

Bildgebendes Verfahren zur Oxymetrie optisch inhomogener biologischer Gewebe

Sergio Fantini, Ning Liu, Yang Yu, Angelo Sassaroli

Zum Aufspüren optischer Inhomogenitäten im menschlichen Brustgewebe werden bei der hier vorgestellten Methode hohe räumliche Abtastraten und hohe spektrale Auflösung mit einer Zweifachwellenlängen-Spektroskopie-Methode für die Messdaten-Analyse kombiniert. Das Ergebnis ist eine verbesserte Visualisierung und quantitative Oxymetrie des inhomogenen Gewebes. Erste Bilder, die mit diesem neuen bildgebenden System am Menschen erzielt wurden, werden hier vorgestellt.

Die Optische Mammographie ist eine nicht-invasive Methode, welche Licht im roten bis nah-infraroten Spektralbereich (typischerweise in dem Wellenlängenbereich von 600-1000 nm) für die diagnostische Bildgebung der weiblichen Brust nutzt. Diese Methode wird gegenwärtig von vielen Forschungsgruppen weltweit hinsichtlich ihres Potentials zur Erkennung von Brustkrebs, d.h. zur Unterscheidung von gesunden (benignen) von krankhaften, krebsartigen Gewebsveränderungen (Läsionen) wie auch zur Kontrolle der Wirksamkeit von Brustkrebsbehandlungen untersucht [1].

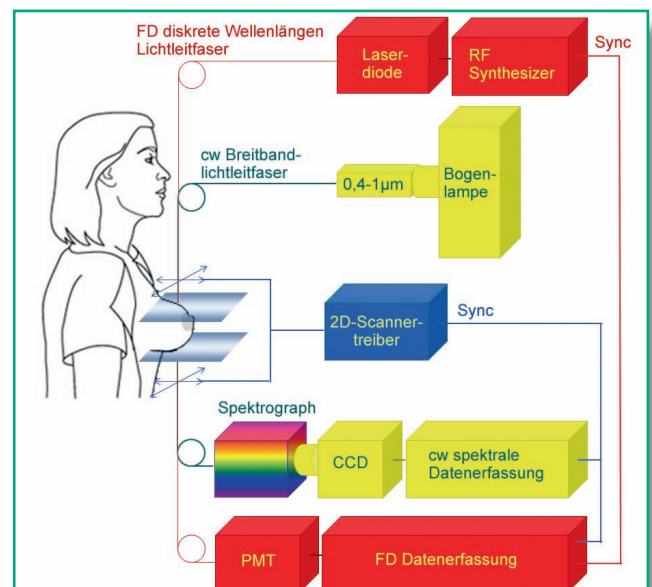
vorigen Jahrhunderts [3]. Allerdings entwickelte sich die optische Mammographie bisher nicht zu einem klinisch akzeptierten Bildgebungsverfahren zur Brustkrebserkennung, da die Sensitivität (die Fähigkeit einen Krebsveränderung zu erkennen) und Spezifität (die Fähigkeit, richtig zwischen krebsartigen und gutartigen Läsionen zu unterscheiden) im Vergleich zur Röntgen-Mammographie [4] schlechter war. In der letzten Dekade hat es eine Art Wiedererwachen in der Forschung zur optischen Mammographie gegeben. Dazu haben eine Reihe neuer Ansätze zur theoretischen Modellbildung sowie neue Bildgebungs-Algorithmen [5] und wei-

terentwickeltes Instrumentendesign [6], [7], [8] u.a. in Verbindung mit anderen bildgebenden Verfahren wie Ultraschall [9], Magnetresonanztomographie [10] und Röntgen [11] beigetragen. Die Fortschritte in der letzten Zeit zeigen, dass die optische Mammographie das Potential besitzt, eine wichtige klinische Rolle bei der Diagnose und der therapeutischen Verlaufskontrolle von Brustkrebs zu erlangen. Vorteile dieser Methode liegen vor allem in der Nicht-Invasivität, der Sicherheit, der Portabilität und der Sensitivität hinsichtlich spezifischer physiologischer Signaturen begründet. Erste Ergebnisse einer quantitativen Bestimmung der Sau-

Die Entwicklung einer Idee

Die Grundlage zur Nutzung von nah-infrarotem Licht für die diagnostische Bildgebung liegt zum einem in dem starken optischen Kontrast der von Blut gegenüber normalem Brustgewebe hervorgerufen wird (im N-IR ist der Absorptionskoeffizient von Blut 200 mal größer als der von Brustgewebe) und zum anderen in der spektralen Messbarkeit der Blutsauerstoffsättigung (von 650 bis 900 nm steigt der molare Extinktionskoeffizient von Oxy-Hämoglobin um den Faktor 3, während der von Deoxy-Hämoglobin im gleichen Bereich um den Faktor 4 sinkt). Die Idee, Licht zur diagnostischen Bildgebung zu nutzen, stammt aus dem Jahre 1929 [2] und führte zur Entwicklung kommerzieller Instrumente in der sogenannten „Diaphanographie“ und dem „Lichtscanning“ in den siebziger und achtziger Jahren des

Bild 1: Schema zum instrumentellen Aufbau der spektralen Bildgebung an der weiblichen, menschlichen Brust



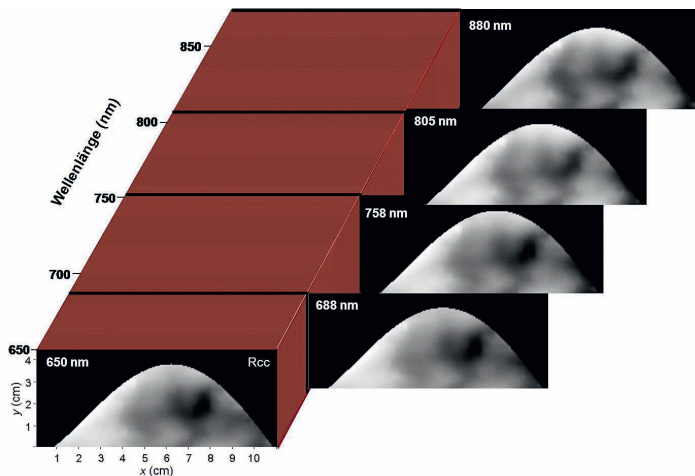


Bild 2: Erste optische Mammogramme der Brust einer gesunden 40-jährigen Frau

erstoffsättigung mit einer kürzlich entwickelten Doppelwellenlängen-Methode [12] an einer gesunden weiblichen Brust werden hier vorgestellt.

Quantitative Bestimmung der Sauerstoffsättigung

Räumliche Inhomogenitäten in biologischem Gewebe quantitativ spektroskopisch zu erfassen, ist schwierig. Ein Lösungsansatz wäre, die räumliche Verteilung der optischen Eigenschaften des Gewebes aus den Bilddaten zu ermitteln, was aber hinsichtlich der Datenanalyse und -erfassung sehr schwierig ist [13]. Die hier vorgestellte Methode ist hingegen eine Quantifizierung der Blutsauerstoffsättigung optischer Inhomogenitäten, die einen ausreichenden Blut-Gewebe-Kontrast bieten wie z.B. Hämatome, Blutgefäße, Krebsgewebe, gutartige Tumore, etc. Dabei werden nicht die räumlichen Parameter wie Position, Form und Größe der Inhomogenität erfasst, sondern die relativen Unterschiede der optischen Intensität (I) am Ort der Inhomogenität im Bezug auf den umgebenden „Gewebehintergrund“ (I_0), gemessen. Der relative Intensitätsunterschied wird mit $\Delta I/I_0$ angegeben. Das Spektrum dieser Größe $\Delta I/I_0$ wird benutzt, um einen Satz von Wellenlängenpaaren (λ_1, λ_2) zu bestimmen, für die $\Delta I/I_0(\lambda_1) = \Delta I/I_0(\lambda_2)$ gilt. Mit Hilfe dieser Wertepaare kann die Sauerstoffsättigung der optischen Läsion ermittelt werden. Weitere Details zum Doppel-Wellenlängenverfahren finden sich in [12]. Der instrumentelle Aufbau zur spektralen Bildgebung an der weiblichen, menschlichen Brust ist schematisch in **Bild 1** gezeigt. Die mechanischen Teile dieses Instruments wurden ursprünglich von Siemens Medical

Engineering als Teil eines Forschungsprototyps für die Optische Mammographie [14] entwickelt. Zur Frequenz-Domän(FD)-Bestimmung der Verteilung der Brustdicke [15] werden diskrete Wellenlängen von 690 und 830 nm intensitätsmoduliert verwendet und für die Doppel-Wellenlängen-Oxymetrie eine kontinuierlich emittierende (cw) Breitbandlichtquelle im Bereich von 650 bis 880 nm eingesetzt. Das Licht aus einer optischen Faser mit 3 mm Durchmesser wird durch die leicht komprimierte Brust geleitet. Über eine kollineare Detektorfaser mit 5 mm Durchmesser auf der anderen Seite der Brust wird das transmittierte optische Signal gesammelt und auf einen Photomultiplier (PMT) für die Frequenzdomän-Bestimmung bzw. zu einem CCD-Spektrometer für die Spektralmessung geleitet. Die spektrale Auflösung beträgt dabei 0,5 nm. Beim Scanvorgang werden die Beleuchtungs- und Detektorfasern im Tandem zweidimensional über die Kompressionsplatten aus Glas geführt. Die optischen Daten werden mit $2 \times 2 \text{ mm}^2$ großen Pixeln abgerastert. Die Scangeschwindigkeit in x-Richtung (medial-lateral) beträgt 35 mm/s und die Messzeit pro Datenpunkt (cw-Spektrum und FD Amplitude und Phase) beträgt 57 ms. Die Erfassung eines vollständigen zweidimensionalen Brustbildes dauert damit 2-4 min, inklusive der Brustpositionierung und Kompression. Die Frequenzdomän-Analyse wird mittels eines Randkorrektur-Algorithmus durchgeführt, welcher die Brustdicke an jeder Position ermittelt. Anhand dieser Information wird dann die gemessene cw-Spektralintensität $I(\lambda)$ entsprechend der jeweiligen Brustdicke korrigiert [15]. Im Ergebnis erhält man ein korrigiertes Spektrum der Intensität $I^*(\lambda)$. Anhand dieser korrigierten Intensi-

tätswerte werden zwei optische Karten der Brust erstellt. Zum einen wird damit die optische Dichte basierend auf dem Parameter N , welcher eine normalisierte korrigierte inverse Intensität beschreibt [15], dargestellt und zum anderen die zweite räumliche Ableitung von N , welche die Sichtbarkeit optischer Inhomogenitäten wie Blutgefäße und Brustläsionen erhöht [16]. Eine solche spektral integrale, aber räumlich differenzierte Karte lässt interessante Bereiche (definiert als Pixelbereiche, die ein lokales Minimum der zweiten räumlichen Ableitung des Parameters bilden) erkennen, bei denen dann die Sauerstoffsättigungsmessung

mit Datenpunktabständen von jeweils 2 mm in x - und y -Richtung (**Bild 2**). Im gleichen Bild ist auch die optische Intensität bei fünf ausgewählten Wellenlängen von 650, 688, 758, 805 und 880 nm (N -Bild) dargestellt. Neben der kürzesten (650 nm) und der längsten (880 nm) Wellenlänge wurde die Wellenlänge 688 nm ausgewählt, bei welcher Oxy-Hämoglobin ein lokales Minimum des Extinktionskoeffizienten hat sowie 758 nm, bei der das lokale Maximum des Extinktionskoeffizienten von Deoxy-Hämoglobin liegt. Am isobestischen Punkt im Nahen Infrarot bei 805 nm haben Oxy-Hämoglobin und Deoxy-

Vor- und Nachteile der Methode

Die optische Bildgebungsmethode, die hier präsentiert wird, beruht auf zwei im Tandem scannenden optischen Fasern, die über eine zwischen zwei Glasplatten leicht komprimierte Brust geführt werden. Der Begrenztheit der Methode durch eine nicht ideale Konfiguration für eine vollständige optische Tomographie stehen folgende Vorteile gegenüber: eine gut definierte, stabile und reproduzierbare Anordnung für die Brustmessung mit hoher räumlicher Abtastrate (0,5 Datenpunkte pro mm in unserem Fall). Außerdem entfallen jegliche Art von Kalibrierungen, wie sie typischerweise für Vielfachquellen und Detektoranordnungen notwendig sind. Speziell die hohe räumliche Auflösung wird benutzt, um ein sogenanntes N'' -Bild (zweite Ableitung von N) zu generieren und damit die Sichtbarkeit der Inhomogenitäten zu verbessern. Ursache des Kontrasts in den N - und N'' -Bildern ist die optische Absorption entsprechend der Blutkonzentration und die Schärfe ihrer räumlichen Veränderung. Der Informationsgehalt des Sauerstoffsättigungsbildes ist abgeleitet aus dem Funktionalparameter der Sauerstoffsättigung im Hämoglobin. Dieser Parameter wird möglicherweise von einem verstärkten Metabolismus in Verbindung mit Brustkrebs beeinflusst. Damit kann die hier erläuterte Methode als ein aussichtsreiches, effektives Verfahren zur Krebsdiagnostik bezeichnet werden.

Danksgiving

Diese Forschung wurde unterstützt vom National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, Grant No. CA95885.

Literaturhinweise

- [1] Tromberg, B. J., B. W. Pogue, K. D. Paulsen, A. G. Yodh, D. A. Boas, and A. E. Cerussi, *Assessing the future of diffuse optical imaging technologies for breast cancer management*, *Med. Phys.* 35, 2443-2451 (2008)
- [2] Cutler, M., *Transillumination of the Breast*, *Surg. Gynecol. Obstet.* 48, 721-727 (1929)
- [3] Watmough, D. J., *A light torch for the transillumination of female breast tissues*, *British Journal of Radiology* 55, 142-146 (1982)
- [4] Alverdy, A., I. Andersson, K. Aspegren, G. Balldin, N. Bjurström, G. Edström, G. Fagerberg, U. Glas, O. Jarlman, S. A. Larsson, E. Lidbrink, H. Lingaas, M. Löfgren, C.-M. Rudenstam, L. Strender, L. Samuelsson, L. Tabär, A. Taube, H. Wallberg, P. Åkesson, and D. Hallberg, *Lightscanning Versus Mammography for the Detection of Breast Cancer in Screening and Clinical Practice*, *Cancer* 65, 1671-1677 (1990)
- [5] Arridge, S. R., and J. C. Hebden, *Optical Imaging in Medicine: II. Modelling and Reconstruction*, *Phys. Med. Biol.* 42, 841-853 (1997)
- [6] Pogue, B. W., M. Testorf, T. McBride, U. Oster-

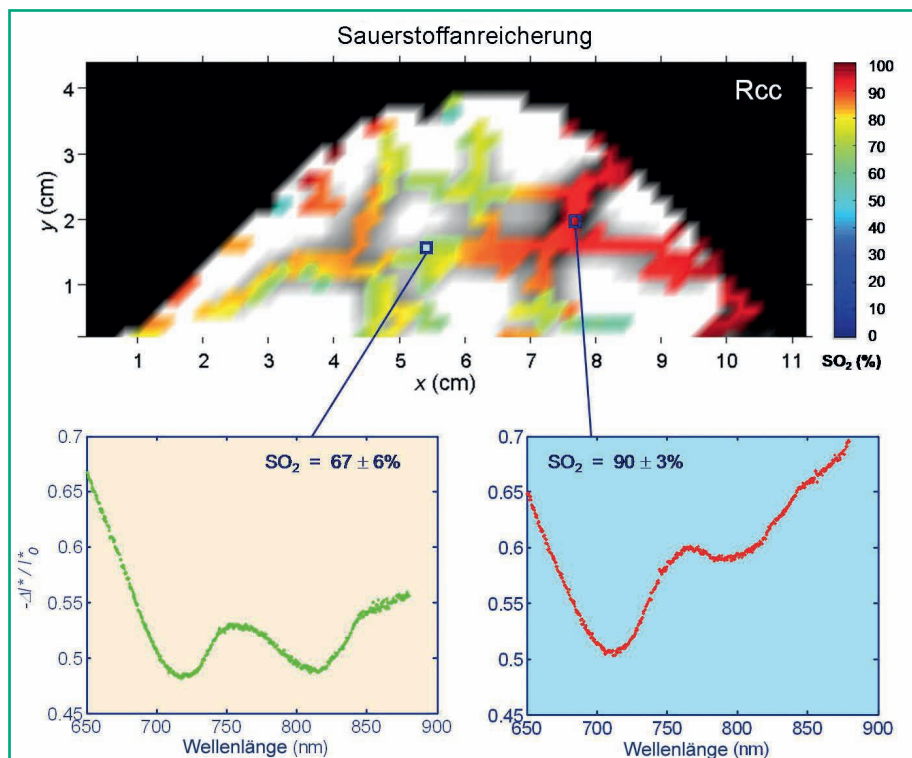


Bild 3: Falschfarbendarstellung der Sauerstoffsättigung, grau schattierte Bereiche sind vorwiegend Blutgefäße

durchgeführt wird. Die korrigierte Intensität $I^*(\lambda)$ an jedem zu untersuchenden Pixel und die Hintergrund Intensität $I^*_0(\lambda)$ (d.h. höchste Intensität über ein $20 \times 20 \text{ mm}^2$ Gebiet um den Pixel herum) werden dann für das spektrale Doppel-Wellenlängen-Verfahren verwendet, das auf der von uns entwickelten Methode der Identifizierung von Wellenlängenpaaren mit gleichem $\Delta I^*/I^*_0$ beruht.

Ergebnisse

Das Untersuchungsergebnis umfasst 460 Bilder – aller 0,5 nm ein Bild über den Spektralbereich von 650-880 nm –

Hämoglobin die gleiche Absorption. Das spektrale Integral im N'' -Bild ermöglicht, Gebiete mit optischen Inhomogenitäten sichtbar zu machen. Diese sind durch die grau schattierten Bereiche in **Bild 3** gekennzeichnet. Im Fall des hier vorliegenden gesunden Brustgewebes sind diese Bereiche vorwiegend Blutgefäße. Als überlagertes Grauskalenbild von N'' zeigt Bild 3 eine Falschfarbendarstellung der Sauerstoffsättigung, wie sie mit der hier beschriebenen Doppel-Wellenlängen Spektralmethode gemessen wurde. Die Spektren $\Delta I^*/I^*_0$, welche die Basis für die Sauerstoffsättigungsmessung bilden, sind ebenfalls in Bild 3 zu sehen.

- berg, and K. Paulsen, *Instrumentation and Design of a Frequency-Domain Diffuse Optical Tomography Imager for Breast Cancer Detection*, Opt. Expr. 1, 391-403 (1997)
- [7] Grosenick, D., H. Wabnitz, H. H. Rinneberg, K. T. Moesta, and P. M. Schlag, *Development of a Time-Domain Optical Mammograph and First in vivo Applications*, Appl. Opt. 38, 2927-2943 (1999)
- [8] Pham, T. H., O. Coquoz, J. B. Fishkin, E. Anderson, and B. J. Tromberg, *Broad bandwidth frequency-domain instrument for quantitative tissue optical spectroscopy*, Rev. Sci. Instrum. 71, 2500-2513 (2000)
- [9] Zhu, Q., E. B. Cronin, A. A. Currier, H. S. Vine, M. M. Huang, N. G. Chen, and C. Xu, *Benign versus malignant breast masses: Optical differentiation with US-guided optical imaging reconstruction*, Radiology 237, 57-66 (2005)
- [10] Azar, F. S., K. Lee, A. Khamene, R. Choe, A. Corlu, S. D. Konecky, F. Sauer, and A. G. Yodh, J. Biomed. Opt. 12, 051902 (2007)
- [11] Li, A., E. L. Miller, M. E. Kilmer, T. J. Brukilacchio, T. Chaves, J. Stott, Q. Zhang, T. Wu, M. Chorlton, R. H. Moore, D. B. Kopans, and D. A. Boas, *Tomographic optical breast imaging guided by three-dimensional mammography*, Appl. Opt. 42, 5181-5190 (2003)
- [12] Liu, N., A. Sassaroli, and S. Fantini, *Paired-wave-length spectral approach to measuring the relative concentrations of two localized chromophores in turbid media: an experimental study*, J. Biomed. Opt. 12, 051602 (2007)
- [13] Arridge, S. R., and W. R. B. Lionheart, *Non-*

- uniqueness in diffusion-based optical tomography*, Opt. Lett. 23, 882-884 (1998)
- [14] Götz, L., S. H. Heywang-Köbrunner, O. Schütz, and H. Siebold, *Optische Mammographie an Präoperativen Patientinnen*, Akt. Radiol. 8, 31-33 (1998)
- [15] Fantini, S., M. A. Franceschini, G. Gaida, E. Gratton, H. Jess, W. W. Mantulin, K. T. Moesta, P. M. Schlag, and M. Kaschke, *Frequency-Domain Optical Mammography: Edge Effect Corrections*, Med. Phys. 23, 149-157 (1996)
- [16] Pera, V. E., E. L. Heffer, H. Siebold, O. Schütz, S. Heywang-Köbrunner, L. Götz, A. Heinig, and S. Fantini, *Spatial second-derivative image processing: An application to optical mammography to enhance the detection of breast tumors*, J. Biomed. Opt. 8, 517-524 (2003)

Kontakt

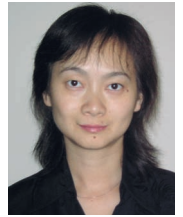
Prof. Sergio Fantini
Tel: 001-617-627-4356
eMail:
sergio.fantini@tufts.edu



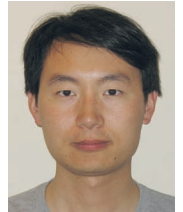
[www.ase.tufts.edu/
biomedical/faculty-staff/fantini.asp](http://www.ase.tufts.edu/biomedical/faculty-staff/fantini.asp)

www.photonik.de ▶ Webcode B006

Ning Liu
Tel: 001-617-627-4359
eMail:
ning.liu@tufts.edu



Yang Yu
Tel: 001-617-627-4359
eMail:
yang.yu@tufts.edu



Dr. Angelo Sassaroli
Tel: 001-617-627-4970
eMail:
angelo.sassaroli@tufts.edu



Tufts University
Department of Biomedical Engineering,
4 Colby Street, Medford, MA 02155,
USA