

Aus dem Institut für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Diagnostische Wertigkeit der optischen Mammographie bei  
Patientinnen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine  
raumfordernde Veränderung der Brustdrüse

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nassia Volkwein

aus Sofia, Bulgarien

Datum der Promotion: 22.06.2014

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>6</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>8</b>
1.1. Das Mammakarzinom.....	8
1.1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren.....	8
1.1.2. Pathologien der Mamma.....	10
1.1.3. Staging und Prognose.....	12
1.1.4. Diagnostische Verfahren.....	14
1.1.4.1. Mammographie.....	14
1.1.4.2. Sonographie.....	16
1.1.4.3. Magnetresonanztomographie.....	16
1.2. Optische Verfahren zur Brustbildgebung.....	17
1.3. Zielsetzung der Arbeit.....	19
<b>2. Material und Methodik.....</b>	<b>20</b>
2.1. Kooperationspartner und Ethikkommission.....	20
2.2. Patientenkollektiv.....	20
2.2.1. Patientenrekrutierung.....	20
2.2.2. Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	21
2.2.3. Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
2.3. Zusatzuntersuchungen.....	23
2.4. Die Nahinfrarotspektroskopie.....	23
2.4.1. Der „DYNOT“ Nahinfrarottomograph .....	23
2.4.2. Untersuchungsablauf.....	25
2.5. Datenverarbeitung.....	26
2.5.1. NAVI.....	26
2.5.2. Matlab.....	27
2.6. Auswertungsmodalitäten .....	28
2.6.1. Full width at half Maximum (FWHM) – Modell.....	28
2.6.2. Time to ten (TTT) - Modell.....	28

2.6.3. Peak (PA) - Model .....	29
2.7. Zusammenfassende Datenauswertung.....	30
2.7.1. Auswertungsbogen.....	30
2.7.2. Statistische Methoden.....	32
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
3.1. Histologische Ergebnisse.....	34
3.2. Bildergebnisse.....	35
3.3. Sensitivität und Spezifität.....	40
3.2. ROC Analyse.....	49
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>54</b>
<b>5. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>67</b>
<b>6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>74</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>76</b>
<b>8. Anhang.....</b>	<b>77</b>
8.1. Eidesstattliche Versicherung .....	77
8.2. Lebenslauf.....	78
8.3. Publikationsliste.....	81
8.4. Danksagung.....	82

## Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war, die Detektion maligner Brustläsionen und deren Differenzierung zu benignen Strukturen mit Hilfe der optischen Mammographie unter Ausführung eines Valsalva-Atemmanövers zu untersuchen.

Hierfür wurden 30 Patientinnen mit mammographisch und/oder sonographisch detektierten suspekten Brustläsionen mit einem schnellen optischen 2Hz 3-D-Mammographen vor, während und nach der Ausführung eines Atemmanövers und vor histologischer Sicherung des Befundes untersucht. Zur Detektion der Brustläsionen wurde die Lichtabsorption mit Hilfe der intrinsischen Kontrastmitteln Oxy- und Desoxyhämoglobin gemessen. Die Analyse der akquirierten Daten erfolgte auf drei verschiedene Auswertungsarten: es kamen ein „Full Weight at Half Maximum (FWHM)-Modell“, ein „Time to ten (TTT)-Modell“ und ein „Amplituden-Modell“ zur Anwendung. 10 Patientinnen mussten aufgrund einer nicht korrekten Durchführung des Atemmanövers von der Datenauswertung ausgeschlossen werden. Zwei erfahrene Radiologen beurteilten die optischen Bilder unabhängig voneinander bezüglich Detektionsrate, Grad der Sichtbarkeit und Auftreten von Zusatzläsionen. Die Effizienz der einzelnen Modalitäten wurde mit Hilfe von Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analysen abgeschätzt.

Die Detektionsraten bei den malignen Läsionen variierten je nach Auswertungsmodalität und individuellem Ergebnis zwischen 50 und 90%. Die höchsten Detektionsraten (85% im Durchschnitt) wurden anhand des Amplitudenmodells für Oxyhämoglobin erreicht, die niedrigsten zeigte das TTT-Modell sowohl für oxygeniertes (55% im Durchschnitt), als auch für desoxygeniertes Hämoglobin (60% im Durchschnitt).

Bei den benignen Raumforderungen zeigten die einzelnen Auswertungsmodalitäten bezüglich der Detektionsraten erhebliche Unterschiede (14,3 bis 100%). Die niedrigste Detektiosrate erreichte mit 14,3% im Durchschnitt die FWHM-Modalität für Oxyhämoglobin, die höchste das Amplitudenmodell für desoxygeniertes Hämoglobin (92,8% im Durchschnitt).

Die Raten an detektierten Zusatzläsionen variierten zwischen 55 und 90% und waren somit bei allen Auswertungsmodalitäten unzulässig hoch. Das Amplitudenmodell verzeichnete mit 85% im Durchschnitt sowohl für Oxy-, als auch für Desoxyhämoglobin die höchste Rate an detektierten Zusatzläsionen.

Die vorgenommene ROC-Analyse zeigt AUC-Werte zwischen 0,393 und 0,779. Kein Modell konnte sich signifikant von der 50% Zufallswahrscheinlichkeit unterscheiden. Den höchsten AUC-Wert erzielte das FWHM-Modalität für Oxyhämoglobin, das mit einem p-Wert von 0.057 wenigstens ein Trend zur Überlegenheit gegenüber der 50% Zufallswahrscheinlichkeit zeigte. Die Konkordanzraten beider Auswerter waren bezüglich Detektion der vordefinierten Läsion und Zusatzläsionen mit Werten zwischen 0,364 und 1,000 zufriedenstellend.

Auf Grund der oben dargestellten Ergebnisse erscheint die optische Bildgebung mittels Valsalva-Atemmanöver und der intrinsischen Kontrastmittel Oxy- und Desoxyhämoglobin zur Beurteilung maligner und benigner Brustläsionen in der hier gewählten Konfiguration (z.B. wurde jeweils nur eine Brust untersucht) nicht geeignet zu sein. Hauptlimitationen stellen in diesem Zusammenhang die hohe Anzahl an nicht verwertbaren Untersuchungen und die zahlreichen Zusatzläsionen dar.

## **Abstract**

The aim of this optical mammography study was to investigate detection of malignant breast lesions and their differentiation from benign structures using hemodynamic changes induced by Valsalva maneuver.

Thirty patients with suspicious breast lesions on mammography and/or ultrasound underwent a fast 2Hz 3-D optical mammography before, during and after the Valsalva maneuver. All patients were examined, prior to histological confirmation of the findings. For breast lesion detection light absorption was measured using the intrinsic contrast agents oxy- and deoxyhemoglobin. The analysis of the acquired data was performed using three standardized evaluation modalities: a „Full Weight at Half Maximum (FWHM)-model“, a „Time to ten (TTT)-model and an „amplitude model“. Ten patients had to be excluded from the analysis of the data due to an incorrect conducting of the breathing maneuver. Two experienced radiologists individually evaluated the images considering optical detection rate, degree of visibility and occurrence of additional lesions. The efficiency of the single modalities was assessed using receiver operating characteristic (ROC) analysis.

The detection rates of the malignant lesions varied depending on the modality and individual result between 50% and 90%. Highest detection rates (85% on average) were obtained by the amplitude model for oxyhemoglobin. On the contrary the lowest were exhibited by the TTT model for oxygenated and deoxygenated hemoglobin with an average of 55% and 60%, respectively.

For the benign lesions the different modalities displayed significant differences concerning the detection rates. While the lowest detection rate with an average of 14.3% was obtained for the FWHM modality for oxyhemoglobin, the amplitude model for deoxygenated hemoglobin reached the highest average with 92,8%.

The detection rates for additional lesions varied between 55% and 90% and were thus too high for all evaluation modalities. The amplitude model showed the highest detection rate for additional lesions with an average of 85% for both oxy- and deoxyhemoglobin.

The ROC analysis provided AUC values from 0.393 to 0.779. None of the models differed significantly from the 50% random probability. The highest AUC was achieved for the FWHM modality for oxyhemoglobin, which showed with a p-value of 0.057 at

least a trend over the 50% probability. The concordance rates of both evaluators for detection of lesions and additional lesions were satisfactory with values from 0.364 to 1.000.

Optical imaging using Valsalva maneuver based on the intrinsic contrast agents oxy- and deoxyhemoglobin to assess malignant and benign breast lesions does not seem to be suitable in the setting chosen in this study (e.g. only one breast was examined at a time). The main limiting factors are the rather high number of examinations that had to be excluded and the high number of additional lesions.

# 1. Einleitung

## 1.1. Das Mammakarzinom

### 1.1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen der westlichen Welt. Nach Angaben der IARC (International Agency for Research on Cancer) erkrankten weltweit im Jahr 2008 knapp 1,4 Millionen Frauen an Brustkrebs, 458.000 starben daran [1]. Aufgrund der hohen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung stellt Brustkrebs weltweit ein großes medizinisches und sozioökonomisches Problem dar. Besonders stark davon betroffen sind vor allem die westlichen Industrieländer, in denen das Mammakarzinom wesentlich häufiger auftritt als z.B. in Asien und Afrika [2]. In Deutschland selbst erkranken jährlich rund 72.000 Frauen an Brustkrebs [3]. Die Erkrankung ist somit für ca. 32 % aller Krebserkrankungsfälle bei Frauen und damit für deutlich mehr als ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Frauen verantwortlich [3]. Im Jahr 2010 sind 17.466 Frauen an den Folgen gestorben [4]. Brustkrebs ist somit nicht nur die häufigste Krebserkrankung, sondern auch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen. Bei Männern dagegen stellt die Erkrankung eher die Ausnahme dar [5-8]. Nach aktueller Statistik erkranken in Deutschland etwa 520 Männer jährlich an Brustkrebs [3]. An Mammakarzinom erkrankte männliche Patienten haben häufig eine schlechtere Prognose als Frauen [9-11]. Aufgrund der Rarität der Erkrankung erfolgt häufig die Diagnosestellung in einem sehr fortgeschrittenen Stadium, das mit einer schlechteren 5-Jahres-Überlebensratio und erhöhtem Mortalitätsrisiko einhergeht [5, 7]. In Studien jedoch, in denen an Brustkrebs erkrankte Männer und Frauen in Bezug auf Alter und Tumorstadium zur Diagnosestellung miteinander verglichen wurden, zeigen sich keine Differenzen in der Prognose dieser Erkrankung [6, 12, 13].

Die meisten Brustkrebsfälle treten sporadisch auf. Es gibt jedoch sowohl vererbte, als auch erworbene Faktoren, die zur Manifestation der Erkrankung in unterschiedlichen Ausmaßen beitragen. Etwa 5 bis 10% aller Mammakarzinome treten aufgrund einer erblichen Disposition auf [14, 15]. Frauen mit Mutationen in einem der prädisponierenden Gene BRCA-1 und BRCA-2, die autosomal-dominant vererbt werden, haben ein Lebenszeitrisiko von 50-80%, an einem Mammakarzinom, von 60% an einem kontralateralen Mammakarzinom und von 10-40%, an einem

Ovarialkarzinom zu erkranken [16]. Bei einer Erkrankungsmanifestation vor dem 35. Lebensjahr (Lj.), Vorliegen eines bilateralen Mammakarzinoms vor dem 50 Lj., gleichzeitiger Erkrankung an Brust- und Eierstockkrebs oder mehr als 3 Mammakarzinomfälle in der Familie besteht der dringende Verdacht auf genetische Disposition.

Zu den bedeutendsten erworbenen Faktoren zählen hormonelle Faktoren und das Reproduktionsverhalten der Frauen, ionisierende Strahlung bei Exposition in den jungen Jahren und der Lebensstil [17, 18]. Viele Mammakarzinome werden in ihrem Wachstum durch weibliche Sexualhormone – Östrogene und Gestagene – beeinflusst. Östrogen- und progesteronhaltige Medikamente, die häufig gegen Wechseljahrsbeschwerden verordnet werden, erhöhen das Erkrankungsrisiko signifikant [19]. Auch die frühe Menarche (vor 12. Lj.) und die späte Menopause (nach 52. Lj.) tragen zum höheren Erkrankungsrisiko bei [17]. Frauen dagegen, die früh Kinder bekommen (mehrere Geburten vor dem 30. Lj.) und lange gestillt haben, haben ein niedrigeres Risiko an Brustkrebs zu erkranken [20].

Das Brustdrüsengewebe gehört zu den strahlensensibelsten Geweben des Körpers. Strahlenexposition in der Pubertät und bei jungen Frauen erhöht das spätere Brustkrebsrisiko signifikant [19]. Nach dem 40. Lj. dagegen ist das Risiko, Mammakarzinom durch ionisierende Strahlung auszulösen eher gering [21, 22].

Auch die Lebensweise beeinflusst das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. So erkranken übergewichtige Frauen häufiger an Brustkrebs als normalgewichtige [18]. Die genauen Mechanismen, die zu einer erhöhten Inzidenz von Brustkrebs bei Übergewichtigen führen, sind noch nicht ganz geklärt. Es wird jedoch vermutet, dass ein stets erhöhter Insulinspiegel wie beim Diabetes mellitus Typ II (häufig mit Adipositas assoziiert) das Wachstum maligner Zellen fördert. Im Fettgewebe wird darüber hinaus vermehrt das weibliche Hormon Östrogen produziert, das bekanntlich als Promotor für die Brustkrebserkrankung fungiert [23]. Starkes und andauerndes Zigarettenrauchen, sowie täglicher Alkoholkonsum von mindestens 20g Alkohol erhöht die Erkrankungswahrscheinlichkeit um bis zu 30% [24, 25]. Ein weiterer Risikofaktor könnte Sonnen- bzw. Vitamin-D-Mangel sein [26]. Dieser Zusammenhang wird auch bei anderen Tumorarten vermutet, wie z.B. bei Ovarialkarzinom, Prostatakarzinom,

Dickdarmkrebs und Blasenkrebs. Laut der aktuellen Literatur besteht ein enger Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin-D-Serumspiegeln und dem Risiko für die Entstehung eines Karzinoms [27, 28]. Diese Beobachtungen müssen jedoch in weiterführenden Studien noch erhärtet werden.

### **1.1.2. Pathologien der Mamma**

Die meisten Neubildungen der Mamma sind gutartig. Zu den am häufigsten diagnostizierten gutartigen Veränderungen zählen Fibroadenome, Mastopathien, Zysten und Lipome [29]. Die meist bei jüngeren, reproduktionsfähigen Frauen vorkommenden Fibroadenome entwickeln sich unter Östrogeneinfluss aus dem die Drüsenläppchen umgebenden Bindegewebe [30]. Nach der Menopause werden Fibroadenome kaum diagnostiziert und die bereits vorhandenen bilden sich nicht selten zurück.

Mastopathien sind keine echten Neubildungen. Hier handelt es sich vielmehr um diffuse Umbauvorgänge des Brustdrüsenparenchyms, die durch Proliferation des duktales und lobulären Epithels, Fibrosierung des Zwischengewebes und Zystenbildung gekennzeichnet sind [31]. Die Ursachen zur Entstehung der Mastopathie sind zwar nicht bekannt, es wird jedoch vermutet, dass mastopathische Veränderungen überwiegend durch eine hormonelle Dysbalance mit relativem Hyperöstrogenismus ausgelöst werden [29]. Je nach Art der Gewebeveränderungen lassen sich verschiedene Formen der Mastopathie unterscheiden, wodurch sich auch das Brustkrebsrisiko der betroffenen Frauen einschätzen lässt.

Zysten sind harmlose flüssigkeitsgefüllte Milchgangserweiterungen und treten häufig im Rahmen einer Mastopathie auf. Bei Beschwerdefreiheit besteht keine Therapieindikation. Das gleiche gilt auch für die aus dem Fettgewebe der Brust ausgehenden Lipome. Sie fallen eher bei Frauen auf, deren Brust klein ist und insgesamt wenig Fettgewebe enthält oder werden als Zufallsbefund entdeckt.

Mit zunehmendem Alter nimmt die Inzidenz und Prävalenz maligner Brustläsionen stark zu. Die Gesamtheit aller bösartigen Veränderungen wird unter dem Begriff Brustkrebs zusammengefasst. Etwa 85 bis 90% aller primären Mammakarzinome gehen vom Epithel der Milchgänge (duktales Adenokarzinome) aus, weitere 10 bis 15% entwickeln sich aus dem Epithel der Drüsenläppchen (lobuläre Adenokarzinome) [32]. Sonderformen des Mammakarzinoms wie das tubuläre, muzinöse, papilläre und

medulläre Karzinom, die ebenso duktales Ursprungs sind, werden nur selten diagnostiziert. Lediglich in 0,3 bis 3% der Fälle entstammen die bösartigen Neubildungen dem umgebenden Binde- oder Fettgewebe. Selten können auch andere Tumorentitäten wie z.B. Lymphome und maligne Melanome die Brust in Form einer Fernmetastasierung befallen. Bei den primären Mammakarzinomen wird zudem zwischen invasiven und nicht-invasiven Karzinomen unterschieden. Diese Differenzierung beschreibt Wachstum und Ausbreitung des Tumors in Bezug auf die Basalmembran. Als invasiv werden Karzinome bezeichnet, die die Basalmembran bereits durchbrochen und das umliegende Gewebe infiltriert haben. Ist die Basalmembran dagegen intakt geblieben, spricht man von nicht-invasivem Wachstum oder Carcinoma in situ (CIS). Diese Unterteilung der Mammakarzinome ist vor allem für Therapie und Prognose der betroffenen Patientinnen von Bedeutung, weil durch die Stromainvasion der Anschluss des Tumors an den Lymph- und Gefäßbahnen erfolgt, wodurch die lymphogene und hämatogene Ausbreitung (Metastasierung) möglich wird. Die Einteilung der Mammakarzinome nach der Weltgesundheitsorganisation ist der Tab. 1 zu entnehmen.

<b>Nicht-invasive Karzinome</b>
Intraduktales Karzinom (DCIS)
Carcinoma lobulare in situ (CLIS)
<b>Invasive Karzinome</b>
Invasives duktales Karzinom
Invasives duktales Karzinom mit dominierender intraduktaler Komponente
Invasives lobuläres Karzinom
Muzinöses Karzinom
Medulläres Karzinom
Papilläres Karzinom
Tubuläres Karzinom
Adenoid-zystisches Karzinom
Sekretorisches Karzinom
Apokrines Karzinom
Karzinom mit Metaplasie
- <i>squamöser Typ</i>
- <i>Spindelzelltyp</i>

- <i>kartilaginärer und össärer Typ</i>
- <i>gemischter Typ</i>
Andere
Morbus Paget der Mamille (nicht invasiv und invasive Formen)

Tabelle1: WHO-Klassifikation der Karzinome der Mamma [29]

### 1.1.3. Staging und Prognose

Das Staging des Mammakarzinoms erfolgt gemäß UICC (Union for International Cancer Control) mittels der standardisierten TNM-Klassifikation. Hierfür werden drei Parameter beurteilt – Tumorausdehnung (T), Nodalstatus (N) und Metastasierung (M). Die Zuordnung einer TNM-Kategorie beschreibt die Ausbreitung des Tumors im Körper des Patienten und hat sowohl die Prognoseabschätzung als auch die Auswahl der geeigneten Therapiemethode zum Ziel.

<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: intraduktales Karzinom oder lobuläres Carcinoma in situ oder Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
<b>T1mic</b>	Carcinoma in situ mit einem minimal invasiven Anteil von $\leq 0,1\text{cm}$
<b>T1</b>	Tumor max. Durchmesser $\leq 2,0\text{cm}$ <b>a</b> max. Durchmesser $> 0,1\text{cm}$ bis $0,5\text{cm}$ <b>b</b> max. durchmesser $> 0,5\text{cm}$ bis $1,0\text{cm}$ <b>c</b> max. Durchmesser $> 1,0\text{cm}$ bis $2,0\text{cm}$
<b>T2</b>	Tumor max. Durchmesser $> 2,0\text{cm}$ bis $5,0\text{cm}$
<b>T3</b>	Tumor max. Durchmesser $> 5,0\text{cm}$
<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut <b>a</b> mit Ausdehnung auf die Brustwand <b>b</b> mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brustwand oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brustdrüse <b>c</b> beide obigen Kriterien (T4a und T4b) <b>d</b> inflammatorisches Karzinom
<b>N0</b>	Keine befallenen Lymphknoten, isolierte Tumorzellen $\leq 200\mu\text{m}$
<b>N1mi</b>	Mikrometastasen $> 0,2$ bis $2,0\text{mm}$
<b>N1a</b>	Metastasen in 1 bis 3 axillären Lymphknoten
<b>N1b</b>	Ipsilateralen Mikrometastasen in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna

<b>N1c</b>	Kombination aus N1a und N1b
<b>N2a</b>	Metastasen in 4 bis 9 axillären Lymphknoten
<b>N2b</b>	Ipsilaterale klinisch erkennbare Metastasen in LK entlang der A. mammaria int. ohne gleichzeitige axilläre LK-Metastasen
<b>N3a</b>	Metastasen in 10 oder mehr axillären Lymphknoten oder Metastasen in infraklavikulären Lymphknoten
<b>N3b</b>	Metastasen in Lymphknoten entlang der ipsilateralen A. mammaria int. und axilläre Lymphknoten - Metastasen
<b>N3c</b>	Metastasen in supraklavikulären Lymphknoten
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Nachgewiesene Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM-Klassifikation der Mammakarzinome [33]

Die Beurteilung des Malignitätsgrades invasiver Mammakarzinome erfolgt anhand des histopathologischen Gradings (G). Hierfür werden histo- und zytomorphologische Merkmale wie Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate beurteilt. Nach der von Bloom und Richardson eingeführten und seit 1957 international bewährten Gradingeinteilung werden drei Tumordifferenzierungsgrade unterschieden (G1 bis G3).

Grad 1	Gut differenziertes Karzinom mit geringer Malignität
Grad 2	Mäßig differenziertes Karzinom mit mittelgradiger Malignität
Grad 3	Schlecht differenziertes Karzinom mit hoher Malignität

Tabelle 3: Malignitätseinteilung nach Bloom und Richardson [34]

Die undifferenzierten oder wenig differenzierten Karzinome wachsen dabei viel schneller und haben eine höhere Metastasierungsrate und sind somit ein ungünstiger Prädiktor für die Prognose und Überlebensrate der betroffenen Frauen [34]. Zudem kommen in diesen Fällen aggressivere Therapieformen wie Radiochemotherapie und Mastektomie zum Einsatz, die die Lebensqualität der Patientinnen zusätzlich einschränken und den Leidensdruck erhöhen. Als wichtigster prognostischer Faktor gilt jedoch zur Zeit das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung [35, 36]. Patientinnen mit Brustkrebsvorstufen wie das DCIS z.B. haben aufgrund fehlender Metastasen eine Fünfjahresüberlebensrate von etwa 90% [37]. Im Vergleich dazu fällt die Überlebensrate bei weiter fortgeschrittenen

Tumorstadien deutlich ab. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen oder die Infiltration der Brustwand oder der Haut durch den Tumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sinken die Fünfjahresüberlebensrate auf etwa 50%. Hat der Tumor darüber hinaus in anderen Organen und Geweben gestreut (Fernmetastasen), beträgt die Fünfjahresüberlebensrate nur noch 20%.

Bei Diagnosestellung haben bereits 65-70% aller Patientinnen mit Mammakarzinom okkulte Mikrometastasen [38]. Eine verbesserte Prognose für die Patientinnen ist hauptsächlich durch eine frühere Diagnosestellung zu erreichen, insbesondere in einem metastasenfremem Stadium, in dem das Mammakarzinom noch keine Systemkrankheit darstellt. Daher kommen den bildgebenden Verfahren zur Früherkennung maligner Veränderungen der Brustdrüse eine große Bedeutung zu.

#### **1.1.4. Diagnostische Verfahren**

##### **1.1.4.1. Mammographie**

Derzeitiger Goldstandard in der Brustbildgebung ist die Röntgen-Mammographie. Im Jahre 2002 haben Bundestag und Bundesrat die Einführung der Röntgen-Mammographie als flächendeckendes Screeningverfahren zur Früherkennung von Brustkrebsvorstufen und frühen Tumorstadien in Deutschland beschlossen. Im April 2005 sind die ersten Screening-Einheiten im Rahmen des Programms gestartet. Anfang 2009 nahm die letzte von insgesamt 94 Screening-Einheiten ihren Betrieb auf. Aktuell werden Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren alle 2 Jahre schriftlich zur Teilnahme an der Früherkennungsuntersuchung von Brustkrebs eingeladen [39]. Das Ziel dabei ist, Brustkrebs in einem möglichst frühen Stadium erkennen zu können, um die Heilungschancen der betroffenen Frauen zu verbessern oder das Fortschreiten der Erkrankung zumindest zu verlangsamen. Ein Vorteil der Mammographie ist dabei, dass im Gegensatz zu anderen gängigen bildgebenden Verfahren wie die Sonographie und die Magnetresonanztomographie auch Mikroverkalkungen zuverlässig visualisiert werden können. Brustkrebsvorstufen wie z.B. DCIS präsentieren sich häufig mit Mikrokalk [40]. Als Folge ist die Inzidenz von DCIS nach Einführung der Mammographie als Screeningtool enorm angestiegen [41, 42]. Morphologisch stellt das DCIS eine häufig klinisch inapparente Brustkrebsvorstufe dar, das üblicherweise brusterhaltend therapiert werden kann und aufgrund der fehlenden Metastasen mit hohen

Überlebensraten assoziiert wird.

Die Röntgen-Mammographie ist jedoch hinsichtlich ihrer Spezifität und Sensitivität limitiert. In Ländern, in denen ein breitflächiges Mammographiescreeningprogramm durchgeführt wird, ist es zu einer relativen Zunahme der Inzidenz von Mammakarzinomen in frühen, prognostisch günstigen Stadien gekommen. Eine deutliche Reduktion der Brustkrebs-bedingten Sterblichkeit von ca. 20-30% wurde jedoch vor allem in der Gruppe der Frauen ab dem 50. Lebensjahr erreicht [43]. Bei jüngeren Frauen dagegen ist die Aussagekraft der Mammographieuntersuchung aufgrund des meist stark entwickelten Drüsenparenchyms und somit erhöhter Röntgendichte eingeschränkt. In dem dichten Drüsengewebe lassen sich Tumoren nur schwer oder evtl. gar nicht abgrenzen. Dementsprechend nimmt die Sensitivität der Mammographie mit zunehmender Röntgendichte des Gewebes von ca. 70-75% über alle Patientinnen gemittelt auf ca. 50-60% ab [44]. In mehreren Studien an Patientinnen mit familiärer Mammakarzinombelastung wurden sogar Sensitivitäten von nur 30% und weniger beschrieben [45, 46].

Ein weiteres Problem stellen die falsch positiven Befunde dar. Als falsch positiv werden mammographisch suspekte und somit abklärungsbedürftige Befunde bezeichnet, die sich in der histopathologischen Untersuchung als benigne Läsionen herausstellen. Solche Befunde haben zur Folge, dass die betroffenen Frauen weitere teilweise invasive diagnostische Verfahren wie Stanzbiopsie zur Materialgewinnung und Diagnosesicherung über sich ergehen lassen müssen. Das bedeutet nicht nur einen unnötigen Eingriff, sondern auch eine damit verbundene nicht unerhebliche psychische Belastung [47, 48]. Aufgrund der Kostenintensität werden solche Untersuchungen zudem zunehmend zu einem wirtschaftlichen und finanziellen Problem.

Zu ähnlicher Problematik führt auch die sog. „Überdiagnostik“ [49, 50]. Der Begriff bezieht sich auf die Diagnose bösartiger Veränderungen der Brust, die zu Lebenszeiten der betroffenen Frauen niemals klinische Symptome entwickeln und somit zu keiner Beeinträchtigung der Lebenserwartung und -qualität geführt hätten (klinisch stumme Tumore). Morphologisch sind das meist in situ Karzinome. Es ist gegenwärtig unbekannt, wie häufig diese in invasive Karzinomformen übergehen und somit krankheitsrelevant werden. In der Literatur werden hierfür höchst unterschiedliche

Werte zwischen 25% und 75% angegeben. Diese stark differierenden Angaben über eine mögliche Entartungstendenz beruht wahrscheinlich auf dem stark heterogenen Bild des DCIS und der unterschiedlichen Beobachtungszeit der durchgeführten Untersuchungen.

Ein weiterer Nachteil und Grund zu kontroversen Diskussionen ist die Verwendung ionisierender Strahlung und die damit verbundenen strahleninduzierten Gewebeschäden. Laut einiger Autoren ist das Risiko für strahleninduzierte Mammakarzinome bei Frauen unter 30 Lebensjahren am höchsten. Ab dem 60. Lebensjahr dagegen kommt es zu keiner statistisch nachweisbaren Erhöhung dieses Risikos. Trotz dieser Erkenntnisse bleibt die Röntgen-Mammographie ein potentiell gesundheitsgefährdendes diagnostisches Verfahren mit einer kanzerogenen Potenz.

#### **1.1.4.2. Sonographie**

Die Mammasonographie ist die Ultraschalluntersuchung der Brust. Sie kommt oftmals bei jungen Patientinnen aufgrund der hohen Dichte des Drüsenparenchyms als primäre Untersuchungsmethode zum Einsatz. Bei unklaren mammographischen Befunden wird sie zudem als eine die Mammographie ergänzende Methode eingesetzt.

Die mit Brustkrebsvorstufen häufig assoziierten feinen Mikroverkalkungen können mittels Sonographie nur selten nachgewiesen werden. Zudem ist sie sehr untersucherabhängig und zeitaufwendig. Aufgrund dieser Gründe ist sie als Screeningverfahren zur Frühdiagnostik maligner Läsionen ungeeignet.

#### **1.1.4.3. Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Verfahren, welches mithilfe von Magnetfeldern und somit röntgenstrahlungsfrei Gewebeeigenschaften darstellt. Sie zeigt zwar eine allen anderen Verfahren überlegene Sensitivität, jedoch nur eine eingeschränkte Spezifität [51]. Besonders gute Aussagekraft hat die Magnetresonanztomographie (MRM) bei Fragestellungen wie der Differenzierung zwischen Narbengewebe und Rezidiv eines Mammakarzinoms, dem Ausschluss von Multifokalität/-zentrität und der Untersuchung von Frauen mit Brustimplantaten.

Ob die MR-Mammographie als alleiniges Screeningverfahren bei der Brustkrebsdiagnostik geeignet ist, wird heutzutage kontrovers diskutiert. Als

Hauptlimitation wird häufig beschrieben, dass sie die bei Brustkrebsvorstufen häufig vorkommenden, feinen Mikroverkalkungen nicht nachweisen kann. Neueste Studien postulieren jedoch, dass die kontrastmittelgestützte MR-Mammographie insbesondere bei schlecht differenzierten DCIS eine deutlich bessere Sensitivität gegenüber der konventionellen Mammographie liefert [52]. Durch die MR-Mammographie kann zudem die Ausdehnung von Brustkrebsvorstufen genauer dargestellt, sowie eine mögliche Invasivität weitgehend ausgeschlossen werden (hoher negativer prädikativer Wert für invasive Karzinome) [53]. Dies ist vor allem für die Therapieplanung und Prognoseeinschätzung der Patientinnen von Bedeutung. In diesem Kontext könnten sich MR- und Röntgen-Mammographie im Rahmen eines Screeningprogramms gut komplementieren, die MRT ist jedoch noch vergleichsweise teuer und nicht in einem solchen Umfang verfügbar, dass sie als Screeningtool flächendeckend eingesetzt werden könnte.

## **1.2. Optische Verfahren zur Brustbildgebung**

Aufgrund der limitierten diagnostischen Wertigkeit der etablierten bildgebenden Verfahren zur Brustkrebsdetektion besteht die Notwendigkeit, alternative Verfahren zu entwickeln, die den etablierten überlegen sind, oder in Kombination mit diesen eine deutliche Steigerung der Sensitivität und Spezifität erzielen können. Ein vielversprechendes Verfahren ist hierbei die optische Bildgebung. Erste Versuche, Brustkrebs durch optische Technik sichtbar zu machen, gehen bis in die 30er Jahre des 20. Jahrhunderts zurück [54]. Diese Versuche waren jedoch nicht sehr erfolgreich und die optische Bildgebung, auch als Diaphanographie oder Transillumination bekannt, wurde wieder verlassen. Erst mit dem Vorhandensein neuer Technologien in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts, wie kleinen Laserquellen, empfindlichen Detektoren und Videokameras, wurde die optische Bildgebung wieder aufgegriffen. Seither wurden eine Vielzahl teils sogar recht umfangreicher Studien mit jeweils unterschiedlicher Technologie unternommen [55-60]. Die Ergebnisse belegten, dass die damalige Transilluminationstechnik der Röntgenmammographie sowohl in Sensitivität, als auch in Spezifität unterlegen war. Weitere technische Fortschritte im letzten Jahrzehnt haben zu der Entwicklung der diffusen optischen Tomographie (DOT) geführt. Der große Unterschied zum Transilluminationsverfahren ist die Anordnung von Lichtquellen und

Sensoren meist auf einem Kreis oder Kugeloberfläche, wodurch ein Volumendatensatz akquiriert werden kann. Dadurch können dreidimensionale Schnittbilder berechnet werden, die Tiefeninformationen über Struktur und Morphologie des durchleuchteten Gewebes liefern können. Zu Beginn der Entwicklung dieser Technik wurde primär eine hohe räumliche Auflösung angestrebt. Heute geht das Interesse neben der Bemühung um gute morphologische Abbildung auch zur funktionellen Darstellung der Läsionen. Da Licht Wellenlänge-abhängig mit dem Gewebe interagiert, liefert eine dynamische Messung der Absorption von intrinsischen Gewebeelementen wichtige Informationen über Struktur, Physiologie, Biochemie, sowie molekulare Funktion des Gewebes. Intrinsisch sind die Hauptlichtabsorber in der Brustdrüse im Nah-Infrarot-Bereich des Spektrums, v.a. Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin. Die optische Mammographie kann daher als nicht invasive Technologie für Bildgebung und Quantifizierung von Vaskularisation und Sauerstoffsättigung in Brusttumoren verwendet werden. Diese Merkmale sind mit Angiogenese und Hypoxie assoziiert, die als wichtige Malignitätskriterien gelten. Aktuelle Studien zeigen bereits, dass über die Veränderungen der Oxygenierung, des Blutvolumens und Blutflusses wichtige Informationen gewonnen werden können, die möglicherweise eine bessere Tumordetektion zulassen [61].

In den letzten Jahren haben verschiedene Firmen wie z.B. NIRx Medical Technologies, Berlin/Deutschland und New York/USA, Philips Research Laboratories, Eindhoven/Niederlande und Advanced Research Technologies, Montreal/Kanada optische Mammographiegeräte entwickelt. Ein entscheidender Vorteil all dieser innovativen Bildgebungsverfahren gegenüber der flächendeckend eingesetzten Röntgen – Mammographie ist die fehlende Exposition der Patientinnen gegenüber ionisierender Strahlung. Zudem kann bei vielen dieser Verfahren auf eine von vielen Patientinnen als sehr unangenehm oder gar schmerzhaft empfundene Kompression der Brust verzichtet werden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kommt jedoch die optische Mammographie nur im Rahmen von klinischen Studien zur Anwendung. Wie hoch ihre Sensitivität und Spezifität bei der Brustkrebsdiagnostik ist, sowie welche zusätzliche Informationen bei der Beurteilung der weiblichen Brust gewonnen werden können, ist immer noch Gegenstand klinischer Forschung und somit nicht abschließend geklärt.

Die vorliegende Studie soll weitere Aspekte der optischen Bildgebung wie den

dynamischen Kontrast intrinsischer Parameter adressieren und mithilfe, diese Veränderungen besser zu verstehen. Darüber hinaus soll sie als Ausgangspunkt für Folgestudien dienen, in denen gegebenenfalls eine Weiterentwicklung des hier verwendeten optischen Mammographie-Apparats (z.B. zur gleichzeitigen Messung beider Mammae) angestrebt wird.

### **1.3. Zielsetzung der Arbeit**

Im Rahmen dieser Studie wurde die lokal veränderte Dynamik der intrinsischen Lichtabsorber Oxy- und Desoxyhämoglobin bei Patientinnen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine maligne Raumforderung der Brustdrüse mit hoher zeitlicher Auflösung (ca. 1-2 Bilder/s) mit einem neuen optisch - mammographischen Verfahren gemessen. Durch die Analyse der gewonnenen Patientendaten soll untersucht werden:

- ob die Messung der Hämodynamik der Brust nach einer leichten Provokation wie dem Valsalva – Atemmanöver die Detektion neoplastischen Gewebes erlaubt und
- ob die Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen der Brustdrüse möglich ist.

Ein weiteres Ziel dieser Studie ist es, anhand der messtechnisch gewonnenen Informationen die Kenntnisse zur Beziehung zwischen optischer Bildgebung und funktionellen und pathoanatomischen Daten zu optimieren und somit die optische Mammographie als vielversprechendes neues Verfahren für die Diagnostik maligner Gewebsveränderungen in der Brustdrüse weiter voranzubringen.

Primärer Endpunkt unserer Studie war die Rate an Brustläsionen, die anhand des verwendeten optisch-mammographischen Verfahrens detektiert werden konnten. Als sekundärer Endpunkt wurde die mögliche Differenzierung der detektierten Läsionen (v.a. bezüglich ihrer Dignität) definiert.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1. Kooperationspartner und Ethikkommission**

Die Studie wurde von PD Dr. med. Alexander Pöllinger geleitet, Oberarzt an der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité Campus Virchow-Klinikum. Sein langjähriger Forschungsschwerpunkt ist die verbesserte bildgebende Diagnostik von Brustkrebs. Als Studienarzt wurde Dr. med. Nils Schreiter involviert, Facharzt für Nuklearmedizin und aktuell Assistenzarzt an der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité Campus Virchow-Klinikum. Aktiv beteiligt bei Vorbereitung und Realisierung des Projektes waren auch zwei die Promotion anstrebende Doktoranden.

Kooperationspartner der Studie war NIRx Medizintechnik GmbH, vertreten durch Dr. rer. nat. Christoph Schmitz, der den optischen Nah-Infrarottomograph „DYNOT“ zur Verfügung stellte. Dr. Schmitz und Dipl. Phys. Sophie Piper haben durch ihre langjährige Erfahrung auf dem Gebiet der optischen Bildgebung das Projekt unterstützt und den Umgang mit der Technik erleichtert.

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Jahre 2008 genehmigt.

### **2.2. Patientenkollektiv**

#### **2.2.1. Patientenrekrutierung**

Die Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen erfolgte im Rahmen der routinemäßigen Mammadiagnostik vorwiegend in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité, Campus Virchow-Klinikum, aber auch im Institut für Radiologie der Charité, Campus Mitte. Potentielle Studienteilnehmerinnen waren Patientinnen, die dort untersucht wurden und bei denen eine mittels Punktion und histologischer Aufarbeitung zu sichernde Läsion festgestellt wurde. Die Patientinnen wurden primär durch die klinisch tätigen Ärzte über die Studie informiert. Vor einer Einwilligung zur Teilnahme erhielten sie die Gelegenheit, mit dem Studienarzt über das Wesen, das Ziel und die Risiken der Studie zu sprechen und weiterreichende Fragen zu stellen. Nach mündlicher und schriftlicher Einwilligung konnten die Patientinnen in der Studie aufgenommen werden.

### **2.2.2. Zusammensetzung des Patientenkollektivs**

Vom Dezember 2008 bis November 2009 wurden im Rahmen dieser Studie insgesamt 30 Patientinnen im Alter von 28 bis 78 Lebensjahren untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 53 Lebensjahre.

Im Verlauf der Datenverarbeitung und -analyse wurden 10 der 30 untersuchten Patientinnen von der Datenanalyse ausgeschlossen. 9 Probandinnen verstanden das Prinzip des Valsalva-Manövers trotz ausführlicher Erklärung und Übung vor der eigentlichen Messung nicht und führten demnach das Valsalva-Manöver nicht adäquat durch. Eine weitere Patientin hatte eine sehr große Brust bezogen auf die vorhandene Messkappe und die zu untersuchende Läsion lag wahrscheinlich außerhalb der gemessenen Brustfläche. Der Rohdatensatz dieser ersten Studienpatientin war zudem sichtlich mit starken Artefakten und Rauschen behaftet, die entweder auf Bewegungen der Patientin während der Messung oder auf einen ungenügenden Kontakt der Messoptoden zu der Brustoberfläche zurückzuführen waren. Durch die manuelle Einstellung jeder einzelnen Optode unmittelbar vor der eigentlichen Untersuchung konnte dieses Problem bei den nachfolgenden Messungen größtenteils behoben werden.

Der endgültige Patientenkollektiv umfasste somit 20 Patientinnen, davon 10 Patientinnen mit malignen raumfordernden Brustläsionen im Alter von 30 bis 78 Lebensjahre (Durchschnittsalter: 62 Lebensjahre) und 10 Patientinnen mit benignen Pathologien im Alter von 28 bis 70 Lebensjahre (Durchschnittsalter: 43 Lebensjahre). Die absolute Verteilungshäufigkeiten der erhobenen histopathologischen Befunde bei dem gesamten Patientenkollektiv, sowie in der Gruppe der analysierten Fälle ist der Tabelle 4 zu entnehmen.

<b>Histopathologie</b>	<b>Gesamt</b>	<b>Analysierte Fälle</b>
<b>Maligne Fälle</b>	<b>19</b>	<b>10</b>
IDC	12	6
ILC	1	-
ILDC	1	-
DCIS	3	1
Metaplastisches-CA	2	2

T-Zell-Lymphom	1	1
Melanommetastase	1	-
<b>Benigne Fälle</b>	<b>11</b>	<b>10</b>
Fibroadenom	6	6
Mastopathie	4	3
PASH	1	1

Tabelle:4 Verteilungshäufigkeiten unter Berücksichtigung des histopathologischen Befundes

### 2.2.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Die zur Studie zugelassenen Patientinnen mussten die folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

- Vorliegen eines Herdbefunds der Brustdrüse, der aufgrund eines nicht invasiven Diagnoseverfahren wie Sonographie und/oder Mammographie den Verdacht auf das Vorliegen eines Malignoms begründet und sich damit die Indikation zur histologischen Abklärung stellt.
- Patientinnen, die auf Grund ihres Allgemeinzustandes in der Lage sind, eine 10-12 minütige Untersuchung in Bauchlage zu tolerieren.
- Patientinnen, die älter als 18 Jahre und voll einwilligungsfähig sind.
- Patientinnen, die nach eingehender Aufklärung ihre Einwilligung schriftlich niedergelegt haben.

Folgende Ausschlusskriterien kamen zur Anwendung:

- Patientinnen mit Herdbefunden der Mamma, bei denen bereits eine Feinnadelpunktion oder Stanzbiopsie der betreffenden Brustdrüse innerhalb von 6 Wochen vor dem Untersuchungstermin durchgeführt wurde.
- Patientinnen mit einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte mit Verdacht auf das Vorliegen eines ipsilateralen Mammakarzinomrezidivs.

- Patientinnen mit einem brustwandnahen Herdbefund.
- Patientinnen mit einer Körbchengröße größer 75B.

### **2.3. Zusatzuntersuchungen**

Im Rahmen der routinemäßigen Brustkrebsdiagnostik wurden 29 Patientinnen mittels Röntgen-Mammographie und Ultraschall untersucht. Bei einer jungen Patientin wurde nur eine Mammasonographie durchgeführt. Da die Magnetresonanz – Bildgebung der Brust eine meist sehr genaue Darstellung und Lokalisation der sonographisch und / oder mammographisch detektierten suspekten Läsionen erlaubt, wurde jeder Studienteilnehmerin vor Biopsie die dynamische kontrastmittelgestützte Magnetresonanz – Mammographie angeboten. 25 der Patientinnen unterzogen sich dieser Untersuchung. Vor histologischer Sicherung der suspekten Läsionen mittels Stanzbiopsie, die als Goldstandard in der Brustkrebsdiagnostik gilt, erfolgte die Untersuchung mit dem „DYNOT“ Nahinfrarottomographen (NIRx Medical Technologies).

### **2.4. Die Nahinfrarotspektroskopie**

#### **2.4.1. Der „DYNOT“ Nahinfrarottomograph**

Der dynamische optische Tomograph „ DYNOT“ wurde Ende der 1990er Jahre von Dr. Christoph Schmitz und Prof. Dr. Randall Barbour am Downstate Medical Center der State University of New York (SUNY), in Brooklyn, NY, USA entwickelt und dort in klinischen Studien zur Erkennung neoplastischer Mammaerkrankungen erprobt. Der im Rahmen dieser Arbeiten entwickelte Nah-Infrarottomograph wird seit 2001 unter Lizenz als 'DYNOT' von der Firma NIRx Medical Technologies LLC als klinisches Forschungsprodukt hergestellt, zertifiziert und vertrieben.

Bei der Optischen Tomographie (OT) wird das Gewebe mit Nahinfrarotlicht durchleuchtet; die transmittierte Lichtmenge gibt Aufschluss über das Vorhandensein und die Konzentrationsänderung bestimmter lichtabsorbierender Gewebekomponenten. Nahinfrarotes Licht im Wellenlängenbereich von 690 – 900nm kann menschliches Gewebe besonders gut durchdringen (mehrere Zentimeter). Oxygeniertes und reduziertes Hämoglobin sind in diesem Bereich die Hauptabsorber im Gewebe.

Das „DYNOT“-Gerät arbeitet mit den Wellenlängen von 760nm und 830nm, die im sogenannten „optischen Fenster“ (ca. von 650 bis 900nm), sowie rechts und links vom Schnittpunkt der Absorptionsspektren vom oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin liegen. Die gemessenen Intensitätsschwankungen beider Wellenlänge lassen sich dann in relative Konzentrationsänderungen beider Molekülspezies umrechnen. Das gleichzeitige Durchführen dieser Messungen unter vielen Einstrahl- und Nachweiswinkeln ermöglicht die tomographische Rekonstruktion dieser Parameter. Das bedeutet, dass die lokalen relativen Konzentrationsänderungen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im gesamten Brustgewebe bestimmt werden können. Im speziellen Fall der dynamischen optischen Tomographie können diese Messungen schnell (bis zu mehrfach pro Sekunde) wiederholt werden, so dass die tomographische Abbildung hämodynamischer Vorgänge möglich ist.

Die Ankopplung des Lichts zum Gewebe erfolgte am effizientesten über Glasfaserbündeln (sog. Optoden). Das „DYNOT“-Gerät besitzt 31 Optoden, von denen jede gleichzeitig als Sender und Empfänger fungieren kann, so dass es insgesamt 961 Quell-/Detektorkombinationen (Messkanäle) erfassen kann. Diese Fasern sind ringförmig in einer halbkugelförmigen, starren Kunststoffglocke angeordnet, welche die zu untersuchende Brust umschließt. Zur Untersuchung liegt die Patientin in Bauchlage auf einer eigens präparierten Patientenliege, in der durch ein Loch in der Liegefläche die Brust in die Kunststoffglocke eingebracht wird. Durch Verstellmöglichkeit der Optoden innerhalb der Schale ist eine individuelle Anpassung an die Anatomie der weiblichen Brust und damit die optische Ankopplung an die Haut gewährleistet.

Die Dauer der Lichteinstrahlung pro Kanal liegt bei 10ms und wird durch einen optischen Schalter im Gerät festgelegt, der nacheinander jede der 31 Optoden als Lichtquelle ansteuert, während über alle Fasern das transmittierte Streulicht detektiert wird. Die gesamte Brust d.h. alle Messkanäle werden innerhalb von etwa 0,5 s einmal komplett gescannt. Für eine genauere Beschreibung des DYNOT Instrumentes sowie eine Herleitung der Theorie der OT Methode sei auf Übersichtsarbeiten verwiesen [61, 62].

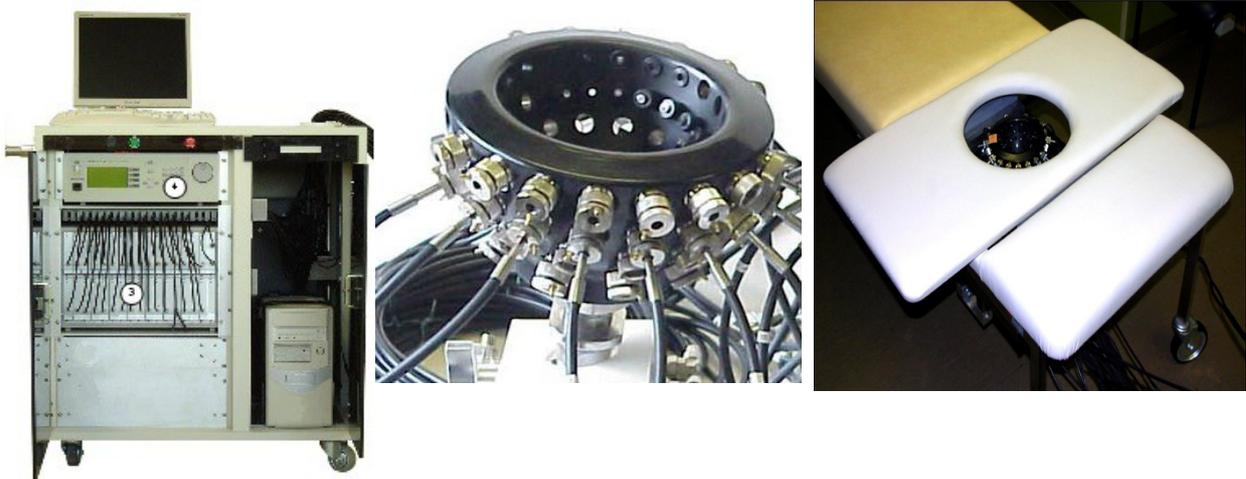


Abbildung 1: Nahinfrarottomograph „DYNOT“, Brustmesskappe mit 31 Glasfaserbündeln und Patientenliege mit der im Brustbereich eingebauten Messkappe (von links nach rechts)

#### **2.4.2. Untersuchungsablauf**

Die Messungen erfolgten in einem Untersuchungszimmer der Neurologie im Charité Campus Virchow-Klinikum. Die Untersuchung fand auf einer Patientenliege statt, in welche die Brustglocke mit den Optoden mittig im Brustbereich der liegenden Patientin integriert ist. Die Patientinnen befanden sich bei der Untersuchung in Bauchlage, wobei die zu messende Brust von der Brustglocke aufgenommen wurde. Eine adäquate Polsterung der Liege gewährleistete den nötigen Komfort während der Messung. Vor der Messung erfolgte die individuelle Justierung der Optoden durch die Studienärzte, wobei auf maximalen Komfort bei minimaler Dislokation zu achten war. Anschließend wurde mit eingeschalteter Lichtquelle eine Probemessung durchgeführt, um die Geräteeinstellungen den individuellen Gewebeeigenschaften anzupassen. Nach erfolgter Optimierung der Parameter konnte die Messung beginnen. Hierbei wurde die Patientin gebeten, möglichst still zu verharren, um Messartefakte zu minimieren. Es wurde zunächst über einige Minuten die Autoregulation in Ruhe gemessen. Anschließend wurden die Probandinnen aufgefordert nach Ansage kontrollierte Atemmanöver (Valsalva-Manöver) durchzuführen. Diese Pressatmungsversuche sahen vor, die Luft über 15 Sekunden anzuhalten und eine Pressatmung in den Bauch

durchzuführen. Die dabei entstehenden intrapulmonalen Druckspitzen überschreiten nicht die beim Niesen oder Stuhlentleerung physiologisch auftretenden Druckspitzen. Nach jedem Provokationsmanöver folgte eine 2-minütige Ruhephase, in der sich die Parameter normalisierten. Um eventuelle Störfaktoren wie z.B. Bewegung der Patientin während der Pressatmung auszuschließen, sollte das Atemmanöver dreimal wiederholt werden. Eine möglichst korrekte Ausführung der Pressatmungsversuche wurde durch eine ausführliche Aufklärung über das Vorgehen vor dem Untersuchungsbeginn sichergestellt. Die Patientinnen hatten zudem die Möglichkeit das Atemmanöver mit den Studienärzten zu üben. Die Gesamtmessdauer betrug 10 bis 12 Minuten.

## **2.5. Datenverarbeitung**

### **2.5.1. NAVI**

NAVI (Near-infrared Analysis, Visualization and Imaging) ist eine komplexe Software, die von der Firma NIRx Medical Technologies entwickelt wurde, um die mit dem „DYNOT“-System akquirierten Rohdaten weiterverarbeiten, visualisieren und analysieren zu können. Mithilfe von NAVI wurden die gewonnenen Rohdaten zunächst mit einem 0.15 Hz Tiefpass gefiltert. Diese Grenzfrequenz wird in der NAVI-Bedienungsanleitung empfohlen, um Störfaktoren wie z.B. Herzpulsationen, Atmungsartefakte und hochfrequentes Rauschen zu minimieren, deren Frequenzen typischerweise oberhalb von 0.15 Hz liegen. Zudem wurden Kanäle, die exzessives Rauschen in der Ruhephase zeigten – gemessen an einem Variationskoeffizienten größer 25% - von der weiteren Datenverarbeitung ausgeschlossen. Anschließend wurden die Daten der verbliebenen Kanäle in Bezug auf ein gewähltes Baseline-Zeitintervall normalisiert. Aus den so vorverarbeiteten Daten rekonstruiert das Programm Zeitserien von 3D-Bildern, die die relativen Veränderungen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin in der Brust über die Zeit der Messung zeigen. Für eine Beschreibung der Rekonstruktionsalgorithmen sei auf die Arbeiten von C.H.Schmitz und R.L.Barbour et. al verwiesen [61, 63].

Jeder 3D-Datensatz besteht dabei aus insgesamt 2243 Knotenpunkten eines brustförmigen in die Software integrierten und standardisierten Finiten-Elemente-Gitters. Für Anschauungszwecke können diese Knotenpunkte auch in 40x40x40 isometrische Volumenelemente (Voxels) umgerechnet werden. Die berechneten

Hämoglobin-Konzentrationsänderungen werden dann farblich kodiert auf die einzelnen Voxel projiziert.

Für die weitere Verarbeitung wurden die Zeitverläufe der rekonstruierten Hämoglobinänderungen im Analyze-Format von NAVI nach Matlab exportiert.

### **2.5.2. Matlab**

Matlab (Matrix Laboratory) ist ein Softwarepaket des Unternehmers The MathWorks Inc., das in den 70er Jahren an der University of New Mexico und der Stanford University entwickelt wurde, um Kurse für lineare Algebra und numerische Analysis zu unterstützen. Heute ist Matlab ein universielles Werkzeug, das in weiten Bereichen der angewandten Mathematik eingesetzt wird. Bei Matlab stehen numerische Berechnungen und die graphische Darstellung der Ergebnisse im Vordergrund. Der Grundbaustein ist eine Matrix.

Die nach Matlab exportierten Zeitverläufe relativer Hämoglobinänderungen in der Brust konnten mit einem vorgefertigten Skript als Schnittbilder in allen 3 Ebenen ähnlich einer 3D-Magnetresonanz-Untersuchung angeschaut werden. Mithilfe dieses Skriptes wurde für jede Patientin eine „Region of Interest“ (ROI) definiert, die der Tumorkalisation entsprach. Anschließend wurden die relativen Absorptionsänderungen in der ROI im Vergleich zu der Absorption im gesunden Restgewebe über die Zeit eines Atemmanövers anhand einer Zeitintensitätskurve graphisch dargestellt. Für jede Patientin wurden jeweils zwei solcher Kurven berechnet, die die Konzentrationsschwankungen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin separat voneinander darstellen. Die Kurvenanalyse konzentrierte sich auf drei verschiedene Parameter: Halbwertsbreite (FWHM – Full Width at Half Maximum), Höhe des Kurvenmaximums (Peak), sowie die Anflutungszeit bis zum Erreichen der 10% - Schwelle des jeweiligen Maximums (Time to ten). Um diese verschiedenen Auswertungsansätze zu ermöglichen, wurden weitere Matlab-Skripte entwickelt, die der Matlab-Interpreter wie ein Programm erkennt und automatisch ausführt, sobald sie im Kommandofenster aufgerufen werden (siehe auch Abb. 2).

## **2.6. Auswertungsmodalitäten**

Anhand der unten aufgeführten Auswertungsmodalitäten, konnten 3D - Schnittbilder rekonstruiert werden. Die Begutachtung dieser Bilder erfolgte in allen drei räumlichen Ebenen.

### **2.6.1. Full width at half Maximum (FWHM) – Modell**

Mithilfe der NAVI-Software kann der Verlauf der Absorptionskurven für oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin während eines Atemmanövers in jeder einzelnen Volumeneinheit (Voxel) dargestellt werden. Voruntersuchungen an den Zeitintensitätskurven von mehreren besonders ausgeprägten Tumor-Regionen zeigten meist eine wesentlich größere Kurvenbreite bezogen auf die Breite der Absorptionskurven im benachbarten gesunden Restgewebe der jeweiligen Patientin. Um diese Beobachtung objektivieren zu können, wurde das Full Width at Half Maximum (FWHM)-Modell entwickelt. Mit diesem Modell kann in jedem einzelnen Voxel die Kurvenbreite auf halber Höhe berechnet und anschließend farblich kodiert auf die korrespondierenden Volumeneinheiten projiziert werden. Die erwarteten größeren Halbwertsbreiten im Bereich der Läsionen sollten die Tumordetektion in den so entstandenen Schnittbildern ermöglichen.

### **2.6.2. Time to ten (TTT) - Modell**

Eine weitere Eigenschaft der Zeitintensitätskurven in Bereichen maligner Läsionen war ein häufig beobachteter, zeitlich früherer und steilerer Anstieg der Absorptionskurve als im benachbarten gesunden Gewebe. Aus dieser Beobachtung entstand das Time to ten-Modell. Hierfür wurde zunächst die maximale Amplitude der Absorptionskurve für jeden Voxel ermittelt. Da, wo die Absorptionskurve 10 % von ihrer maximalen Amplitude erreicht, wurde willkürlich eine Schwelle gesetzt. Die zum Erreichen dieser Schwelle benötigte Zeit wurde „Time to ten“ genannt. Für jeden Voxel wurde diese Zeit separat berechnet und anschließend farblich kodiert auf die korrespondierenden Volumenelemente projiziert. Aufgrund der beobachteten Unterschiede im Verlauf der Absorptionskurven wurde erwartet, dass die „Time to ten“-Zeiten im Bereich der Läsionen kürzer als die entsprechenden Zeiten im gesunden Restgewebe sein würden, was eine Separation des Tumors von gesundem Gewebe ermöglichen könnte.

### 2.6.3. Peak (PA) - Model

Grundlage des Peak- oder Amplitudenmodells sind bei der Analyse der Absorptionskurven aufgefallene Amplitudenunterschiede der Zeitintensitätskurven. In Bereichen ausgeprägter maligner Tumoren erreichten die Absorptionskurven meist eine deutlich größere Maxima als in der gesunden Rest. Auf Grund der beobachteten Unterschiede wurde das Peak-Modell entwickelt, womit die Tumorabgrenzung zum gesunden Gewebe erreicht werden könnte.

Für das Peak-Modell wurde folglich in jedem Voxel der Wert der maximalen Amplitude der Zeitintensitätskurve berechnet. Die Amplitudenwerte wurden farblich kodiert und anschließend auf die korrespondierenden Volumenelemente projiziert.

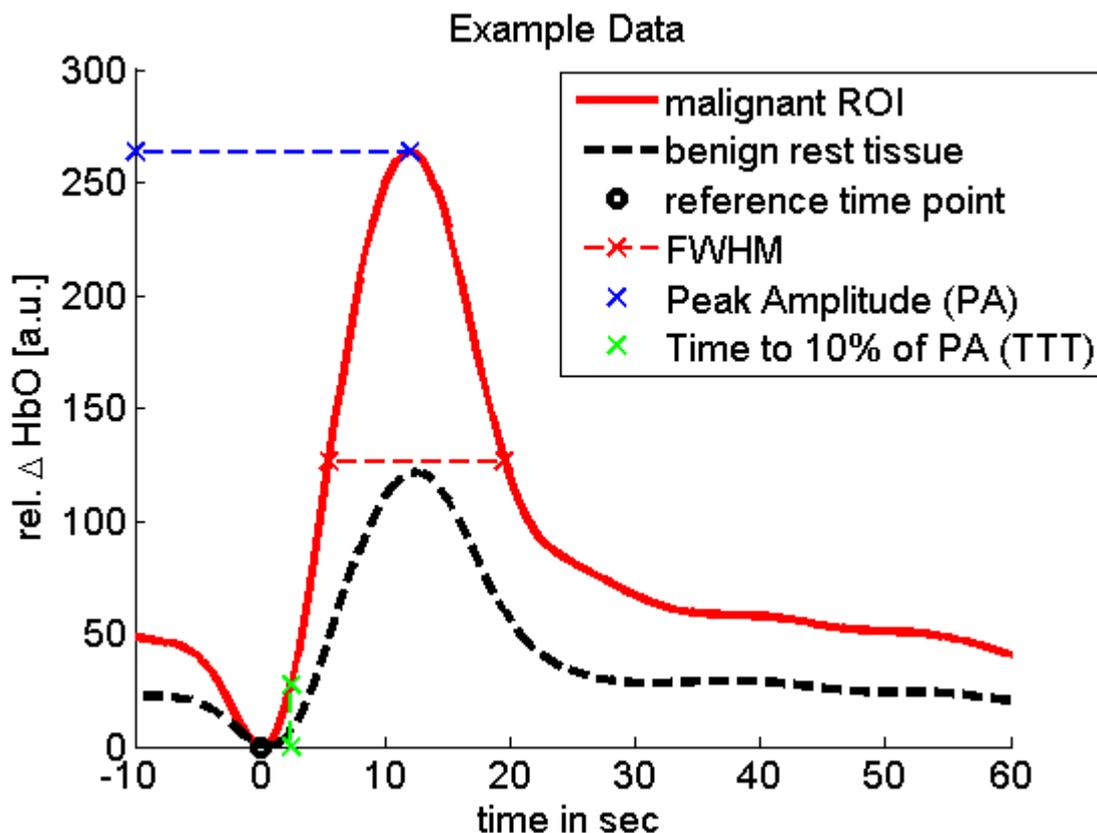


Abbildung 2: Modell einer exemplarischen Berechnung der drei verschiedenen Parameter Full Width at Half Maximum (FWHM), Time To Ten (TTT) und Peak Amplitude (PA)

## **2.7. Zusammenfassende Datenauswertung**

### **2.7.1. Auswertungsbogen**

Für die 20 in die Auswertung eingeschlossenen Patientinnen wurden mithilfe der drei unter 2.4. erläuterten Auswertungsmodalitäten – FWHM-, Time to ten- und Peak-Modell – 3D-Schnittbilder rekonstruiert. Mit jedem dieser Modelle konnten Bilder berechnet werden, die die Absorptionsunterschiede zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin getrennt voneinander darstellten. So entstanden insgesamt sechs 3D-Bildersätze pro Fall. Die Beurteilung dieser Bilder erfolgte durch zwei erfahrene Radiologen der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité Campus Virchow-Klinikum. Die Bilder wurden vollständig anonymisiert ausgewertet. Anamnestische oder klinische Angaben sowie mittels konventioneller bildgebender Verfahren oder histologischer Untersuchung erhobene Daten wurden den beiden Gutachtern nicht zur Verfügung gestellt. Jeder Radiologe bekam insgesamt 6 Bilderserien zur Beurteilung, wobei jede Serie, die Bildersätze aller 20 Patientinnen für das jeweilige Modell beinhaltete. Um welches Modell es sich dabei handelte, wurde den Gutachtern bekannt gegeben. Um eine eventuelle gegenseitige Beeinflussung ausschließen zu können, sollten die Radiologen die Bilder getrennt voneinander auswerten. Die erhobenen Daten sollten sie auf dem in Abb. 3 gezeigten standardisierten Fragebogen festhalten. Auf den Fragebögen wurde nach numerischer Verschlüsselung der eingeschlossenen Fälle die Fallnummer notiert und die Lokalisation der Läsion schematisch aufgezeichnet. Die Gutachter sollten alle vorgegebene Informationen wie die Auswertungsmodalität und die zugrundeliegenden Zeit-/Intensitätskurve für oxygeniertes oder desoxygeniertes Hämoglobin auf den Fragebögen dokumentieren. Nach Beurteilung der Bilder sollte zudem protokolliert werden, ob die auf den Fragebögen schematisch vordefinierten Läsionen detektiert wurden, wie ihr Farbkontrast zum umliegenden Gewebe eingeschätzt wird und ob ggf. zusätzliche Läsionen präsent sind.

## Auswertungsbogen – Optische Mammographie

Fall:

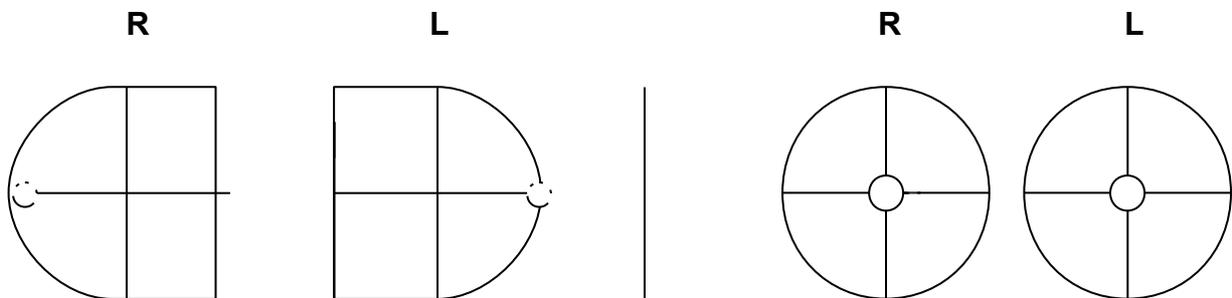
Auswertungsmodalität:

FWHW	TTT	Peak
------	-----	------

Variante:

Oxy	Desoxy
-----	--------

Lokalisation:



**Vordefinierte Läsion (in vordefinierter Lokalisation) präsent:**

(0 = nein, 1 = ja)

**Visibility Score der vordefinierten Läsion:**

1 = Läsion nicht sichtbar

2 = Läsion sichtbar, jedoch Farbkontrast schwächer als andere Strukturen

3 = Läsion sichtbar, Farbkontrast vergleichbar mit anderen Strukturen

4 = Läsion sichtbar, Farbkontrast der Läsion dominiert scan.

**Zusätzliche Läsionen (mit einem Visibility score von 3 oder 4):**

(0 = nein, 1 = ja)

Abbildung 3: Auswertungsbogen

### **2.7.2. Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung dieser Studie erfolgte anhand der Fragebögen, auf denen die beteiligten Radiologen ihre Beurteilung der optischen Mammographien protokollierten. Mit den erhobenen Daten wurde mithilfe der Statistiksoftware „SPSS Statistics“ (Version 20 für Microsoft Windows) eine Tabelle erstellt, die den Ausgangspunkt der nachfolgenden Datenanalyse darstellt. Das wesentliche Ziel dabei war, die Tauglichkeit der optischen Mammographie zur Detektion und Differenzierung gutartiger und bösartiger Mammaläsionen zu überprüfen und grobe Rückschlüsse auf die Sensitivität und Spezifität des Verfahrens zu ziehen. Hierfür wurden zwei Parameter festgelegt – die Präsenz der auf den Fragebögen schematisch vordefinierten Läsion und das Vorhandensein von Zusatzstrukturen. Zunächst wurde die Detektionsrate der bekannten Läsionen aller in die Auswertung eingeschlossenen Fällen ermittelt. Ausgeschlossen wurden hier die drei Mastopathie-Fälle, bei denen kein lokalisierter Befund vorhanden war. Hiermit wurde ein Überblick über das allgemeine Detektionsvermögen der verwendeten Auswertungsmodelle gewonnen. In einem zweiten Schritt wurden die Detektionsquoten von malignen und benignen Pathologien getrennt voneinander untersucht, was Aufschluss über eine mögliche Differenzierung zwischen gutartigen und bösartigen Mammaläsionen gab. Anhand der gewonnenen Daten wurde im Anschluss eine Einschätzung der Sensitivität der einzelnen Modalitäten erzielt. Zusätzlich wurde anhand des verwendeten „Visibility Score“ der vordefinierten Läsionen, welcher bei erfolgter Detektion den Kontrast der untersuchten Raumforderung zu ggf. im Bild vorhandenen Zusatzstrukturen beschreibt, die Präzision der einzelnen Modalitäten bei erfolgter Detektion bewertet.

Die Häufigkeit detektierter Zusatzläsionen sollte auf die Spezifität der angewendeten Auswertungsmodalität hinweisen. Hierfür wurden auch die drei Mastopathie-Fälle eingeschlossen, bei denen hervortretende und sich vom homogenen Bild des Restparenchyms farblich abgrenzende Strukturen als Zusatzläsionen bewertet wurden. Ferner konnten mit Hilfe der „SPSS“-Software die Ergebnisse beider Gutachter miteinander verglichen werden. Die Interrater-Reliabilität, welche Information über das Ausmaß der Übereinstimmungen (Konkordanzen) in den Ergebnissen beider Radiologen liefert, wurde mittels Cohens Kappa abgeschätzt.

Die Gleichung für Cohens Kappa lautet:

$$K = \frac{P_o - P_c}{1 - P_c}$$

wobei  $P_o$  der gemessene Übereinstimmungswert der beiden Auswerter und  $P_c$  die zufällig erwartete Übereinstimmung ist. Kappa kann Werte zwischen + 1,000 und 0 annehmen. Ein Kappa-Wert von 1,000 spricht für eine vollständige Korrelation der Urteile. Sofern sich nur Übereinstimmungen feststellen lassen, die mathematisch dem Ausmaß des Zufalls entsprechen beträgt der Kappa-Wert 0. In dieser Studie wurde ab  $k \geq 0,750$  eine signifikante Übereinstimmung der Urteile angenommen.

Ferner wurde die Effizienz der verwendeten Auswertungsmodalitäten anhand von Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analysen evaluiert. Hierfür wurde für jede Auswertungsmodalität eine ROC-Kurve erstellt und die Fläche unterhalb der Kurven (Area under the Curve, AUC) berechnet. Durch den Vergleich der Differenzen dieser Flächeninhalte wurden die Ergebnisse beider Gutachter und der einzelnen Modalitäten miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede überprüft.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Histologische Ergebnisse**

In dieser Studie wurden insgesamt 30 Patientinnen mit mammographisch und/oder sonographisch detektierten suspekten Läsionen der Brustdrüse mit einem schnellen optischen 2Hz 3D-Mammographen untersucht. Die darauffolgende als Goldstandard in der Mammadiagnostik geltende, histopathologische Untersuchung erfolgte anhand der mittels Vakuumbiopsie gewonnenen Gewebeproben (n=14) oder nach chirurgischer Exzision der Läsionen (n=16) im Institut für Pathologie der Charité Campus Mitte. Hiermit wurden bei 19 der 30 untersuchten Probandinnen maligne Raumforderungen der Brustdrüse festgestellt, wobei das invasiv-duktales Carcinom mit Abstand die am häufigsten diagnostizierte Tumorart war. Bei 3 Studienpatientinnen ergab die histopathologische Untersuchung ein duktales Carcinoma in situ, bei 2 weiteren ein metaplastisches Karzinom. Das invasive lobuläre und invasive lobulär-duktales Carcinom waren mit je einem Fall in der Studienpopulation vertreten. Zudem fand sich ein T-Zell-Lymphom und eine Melanommetastase. Die Gruppe der benignen Pathologien setzte sich aus 6 Fibroadenomen, 3 Mastopathien und eine pseudoangiomatöse Stromahyperplasie zusammen.

20 Fälle wurden nach genauer Datenanalyse und erfolgtem Fallausschluss in der definitiven Datenauswertung eingeschlossen. Dabei war die Verteilung maligner und benigner Pathologien mit jeweils 10 Fälle pro Gruppe gleichmäßig. Tabelle 2 stellt die absolute Häufigkeiten der einzelnen histologisch gesicherten Pathologien, sowie deren Größe in der Gruppe der analysierten Fälle dar. Die Bestimmung der Größe der malignen Läsionen erfolgte anhand den dem Institut für Pathologie zugestellten Operationspräparaten. In den übrigen 2 Fällen wurde die Läsionsgröße anhand der MRT-Bilder bestimmt. Eine dieser Patientinnen bekam nach der MR- und der optischen Mammographie neoadjuvante Chemotherapie, die eine Verkleinerung der Tumormasse zum Zeitpunkt der Operation und der darauf folgenden pathologischen Untersuchung bewirkte. Bei der anderen Patientin war aufgrund auswärts durchgeführter Operation kein histopathologischer Befund vorhanden. In der Gruppe der benignen Fälle erfolgte die Größenbestimmung nach Möglichkeit anhand vorhandener MR-Mammographien (n=4). In den übrigen 3 Fällen wurden die Größenangaben aus den sonographischen Befunden übernommen.

Histopathologischer Befund	Läsionenzahl	Mittelwert ± SD	Range
<b>Benigne Fälle (n=10)</b>	<b>10</b>		
Fibroadenom	6	24mm ± 14,98	10 – 52 mm
Mastopathie	3	-	-
PASH	1	44mm	-
<b>Maligne Fälle (n=10)</b>	<b>10</b>		
Invasives duktales Karzinom	6	24mm ±10,92	8 – 40 mm
Duktales Karzinoma in situ	1	80mm	-
Metaplastisches Karzinom	2	28mm ±12,73	19 – 37 mm
T-Zell-Lymphom	1	35mm	-

Tabelle 5: Histopathologische Ergebnisse der in der Auswertung eingeschlossenen Fälle

### 3.2. Bildergebnisse

Zur Veranschaulichung der Bildergebnisse werden im Folgenden die optischen Bilder einiger Studienteilnehmerinnen vorgestellt.

Die in Abb. 4 präsentierten anhand der FWHM-Modalität berechneten optischen Bilder basieren auf den bei einer 61-jährigen Studienpatientin durchgeführten Messungen. Präoperativ ließ sich in ihrer rechten Brust bei ca. 11:00 ein derber Knoten tasten. Sonographisch und mammographisch bestand der dringende Verdacht auf Malignität. Eine im Rahmen der Studie angebotene MR-Mammographie, die eine präzisere Lokalisation und Darstellung der Läsion, sowie eine genauere Korrelation der optischen mit den Referenzbildern hätte ermöglichen können, lehnte die Patientin ab. Die nach chirurgischer Exzision der Raumforderung durchgeführte histologische Untersuchung ergab ein 27 mm durchmessendes invasiv-duktales Karzinom.

Bei der FWHM-Modalität sind die größeren Halbwertsbreiten blau kodiert, kleine sind dagegen rot. Da in malignen Tumoren eher größere Halbwertsbreiten zu erwarten sind, sollten Tumorbereiche blaue Farbe annehmen und sich damit vom umliegenden Gewebe abgrenzen lassen. Die maximale Halbwertsbreite, die bei dieser Patientin gemessen wurde, beträgt für oxygeniertes Hämoglobin 152 Frames (verwendete Zeiteinheit), für desoxygeniertes 153. Die minimal gemessenen Kurvenhalbwertsbreiten sind mit jeweils 17 und 15 Frames nahezu gleich.

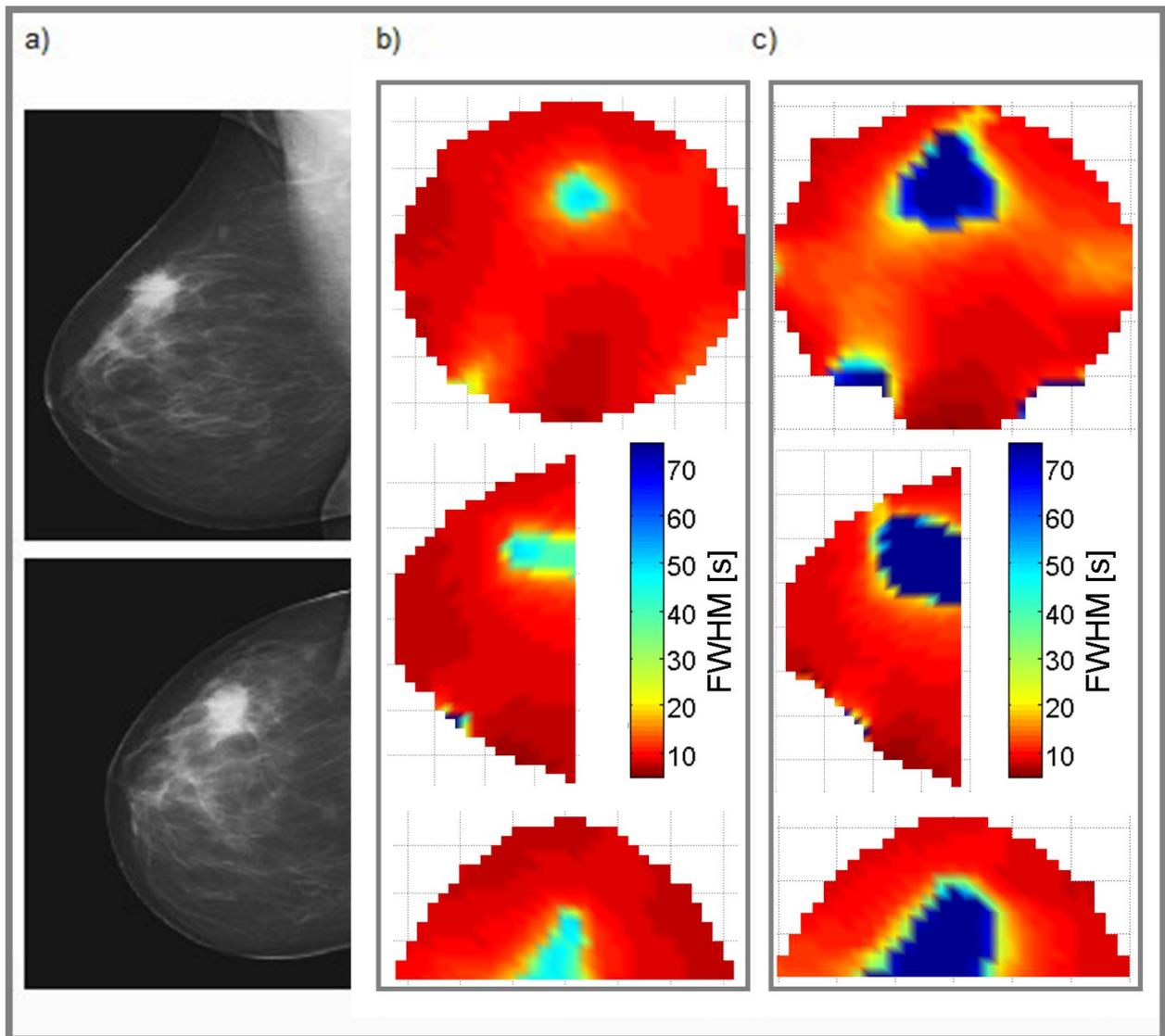


Abbildung 4: 27mm durchmessender IDC bei einer 61-jährigen Patientin; **a)** Mammographische Darstellung der Läsion (oben medio-lateral-oblique und unten cranio-caudale Ansicht); die Lokalisation des Tumors korreliert mit großen Halbwertsbreiten in den **b)** FWHM-Bilderberechnungen für oxygeniertes Hämoglobin und **c)** FWHM-Bilder für desoxygeniertes Hämoglobin.

Die im Abb. 5 vorgestellten TTT-Bilder wurden für eine 62-jährige Studienpatientin berechnet. Sie hatte ein 80mm durchmessendes duktales Carcinoma in situ (DCIS) in ihrer linken Brust. Die Bilderberechnung basiert auf den Zeit-/Intensitätskurven für oxygeniertes Hämoglobin.

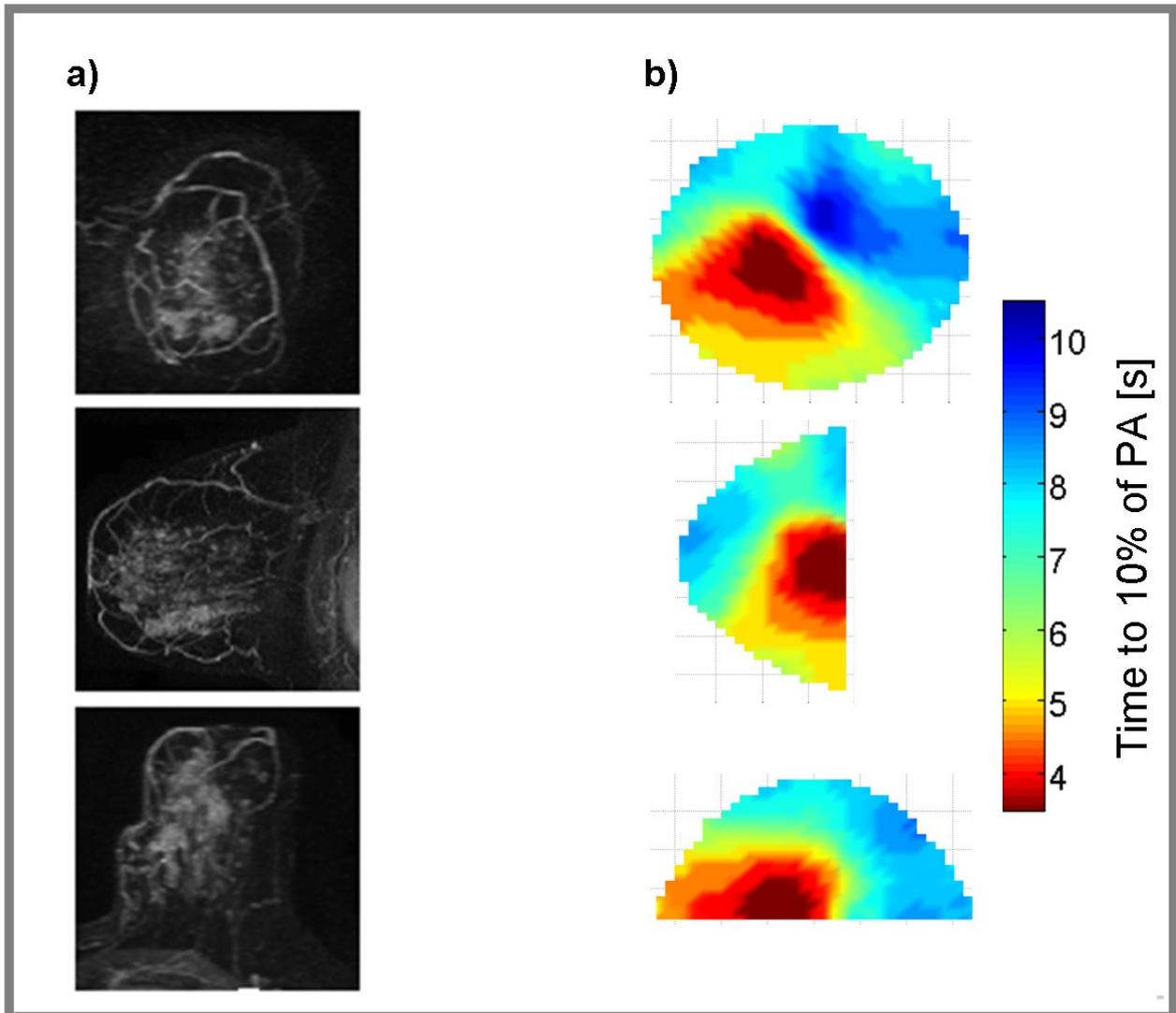


Abbildung 5: 80mm durchmessendes DCIS bei einer 62-jährigen Patientin; **a)** MRT-Bilder der linken Brust zeigen eine hypervaskularisierte Region um 6:00 bis 9:00 Uhr, die sich in den **b)** TTT-Bilder durch kürzere Zeiten bis Erreichen der 10% - Schwelle des jeweiligen Maximums vom umliegenden gesunden Gewebe abgrenzen lässt.

Im Bereich des Tumors wurden mit 17 Frames die kürzesten Zeiten (dunkelrote Kodierung) bis zum Erreichen der 10% - Schwelle gemessen. Im gesunden Gewebe wird die Schwelle nach maximal 31 Frames erreicht.

Die Peak-Bildergebnisse werden an dem Beispiel zweier Patientinnen vorgestellt. Für die Oxy-Variante wurde eine 31-jährige Probandin ausgewählt, die in ihrer rechten Brust ein 26mm durchmessendes invasiv-duktales Karzinom hatte (siehe Abb. 6).

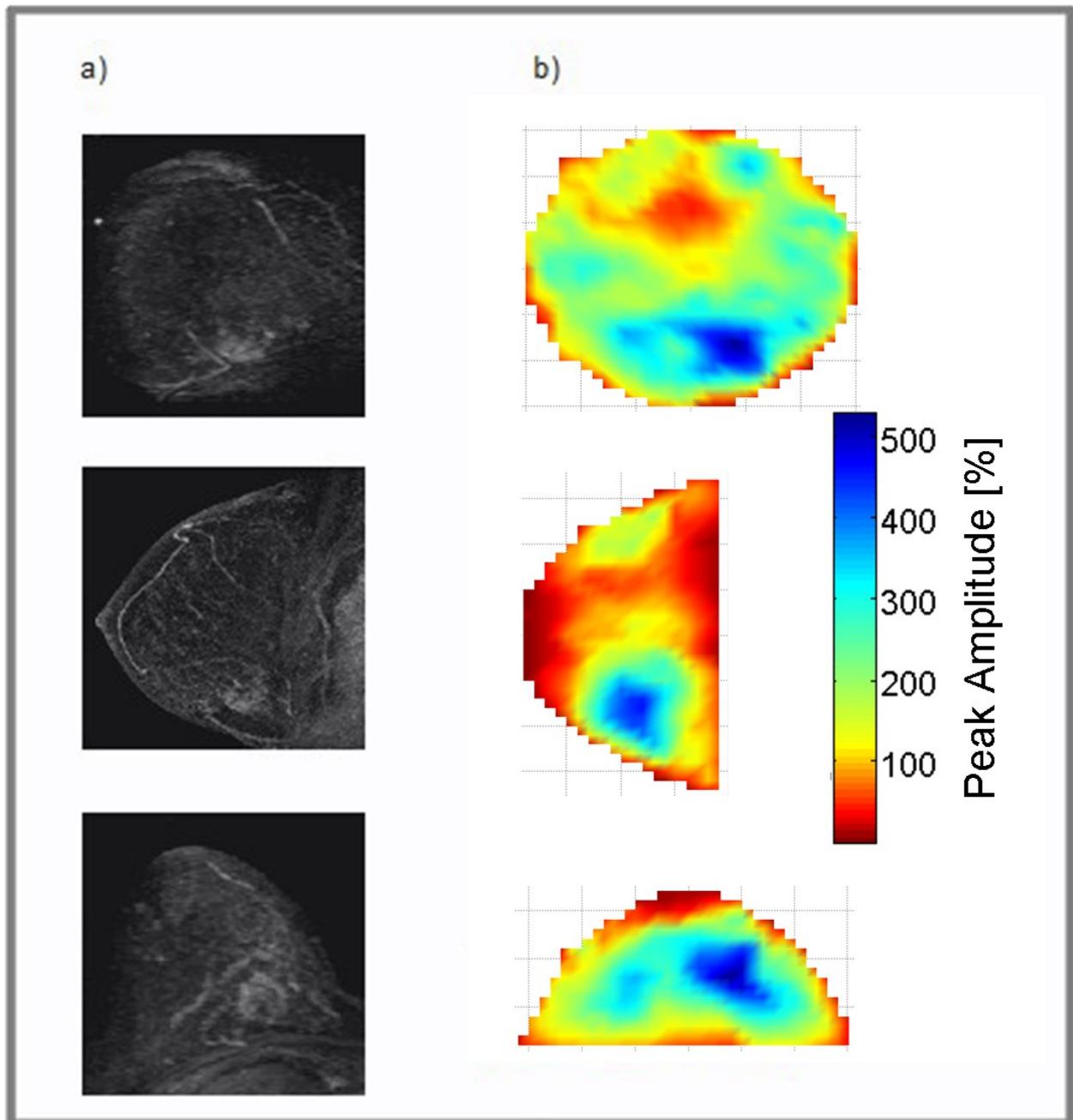


Abbildung 6: Studienpatientin mit einem 26mm durchmessenden invasiv-duktalem Karzinom rechts. Die in den a) MRT-Bilder um 5:00 Uhr lokalisierte suspekta Läsion korreliert mit großen Amplituden in den b) Peak-Bildern für oxygeniertes Hämoglobin.

Die maximal gemessene Amplitude bei dieser Patientin beträgt 526,8% vom Maximum der gemittelten Zeitkurve über die gesamte Brust (in den optischen Bildern dunkelblau kodiert), die minimale 0,29%.

Die erzeugten Peak-Bildern für desoxygeniertes Hämoglobin werden am Beispiel eines Hamartoms vorgestellt. Die MR-Mammographien in Abb. 7 zeigen ein 52mm durchmessendes Hamartom in der rechten Brust einer 38-jährigen Studienpatientin. Die Region der gutartigen Raumforderung (bei ca. 09:00 in den MR-Bildern) korreliert mit einer Region großer Amplituden (dunkelblaue Kodierung) in den optischen Bildern. Die maximal gemessene Amplitude beträgt 505,5%, die minimale 0,21.

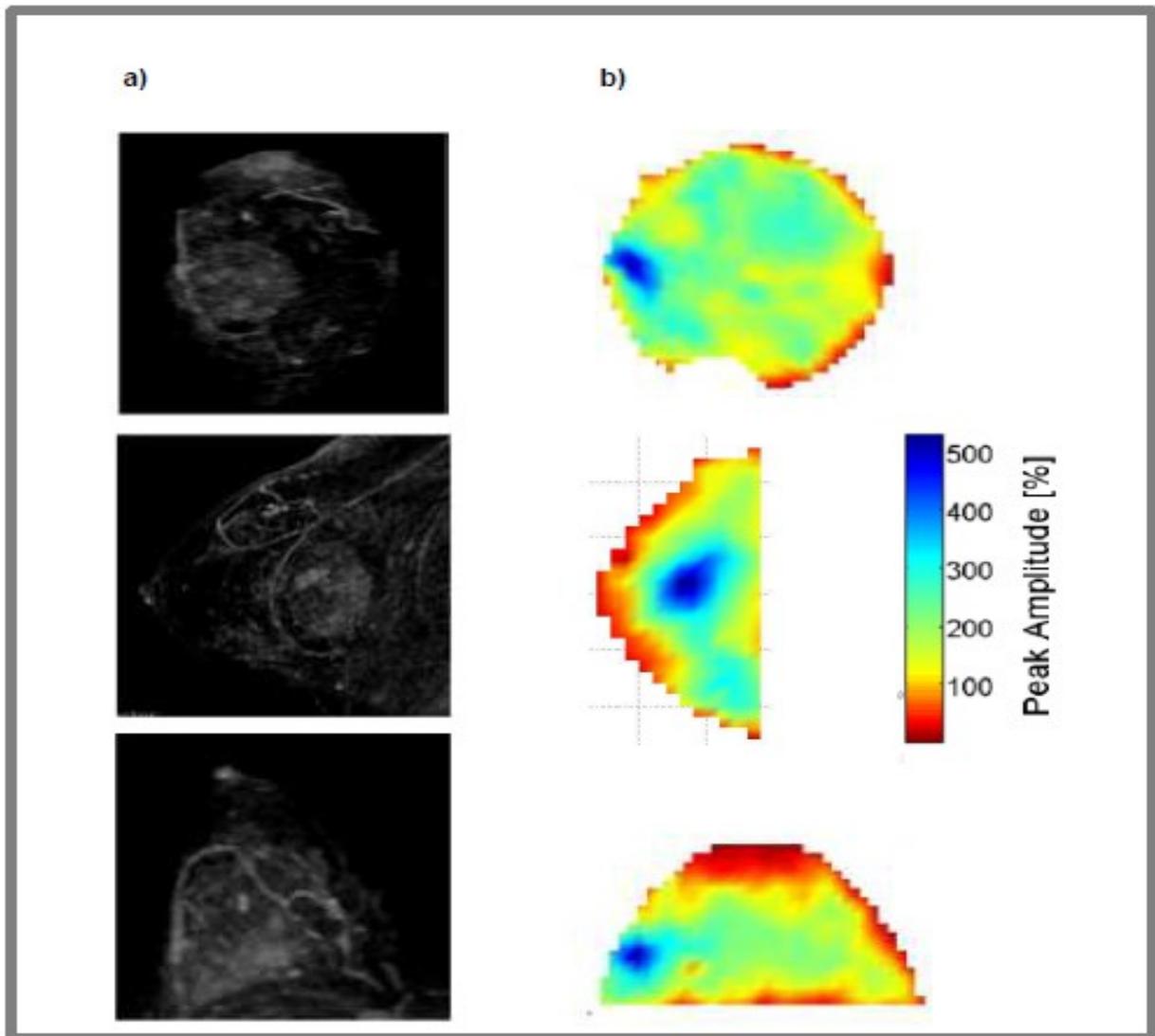


Abbildung 7: 38-jährige Patientin mit einem 52mm durchmessenden Hamartom; **a)** MR-Mammographien der rechten Brust **b)** Peak-Bildern für desoxygeniertes Hämoglobin

Ein häufiges Problem bei der Begutachtung der Bilder war die unvollständige Bildrekonstruktion, wie das auf den coronaren Schnittbildern der 38-jährigen Probandin (Abb. 7) zu erkennen ist. Diese Unvollständigkeit ist auf exzessives Rauschen mancher

Kanäle zurückzuführen, die in der Phase der Rohdatenverarbeitung durch das eingesetzte Filter von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen wurden.

### **3.3. Sensitivität und Spezifität**

Die Einschätzung von Sensitivität und Spezifität der drei unter 2.4. erläuterten Modalitäten in der Detektion von raumfordernden Veränderungen der weiblichen Brust erfolgte anhand der in den Auswertungsbögen protokollierten Beurteilungen. Die Ergebnisse der beteiligten Radiologen wurden dabei stets getrennt analysiert und miteinander korreliert.

Zunächst wurde die allgemeine Detektionsrate der angewandten Modalitäten für alle in der Auswertung eingeschlossenen Fälle untersucht. Ausgeschlossen wurden hier lediglich die drei Mastopathien, bei denen es sich um diffuse, die ganze Brust betreffende Umbauvorgänge des Drüsenparenchyms und nicht um lokale raumfordernde Prozesse handelt. Für den korrelativen Vergleich der Ergebnisse beider Gutachter wurde die Diskordanzrate und der Kappa-Wert bestimmt.

Entsprechend der in der Tab. 6 dargelegten Ergebnisse wurde die höchste Detektionsrate anhand des Peak-Modells, und zwar sowohl im Oxy-, als auch im Desoxyhämoglobin-Modus erreicht. In den für oxygeniertes Hämoglobin erstellten Peak-Bildern erkannten die beiden Auswerter bei 14 von 17 Patientinnen die auf dem Auswertungsbogen schematisch vordefinierte Läsion und stufen diese als vorhanden ein. Vergleichsweise gute Ergebnisse lieferte die Peak-Analyse für desoxygeniertes Hämoglobin. Hier wurden laut den Angaben des ersten Auswerter 15 von 17, laut dem zweiten 13 von 17 Läsionen erfolgreich detektiert. Anhand der Peak-Bilder für oxygeniertes Hämoglobin erkannten die beiden Radiologen somit 82,4% der untersuchten Brustraumforderungen. Im Desoxy-Modus wurde eine Aufspürquote von 85,3% im Mittel bei individuellen Detektionsquoten von 88,2% und 76,5% erreicht. Zudem korrelierten die Aussagen der Auswerter gut miteinander. Nur bei zwei Fällen, sowohl im Oxy-, als auch im Desoxy-Modus ergab sich keine Übereinstimmung der Beurteilungen beider Radiologen, was ein Kappa-Wert von 0,595 für die Oxy- und 0,605 für die Desoxy-Variante entspricht. Der wesentliche Nachteil dieser Auswertungsmodalität folgt aus den erreichten hohen Detektionsraten, aufgrund dessen keine Rückschlüsse auf die Dignität der Läsionen gemacht werden können.

Die niedrigsten Detektionsraten lieferten das TTT-Modell für desoxygeniertes

Hämoglobin und das FWHM-Modell für desoxygeniertes Hämoglobin. Bei TTT, Desoxy-Variante erkannte Auswerter 1 nur in 7 Fällen die vordefinierte Läsion, was eine Detektionsrate von lediglich 41,2% ergab. Auswerter 2 dagegen stufte die gesuchte Läsion in 9 Fällen als vorhanden ein und lag somit bei 52,9%. Der Kappa-Wert erreichte bei differenten Aussagen in 4 Fällen 0,534. Mit jeweils 47,1% waren die erreichten Detektionsraten mittels FWHM-Bilder im Oxy-Modus für die beiden Auswerter vergleichbar niedrig. Dieses Modell jedoch verzeichnete bei fehlenden Diskrepanzen in den Beurteilungen beider Radiologen die höchste Korrelationsrate mit einem Kappa-Wert von 1,000. Etwas höhere Detektionsraten wurden anhand der FWHM-Bildern für desoxygeniertes Hämoglobin erreicht. Mithilfe dieser Auswertungsmodalität konnten die Radiologen 70,6% der Läsionen im Mittel korrekt erkennen. In 4 Fällen jedoch differierten sie voneinander, was eine Korrelation von lediglich 0,443 ergab. Anhand der TTT-Bilder im Oxy-Modus erreichten die beiden Auswerter eine Detektionsrate von jeweils 58,8% bei sonst ausgeprägter Übereinstimmung der Beurteilungen in 15 von 17 Fällen. Der daraus resultierende Kappa-Wert betrug 0,757.

<b>Modalität</b>	<b>Auswerter</b>	<b>Vordefinierte Läsion präsent – abs. Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Diskordanzrate</b>	<b>Kappa</b>
<b>FWHM Oxy</b>	Ausw.1	8	47,1	0/17	1,000
	Ausw.2	8	47,1		
<b>FWHM Deoxy</b>	Ausw.1	11	64,7	4/17	0,443
	Ausw.2	13	76,5		
<b>TTT Oxy</b>	Ausw.1	10	58,8	2/17	0,757
	Ausw.2	10	58,8		
<b>TTT Deoxy</b>	Ausw.1	7	41,2	4/17	0,534
	Ausw.2	9	52,9		
<b>Peak Oxy</b>	Ausw.1	14	82,4	2/17	0,595
	Ausw.2	14	82,4		
<b>Peak Deoxy</b>	Ausw.1	15	88,2	2/17	0,605
	Ausw.2	13	76,5		

Tabelle 6: Detektiosraten für maligne und benigne lokalisierte Läsionen mittels optischer Mammographie (n=17)

Bei der Entwicklung und Begutachtung innovativer bildgebender Verfahren zu Brustkrebsdiagnostik ist die präzise und kostengünstige Detektion maligner und benigner Raumforderungen der weiblichen Brust, sowie deren Differenzierung das primäre Ziel. Aus diesem Grund wurden im Rahmen dieser Studie die Detektionsraten für maligne und benigne Raumforderungen getrennt voneinander untersucht.

Die höchsten Detektionsraten bei den malignen Läsionen lieferte die Peak-Modalität, sowohl im Oxy-, als auch im Desoxy-Modus. Anhand der Oxy-Variante konnte der erste Radiologe 9 von 10 Läsionen als vorhanden einstufen, der zweite 8 von 10. Das entsprach eine Aufspürquote von gemittelt 85%. Etwas niedriger zeigten sich die Detektionsraten mittels Peak-Modalität für desoxygeniertes Hämoglobin. Hier erkannte Auswerter 1 80%, Auswerter 2 dagegen lediglich 70% der Läsionen. Daraus resultierte eine Detektionsrate von gemittelt 75%. Anhand der FWHM-Modalität für oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin konnten die beiden Radiologen je 70% der malignen Läsionen identifizieren. Die niedrigsten Detektionsraten wurden mittels der TTT-Modalität erzielt. Im Desoxy-Modus wurden 60%, im Oxy-Modus 55% der untersuchten malignen Läsionen aufgespürt.

Bei vollständiger Übereinstimmung der Aussagen beider Radiologen wurde für die FWHM-Modalität, Oxy-Variante ein Kappa-Wert von 1,000 erreicht. Vergleichsbar gute Korrelationsrate lieferte die TTT-Modalität im Oxy-Modus. Hier betrug der Kappa-Wert 0,800. Die Übereinstimmung bei den restlichen Auswertungsmodalitäten war aufgrund der berechneten Kappa-Werten vom 0,524 bis 0,737 eher als mäßig zu bezeichnen.

Modalität	Auswerter	Vordefinierte Läsion präsent – abs. Häufigkeit	Prozent	Diskordanzrate	Kappa
<b>FWHM Oxy</b>	Ausw.1	7	70	0/10	1,000
	Ausw.2	7	70		
<b>FWHM Deoxy</b>	Ausw.1	7	70	2/10	0,524
	Ausw.2	7	70		
<b>TTT Oxy</b>	Ausw.1	6	60	1/10	0,800
	Ausw.2	5	50		

<b>TTT</b>	Ausw.1	6	60	2/10	0,583
<b>Deoxy</b>	Ausw.2	6	60		
<b>Peak Oxy</b>	Ausw.1	9	90	1/10	0,615
	Ausw.2	8	80		
<b>Peak Deoxy</b>	Ausw.1	8	80	1/10	0,737
	Ausw. 2	7	70		

Tabelle 7: Detektionsraten von malignen Läsionen mittels optischer Mammographie (n=10)

Die ermittelten Detektiosraten bei den benignen Pathologien beziehen sich auf die untersuchten lokalen raumfordenden Veränderungen der Brust (n=7). Die erhoffte niedrige Detektionsrate gelang hier nur mittels FWHM-Modalität für oxygeniertes Hämoglobin. Anhand dieser Modalität wurde eine von insgesamt 7 untersuchten gutartigen Läsionen detektiert. Bei TTT, Desoxy-Variante stufte Auswerter 1 wiederum nur eine, Auswerter 2 jedoch 3 der vordefinierten Läsionen als präsent ein, wodurch das Endergebnis ungünstig beeinflusst wurde. Die höchsten Detektionsraten wurden auch bei den benignen Raumforderungen mittels Peak-Analyse sowohl für oxygeniertes, als auch für desoxygeniertes Hämoglobin erreicht. Im Desoxy-Modus stufte Auswerter 1 in alle 7 Fällen die schematisch vordefinierte Läsion als vorhanden ein, Auswerter 2 in 6 von 7 Fällen. Das ergab eine gemittelte Detektionsrate von ca. 93%. Vergleichbar hoch waren die Ergebnisse im Oxy-Modus. Hier konnte Auswerter 1 in 71,4% der Fällen die vorgegebene Läsion auf den optischen Bildern erkennen, Auswerter 2 in 85,7% der Fällen. Die Quote der aufgespürten Läsionen war mit 71,4% mittels FWHM-Analyse im Desoxy-Modus und 64,2% mittels TTT im Oxy-Modus ebenso zu hoch.

<b>Modalität</b>	<b>Auswerter</b>	<b>Vordefinierte Läsion präsent –abs. Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Diskordanzrate</b>	<b>Kappa</b>
<b>FWHM Oxy</b>	Ausw.1	1	14,3	0/7	1,000
	Ausw.2	1	14,3		
<b>FWHM</b>	Ausw.1	4	57,1		

<b>Deoxy</b>	Ausw.2	6	85,7	2/7	0,364
<b>TTT Oxy</b>	Ausw.1	4	57,1	1/7	0,696
	Ausw.2	5	71,4		
<b>TTT Deoxy</b>	Ausw.1	1	14,3	2/7	0,364
	Ausw.2	3	42,9		
<b>Peak Oxy</b>	Ausw.1	5	71,4	1/7	0,588
	Ausw.2	6	85,7		
<b>Peak Deoxy</b>	Ausw.1	7	100	1/7	n.a.
	Ausw.2	6	85,7		

Tabelle 8: Detektionsraten von benignen Läsionen mittels optischer Mammographie (n=7)

Die vollständige Übereinstimmung der Beurteilungen beider Radiologen bezüglich der FWHM-Analyse, Oxy-Variante spiegelte sich auch hier in einem Kappa-Wert von 1,000 wider. Eine mäßige Ergebniskorrelation zeigte sich bei der TTT- und Peak-Modalität für oxygeniertes Hämoglobin, eine marginale Übereinstimmung dagegen bei FWHM und TTT für desoxygeniertes Hämoglobin. Eine hohe Übereinstimmungsrate wurde bei den Ergebnissen der Peak-Analyse im Desoxy-Modus erreicht. Hier differierten die Aussagen der Radiologen lediglich in einem Fall voneinander. Aufgrund des Vierfeldertafelprinzips zur Berechnung des Kappa-Wertes und der für Auswerter 1 fehlenden Häufigkeit nicht detektierter Läsionen (alle vordefinierten Läsionen wurden als detektiert eingestuft) gelang jedoch die Ermittlung dieses Wertes anhand des dafür verwendeten SPSS Software für diese Modalität nicht.

Ferner war es die Aufgabe der Auswerter, die auf dem Fragebogen vordefinierte und von ihnen als präsent in den optischen Bildern eingestufte Läsion bezüglich ihres Kontrastes zu ggf. im Bild vorhandenen zusätzlichen Strukturen zu beschreiben. Sofern die Läsion nicht nachgewiesen werden konnte, sollte dieses ebenso protokolliert werden. Bei dem sog. „Visibility Score“ der vordefinierten Läsionen wurden die 3 Mastopathie-Fälle aufgrund des disseminierten Charakters dieses pathologischen Befundes nicht mit berücksichtigt.

Modalität		Sichtbarkeit der vordefinierten Läsion	Häufigkeit	%	Diskordanzrate	Kappa
FWHM Oxy	A1	Läsion nicht sichtbar	9	52,9	4/17	0,630
		Läsion schwächer als andere Strukturen	3	17,6		
		Läsion vergleichbar mit anderen Strukturen	2	11,8		
		Läsion dominiert scan	3	17,6		
		Gesamt	17	100		
	A2	Läsion nicht sichtbar	9	52,9		
		Läsion schwächer als andere Strukturen	2	11,8		
		Läsion vergleichbar mit anderen Strukturen	0			
		Läsion dominiert scan	6	35,3		
		Gesamt	17	100		
FWHM Deoxy	A1	Läsion nicht sichtbar	6	35,3	9/17	0,298
		Läsion schwächer als andere Strukturen	5	29,4		
		Läsion vergleichbar mit anderen Strukturen	2	11,8		
		Läsion dominiert scan	4	23,5		
		Gesamt	17	100		
	A2	Läsion nicht sichtbar	4	23,5		
		Läsion schwächer als andere Strukturen	1	5,9		
		Läsion vergleichbar mit anderen Strukturen	3	17,6		
		Läsion dominiert scan	9	52,9		
		Gesamt	17	100		
TTT Oxy	A1	Läsion nicht sichtbar	7	41,2	4/17	0,667
		Läsion schwächer als andere Strukturen	3	17,6		
		Läsion vergleichbar mit anderen Strukturen	3	17,6		
		Läsion dominiert scan	4	23,5		
		Gesamt	17	100		
	A2	Läsion nicht sichtbar	7	41,2		
		Läsion schwächer als andere Strukturen	1	5,9		
		Läsion vergleichbar mit anderen Strukturen	3	17,6		
		Läsion dominiert scan	6	35,3		

		Gesamt	17	100		
<b>TTT Deoxy</b>	A1	Läsion nicht sichtbar	10	58,8	5/17	0,543
		Läsion schwächer als andere Strukturen	2	11,8		
		Läsion vergleichbar mit anderen Strukturen	2	11,8		
		Läsion dominiert scan	3	17,6		
		Gesamt	17	100		
	A2	Läsion nicht sichtbar	8	47,1		
		Läsion schwächer als andere Strukturen	2	11,8		
		Läsion vergleichbar mit anderen Strukturen	2	11,8		
		Läsion dominiert scan	5	29,4		
		Gesamt	17	100		
<b>Peak Oxy</b>	A1	Läsion nicht sichtbar	3	17,6	10/17	0,241
		Läsion schwächer als andere Strukturen	7	41,2		
		Läsion vergleichbar mit anderen Strukturen	4	23,5		
		Läsion dominiert scan	3	17,6		
		Gesamt	17	100		
	A2	Läsion nicht sichtbar	3	17,6		
		Läsion schwächer als andere Strukturen	1	5,9		
		Läsion vergleichbar mit anderen Strukturen	10	58,8		
		Läsion dominiert scan	3	17,6		
		Gesamt	17	100		
<b>Peak Deoxy</b>	A1	Läsion nicht sichtbar	2	11,8	6/17	0,528
		Läsion schwächer als andere Strukturen	5	29,4		
		Läsion vergleichbar mit anderen Strukturen	7	41,2		
		Läsion dominiert scan	3	17,6		
		Gesamt	17	100		
	A2	Läsion nicht sichtbar	4	23,5		
		Läsion schwächer als andere Strukturen	5	29,4		
		Läsion vergleichbar mit anderen Strukturen	4	23,5		
		Läsion dominiert scan	4	23,5		
		Gesamt	17	100		

Tabelle 9: Visibility Score der vordefinierten Läsionen (n=17)

Wie in der Tab. 9 dargelegt, wurden in diesem Teil der Auswertung deutliche Unterschiede in den Aussagen beider Auswerter registriert. Die höchste Diskordanzrate zeigte sich bei der Peak-Analyse für oxygeniertes Hämoglobin. Hier beschrieben die Auswerter in 10 von insgesamt 17 Fällen unterschiedlich voneinander die vordefinierte Läsion. Bei den FWHM-Bildern, Desoxy-Variante waren es 9 von 17 Fällen. Bei einer genaueren Analyse dieser Differenzen fiel jedoch auf, dass die meisten Diskrepanzen aufgrund Meinungsunterschiede bezüglich der Kontrastierung der gesuchten Läsion zu den in den Bildern vorhandenen Zusatzstrukturen auftraten. Die Entscheidung, ob die präsente Läsion schwächer im Vergleich zu den Zusatzstrukturen auf dem Bild oder denen vergleichbar imponiert, scheint viel durch die individuelle visuelle Wahrnehmung beeinflusst zu sein. Die höchsten Korrelationen zeigten sich bei FWHM und TTT für oxygeniertes Hämoglobin. Bei einer Diskordanzrate von 4/17 erreichte man hier Kappa-Werte von jeweils 0,630 und 0,667. Bei den restlichen Auswertungsmodalitäten – TTT und Peak im Desoxy-Modus zeigten sich tendentiell hohe Diskordanzraten von jeweils 5/17 und 6/17. Mit 0,543 und 0,528 sind die jeweils zugehörigen Kappa-Werte entsprechend niedrig.

Ein weiteres Ziel war die grobe Einschätzung der Spezifität der optischen Mammographie unter Hinsicht der einzelnen Auswertungsmodalitäten. Hierfür sollten die Auswerter für das gesamte Patientenkollektiv (n=20) nach der ggf. gelungenen Identifikation der vordefinierten, gesuchten Läsion entscheiden, ob weitere Läsionen bzw. Strukturen, unabhängig vom Kontrast zum umliegenden Gewebe oder zu den gesuchten Läsionen, in den vorgegebenen optischen Scans zum Vorschein kommen. Bei den Mastopathien sollten optimalerweise keinerlei Strukturen detektiert werden, da sich hier um Umbauvorgänge der Brustdrüse handelt, die typischerweise durch Proliferation des duktales und lobulären Epithels, Fibrosierung des Zwischengewebes und Zystenbildung gekennzeichnet sind. Gefäßproliferationen und erhöhte kapilläre Permeabilität, wie sie insbesondere bei malignen, teilweise auch bei benignen Tumoren vorkommen können, sind in der Regel nicht zu erwarten. Wie man der Tab. 10 entnehmen kann, wurde mit jeder einzelnen Auswertungsmodalität ein Großteil an Zusatzläsionen registriert. Die meisten davon mittels Peak, sowohl im Oxy-, als auch im Desoxy-Variante. In der Oxy-Variante beschrieb Auswerter 1 in 16 von insgesamt 20

Fällen Zusatzläsionen, Auswerter 2 sogar in 18 von 20 Fällen. Ihre Aussagen korrelierten mäßig miteinander, was sich in einem Kappa-Wert von 0,615 widerspiegelte. Im Desoxy-Modus beantworteten die beiden Auswerter in 17 Fällen die Frage nach Zusatzläsionen mit „ja“. Bei völliger Übereinstimmung wurde hier ein Kappa-Wert von 1,000 erreicht. Bei allen anderen Modalitäten lag der prozentuelle Anteil detektierter Zusatzläsionen über 55%, im Mittel um 60-65%. Dabei zeigten sich bei FWHM, Oxy-Modus und TTT, Desoxy-Modus vergleichsweise niedrige Diskordanzraten von jeweils 3/20. Demzufolge fielen die entsprechenden Kappa-Werte mit 0,681 relativ hoch aus. Ähnlich waren die Ergebnisse bei TTT, Oxy-Variante. Der Diskordanzrate von 4/20 entsprach hier ein Kappa-Wert von 0,560. Bei den FWHM-Bilder für desoxygeniertes Hämoglobin protokollierte Auswerter 2 lediglich in 11 Fällen zusätzliche Läsionen und erreichte dadurch für diese Modalität höchste Spezifität. Auswerter 1 protokollierte hingegen in 14 Fällen Zusatzläsionen. Dadurch lag der mittlere prozentuelle Anteil detektierter Zusatzläsionen auch hier bei 62,5%. Bei einer Diskordanzrate von 5/20 betrug der Kappa-Wert lediglich 0,479.

Modalität	Auswerter	Vorhandensein zusätzlicher Läsionen	%	Diskordanzrate	Kappa
<b>FWHM</b>	Ausw. 1	13	65	3/20	0,681
	Ausw. 2	12	60		
<b>FWHM</b>	Ausw. 1	14	70	5/20	0,479
	Ausw. 2	11	55		
<b>TTT Oxy</b>	Ausw. 1	13	65	4/20	0,560
	Ausw. 2	13	65		
<b>TTT</b>	Ausw. 1	12	60	3/20	0,681
	Ausw. 2	13	65		
<b>Peak Oxy</b>	Ausw. 1	16	80	2/20	0,615
	Ausw. 2	18	90		
<b>Peak</b>	Ausw. 1	17	85	0/20	1,000
	Ausw. 2	17	85		

Tabelle 10: Detektierte Zusatzläsionen mittels optischer Mammographie bei dem gesamten Patientenkollektiv (n=20)

### 3.2. ROC Analyse

Für jede Auswertungsmodalität, sowohl in Oxy-, als auch in Desoxy-Modus wurden ROC-Kurven erstellt. Hierfür wurden alle Fälle, bei denen sich um lokalisierte raumfordernde Prozesse der Brustdrüse handelt (n=17), einbezogen. Die untenstehenden Diagramme zeigen den Verlauf der ROC-Kurven zur Bezugslinie der Diagonalen. Um einen Vergleich der individuellen Ergebnisse der Auswerter zu ermöglichen, sind die beiden ROC-Kurven für jede Modalität / Variante auf einem Diagramm dargestellt. Ferner wird anhand der Fläche unterhalb der einzelnen Kurven (area under the curve / AUC), die in der Tab. 11 numerisch dargelegt ist, die Effizienz und Tauglichkeit der einzelnen Auswertungsmodalitäten als diagnostische Verfahren bei Verdacht auf raumfordernde Prozesse der Mamma bewertet.

Anhand der durch die ROC-Analyse gewonnenen Daten und der einzelnen Diagramm-Darstellungen wird ersichtlich, dass die meisten ROC-Kurven nahe der Diagonalen des Systems verlaufen und damit am ehesten auf einen Zufallsprozess hindeuten. Bei den meisten Auswertungsmodalitäten lag die ROC-Kurve von Auswerter 1 knapp oberhalb der Diagonalen. Lediglich anhand der FWHM-Bilder / Oxy-Variante und TTT-Bilder / Desoxy-Variante erzielte er bessere Resultate. Dafür sprechen auch die errechneten AUC von jeweils 0,779 und 0,729. Bei Peak, Desoxy-Modus lag seine Kurve unterhalb der Diagonalen als Hinweis auf fehlerhafte Datenverarbeitung und/oder -auswertung. Im Vergleich dazu lag die ROC-Kurve von Auswerter 2 meist unterhalb der Diagonalen. Bei TTT, Desoxy-Variante lag sie leicht über der Zufallslinie. Beste Ergebnisse lieferte auch hier die FWHM-Modalität für oxygeniertes Hämoglobin. Da die Aussagen beider Auswerter bei dieser Modalität völlig übereinstimmen, liegen auch die Kurven im Diagramm direkt übereinander.

Auswerter	Auswertungsmodalität / Variante	AUC	Signifikanz
Auswerter 1	FWHM / Oxy-Hb	0,779	0,057
	FWHM / Desoxy-Hb	0,564	0,661
	TTT / Oxy-Hb	0,514	0,922
	TTT / Desoxy-Hb	0,729	0,118
	Peak / Oxy-Hb	0,593	0,526

	Peak / Desoxy-Hb	0,400	0,495
Auswerter 2	FWHM / Oxy-Hb	0,779	0,057
	FWHM / Desoxy-Hb	0,421	0,591
	TTT / Oxy-Hb	0,393	0,464
	TTT / Desoxy-Hb	0,586	0,558
	Peak / Oxy-Hb	0,471	0,845
	Peak / Desoxy-Hb	0,421	0,591

Tabelle 11: Area under the curve (AUC) für alle lokalisierte Läsionen (n=17)

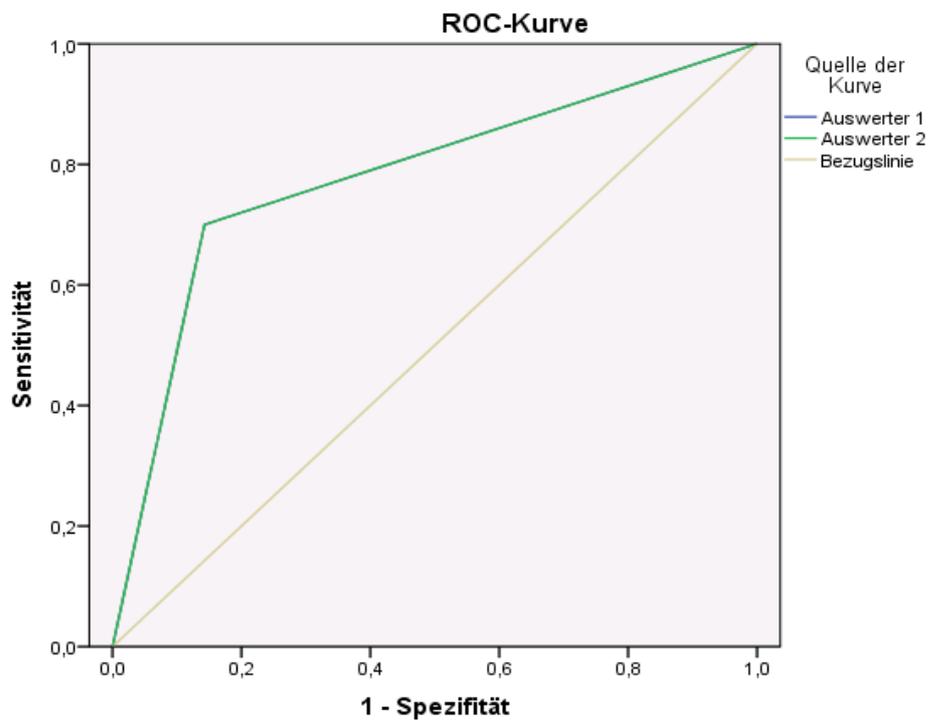


Abbildung 8: ROC-Kurve für FWHM-Analyse für oxygeniertes Hämoglobin

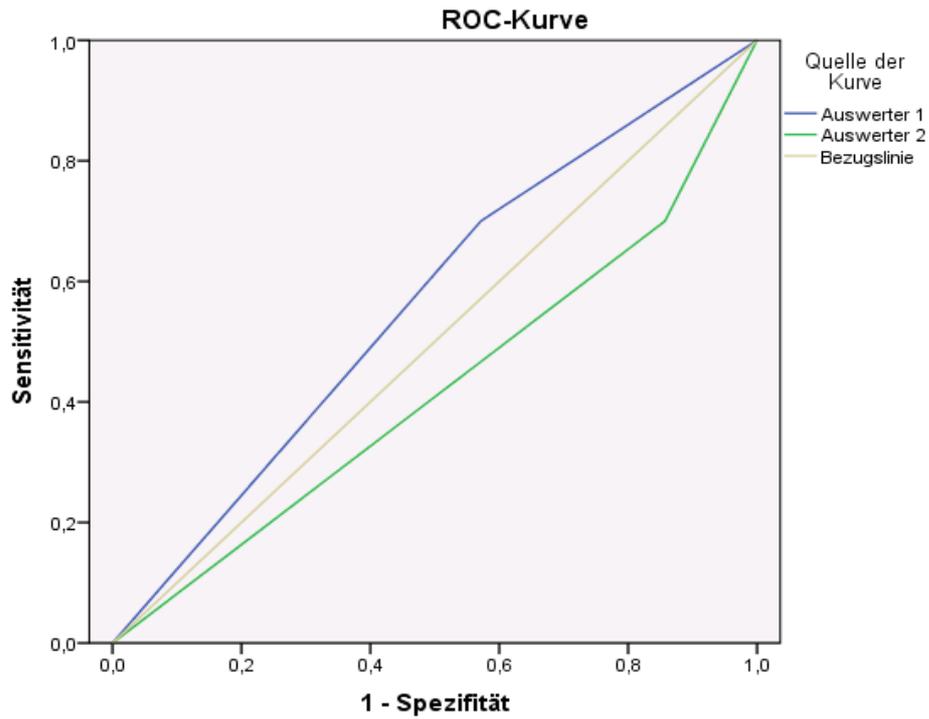


Abbildung 9: ROC-Kurve für FWHM-Analyse für desoxygeniertes Hämoglobin

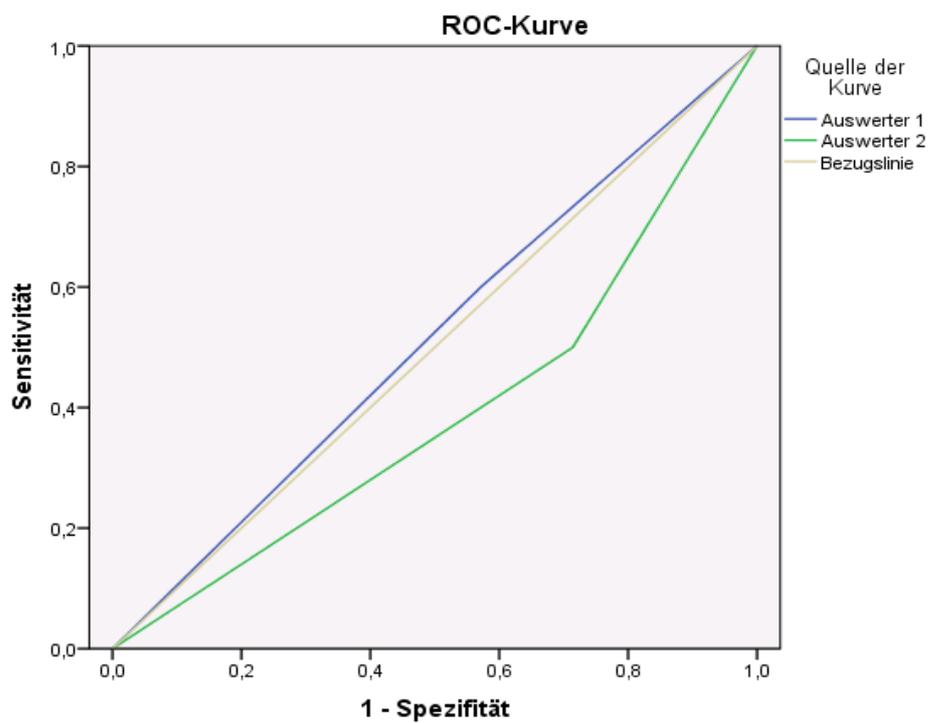


Abbildung 10: ROC-Kurve für TTT-Analyse für oxygeniertes Hämoglobin

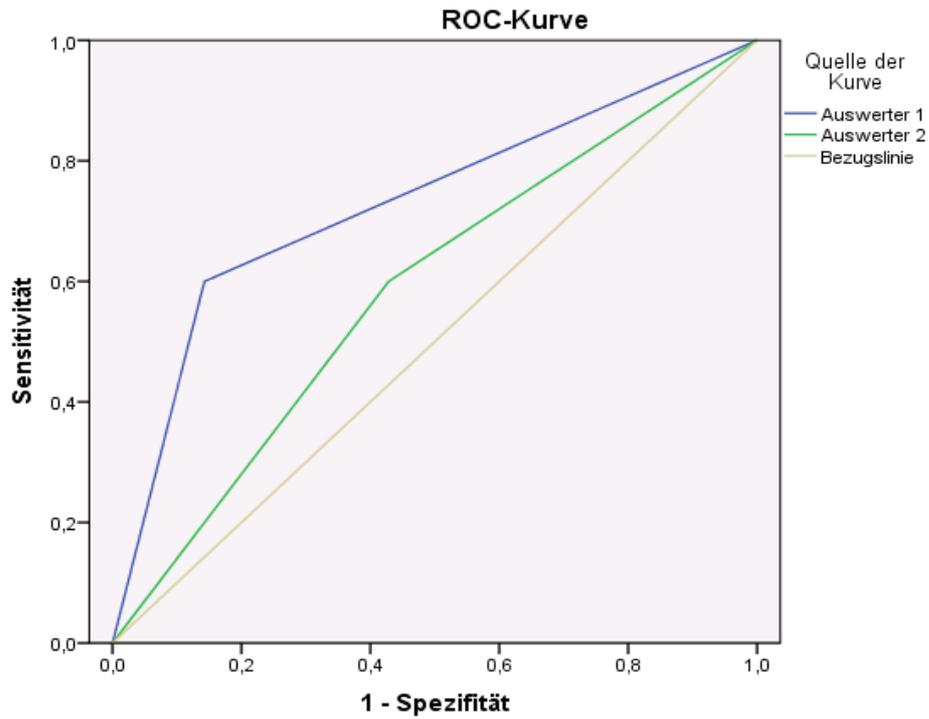


Abbildung 11: ROC-Kurve für TTT-Analyse für desoxygeniertes Hämoglobin

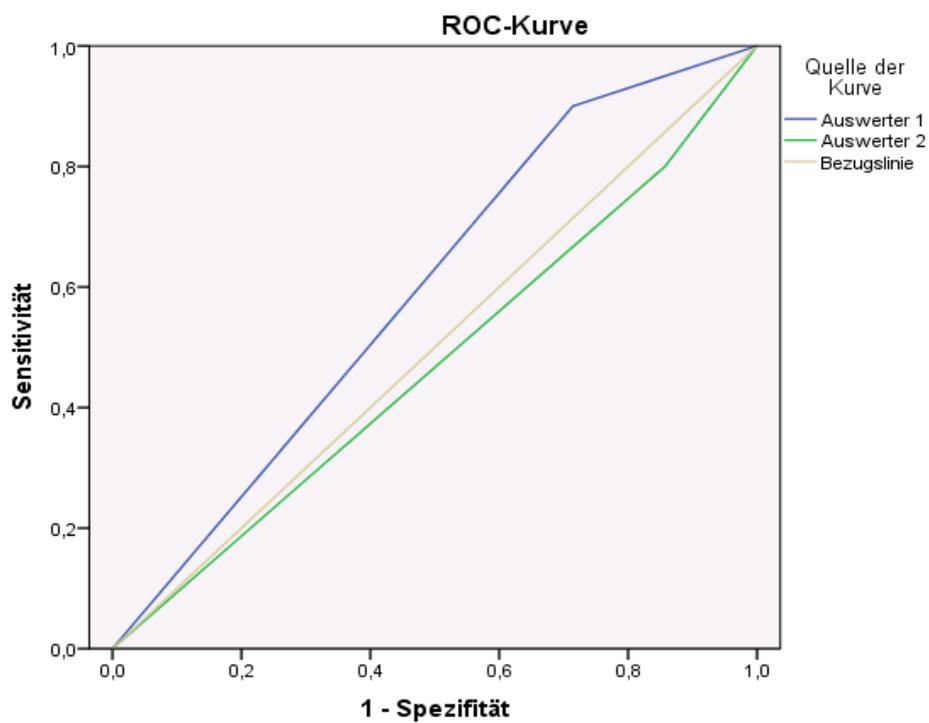


Abbildung 12: ROC-Kurve für Peak-Analyse für oxygeniertes Hämoglobin

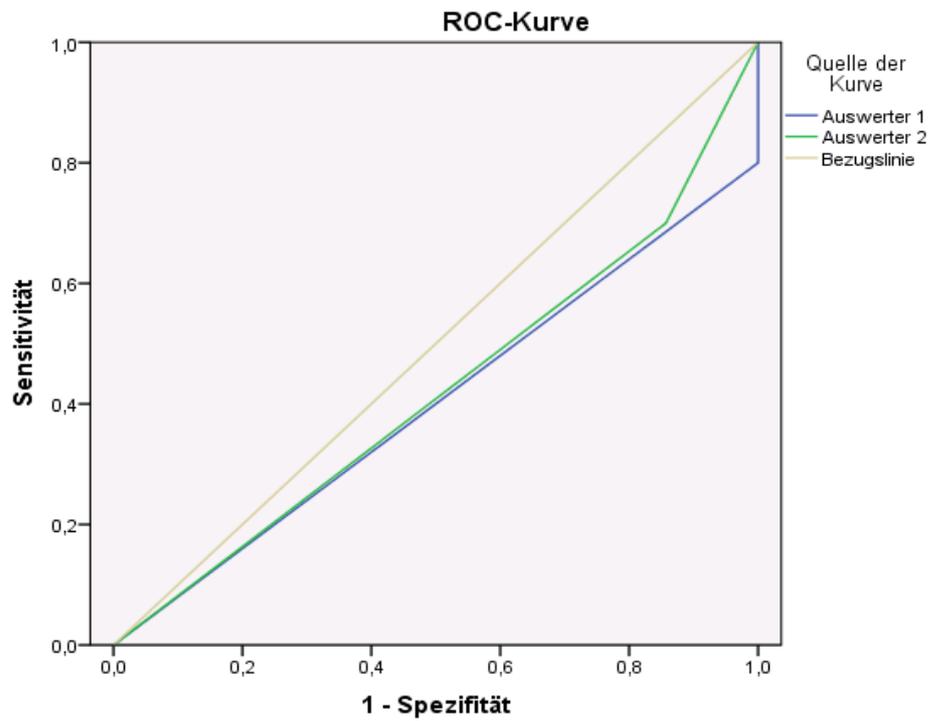


Abbildung 13: ROC-Kurve für Peak-Analyse für desoxygeniertes Hämoglobin

## 4. Diskussion

Die diagnostische Genauigkeit der optischen Mammographie wurde im Rahmen unserer Studie anhand drei verschiedener Parameter eingeschätzt: Halbwertsbreite der Absorptionskurve (FWHM), Höhe des Kurvenmaximums (Peak) und die Anflutungszeit bis zum Erreichen der 10%-Schwelle des jeweiligen Maximums (Time to ten). Sie beruhen auf den in der Literatur beschriebenen morphologischen und funktionellen Eigenschaften von Tumorgefäßen. Desorganisierter Aufbau, unregelmäßige Verteilung und erhöhte Wandpermeabilität aufgrund von Basalmembrandiskontinuitäten sind gut erforschte und bereits in mehreren Studien belegte Strukturveränderungen von Tumorgefäßen [64-67], die sich jedoch wahrscheinlich je nach Tumortyp unterscheiden werden. Die genaue Auswirkung dieser Strukturveränderungen auf die Hämodynamik ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch unbekannt. Einige Autoren gehen davon aus, dass es zu einem erhöhten Widerstand des Blutflusses in Tumoren kommen kann, der zu einer verzögerten Antwort auf Blutflussveränderungen führt [68, 69]. In der letzten Dekade wurden mehrere Grundlagenstudien durchgeführt, die die Strömungsmechanik in Tumoren mittels beispielsweise dynamischer intravitale Mikroskopie untersuchten und einen Einblick in die veränderte Hämodynamik in neoplastischen Raumforderungen ermöglichten [64]. Eine allgemeine Verlangsamung des Blutstroms und erhöhter Flusswiderstand innerhalb der malignen Läsionen konnte bei vielen Tumorentitäten nachgewiesen werden [70, 71]. Der erhöhte Widerstand wird dabei vor allem durch die veränderte Architektur der Gefäße (dilatiert, gewunden, verzweigt und mit ungleichmäßigem Durchmesser) und die erhöhte Viskosität des Blutes (Verlust von Plasmabestandteile durch die hyperpermeable Basalmembran) erklärt [72]. Durch die Ausführung eines Atempressversuches kommt es durch den erhöhten intrathorakalen Druck zur Abflussverlangsamung und somit Hämoglobinanstieg in der Peripherie. Nach Beendigung des Atemmanövers soll das Blut in Tumorgefäßen aufgrund der beschriebenen Strömungsmechanik deutlich langsamer nach zentral zurückfließen und die erhöhte Hämoglobinkonzentration im Tumorbereich länger persistieren. Diese Hypothese spiegelt sich in dem von uns angewendeten FWHM-Modell wider. Der langsamere Blutabfluss aus dem Tumorbereich und die länger persistierende Hämoglobinkonzentration nach Beendigung der Pressphase sollten sich in einem flachen Abfall und somit breiterer Amplitudenhälfte der Absorptionskurve ausdrücken.

Diese Veränderungen in der Absorption sind bereits in anderen Studien optischer Bildgebung mittels Valsalva-Manöver beschrieben worden und sollten für die Abgrenzung der malignen Läsionen zum gesunden Restgewebe sorgen [61, 73]. Im Rahmen der vorliegenden Studie erreichte dieses Modell mit 0,779 den höchsten AUC-Wert. Immerhin zeigte sich bei oxygeniertem Hämoglobin mit einem p-Wert von 0,057 ein Trend zur Überlegenheit gegenüber der 50% Zufallswahrscheinlichkeit.

Es gibt auch die Meinung, dass die erhöhte Gefäßdichte in malignen Läsionen zu einer erhöhten Durchblutung führt [74, 75]. Die Arbeitsgruppe um Alacam et al hat im Rahmen einer Pilotstudie drei Patientinnen mit Brusttumoren nach Gabe von extrinsischem Kontrastmittel mittels optischer Mammographie untersucht und festgestellt, dass es bei malignen Läsionen zu einem schnelleren Amplitudenanstieg kommt, der am ehesten durch die erhöhte Gefäßdichte und die dadurch bedingte rasche KM-Anflutung erklärt werden kann. Bei benignen Läsionen wie beispielsweise Fibroadenomen dagegen wurde eine deutlich verzögerte Anreicherung postuliert [76]. Die in unserer Studie verwendeten Time to ten- und Peak-Modell beruhen auf der Hypothese, dass die erhöhte Gefäßdichte und das Vorhandensein von arterio-venösen Shunts in malignen Läsionen zu einer erhöhten Perfusion führen, die in einer höheren Amplitude und einem steileren Anstieg der Absorptionskurve Ausdruck finden könnte. Keines dieser Modelle konnte sich signifikant von der 50% Zufallswahrscheinlichkeit unterscheiden. Den höchsten AUC-Wert erreichte hier der 10% Anstieg von desoxygeniertem Hämoglobin, was am ehesten durch den hohen Sauerstoffverbrauch maligner Tumoren erklärt werden könnte.

Die in unserer Studie mit dem „DYNOT“ erreichten Detektionsraten für maligne Läsionen variieren je nach Modell und Variante zwischen 55% und 85%. Die anhand des Amplitudenmodells für oxygeniertes Hämoglobin erzielte Detektionsrate von 85% erreicht somit vergleichbare Werte zu anderen Studien optischer Bildgebung, die auch Detektionsraten von ca. 85% ermittelten [77]. Die Arbeitsgruppe um Yates et al untersuchte beispielsweise im Rahmen einer Pilotstudie 3 gesunde Probandinnen und 19 weitere Patientinnen mit diversen Brustläsionen, inklusive Mammakarzinom [78]. Es konnten 17 von insgesamt 19 Läsionen detektiert werden, was eine hervorragende Detektionsrate von ca. 90% ergab, eine Differenzierung der Läsionen bezüglich ihrer Dignität war jedoch aufgrund eines ähnlich imponierenden Kontrastes nicht möglich. Zu

ähnlichen Ergebnisse kam auch Taroni et al, die ein vergleichsweise größeres Patientenkollektiv (n=194) mit insgesamt 225 maligne und benigne Brustläsionen untersuchte [79]. Die Messungen erfolgten auf mehreren unterschiedlichen Wellenlängen mit dem Ziel zu überprüfen, auf welcher Wellenlänge ein Großteil der Läsionen detektiert werden können. Die erreichten Detektionsraten für Zysten, Fibroadenome und maligne Läsionen waren jeweils 79, 37 und 83%. Es konnte jedoch keine eindeutige der Differenzierung dienende Korrelation zwischen den untersuchten Wellenlängen und den jeweiligen Pathologien festgestellt werden.

Grosenick et al schlossen im Gegensatz zu den oben aufgeführten Studien lediglich Patientinnen mit suspekten Raumforderungen der Brustdrüse ein [80]. An einem Patientenkollektiv von insgesamt 154 Frauen überprüften sie, in welchem Umfang Neoplasien ein Korrelat in der optischen Mammographie aufweisen. Histologisch wurden 102 der untersuchten Brustläsionen als Karzinome validiert, 92 davon konnten mit der optischen Mammographie nachgewiesen werden, was einer Detektionsrate von 90% entspricht. Als richtig positiv wurden allerdings auch Fälle bewertet, bei denen bei bekannter Tumorlokalisierung erst im Nachhinein die korrelierende Läsion in der optischen Mammographie erkannt wurde.

Das Time to ten und das Peak-Modell konnten mit den erreichten Detektionsraten für maligne Läsionen zwischen 55 und 75% im Durchschnitt die Detektionsraten dieser Studien optischer Bildgebung nicht übertreffen. Einschränkend und inakzeptabel waren jedoch vor allem sowohl bei dem Amplitudenmodell, als auch bei den anderen Modalitäten die hohe Anzahl an detektierten benignen Raumforderungen und Zusatzläsionen, die zu einer extrem niedrigen Spezifität von teilweise unter 10% führten. Diese große Anzahl an Zusatzläsionen ist zweifellos eine der Hauptlimitationen des Verfahrens. Sie zeigen, dass die Inhomogenitäten der Hämodynamik sich nicht nur auf das maligne Gewebe beschränken. Die Veränderungen der Hämodynamik sind deutlich komplexer und können mit einem einzigen Auswertungsmodell wahrscheinlich nur schwer erfasst werden. Über die inakzeptabel niedrige Spezifität der optischen Mammographie berichten auch die meisten bisher durchgeführten klinischen Studien [81-83]. Die Zahlangaben weichen jedoch von Studie zur Studie stark voneinander ab (Schwankungsbreite von 9% bis über 90%) [83, 84]. Die unspezifische Darstellung von hämoglobinhaltigen Strukturen in der weiblichen Brust könnte den großen Anteil an

falsch positiven Befunden als Ursache für die unzureichende Spezifität der optische Mammographie erklären. Dadurch kommen alle gut perfundierten Areale im Bereich des Drüsenkörpers, zum Teil auch größere Gefäße zur Darstellung. Zudem werden wahrscheinlich auch benigne fibrozystische Veränderungen detektiert, die häufig eine verstärkte Vaskularisation aufweisen und somit in der optischen Mammographie als suspekte Läsionen imponieren können [83, 85]. Nur vereinzelt wird in der Literatur über Spezifitäten der optischen Mammographie von über 90% berichtet [84]. In einer Pilotstudie untersuchten Fournier et al 46 Patientinnen mit mammographisch suspekter Brustläsionen (BI-RADS 3-5). Die externe Applikation von Druck auf die Brust führte zur Lichtabsorptionsveränderungen innerhalb des untersuchten Bereichs (nicht immer wurde die gesamte Brust komprimiert), die mittels optischer Mammographie erfasst wurden und zur Detektion und Differenzierung der Dignität der untersuchten Läsionen (maligne vs. benigne) dienten. Die im Rahmen dieser Studie erzielten Sensitivität und Spezifität von 74 bzw. 92% sind jedoch und nicht zuletzt aufgrund des hohen Patientenausschlusses (20 Patientinnen) mit Vorsicht zu betrachten.

Zur Ermittlung der Inter-Rater-Reabilität wurde in unserer Studie Cohens Kappa verwendet. In der Literatur findet man unterschiedliche Meinungen darüber, ab welchem Kappa-Wert eine signifikante Übereinstimmung der Urteile anzunehmen ist [86]. Die Deutung unserer Studienergebnisse erfolgte anhand der von Fleiss in 1981 vorgeschlagenen Interpretation des Kappa-Wertes, der zufolge Kappa-Werte kleiner 0,400 für eine marginale und Werte zwischen 0,400 und 0,750 für eine mäßige bis gute Übereinstimmung stehen. Von einer guten bis ausgezeichneten Übereinstimmung ist bei  $k \geq 0,750$  auszugehen [87].

Eine komplette Übereinstimmung in den Urteilen beider Gutachter zeigte sich sowohl für maligne, als auch für benigne Raumforderungen bei dem FWHM-Modell für oxygeniertes Hämoglobin. Eine gute Inter-Rater-Korrelation zeigte sich auch für die maligne Läsionen bei dem TTT-Modell für oxygeniertes Hämoglobin. Alle anderen Auswertungsmodalitäten konnten nicht  $k \geq 0,750$  erreichen.

Die höchsten Diskordanzen mit entsprechend niedrigen Kappa-Werten wurden dabei bei der Beurteilung des Kontrastes der als detektiert erkannten vordefinierten Läsionen zu ggf. im Bild vorhandenen Zusatzstrukturen festgestellt (sog. Visibility Score). Für diese Läsionen sollten sich die Radiologen zwischen drei zur Auswahl stehenden

Möglichkeiten entscheiden: a) Läsion dominiert Scan, b) ist vergleichbar zu oder c) schwächer als die ggf. im Bild vorhandenen Zusatzstrukturen. Bei der großen Anzahl an Zusatzläsionen erscheint jedoch diese Entscheidung sehr durch die subjektive Wahrnehmung der Gutachter beeinflusst zu sein. Zudem ist der Wert von Kappa bekanntlich von der Anzahl der Klassifikationskategorien abhängig. Bei Vorliegen von mehreren Kategorien wird eine übereinstimmende Klassifikation automatisch schwieriger und der Wert von Kappa wird tendenziell kleiner [88]. Bei der Frage nach dem Vorhandensein der untersuchten vordefinierten Läsion auf dem Scan oder von Zusatzstrukturen sollten sich die Radiologen dagegen lediglich zwischen zwei kategoriellen Merkmalen entscheiden („ja“ oder „nein“), was die ermittelten Kappa-Werte entsprechend günstiger beeinflusst hat.

Inwiefern die Aussagefähigkeit der optischen Mammographie von den individuellen Fähigkeiten und Erfahrungen des Untersuchers abhängt, wurde in unserer Studie nicht untersucht. Auch wenn zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Daten vorliegen, die dies nachweisen können, wird vermutet, dass wie bei allen etablierten bildgebenden Verfahren die individuelle Erfahrung des Untersuchers eine wesentliche Rolle spielen dürfte. Die fehlende Erfahrung der Untersucher bzgl. optischer Mammographie könnte die Qualität der Aussagen dieser Methode verzerrt haben, kann jedoch in einem Stadium der experimentellen Anwendung nicht adäquat erfasst werden.

Es gibt bereits mehrere Studien, die postulieren, dass die optische Mammographie in der Lage ist, bösartige Raumforderungen der Brustdrüse darzustellen [89, 90]. Pogue et al gingen davon aus, dass bösartige Veränderungen aufgrund der stattfindenden Neoangiogenese ein erhöhtes Hämoglobingehalt aufweisen. Anhand der Verteilung des Hämoglobins in der untersuchten Brust zogen sie Rückschlüsse auf malignes Wachstum [90]. Etwas später zeigten Floery et al im Rahmen ihrer Forschungen, dass bösartigen Veränderungen viel häufiger eine korrelierende Läsion in der optischen Mammographie aufweisen als benigne Strukturen [89]. Die Aussagefähigkeit dieser Studien ist jedoch vor allem durch die geringen Fallzahlen eingeschränkt.

Es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur wenige Studien, die das diagnostische Potential der optischen Mammographie an einem größeren Patientenkollektiv untersuchten. Spinelli et al untersuchten 46 maligne und 68 benigne Brustläsionen mittels einer Multi-Wellenlängen optischer Mammographie und zeigten, dass nicht nur

ein Großteil der untersuchten Läsionen detektiert wurde, sondern auch dass die Absorptionseigenschaften einer Raumforderung auch Rückschlüsse auf ihre Dignität erlauben. So weisen maligne Tumoren einen höheren Hämoglobingehalt auf, wodurch eine verstärkte Lichtabsorption bedingt wird, Zysten dagegen lassen sich durch eine geringere Lichtstreuung als im umgebenden, gesunden Gewebe differenzieren [91].

Die bereits erwähnten Studienansätze von Taroni et al und Grosenick et al untersuchten meines Wissens nach das diagnostische Potential der optischen Mammographie mit jeweils 194 und 154 eingeschlossenen Patientinnen an dem bisher größten Patientenkollektiv bei derartigen Studien und konnten ebenso zeigen, dass die optische Mammographie für die Detektion von Raumforderungen der Brust geeignet ist [79, 80]. Die Aussagekraft dieser Studien ist vor allem dadurch eingeschränkt, dass die meisten davon retrospektiv und nicht verblindet durchgeführt wurden. Sie geben auch keine Antwort auf die Frage, inwiefern die mittels optische Mammographie gewonnenen Daten einen Beitrag in der Mammadiagnostik liefern können. In der Literatur findet man nur wenige Berichte darüber, ob der zusätzliche Einsatz der optischen Mammographie zu den etablierten, bildgebenden Verfahren einen Vorteil in der diagnostischen Genauigkeit erzielen kann [92, 93]. Die von Colletini et al durchgeführte Studie untersuchte die diagnostische Genauigkeit der Kombination aus der konventionellen und optischen Mammographie gegenüber der Röntgen-Mammographie alleine an einem Patientenkollektiv von 276 Probandinnen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine gering bessere, jedoch nicht statistisch signifikante diagnostische Genauigkeit der Kombination aus den beiden Verfahren im Vergleich zu der Röntgen-Mammographie alleine [92].

In den letzten Jahren werden immer mehr Studien zu optischer Bildgebung durchgeführt. Grund dafür ist einerseits die Entwicklung der Technologie, die durch den Einsatz neuer Laserquellen zu einer hohen zeitlichen Auflösung des Verfahrens geführt hat [94]. Es wurde zudem durch den zunehmenden tomographischen Ansatz als sog. diffuse optische Tomographie (DOT) eine deutliche Steigerung der eingeschränkten örtlichen Auflösung erreicht. Andererseits wird durch ein flächendeckendes Screeningprogramm der Einsatz von Bildgebung deutlich erhöht, wodurch die Nachteile und Limitationen der etablierten Verfahren in den Vordergrund rücken. Aus den Einschränkungen der breit eingesetzten diagnostischen Methoden geht die

Notwendigkeit hervor, alternative, den etablierten überlegene Verfahren zu entwickeln. Ein großer Nachteil der Mammographie ist die hohe Zahl an falsch negativen Befunden. Es wird davon ausgegangen, dass etwa 25% aller Mammaneoplasien unentdeckt bleiben [95]. Besonders bei jüngeren Frauen, die häufig ein dichtes Brustdrüsenparenchym aufweisen, nach Bestrahlungen oder bei Frauen mit starken fibrozystischen Veränderungen lassen sich Mammakarzinome aufgrund der erhöhten Röntgendichte nur sehr schwer oder evtl. gar nicht abgrenzen. Dementsprechend nimmt die Sensitivität der Mammographie mit zunehmender Röntgendichte des Gewebes auf ca. 50-60% ab [44]. In mehreren Studien an Patientinnen mit familiärer Mammakarzinombelastung wurden sogar Sensitivitäten von nur 30% und weniger erreicht [46].

Ein weiterer Nachteil der Mammographie ist die Verwendung ionisierender Strahlung, die bei Exposition zu Doppelstrangbrüchen führt und Ursache kanzerogener Mutationen sein kann [96].

Die Sonographie und MR – Mammographie gehören auch zu den etablierten bildgebenden Verfahren in der Mammadiagnostik, sind jedoch als flächendeckende Screeningtools ungeeignet. Die Sonographie kann feine Mikroverkalkungen, die häufig in Brustkrebsvorstufen vorkommen nicht nachweisen. Zudem ist sie sehr untersucherabhängig und zeitaufwändig [97]. Die Magnetresonanztomographie dagegen zeigt eine allen anderen Verfahren überlegene Sensitivität, jedoch nur eine eingeschränkte Spezifität [51]. Darüber hinaus ist sie vergleichsweise teuer und nicht in einem solchen Umfang verfügbar, dass sie als flächendeckendes Screeningverfahren eingesetzt werden könnte.

Die optische Mammographie erscheint in dieser Hinsicht sehr vielversprechend [98-100]. Sie nutzt zur Detektion maligner Läsionen die veränderte Hämodynamik und Gefäßarchitektur [68]. Ihre Aussagefähigkeit ist somit weitgehend von ACR-Dichteindex des Drüsenkörpers unabhängig. Möglicherweise könnte dadurch die nicht unerhebliche Rate an falsch positiven und negativen Befunden bei Frauen mit dichtem Drüsenkörper gesenkt werden.

Bei den meisten Studien optischer Bildgebung der jüngeren Vergangenheit wurden zur Detektion von Brustläsionen intrinsische Kontrastmittel, wie Hämoglobin, Wasser und Lipide verwendet [80, 101, 102]. Der Einsatz der Methode unter der Verwendung

endogener Kontrastmittel ist preisgünstig und nahezu risikofrei für die Patientinnen und aus diesem Grund besonders attraktiv [68]. Wegen in der Literatur oftmals berichteten niedrigen Spezifität des Verfahrens wurde in den letzten Jahren zunehmend der Einsatz der optischen Mammographie unter der Verwendung von extrinsischen Kontrastmitteln untersucht [100, 103]. Das am häufigsten im Nahinfrarotbereich des Spektrums eingesetzte Kontrastmittel ist Indocyaningrün, welches in Abhängigkeit der Wellenlänge, sowohl absorbierende, als auch fluoreszierende Eigenschaften aufweist. Die ICG-Moleküle sollten nach intravenöser Gabe durch die hyperpermeablen Gefäße ins Interstitium des Tumors gelangen und von dort die Detektion der malignen Läsionen verbessern können. Da diese pathologische Gefäßmorphologie bisher meist mit neoplastischen Veränderungen im Zusammenhang gebracht wurde, erwartet man dadurch auch die klare Differenzierung zwischen gutartigen und bösartigen Brustläsionen.

Das war auch die Arbeitsthese einer Pilotstudie, die 2011 von unserer Arbeitsgruppe überprüft wurde [100]. Es wurden im Rahmen der Studie insgesamt 30 Patientinnen mittels optischer Mammographie vor, während und nach Gabe eines ICG-Bolus untersucht. In der Phase der Datenanalyse wurden 8 Patientinnen meist aus technischen Gründen von der endgültigen Datenauswertung ausgeschlossen. Die frühe Perfusionsanalyse ergab ein unterschiedliches Muster der Kontrastmittelaufnahme in benignen und malignen Läsionen, wodurch eine Sensitivität von 85,7% und Spezifität von 87,5% erreicht wurden. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Arbeitsgruppe um Pöllinger et al, die 20 Patientinnen mit insgesamt 21 Brustläsionen mittels optischer Mammographie untersuchte [103]. Die Messungen erfolgten auch hier vor, während und nach intravenöser Applikation eines ICG-Bolus. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass durch den Einsatz extrinsischer Kontrastmittel eine erhebliche Steigerung der Spezifität der optischen Mammographie erzielt werden kann. Die Applikation von exogenen Kontrastmitteln führt allerdings zur Steigerung der Kosten und des Aufwandes der Untersuchung, wodurch einige Vorteile der nativen optischen Bildgebung wegfallen. Die Verwendung eines Diagnostikums kann zudem mit unerwünschten Nebenwirkungen behaftet sein. Allergische Reaktionen auf ICG sind zwar sehr selten, es gibt jedoch einige Fallberichte, die das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks nach Gabe dieses Kontrastmittels beschreiben [104, 105].

Daher wäre optische Bildgebung lediglich mit Verwendung von intrinsischen Kontrastmitteln wünschenswert.

Die optische Bildgebung der Mamma unter Verwendung intrinsischer Kontrastmittel wurde jedoch bisher in zahlreichen Studien untersucht und lieferte meist keine zufriedenstellende Sensitivität und Spezifität. Daher wird aktuell nach Methoden gesucht, die das intrinsische Kontrast verstärken und die Detektion, sowie Differenzierung zwischen malignen und benignen Läsionen optimieren können. Eine Möglichkeit in diesem Sinne könnte die Ausführung eines Atemmanövers sein, wie beispielsweise der Valsalva – Pressversuch während der Messung. Eine leichte Provokation wie das Valsalva-Manöver führt durch den Rückstau der Expirationsluft in die unteren Atemwege und die Anspannung von Bauch- und Atemmuskulatur zur Erhöhung des intrathorakalen Drucks und Verlangsamung des venösen Abstroms. Diese leichte Provokation wirkt sich additiv auf die veränderte Hämodynamik in malignen Läsionen aus und kann somit den intrinsischen Kontrast verstärken. Es gibt Studien, die zeigen konnten, dass Messungen von intrinsischen Kontrasten mittels optischer Mammographie vor, während und nach der Durchführung von Valsalva-Pressatmungsversuchen zur Detektion maligner Brustläsionen beitragen können. Die Arbeitsgruppe von Schmitz et al führte bei Patientinnen mit Mammaneoplasien eine gleichzeitige Messung der beiden Brüste mittels optischer Mammographie durch [61]. Während der Messung sollten die Patientinnen mehrere Valsalva-Atemmanöver durchführen, um bewegungsinduzierte Artefakte zu minimieren. Die Analyse der Daten ergab markante Unterschiede in der hämodynamischen Antwort auf das Valsalva-Atemmanöver in gesunden und Tumor-enthaltenden Brüsten. Diese Unterschiede wurden vor allem in den Rohdaten beobachtet und äußerten sich in einem langsameren Abfall der Absorptionskurve nach Beenden der Pressphase. Das verzögerte Wiedererreichen des Baselines korreliert mit erhöhten Hämoglobinkonzentrationen im erkrankten Gewebe, die anhand der optischen Mammographie erfasst wurden und zur Abgrenzung der malignen Läsionen beibrachten. In der entsprechenden Publikation wird exemplarisch über Fälle berichtet, bei denen die Detektion der malignen Veränderungen anhand dieser Methode gelang. Es fehlen jedoch wesentliche Informationen über das in der Studie eingeschlossene Patientenkollektiv und die für dieses Kollektiv erreichten Detektionsraten. 6 Jahre später konnte auch die

Arbeitsgruppe um Flexman et al zeigen, dass der Valsalva-Pressatmungsversuch zur Entstehung dynamischer Kontraste und zur Differenzierung zwischen gesundem und Tumorgewebe führt [68]. Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt drei Probandinnen untersucht – 2 davon wiesen in der Histopathologie Neoplasien auf, eine war gesund. Zur Minimierung von Bewegungsartefakten sollte das Atemmanöver während der Messung dreimal wiederholt werden. Die Messung erfolgte bilateral. Auch hier konnten die beiden malignen Veränderungen anhand der erhöhten Hämoglobinkonzentration nach dem Ende des Pressversuches detektiert werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der gesunden Probandin eine homogene Hämoglobinverteilung ohne signifikante regionale Hämoglobinanstiege. Eingeschränkt ist die Aussagefähigkeit dieser Studie vor allem durch die geringe Fallzahl. Bei der Datenverarbeitung wurde zudem bei jeder Patientin ein individueller Schwellenwert gewählt, wodurch die Voraussetzungen eines standardisierten Auswertungsmodells nicht mehr erfüllt sind.

Auch die Arbeitsgruppe um Hardin et al kam zu ähnlichen Ergebnissen [73]. Im Rahmen dieser Studie wurden 6 Patientinnen untersucht – 2 mit unilateralen Mammaneoplasien, 2 mit benignen Raumforderungen und 2 gesunde Probandinnen. Auch hier konnte anhand der genauen Analyse der Absorptionskurven der ein Mammakarzinom enthaltenden Brüste auf dem Pixelniveau das verzögerte Erreichen des Baselines nach Ende des Pressversuches in den der Tumorlokalisierung korrespondierenden Arealen festgestellt werden. Diese für das Tumorgewebe bereits mehrfach beschriebene Veränderungen der Absorptionskurve konnten weder in den kontralateralen gesunden Brüsten der betroffenen Probandinnen, noch bei den gesunden oder bei den Patientinnen mit gutartigen Brustläsionen beobachtet werden. Dadurch konnte das Nutzen des Valsalva-Atemmanövers als intrinsischer Kontrastmittelverstärker und in der Differenzierung zwischen gesundem und maligne erkranktem Gewebe noch einmal gezeigt werden. Einschränkend auf die Aussagekraft wirkt sich zweifelsfrei die geringe Fallzahl aus.

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte erstmals die optische Bildgebung maligner Brustläsionen mittels Valsalva-Atemmanöver an einem größeren Patientenkollektiv untersucht werden. Wie in den aufgeführten Studien beobachteten wir auch das verzögerte Wiedererreichen der Grundlinie nach dem Ende der Pressphase. Auf diesen

Veränderungen basiert das FWHM-Modell, das die Kurvenbreite auf der Amplituden-Hälfte auf dem Pixelniveau darstellt d.h. je größer die Breite, desto langsamer erreicht der absteigende Ast der Absorptionskurve die Grundlinie. Es scheint jedoch, dass es zahlreiche andere Faktoren gibt, die die Hämodynamik nach einem Atempressversuch beeinflussen und somit seiner Verwendung für die spezifische Erkennung maligner Brustläsionen entgegenstehen. Das Valsalva-Atemmanöver unterliegt darüber hinaus großen interindividuellen Unterschieden. Schmitz et al erwähnt zudem, dass die Zuverlässigkeit dieses Parameters vor allem von der präzisen Ausführung des Pressversuches durch die Patientinnen abhängt [61].

In der Literatur wird auch über andere Experimente berichtet, die ähnlich dem Atempressversuch als intrinsischer Kontrastmittelverstärker fungieren können und zur Zeit noch untersucht werden. Eine solche Alternative ist die externe Kompression der untersuchten Brust, die zur einer Erhöhung des interstitiellen, hydrostatischen Druckes führt, der im Tumorgewebe deutlich höher als in dem umliegenden, gesunden Gewebe ist [106, 107]. Die externe Applikation von Druck auf der Brustoberfläche bewirkt eine weitere Zunahme dieses Druckes, wodurch der bereits existierende Kontrast zusätzlich verstärkt wird [108]. Additiv sollen sich auch die resultierende Umverteilung des intravaskulären Blutvolumens und die erwarteten Änderungen in der Gewebeoxygenierung auswirken [109, 110]. Ob die Brustkompression eine bessere Tumordetektion in der optischen Bildgebung ermöglichen wird, ist aktuell noch unklar. Die Ergebnisse bisheriger Studien sind vielversprechend, basieren jedoch zur Zeit auf Phantommessungen und Untersuchungen gesunder Frauen [109, 110].

In jüngster Zeit wird auch die zyklische Inspiration von reinem Sauerstoff und Carbogengas als intrinsischer Kontrastmittelverstärker im Rahmen diverser Pilotstudien untersucht. Es ist bekannt, dass diese Gase physiologischerweise eine entgegengesetzte Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur haben – Sauerstoff löst eine periphere Vasokonstriktion aus, das Carbogengas fungiert dagegen aufgrund der erhöhten CO<sub>2</sub>-Konzentration als potentere Vasodilatator [111]. Die Arbeitsgruppe um Carpenter et al untersuchte im Rahmen einer solchen Studie, ob durch die Inspiration dieser beiden Gase im zyklischen Wechsel und dadurch induzierte Veränderungen in dem Tonus der Gefäßmuskulatur, die durch das Gesamthämoglobin als Indikator erfasst werden, eine Differenzierung zwischen malignen Raumforderungen der Brust

und gesundem, fibroglandulärem Gewebe möglich ist [112]. Für diesen Zweck wurden zwei Probandinnen mittels einer Magnetresonanz-gestützten optischen Mammographie untersucht – eine der beiden war gesund, die andere an Brustkrebs erkrankt. Aufgrund der bereits mehrfach beschriebenen pathologischen Veränderungen von Tumorgefäßen wurde im Bereich der Neoplasie eine schlechtere Compliance auf den respiratorischen Stimulus erwartet und dadurch die bessere Tumorabgrenzung zum gesunden Restgewebe postuliert. Die Messungen konnten zunächst diese Hypothese bestätigen, diese soll jedoch in weiterführenden Studien an einem größeren Patientenkollektiv untersucht werden.

Das Ausüben vom Druck auf der Brust und die Gasinhalation als intrinsische Kontrastmittelverstärker haben verglichen mit dem Valsalva-Atemmanöver den Vorteil, dass sie objektivierbar und unabhängig von der Compliance der Patientinnen sind. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie haben gezeigt, dass der Atempressversuch sehr patientenabhängig ist und sich nur schwer standardisieren lässt. Trotz einer sorgfältigen Erläuterung über das Vorgehen beim Ausführen des Valsalva-Atemmanövers und mehrfacher Übungen mit den Studienärzten vor der eigentlichen Messung hat ein Drittel des gesamten Patientenkollektiv den Pressversuch wiederholt nicht korrekt durchgeführt. Die Absorptionskurve zeigte in diesen Fällen häufig einen teilweise invertierten Verlauf, der sich mit den im Rahmen der Studie angewendeten Modalitäten nicht auswerten ließ, so dass diese Patientendaten von der endgültigen Datenauswertung ausgeschlossen werden mussten. Das führte zu einer weiteren Reduktion der bereits geringen Patientenanzahl, wodurch auch die Aussagekraft unserer Ergebnisse eingeschränkt wurde.

Die Gruppe der aus der Datenauswertung ausgeschlossenen Probandinnen wurde genauer analysiert. Im Nachhinein lässt sich schließen, dass für die jungen und gesunden Studienteilnehmerinnen die Ausführung des Pressatmungsversuches meist keine schwierige Aufgabe darstellte. Für die älteren und häufig auch multimorbiden Probandinnen war dagegen bereits die notwendige Bauchlage während der Untersuchung schwer zu tolerieren. Dabei ist die korrekte Durchführung des Atemmanövers trotz des Wunsches der Patientinnen zur Mitarbeit nicht gelungen. Da Brustkrebs im Alter häufiger vorkommt, ist für die weitergehenden Studienansätze eine Anpassung der Untersuchungsbedingungen in Kombination mit patientenunabhängigen

und somit objektiven Methoden sicherlich empfehlenswert.

Limitierend auf die Ergebnisse wirkt sich auch die Entscheidung für eine einseitige Brustuntersuchung, anders als in den meisten Studien optischer Mammographie, bei denen eine beidseitige Messung unternommen wurde. Pathologische Veränderungen der Gefäßarchitektur und der Hämodynamik können dabei weit über die maligne Läsion hinausragen und auch noch benignes Brustparenchym beeinflussen. Die zahlreichen Zusatzläsionen, die die beiden Gutachter bei der Auswertung der Bilder identifizierten, legen jedoch nahe, dass sogar eine beidseitige Brustuntersuchung zu keiner präziseren Lokalisation der maligne Raumforderung innerhalb der Brust führen würde. Es wäre sicherlich interessant, in einer weiterführenden Studie zu untersuchen, ob durch die beidseitige mammographische Messung und Evaluation der Hämodynamik die Unterscheidung einer gesunden von einer erkrankten Brust gelingt, statt die bisher angestrebte Differenzierung der einzelnen Läsionen. Diese Fragestellung können unsere Ergebnisse nicht beantworten. Möglicherweise werden dann die Mehrzahl der bilateralen Brustkrebsfälle aufgrund der fehlenden Unterschiede in der Hämodynamik unerkannt bleiben.

Als eine Hauptlimitation diverser Studien optischer Bildgebung erscheint jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt die wenig erforschte Hämodynamik in malignen Brustläsionen zu sein. Alles, worüber wir heute verfügen, sind Hypothesen, die die Entwicklung und Etablierung standardisierter Modelle zur Auswertung und Interpretation der Ergebnisse der optischen Bildgebung erschweren.

### **Schlussfolgerung**

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass die optische Beurteilung der Hämodynamik mittels Valsalva-Manöver keine ausreichende diagnostische Genauigkeit aufzuweisen scheint, um als Einzelverfahren in der Mammadiagnostik eingesetzt werden zu können. Hauptlimitationen sind Artefaktanfälligkeit und zahlreichen falsch positive Zusatzläsionen. Das Valsalva-Manöver als wichtige Messungskomponente scheint sehr patientenabhängig und schwer standardisierbar zu sein. Vielversprechend bleibt jedoch der Einsatz der optischen Mammographie in Kombination mit den etablierten Verfahren bei besonderen Fragestellungen, wodurch eine Steigerung von Sensitivität und Spezifität erreicht werden könnte.

## 5. Literaturverzeichnis

1. *Globocan 2008*. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
2. Parkin, D.M. and L.M. Fernandez, *Use of statistics to assess the global burden of breast cancer*. *Breast J*, 2006. **12 Suppl 1**: p. S70-80.
3. *Krebs in Deutschland 2007/2008*. Available from: [http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2012/krebs\\_in\\_d\\_utschland\\_2012.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_d_utschland_2012.pdf?__blob=publicationFile).
4. *Bericht des statistischen Bundesamts 2010*. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleWeiblich.html>.
5. Fentiman, I.S., A. Fourquet, and G.N. Hortobagyi, *Male breast cancer*. *Lancet*, 2006. **367**(9510): p. 595-604.
6. Giordano, S.H., A.U. Buzdar, and G.N. Hortobagyi, *Breast cancer in men*. *Ann Intern Med*, 2002. **137**(8): p. 678-87.
7. Gomez-Raposo, C., et al., *Male breast cancer*. *Cancer Treat Rev*, 2010. **36**(6): p. 451-7.
8. Zygogianni, A.G., et al., *Male breast carcinoma: epidemiology, risk factors and current therapeutic approaches*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012. **13**(1): p. 15-9.
9. Borgen, P.I., et al., *Current management of male breast cancer. A review of 104 cases*. *Ann Surg*, 1992. **215**(5): p. 451-7; discussion 457-9.
10. Contractor, K.B., et al., *Male breast cancer: is the scenario changing*. *World J Surg Oncol*, 2008. **6**: p. 58.
11. Rosenblatt, K.A., et al., *Breast cancer in men: aspects of familial aggregation*. *J Natl Cancer Inst*, 1991. **83**(12): p. 849-54.
12. Adami, H.O., et al., *Long-term survival in 406 males with breast cancer*. *Br J Cancer*, 1985. **52**(1): p. 99-103.
13. Evans, G.F., et al., *The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease*. *Am J Surg*, 2001. **181**(2): p. 96-100.
14. Carroll, J.C., et al., *Hereditary breast and ovarian cancers*. *Can Fam Physician*, 2008. **54**(12): p. 1691-2.
15. Chang-Claude, J., et al., *[Risk assessment for familial occurrence of breast cancer]*. *Zentralbl Gynakol*, 1995. **117**(8): p. 423-34.
16. Antoniou, A., et al., *Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies*. *Am J Hum Genet*, 2003. **72**(5): p. 1117-30.

17. Kelsey, J.L., M.D. Gammon, and E.M. John, *Reproductive factors and breast cancer*. Epidemiol Rev, 1993. **15**(1): p. 36-47.
18. Velie, E.M., S. Nechuta, and J.R. Osuch, *Lifetime reproductive and anthropometric risk factors for breast cancer in postmenopausal women*. Breast Dis, 2005. **24**: p. 17-35.
19. Colditz, G.A., et al., *The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women*. N Engl J Med, 1995. **332**(24): p. 1589-93.
20. Nelson, H.D., et al., *Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med, 2012. **156**(9): p. 635-48.
21. Jung, H., [*Mammography and radiation risk*]. Rofo, 1998. **169**(4): p. 336-43.
22. Mettler, F.A., et al., *Benefits versus risks from mammography: a critical reassessment*. Cancer, 1996. **77**(5): p. 903-9.
23. Lorincz, A.M. and S. Sukumar, *Molecular links between obesity and breast cancer*. Endocr Relat Cancer, 2006. **13**(2): p. 279-92.
24. Reynolds, P., et al., *Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(1): p. 29-37.
25. Li, C.I., et al., *Alcohol consumption and risk of postmenopausal breast cancer by subtype: the women's health initiative observational study*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(18): p. 1422-31.
26. Imtiaz, S., et al., *Vitamin D deficiency in newly diagnosed breast cancer patients*. Indian J Endocrinol Metab, 2012. **16**(3): p. 409-13.
27. Zeeb, H. and R. Greinert, *The role of vitamin D in cancer prevention: does UV protection conflict with the need to raise low levels of vitamin D?* Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(37): p. 638-43.
28. Perez-Lopez, F.R., P. Chedraui, and J. Haya, *Review article: vitamin D acquisition and breast cancer risk*. Reprod Sci, 2009. **16**(1): p. 7-19.
29. Stauber, M. and T. Weyerstahl, *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3. Auflage ed. 2007, Germany: Georg Thieme Verlag.
30. Thomas, C., *Spezielle Pathologie*. 1996: Schattauer Verlag.
31. Thomas, C., *Histopathologie Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differentialdiagnostik*. 14. Auflage ed. 2006: Schattauer Verlag.
32. Regierer, A.C. and K. Possinger, *Mammakarzinom Manual Diagnostik und Therapie*. 2005: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH.
33. Haag, P., N. Hanhart, and M. Müller, *Gynäkologie und Urologie für Studium und Praxis*. 2012, Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste.

34. Bloom, H.J. and W.W. Richardson, *Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years*. Br J Cancer, 1957. **11**(3): p. 359-77.
35. Clark, G.M., *Prognostic and Predictive Factors for Breast Cancer*. Breast Cancer, 1995. **2**(2): p. 79-89.
36. Meynard, P., [*Prognostic factors in breast cancer*]. Ann Chir Plast Esthet, 1992. **37**(6): p. 623-30.
37. Schmoll, H.J., K. Höffken, and K. Possinger, *Kompendium internistische Onkologie*. 1999, Berlin, Heidelberg, New York: Spriger Verlag.
38. Köchli, O.R., et al., *Gynäkologische Onkologie*. 1998, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag.
39. Bundesumweltministerium. Available from: [http://www.bmu.de/pressemitteilungen/aktuelle\\_pressemitteilungen/pm/46028.php](http://www.bmu.de/pressemitteilungen/aktuelle_pressemitteilungen/pm/46028.php).
40. Holland, R. and J.H. Hendriks, *Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation*. Semin Diagn Pathol, 1994. **11**(3): p. 181-92.
41. Kerlikowske, K., *Epidemiology of ductal carcinoma in situ*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2010. **2010**(41): p. 139-41.
42. D'Orsi, C.J., *Imaging for the diagnosis and management of ductal carcinoma in situ*. J Natl Cancer Inst Monogr, 2010. **2010**(41): p. 214-7.
43. Gotzsche, P.C. and M. Nielsen, *Screening for breast cancer with mammography*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD001877.
44. Kriege, M., et al., *Factors affecting sensitivity and specificity of screening mammography and MRI in women with an inherited risk for breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2006. **100**(1): p. 109-19.
45. Warner, E., et al., *Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer*. J Clin Oncol, 2001. **19**(15): p. 3524-31.
46. Warner, E., et al., *Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination*. JAMA, 2004. **292**(11): p. 1317-25.
47. Djulbegovic, B. and G.H. Lyman, *Screening mammography at 40-49 years: regret or no regret?* Lancet, 2006. **368**(9552): p. 2035-7.
48. Olsen, O. and P.C. Gotzsche, *Cochrane review on screening for breast cancer with mammography*. Lancet, 2001. **358**(9290): p. 1340-2.
49. Zahl, P.H. and J. Maehlen, *Overdiagnosis of breast cancer after 14 years of*

- mammography screening*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2012. **132**(4): p. 414-7.
50. Ernster, V.L. and J. Barclay, *Increases in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: a dilemma*. J Natl Cancer Inst Monogr, 1997(22): p. 151-6.
  51. Warner, E., et al., *Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer*. Ann Intern Med, 2008. **148**(9): p. 671-9.
  52. Kuhl, C.K., et al., *MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study*. Lancet, 2007. **370**(9586): p. 485-92.
  53. Kuhl, C.K., *Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications*. Radiology, 2007. **244**(3): p. 672-91.
  54. Cutler, M., *Transillumination of the breast*. Surg. Gynecol. Obstet., 1929. **Vol. 48**: p. 721-727.
  55. Drexler, B., J.L. Davis, and G. Schofield, *Diaphanography in the diagnosis of breast cancer*. Radiology, 1985. **157**(1): p. 41-4.
  56. McIntosh, D.M., *Breast light scanning: a real-time breast-imaging modality*. J Can Assoc Radiol, 1983. **34**(4): p. 288-90.
  57. Monsees, B., J.M. Destouet, and D. Gersell, *Light scan evaluation of nonpalpable breast lesions*. Radiology, 1987. **163**(2): p. 467-70.
  58. Ohlsson, B., J. Gundersen, and D.M. Nilsson, *Diaphanography: a method for evaluation of the female breast*. World J Surg, 1980. **4**(6): p. 701-6.
  59. Wallberg, H., et al., *Diaphanography in breast carcinoma. Correlation with clinical examination, mammography, cytology and histology*. Acta Radiol Diagn (Stockh), 1985. **26**(1): p. 33-44.
  60. Watmough, D.J., *Transillumination of breast tissues: factors governing optimal imaging of lesions*. Radiology, 1983. **147**(1): p. 89-92.
  61. Schmitz, C.H., et al., *Design and implementation of dynamic near-infrared optical tomographic imaging instrumentation for simultaneous dual-breast measurements*. Appl Opt, 2005. **44**(11): p. 2140-53.
  62. Obrig, H. and A. Villringer, *Beyond the visible--imaging the human brain with light*. J Cereb Blood Flow Metab, 2003. **23**(1): p. 1-18.
  63. Barbour, R.L., et al., *Optical tomographic imaging of dynamic features of dense-scattering media*. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis, 2001. **18**(12): p. 3018-36.
  64. Fukumura, D., et al., *Tumor microvasculature and microenvironment: novel insights through intravital imaging in pre-clinical models*. Microcirculation, 2010. **17**(3): p. 206-25.
  65. Jain, R.K., *Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new*

*paradigm for combination therapy*. Nat Med, 2001. **7**(9): p. 987-9.

66. McDonald, D.M. and P.L. Choyke, *Imaging of angiogenesis: from microscope to clinic*. Nat Med, 2003. **9**(6): p. 713-25.

67. Vaupel, P. and M. Hockel, *Blood supply, oxygenation status and metabolic microenvironment of breast cancers: characterization and therapeutic relevance*. Int J Oncol, 2000. **17**(5): p. 869-79.

68. Flexman, M.L., et al., *Digital optical tomography system for dynamic breast imaging*. J Biomed Opt, 2011. **16**(7): p. 076014.

69. Suzuki, M., et al., *Functional characterization of the microcirculation in tumors*. Cancer Metastasis Rev, 1984. **3**(2): p. 115-26.

70. Brown, E.B., et al., *In vivo measurement of gene expression, angiogenesis and physiological function in tumors using multiphoton laser scanning microscopy*. Nat Med, 2001. **7**(7): p. 864-8.

71. Leunig, M., et al., *Angiogenesis, microvascular architecture, microhemodynamics, and interstitial fluid pressure during early growth of human adenocarcinoma LS174T in SCID mice*. Cancer Res, 1992. **52**(23): p. 6553-60.

72. Jain, R.K., *Determinants of tumor blood flow: a review*. Cancer Res, 1988. **48**(10): p. 2641-58.

73. Hardin, R.E., et al., *Application of dynamic optical tomography for the detection of a multi-phase physiologic response to Valsalva maneuver in healthy and diseased breast tissue*. 2004.

74. Tsutsui, S., M. Kume, and S. Era, *Prognostic value of microvessel density in invasive ductal carcinoma of the breast*. Breast Cancer, 2003. **10**(4): p. 312-9.

75. Weidner, N., et al., *Tumor angiogenesis and metastasis--correlation in invasive breast carcinoma*. N Engl J Med, 1991. **324**(1): p. 1-8.

76. Alacam, B., et al., *Pharmacokinetic-rate images of indocyanine green for breast tumors using near-infrared optical methods*. Phys Med Biol, 2008. **53**(4): p. 837-59.

77. Leff, D.R., et al., *Diffuse optical imaging of the healthy and diseased breast: a systematic review*. Breast Cancer Res Treat, 2008. **108**(1): p. 9-22.

78. Yates, T., et al., *Optical tomography of the breast using a multi-channel time-resolved imager*. Phys Med Biol, 2005. **50**(11): p. 2503-17.

79. Taroni, P., et al., *Clinical trial of time-resolved scanning optical mammography at 4 wavelengths between 683 and 975 nm*. J Biomed Opt, 2004. **9**(3): p. 464-73.

80. Grosenick, D., et al., *Time-domain scanning optical mammography: I. Recording and assessment of mammograms of 154 patients*. Phys Med Biol, 2005. **50**(11): p. 2429-49.

81. Alveryd, A., et al., *Lightscanning versus mammography for the detection of breast cancer in screening and clinical practice. A Swedish multicenter study.* Cancer, 1990. **65**(8): p. 1671-7.
82. Athanasiou, A., et al., *Optical mammography: a new technique for visualizing breast lesions in women presenting non palpable BIRADS 4-5 imaging findings: preliminary results with radiologic-pathologic correlation.* Cancer Imaging, 2007. **7**: p. 34-40.
83. Gotz, L., et al., [*Optical mammography in preoperative patients*]. Aktuelle Radiol, 1998. **8**(1): p. 31-3.
84. Fournier, L.S., et al., *Dynamic optical breast imaging: a novel technique to detect and characterize tumor vessels.* Eur J Radiol, 2009. **69**(1): p. 43-9.
85. Wells, W.A., et al., *Analysis of the microvasculature and tissue type ratios in normal vs. benign and malignant breast tissue.* Anal Quant Cytol Histol, 2004. **26**(3): p. 166-74.
86. Greve, W. and D. Wentura, *Wissenschaftliche Beobachtung: Eine Einführung.* 1997, Weinheim: PVU/Beltz.
87. Fleiss, J.L., *Statistical methods for rates and proportions.* 1981, New York: John Wiley.
88. Altman, D.G., *Practical Statistics for Medical Research.* 1991, London, England: Chapman & Hall.
89. Floery, D., et al., *Characterization of benign and malignant breast lesions with computed tomography laser mammography (CTLM): initial experience.* Invest Radiol, 2005. **40**(6): p. 328-35.
90. Pogue, B.W., et al., *Quantitative hemoglobin tomography with diffuse near-infrared spectroscopy: pilot results in the breast.* Radiology, 2001. **218**(1): p. 261-6.
91. Spinelli, L., et al., *Characterization of female breast lesions from multi-wavelength time-resolved optical mammography.* Phys Med Biol, 2005. **50**(11): p. 2489-502.
92. Colletini, F., et al., *Diagnostic performance of a Near-Infrared Breast Imaging system as adjunct to mammography versus X-ray mammography alone.* Eur Radiol, 2012. **22**(2): p. 350-7.
93. Poellinger, A., et al., *Near-infrared laser computed tomography of the breast first clinical experience.* Acad Radiol, 2008. **15**(12): p. 1545-53.
94. Grosenick, D., et al., *Development of a time-domain optical mammograph and first in vivo applications.* Appl Opt, 1999. **38**(13): p. 2927-43.
95. Edeiken, S., *Mammography and palpable cancer of the breast.* Cancer, 1988. **61**(2): p. 263-5.
96. Jackman, R.J. and F.A. Marzoni, Jr., *Stereotactic histologic biopsy with patients prone: technical feasibility in 98% of mammographically detected lesions.* AJR Am J Roentgenol, 2003. **180**(3): p. 785-94.

97. Elmore, J.G., et al., *Screening for breast cancer*. JAMA, 2005. **293**(10): p. 1245-56.
98. Gibson, A.P., J.C. Hebden, and S.R. Arridge, *Recent advances in diffuse optical imaging*. Phys Med Biol, 2005. **50**(4): p. R1-43.
99. Hielscher, A.H., *Optical tomographic imaging of small animals*. Curr Opin Biotechnol, 2005. **16**(1): p. 79-88.
100. Schneider, P., et al., *Fast 3D Near-infrared breast imaging using indocyanine green for detection and characterization of breast lesions*. Rofo, 2011. **183**(10): p. 956-63.
101. Cerussi, A., et al., *In vivo absorption, scattering, and physiologic properties of 58 malignant breast tumors determined by broadband diffuse optical spectroscopy*. J Biomed Opt, 2006. **11**(4): p. 044005.
102. Taroni, P., et al., *Time-resolved optical mammography between 637 and 985 nm: clinical study on the detection and identification of breast lesions*. Phys Med Biol, 2005. **50**(11): p. 2469-88.
103. Poellinger, A., et al., *Breast cancer: early- and late-fluorescence near-infrared imaging with indocyanine green--a preliminary study*. Radiology, 2011. **258**(2): p. 409-16.
104. Olsen, T.W., et al., *Anaphylactic shock following indocyanine green angiography*. Arch Ophthalmol, 1996. **114**(1): p. 97.
105. Wolf, S., et al., *Severe anaphylactic reaction after indocyanine green fluorescence angiography*. Am J Ophthalmol, 1992. **114**(5): p. 638-9.
106. Boucher, Y. and R.K. Jain, *Microvascular pressure is the principal driving force for interstitial hypertension in solid tumors: implications for vascular collapse*. Cancer Res, 1992. **52**(18): p. 5110-4.
107. Heldin, C.H., et al., *High interstitial fluid pressure - an obstacle in cancer therapy*. Nat Rev Cancer, 2004. **4**(10): p. 806-13.
108. Stuhr, L.E., et al., *Fluid pressure in human dermal fibroblast aggregates measured with micropipettes*. Am J Physiol Cell Physiol, 2003. **285**(5): p. C1101-8.
109. Carp, S.A., et al., *Dynamic functional and mechanical response of breast tissue to compression*. Opt Express, 2008. **16**(20): p. 16064-78.
110. Jiang, S., et al., *Measurement of pressure-displacement kinetics of hemoglobin in normal breast tissue with near-infrared spectral imaging*. Appl Opt, 2009. **48**(10): p. D130-6.
111. West, J., *Respiratory Physiology: The Essentials*. 2008, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
112. Carpenter, C.M., et al., *Inspired gas-induced vascular change in tumors with magnetic-resonance-guided near-infrared imaging: human breast pilot study*. J Biomed Opt, 2010. **15**(3): p. 036026.

## 6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

	<b>Seite(n)</b>
<b>Tab. 1:</b> WHO-Klassifikation der Karzinome der Mamma	11-12
<b>Tab. 2:</b> TNM-Klassifikation der Mammakarzinome	12-13
<b>Tab. 3:</b> Malignitätseinteilung nach Bloom und Richardson	13
<b>Tab. 4:</b> Verteilungshäufigkeiten unter Berücksichtigung des histopathologischen Befundes	21-22
<i>Abb. 1:</i> Nahinfrarottomograph „DYNOT“, Brustmesskappe mit 31 Glasfaserbündeln und Patientenliege mit der im Brustbereich eingebauten Messkappe	25
<i>Abb. 2:</i> Modell einer exemplarischen Berechnung der drei verschiedenen Parameter Full Width at Half Maximum (FWHM), Time To Ten (TTT) und Peak Amplitude (PA)	29
<i>Abb. 3:</i> Auswertungsbogen	31
<b>Tab. 5:</b> Histopathologische Ergebnisse der in der Auswertung eingeschlossenen Fälle	35
<i>Abb. 4:</i> 27mm durchmessender IDC bei einer 61-jährigen Patientin; <b>a)</b> Mammographische Darstellung der Läsion <b>b)</b> FWHM-Bilderberechnungen für oxygeniertes Hämoglobin und <b>c)</b> FWHM-Bilder für desoxygeniertes Hämoglobin.	36
<i>Abb. 5:</i> 80mm durchmessendes DCIS bei einer 62-jährigen Patientin; <b>a)</b> MRT-Bilder der linken Brust; <b>b)</b> TTT-Bilder für oxygeniertes Hämoglobin	37
<i>Abb. 6:</i> Studienpatientin mit 26mm durchmessenden invasiv-duktalem Karzinom rechts. <b>a)</b> MRT-Bilder; <b>b)</b> Peak-Bildern für oxygeniertes Hämoglobin.	38
<i>Abb. 7:</i> 38-jährige Patientin mit einem 52mm durchmessenden Fibroadenom; <b>a)</b> MR-Mammographien der rechten Brust <b>b)</b> Peak-Bildern für desoxygeniertes Hämoglobin	39
<b>Tab. 6:</b> Detektiosraten für maligne und benigne lokalisierte Läsionen mittels optischer Mammographie	41
<b>Tab. 7:</b> Detektiosraten von malignen Läsionen mittels optischer	

	Mammographie	42-43
<b>Tab. 8:</b>	Detektionsraten von benignen Läsionen mittels optischer Mammographie	43-44
<b>Tab. 9:</b>	Visibility Score der vordefinierten Läsionen	45-46
<b>Tab. 10:</b>	Detektierte Zusatzläsionen mittels optischer Mammographie bei dem gesamten Patientenkollektiv	48
<b>Tab. 11:</b>	Area under the curve (AUC) für alle lokalisierte Läsionen	49-50
<i>Abb. 8:</i>	ROC-Kurve für FWHM-Analyse für oxygeniertes Hämoglobin	50
<i>Abb. 9:</i>	ROC-Kurve für FWHM-Analyse für desoxygeniertes Hämoglobin	51
<i>Abb. 10:</i>	ROC-Kurve für TTT-Analyse für oxygeniertes Hämoglobin	51
<i>Abb. 11:</i>	ROC-Kurve für TTT-Analyse für desoxygeniertes Hämoglobin	52
<i>Abb. 12:</i>	ROC-Kurve für Peak-Analyse für oxygeniertes Hämoglobin	52
<i>Abb. 13:</i>	ROC-Kurve für Peak-Analyse für oxygeniertes Hämoglobin	53

## **7. Abkürzungsverzeichnis**

ACR	American College of Radiology
AUC	Area Under the Curve
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA-1/2	Breast Cancer Gen 1 bzw. 2
CIS	Carcinoma in situ
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DOT	Diffuse optische Tomographie
FWHM	Full Width at Half Maximum
Hz	Hertz
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICG	Indocyaningrün
IDC	Invasives duktales Karzinom
ILC	Invasives lobuläres Karzinom
ILDC	Invasives lobulär-duktales Karzinom
KM	Kontrastmittel
mm	Milimeter
ms	Milisekunde
MRM	Magnetresonanz-Mammographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NAVI	Near-infrared Analysis, Visualization and Imaging
nm	Nanometer
OM	Optische Mammographie
OT	Optische Tomographie
PA	Peak Amplitude
PASH	Pseudoangiomatöse Stromahyperplasie
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROI	Region Of Interest
SUNY	State University of New York
TTT	Time To Ten
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organisation

## 8. Anhang

### 8.1. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nassia Volkwein, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Diagnostische Wertigkeit der optischen Mammographie bei Patientinnen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine raumfordernde Veränderung der Brustdrüse“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 09.09.2013

Unterschrift

#### **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Nassia Volkwein hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Schreiter, N. F., Volkwein, N., Schneider, P., Maurer, M.H., Piper, S., Schmitz, C., Poellinger, A., (2013). "Optical imaging of breast cancer using hemodynamic changes induced by valsalva maneuver." Rofo **185**(4): 358-366.

Beitrag im Einzelnen: Abbildungen und Tabellen

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **8.2. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





### 8.3. Publikationsliste

1. Schreiter, N.F., et al., Optical imaging of breast cancer using hemodynamic changes induced by valsalva maneuver. *Rofo*, 2013. **185**(4): p. 358-66.
2. Schneider, P., et al., Fast 3D Near-infrared breast imaging using indocyanine green for detection and characterization of breast lesions. *Rofo*, 2011. **183**(10): p. 956-63.

#### **8.4. Danksagung**

Mein erster Dank gilt Herrn PD Dr. med. Alexander Pöllinger für das Überlassen des Themas, für die hervorragende Leitung und Betreuung, Geduld und ständige Hilfsbereitschaft.

Ganz herzlicher Dank gilt auch Herrn Dr. med. Nils Schreiter und Frau Dipl.-Phys. Sophie Piper, die mit sehr hohem persönlichen Engagement die Entstehung dieser Arbeit unterstützten.

Abschließend möchte ich meiner Familie für ihre bedingungslose Unterstützung, Geduld und Liebe danken.