al. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer.* 2005 May 1;103(9):1778-84.
- Dian D et al., Bauerfeind (Hg). Operative Therapie und Rekonstruktionsverfahren bei primärem Mammakarzinom in *Manual Mammakarzinome*, 17. Auflage 2019 S. 189-208.
- Ditsch N, Himsl I, Maurer S, et al., Bauerfeind I (Hg). Mammakarzinom-Prävention in *Manual Mammakarzinome*, 17. Auflage 2019 S.16-39.
- Donath T, Pfeiffer F, Bunk O, et al. Toward clinical X-ray phase-contrast CT: demonstration of enhanced soft-tissue contrast in human specimen. *Invest Radiol.* 2010 Jul;45(7):445–52.
- Early Breast Cancer Trialists' collaborative Group (EBCTCG); Darby S, McGale P, Correa C et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year



- recurrence and 15-year cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378:1707-16.
- Edwards SB, Leitman IM, Wengrofsky AJ et al. Identifying Factors and Techniques to Decrease the Positive Margin Rate in Partial Mastectomies: Have We Missed the Mark? *Breast J*. 2016 May;22(3):303-9.
- Fernandez M, Keyriläinen J, Serimaa R, et al. Human breast cancer in vitro: matching histo-pathology with small-angle x-ray scattering and diffraction enhanced x-ray imaging. *Phys Med Biol*. 2005 Jul 7;50(13):2991–3006.
- Fiedler S, Bravin A, Keyriläinen J, et al. Imaging lobular breast carcinoma: comparison of synchrotron radiation DEI-CT technique with clinical CT, mammography and histology. *Phys Med Biol*. 2004 Jan 21;49(2):175–88.
- Globocan (2018) Cancer Today. Cancer fact sheets. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>, letzter Zugriff: 28.12.2020.
- Goldstein NS, Kestin L, Vicini F. Intraductal carcinoma of the breast: pathologic features associated with local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Am J Surg Pathol*. 2000 Aug;24(8):1058-67.
- Grandl S, Willner M, Herzen J, et al. Evaluation of phase-contrast CT of breast tissue at conventional X-ray sources – presentation of selected findings. *Z Med Phys*. 2013 Sep;23(3):212-21.
- Grandl S, Sztrokay-Gaul A, Auweter SD et al. Phasenkontrastbildgebung der Brust – Grundlagen und Schritte zur klinischen Implementierbarkeit. *Radiologe*. 2014 Mar; 54(3):254-61.
- Grandl S, Willner M, Herzen J e al. Visualizing Typical Features of Breast Fibroadenomas Using Phase-Contrast CT: An Ex-Vivo Study. *PLoS One*. 2014 May 13;9(5):e97101.

- Grandl S, Scherer K, Sztrokay-Gaul A, et al. Improved visualization of breast cancer features in multifocal carcinoma using phase-contrast and dark-field mammography: an ex vivo study. *Eur Radiol*. 2015 Dec;25(12):3659-68.
- Grandl S, Sztrokay-Gaul A, Mittone A et al. Detection of Post-Therapeutic Effects in Breast Carcinoma Using Hard X-Ray Index of Refraction Computed Tomography – A Feasibility Study. *PLoS One*. 201 Jun 30;11(6):e0158306.
- Hellerhoff K, de Waal JC, Difliff C et al., Bauerfeind (Hg). Bildgebende und interventionelle Diagnostik in Manual Mammakarzinome, 17. Auflage 2019. 40-82.
- Herzen J, Donath T, Pfeiffer F, et al. Quantitative phase-contrast tomography of a liquid phantom using a conventional x-ray tube source. *Opt Express*. 2009 Jun 8;17(12):10010–8.
- Heywang-Köbrunner SH, Schreer I (Hg). Bildgebende Mammadiagnostik, 3. Aufl. Stuttgart: Thieme. 2015.
- Houssami N, Morrow M. Margins in breast conservation: A clinician's perspective and what the literature tells us. *J Surg Oncol*. 2014 Jul;110(1):2-7.
- Houssami N. Digital breast tomosynthesis (3D-mammography) screening: data and implications for population screening. *Expert Rev Med Devices*. 2015 Jul;12(4):377-9.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung Bekanntmachungen: Qualitätssicherungsvereinbarung nach § 135 Abs. 2 SGB V zur kurativen Mammographie. 2006. *Dtsch Ärztebl* 108: A-791; [www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=84032](http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=84032).
- Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Ljung BM, et al. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. *Ann Intern Med* 2003 139: 274–84.

- Keyriläinen J, Bravin A, Fernández M et al. Phase-contrast X-ray imaging of breast. *Acta Radiol.* 2010 Oct;51(8):866-84.
- Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology.* 2007 Aug;244(2): 356-78.
- Kuhl C, Weigel S, Schrading S, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 20;28(9):1450-7.
- Lagios MD. Microinvasion of ductal carcinoma in situ. In: Silverstein MJ (ed) *Ductal carcinoma in situ.* Baltimore: William & Wilkins 1997, 241-46.
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. (eds). *World Health Organization Classification of Tumours of the Breast.* Lyon: IARC Press 2012.
- Momose A. Recent advances in X-ray phase imaging. *Jpn J Appl Phys.* 2005; 44(9A):6355–67.
- Page DL, Dupont WD, Rogers LW et al. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study. *Cancer.* 1985 Jun 1;55(11): 2698-708.
- Pearlman MD, Griffin JL. Benign breast disease. *Obstet Gynecol.* 2010;116: 747–758.
- Pfeiffer F, Weitkamp T, Bunk O, et al. Phase retrieval and differential phase-contrast imaging with low-brilliance X-ray sources. *Nat Phys.* 2006; Mar 26;2:258–61.
- Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med.* 2005 Oct 27;353(17):1773-83.
- Qi Z, Zambelli J, Bevins N, et al. Quantitative imaging of electron density and effective atomic number using phase contrast CT. *Phys Med Biol.* 2010 May 7;55(9):2669–77.

- Schleede S, Bech M, Grandl S et al. X-ray phase-contrast tomosynthesis for improved breast tissue discrimination. *Eur J Radiol.* 2014 Mar;83(3):531-6.
- Schmachtenberg C, Engelken F, Fischer T et al. Intraoperative specimen radiography in patients with nonpalpable malignant breast lesions. *Rofo.* 2012 Jul;184(7):635-42.
- Schrodi S, Engel J, Schubert-Fritschle, Bauerfeind (Hg). *Epidemiologie in Manual Mammakarzinome*, 17. Auflage 2019 S. 1-13.
- Schrodi S, Braisch U, Schenkirsch T et al. 2013 Veränderungen der Therapie des Mammakarzinoms in Bayern seit Einführung des Mammografie-Screenings. Eine Analyse bayerischer Krebsregisterdaten der Jahre 2000 bis 2008. *Gesundheitswesen* 75: 632-642.
- Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW et al. *ACR BI-RADS Mammography*. In: *ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System*, 5th Edition, Reston/VA, American College of Radiology. 2013. 134-136.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med.* 1999 May 13;340(19):1455-61.
- Sinn HP, Schmid H, Junkermann H et al. Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1994 Oct;54(10):552-8.
- Skaane P. Breast cancer screening with digital breast tomosynthesis. *Breast Cancer.* 2017 Jan;24(1):32-41.
- Stang A, Käab-Sanyal V, Hense HW et al., Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer: a nationwide analysis of hospitalization rates in Germany 2005-2009. *Eur J Epidemiol.* 2013 28: 689-696.

## Literaturverzeichnis

- Sztrokay A, Diemoz PC, Schlossbauer T, et al. High-resolution breast tomography at high energy: a feasibility study of phase contrast imaging on a whole breast. *Phys Med Biol*. 2012 May 21;57(10):2931–42.
- Thomas J, Evans A, Macartney J et al. Radiological and pathological size estimations of pure ductal carcinoma in situ of the breast, specimen handling and the influence on the success of breast conservation surgery: a review of 2564 cases from the Sloane Project. *Br J Cancer*. 2010 Jan 19;102(2):285-93.
- Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C et al. Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated With Breast-conserving Surgery for 30 Years. *Ann Surg*. 2015 Oct;262(4):623-31.
- Veltman J, Mann R, Kok T, et al. Breast tumor characteristics of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers on MRI. *Eur Radiol* 2008 May;18(5):931–8.

Danksagung

## **8. Danksagung**

Allen voran ein großes Dankeschön an meinen Ehemann Mathias für seine Geduld und Unterstützung, meinen Töchtern, die mich oft entbehren mussten und an meine Eltern Lydia und Ernst Liebhardt, die mir in jedweder Lebenslage zur Seite stehen.

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser gilt mein besonderer Dank dafür, dass er dieses Habilitationsverfahren als geschäftsführender Fachmentor übernommen hat.

Während meines klinischen und wissenschaftlichen Werdegangs förderte er mich stets und er ermöglichte es mir, sehr früh meinen fachlichen Schwerpunkt auf die Mammadiagnostik zu legen.

Frau Professorin Birgit Ertl-Wagner danke ich ganz herzlich dafür, dass sie mir stets in fachlichen und auch nicht-fachlichen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand. Sie ist in vielfacher Hinsicht ein großes Vorbild.

Vielen Dank an Frau Professorin Nadia Harbeck für die Übernahme des Fachmentorats und die gute klinische Zusammenarbeit.

Meiner Chefin, Mentorin und Freundin Frau Dr. Karin Hellerhoff danke ich ganz herzlich dafür, dass sie mir die Mammadiagnostik „von der Pike auf“ beigebracht hat, mich förderte und forderte, mir von Anfang an enormes Vertrauen entgegenbrachte und nach wie vor stets hinter mir steht.

Ich danke meinen langjährigen KooperationspartnerInnen Frau Professorin Julia Herzen und Herrn Prof. Dr. Franz Pfeiffer stellvertretend für das gesamte Team des Physik Department und Munich School of BioEngineering, TUM München. Die Arbeit in einem fachübergreifenden Team hat mich über den rein medizinischen Horizont blicken lassen und bereitet nach wie vor viel Freude. Vielen Dank auch an Prof. Paola Coan und ihr Physiker-Team.

## Danksagung

Die vorliegende Habilitation wäre ohne das Projektmanagement-Team der Radiologie Großhadern nicht möglich gewesen. Hier gilt mein Dank insbesondere Frau Dr. Sigrid Auweter und Dr. Thomas Hendel.

Ich danke meinen Kolleginnen PD Dr. Katharina Hellbach und PD Dr. Karolin Paprottka für die hilfreichen Tipps zur Durchführung des „Projekts Habilitation“.

Nicht zuletzt danke ich allen Patientinnen, die mit ihrer Bereitschaft, das entnommene Gewebe mit einer neuen und unbekanntem Methode untersuchen zu lassen, diese Arbeit erst möglich gemacht haben. Die Entscheidung zur Studienteilnahme fiel in eine emotional aufgewühlte Zeit nach Erstdiagnose einer Krebserkrankung und so ist die altruistische Bereitschaft zur Teilnahme keineswegs selbstverständlich.

## 9. Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

### 9.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautorin

Hellerhoff K, Dietrich H, Schinner R, Rjosk-Dendorfer D, Sztrókay-Gaul A, Reiser M, **Grandl S**. *Assessment of MRI-Detected Breast Lesions: A Benign Correlate on Second-Look Ultrasound Can Safely Exclude Malignancy*. Breast Care. Epub 2021 Jan 18. <https://doi.org/10.1159/000513443>. Impact factor 2019 2.029.

Coello E, Sperl JI, Bequé D, Benz T, Scherer K, Herzen J, Sztrókay-Gaul A, Hellerhoff K, Pfeiffer F, Cozzini C, **Grandl S**. *Fourier domain image fusion for differential X-ray phase-contrast breast imaging*. Eur J Radiol. 2017 Apr;89:27-32. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.01.019. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28267545. Impact factor 2017 2.593.

**Grandl S**, Sztrókay-Gaul A, Mittone A, Gasilov S, Brun E, Bravin A, Mayr D, Auweter SD, Hellerhoff K, Reiser M, Coan P. *Detection of Post-Therapeutic Effects in Breast Carcinoma Using Hard X-Ray Index of Refraction Computed Tomography - A Feasibility Study*. PLoS One. 2016 Jun 30;11(6):e0158306. doi: 10.1371/journal.pone.0158306. eCollection 2016. Impact factor 2016 3.54.

**Grandl S**, Scherer K, Sztrókay-Gaul A, Birnbacher L, Willer K, Chabior M, Herzen J, Mayr D, Auweter SD, Pfeiffer F, Bamberg F, Hellerhoff K. *Improved visualization of breast cancer features in multifocal carcinoma using phase-contrast and dark-field mammography: an ex vivo study*. Eur Radiol. 2015 Dec;25(12):3659-68. doi: 10.1007/s00330-015-3773-5. Epub 2015 May 9. Impact factor 2015 3.64.

**Grandl S**, Willner M, Herzen J, Sztrókay-Gaul A, Mayr D, Auweter SD, Hipp A,



Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

Birnbacher L, Marschner M, Chabior M, Reiser M, Pfeiffer F, Bamberg F, Hellerhoff K.

*Visualizing Typical Features of Breast Fibroadenomas Using Phase-Contrast CT: An*

*Ex-Vivo Study.* PLoS One. 2014 May 13;9(5):e97101. doi:

10.1371/journal.pone.0097101. Collection 2014. Impact factor 2014 4.17.

**Grandl S**, Willner M, Herzen J, Mayr D, Auweter SD, Hipp A, Pfeiffer F, Reiser M,

Hellerhoff K. *Evaluation of phase-contrast CT of breast tissue at conventional X-ray*

*sources – presentation of selected findings.* Z Med Phys. 2013 Sep;23(3):212-21.

Impact factor 2013 1.811.

**Liebhardt S**, Ditsch N, Nieuwland R, Rank A, Jeschke U, v. Koch F, Frieze K, Toth B.

*CEA-, Her2/neu-, BCRP- and Hsp27- positive microparticles in breast cancer patients.*

Anticancer Res. 2010 May;30(5):1707-12. Impact factor 2010 1.46.

## 9.2 Originalarbeiten als Koautor/in

Heck L, Eggl E, **Grandl S**, Dierolf M, Jud C, Günther B, Achterhold K, Mayr D, Gleich B, Hellerhoff K, Pfeiffer F, Herzen J. *Dose and spatial resolution analysis of grating-based phase-contrast mammography using an inverse Compton x-ray source*. J Med Imaging (Bellingham). 2020 Mar;7(2):023505. doi: 10.1117/1.JMI.7.2.023505. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32341937. Impact factor 2018 1.58.

Hellerhoff K, Birnbacher L, Sztrókay-Gaul A, **Grandl S**, Auweter S, Willner M, Marschner M, Mayr D, Reiser MF, Pfeiffer F, Herzen J. *Assessment of intraductal carcinoma in situ (DCIS) using grating-based X-ray phase-contrast CT at conventional X-ray sources: An experimental ex-vivo study*. PLoS One. 2019 Jan 9;14(1):e0210291. doi: 10.1371/journal.pone.0210291. eCollection 2019. PMID: 30625220. Impact factor 2019 2.740.

Eggl E, **Grandl S**, Sztrókay-Gaul A, Dierolf M, Jud C, Heck L, Burger K, Günther B, Achterhold K, Mayr D, Wilkens JJ, Auweter SD, Gleich B, Hellerhoff K, Reiser MF, Pfeiffer F, Herzen J. *Dose-compatible grating-based phase-contrast mammography on mastectomy specimens using a compact synchrotron source*. Sci Rep. 2018 Oct 24;8(1):15700. doi: 10.1038/s41598-018-33628-z. PMID: 30356116. Impact factor 2018 4.011.

Eggl E, Schleede S, Bech M, Achterhold K, **Grandl S**, Sztrókay A, Hellerhoff K, Mayr D, Loewen R, Ruth RD, Reiser MF, Pfeiffer F. *X-ray phase-contrast tomosynthesis of a human ex vivo breast slice with an inverse Compton x-ray source*. EPL, 116 (2016) 68003. Impact factor 2016 1.957.

## Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

Diemoz PC, Bravin A, Sztrókay-Gaul A, Ruat M, **Grandl S**, Mayr D, Auweter S, Mittone A, Brun E, Ponchut C, Reiser MF, Coan P, Olivo A. *A method for high-energy, low-dose mammography using edge illumination x-ray phase-contrast imaging*. Phys Med Biol. 2016 Dec 21;61(24):8750-8761. PMID: 27893445. Impact factor 2016 2.742.

Scherer K, Braig E, Ehn S, Schock J, Wolf J, Birnbacher L, Chabior M, Herzen J, Mayr D, **Grandl S**, Sztrókay-Gaul A, Hellerhoff K, Pfeiffer F. *Improved Diagnostics by Assessing the Micromorphology of Breast Calcifications via X-Ray Dark-Field Radiography*. Sci Rep. 2016 Nov 14;6:36991. doi: 10.1038/srep36991. PMID: 27841341. Impact factor 2016 4.259.

Gromann LB, Bequé D, Scherer K, Willer K, Birnbacher L, Willner M, Herzen J, **Grandl S**, Hellerhoff K, Sperl JI, Pfeiffer F, Cozzini C. *Low-dose, phase-contrast mammography with high signal-to-noise ratio*. Biomed. Opt. Express 7(2), 381-391 (2016). Impact factor 2016 3.337.

Scherer K, Willer K, Gromann L, Birnbacher L, Braig E, **Grandl S**, Sztrókay-Gaul A, Herzen J, Mayr D, Hellerhoff K, Pfeiffer F. *Toward Clinically Compatible Phase-Contrast Mammography*. PLoS One. 2015 Jun 25;10(6):e0130776. doi: 10.1371/journal.pone.0130776. eCollection 2015. Impact factor 2015 3.057

Hermelink K, Voigt V, Kaste J, Neufeld F, Wuerstlein R, Bühner M, Münzel K, Rjosk-Dendorfer D, **Grandl S**, Braun M, Edler von Koch F, Härtl K, Hasmüller S, Bauerfeind I, Debus G, Herschbach P, Harbeck N. *Elucidating Pretreatment Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients: The Impact of Cancer-related Post-traumatic Stress*. J Natl

Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

Cancer Inst. 2015 Apr 16;107(7). pii: djv099. doi: 10.1093/jnci/djv099. Print 2015 Jul. Impact factor 2015 11.370.

Brun E, **Grandl S**, Sztrókay-Gaul A, Barbone G, Mittone A, Gasilov S, Bravin A, Coan P. *Breast Tumor Segmentation in High Resolution X-ray Phase Contrast Analyzer Based Computed Tomography*. Med Phys. 2014 Nov;41(11):111902. doi: 10.1118/1.4896124. Impact factor 2014 2.35.

Scherer K, Birnbacher L, Chabior M, Herzen J, Mayr D, **Grandl S**, Sztrókay-Gaul A, Hellerhoff K, Bamberg F, Pfeiffer F. *Bi-directional x-ray phase-contrast mammography*. PLoS One. 2014 May 13;9(5):e93502. doi: 10.1371/journal.pone.0093502. eCollection 2014. Impact factor 2014 4.17.

Gasilov S, **Grandl S**, Brun E, Mittone A, Bravin A, Coan P. *Tomographic reconstruction of the refractive index with hard X-rays: an efficient method based on the gradient vector-field approach*. Opt Express. 2014 Mar 10;22(5):5216-27. Impact factor 2014 3.488.

Willner M, Herzen J, **Grandl S**, Auweter S, Mayr D, Hipp A, Chabior M, Sarapata A, Achterhold K, Zanette I, Weitkamp T, Sztrókay A, Hellerhoff K, Reiser M, Pfeiffer F. *Quantitative breast tissue characterization using grating-based X-ray phase-contrast imaging*. Phys Med Biol. 2014 Apr 7;59(7):1557-71. Impact factor 2014 2.761.

Schleede S, Bech M, **Grandl S**, Sztrókay A, Herzen J, Mayr D, Stockmar M, Potdevin G, Zanette I, Rack A, Weitkamp T, Pfeiffer F. *X-ray phase-contrast tomosynthesis for*

*improved breast tissue discrimination*. Eur J Radiol. 2014 Mar;83(3):531-6. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.12.005. Epub 2013 Dec 12. Impact factor 2014 2.369.

Gasilov S, Mittone A, Brun E, Bravin A, **Grandl S**, Coan P. *On the possibility of quantitative refractive-index tomography of large biomedical samples with hard X-rays*. Biomed Opt Express. 2013 Aug 2;4(9):1512-8. Impact factor 2013 3.497.

Sztrókay A, Herzen J, Auweter SD, **Liebhardt S**, Mayr D, Willner M, Hahn D, Zanette I, Weitkamp T, Hellerhoff K, Pfeiffer F, Reiser MF, Bamberg F. *Assessment of grating-based X-ray phase-contrast CT for differentiation of invasive ductal carcinoma and ductal carcinoma in situ in an experimental ex vivo set-up*. Eur Radiol. 2013 Feb;23(2):381-7. Impact factor 2013 4.338.

Zhao Y, Brun E, Coan P, Huang Z, Sztrókay A, Diemoz PC, **Liebhardt S**, Mittone A, Gasilov S, Miao J, Bravin A. *High-resolution, low-dose phase contrast X-ray tomography for 3D diagnosis of human breast cancers*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Nov 6;109(45):18290-4. Impact factor 2012 9.737.

Rank A, **Liebhardt S**, Zwirner J, Burges A, Nieuwland R, Toth B. *Circulating microparticles in patients with benign and malignant ovarian tumors*. Anticancer Res. 2012 May;32(5):2009-14. Impact factor 2012 1.713.

Rank A, Nieuwland R, **Liebhardt S**, Iberer M, Grützner S, Toth B, Pihusch R. *Apheresis platelet concentrates contain platelet-derived and endothelial cell-derived microparticles*. Vox Sang. 2011 Feb;100(2):179-86. Impact factor 2011 2,856.

Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

Ditsch N, **Liebhardt S**, v. Koch F, Lenhard M, Vogeser M, Spitzweg C, Gallwas J, Toth B. *Thyroid function in breast cancer patients*. Anticancer Res. 2010 May;30(5):1713-7. Impact factor 2010 1.46.

Toth B, **Liebhardt S**, Steinig K, Ditsch N, Rank A, Bauerfeind I, Spannagl M, Friese K, Reininger AJ. *Platelet-derived microparticles and coagulation activation in breast cancer patients*. Thromb Haemost. 2008 Oct;100(4):663-9. Impact factor 2008 3.803.

Toth B, Nieuwland R, **Liebhardt S**, Ditsch N, Steinig K, Stieber P, Rank A, Göhring P, Thaler CJ, Friese K, Bauerfeind I. *Circulating microparticles in breast cancer patients: a comparative analysis with established biomarkers*. Anticancer Res. 2008 Mar-Apr;28(2A):1107-12. Impact factor 2008 1.39.

### 9.3 Übersichtsartikel/Reviews

Yaroshenko A, Hellbach K, Bech M, **Grandl S**, Reiser M, Pfeiffer F, Meinel FG. *Grating-based X-ray dark-field imaging – a new paradigm in radiography*. Review article. Current Radiology Reports 2014 DOI 10.1007/s40134-014-0057-9. Impact factor 2014 –NA-

D'Anastasi M, **Grandl S**, Reiser MF, Baur-Melnyk A. *Radiological diagnostics of multiple myeloma*. Radiologe. 2014 Jun;54(6):556-63. IF 2014 –NA-, Impact factor 2013 0.414.

**Grandl S**, Ingrisch M, Hellerhoff K. *Therapiemonitoring im MRT unter neoadjuvanter Therapie: RECIST und funktionelle Bildgebung*. Radiologe. 2014 Mar;54(3):233-40  
Impact factor 2013 0.414.

**Grandl S**, Sztrókay-Gaul A, Auweter SD, Hellerhoff K. *Phasenkontrastbildgebung der Brust: Grundlagen und Schritte zur klinischen Implementierbarkeit*. Radiologe. 2014 Mar;54(3):254-61. Impact factor 2013 0.414.

Auweter SD, Herzen J, Willner M, **Grandl S**, Scherer K, Bamberg F, Reiser MF, Pfeiffer F, Hellerhoff K. *X-ray phase-contrast imaging of the breast--advances towards clinical implementation*. Br J Radiol. 2014 Feb;87(1034):20130606. doi: 10.1259/bjr.20130606. Impact factor 2013 1.533.