

Faser-Endoskop hilft bei Krebs-OP

Eine neuartige bildgebende Fasersonde ermöglicht es, Tumorränder und damit den Erfolg einer Operation noch direkt während des Eingriffs zu beurteilen.

Prof. Jürgen Popp, Physikalische Chemie, Friedrich-Schiller-Universität Jena und Wissenschaftlicher Direktor, Leibniz-Institut für Photonische Technologien, Jena



Prof. Dr. Jürgen Popp

Mit der alternden Gesellschaft nimmt die Zahl an Krebserkrankungen zu, die einen ungelösten medizinischen Bedarf im Hinblick auf eine frühzeitige Diagnose und Therapie darstellen. Präoperativ stehen zahlreiche Techniken wie Ultraschall und Computertomografie zur Verfügung, die bei der Planung eines Tumorsektionsverfahrens helfen. Dies steht im Gegensatz zur Situation während einer Operation, bei der die intraoperative Diagnostik hauptsächlich aus Endoskopie und Mikroskopie besteht, um das Tumorgebiet mit höherer Vergrößerung darzustellen. Der Goldstandard für die intraoperative Tumorklassifikation ist die Ex-vivo-Untersuchung von exzidierten und eingebetteten Gewebeproben durch einen Pathologen. In der Tumorchirurgie besteht daher ein großer Bedarf an neuen bildgebenden Technologien, die in der Lage sind, den Tumor noch während der Operation exakt zu lokalisieren, um

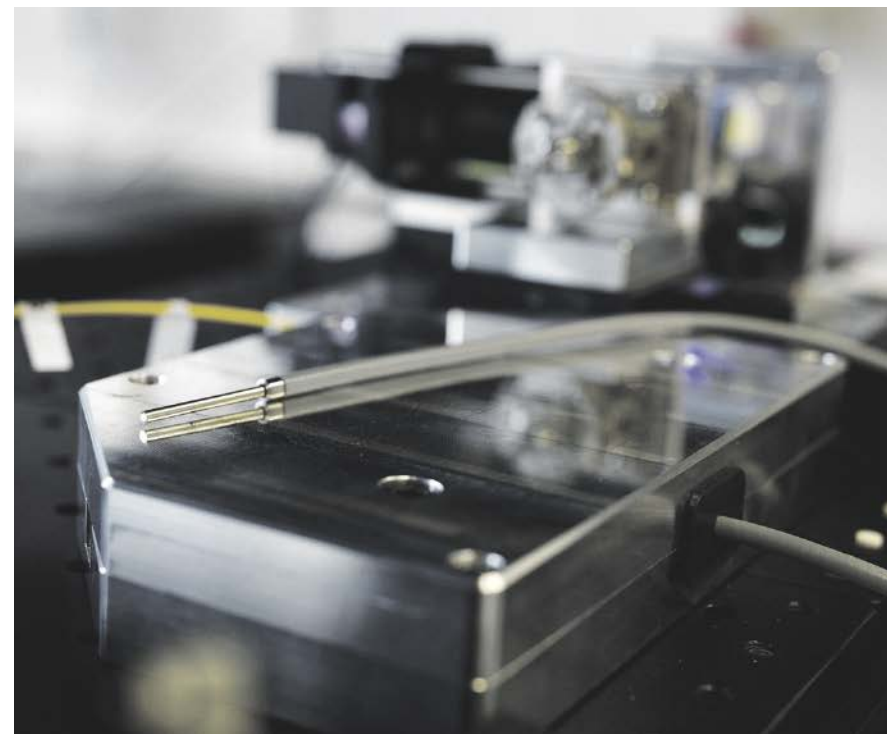
ihn möglichst vollständig zu entfernen, denn der gezielte Nachweis von bösartigem Gewebe bei der kurativen Operation ist die wichtigste Voraussetzung für eine vollständige Tumorentfernung. Daher werden neue diagnostische Ansätze benötigt, die intraoperativ angewendet werden können.

Die jüngsten Fortschritte bei der Entwicklung hochintensiver ultrakurzer Laserquellen haben die Mikroskopie durch die Nutzung nichtlinearer optischer Phänomene zur Erzeugung eines höheren mikroskopischen Kontrasts revolutioniert. Dabei hat es sich als sehr vorteilhaft erwiesen, mehrere nichtlineare spektroskopische Kontrastmechanismen in einem multimodalen Ansatz zu kombinieren. Zahlreiche Forschungsarbeiten deuten darauf hin, dass die multimodale nichtlineare Bildgebung unter Verwendung verschiedener nichtlinearer spektroskopischer Methoden ein leistungsfähiges Werkzeug für die markierungsfreie Charakterisierung nicht nur der Morphologie, sondern auch der molekularen Zusammensetzung von biologischem Gewebe darstellt und es so ermöglicht, Tumorgewebe und den Erfolg einer Operation direkt im Operationsaal oder Endoskopie-Raum zuverlässig zu beurteilen. In diesem Zusammenhang ist die kohärente Anti-Stokes-Raman-Streuung (CARS, coherent anti-Stokes Raman scattering) als Instrument für die gezielte Darstellung von Biomolekülklassen wie z. B. Lipiden zu nennen.

Die CARS-Bildgebung erzeugt gleichzeitig auch zwei weitere nichtlineare Effekte: die Zwei-Photonen-angeregte Fluoreszenz (TPEF, two-photon excited fluorescence, zur Anregung extrinsischer und intrinsischer fluoreszierender Moleküle) und die Erzeugung der zweiten Harmonischen (SHG, secondharmonicgeneration, in nicht-zentrosymmetrischen Proben wie Kollagen). CARS-Implementierungen – entweder als eigenständige Mikroskope oder als Endoskope – können daher von Natur aus als multimodal angesehen werden. Die Kombination von CARS, TPEF und SHG ermöglicht es also, die morphologische und chemische Zusammensetzung (Morphochemie) unfixierter Gewebeschnitte labelfrei zu bestimmen.

Automatisierte Bildauswerterroutinen notwendig

Um die in den multimodalen spektroskopischen Bildern kodierten



L.: Die multimodale Fasersonde zur Aufnahme von morphochemischen Gewebebildern. R.: Multimodales CARS/SHG/TPEF-Bild vom Hausschwein (rot: CARS, grün: TPEF, blau: SHG).

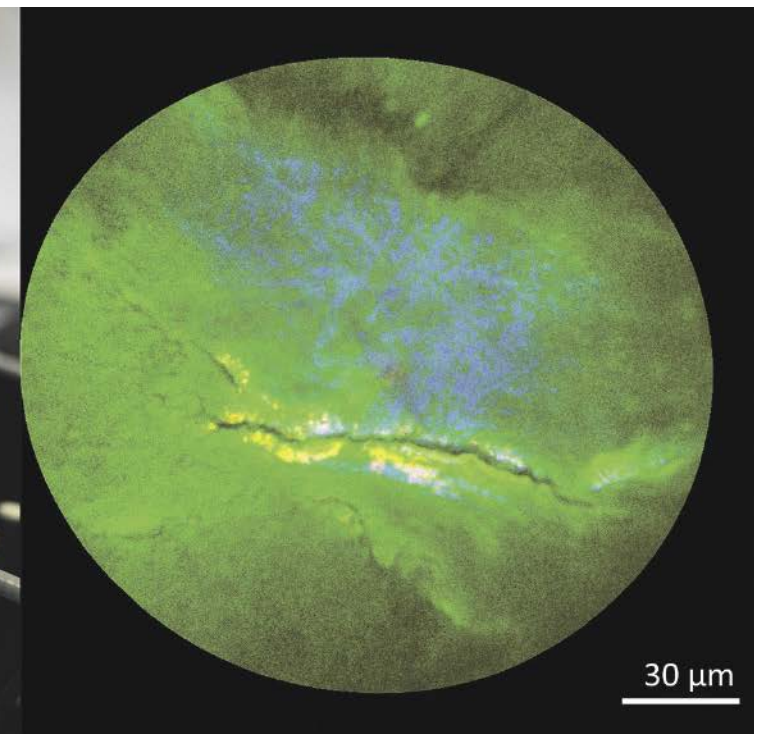


Foto: Leibniz IPHT/Sven Döring

morphochemischen Informationen in medizinisch relevante Informationen zu übersetzen, sind automatisierte Bildauswerterroutinen basierend auf maschinellen und Deep-Learning-Ansätzen notwendig. Hier ermöglichen besonders Deep-Learning-Methoden eine Umrechnung der multimodalen Bilder in Pseudo-pathologische Färbungen, das heißt, die Kombination der drei markierungsfreien nichtlinearen Bildgebungsmodalitäten CARS, TPEF und SHG liefert Informationen, die in rechnerische Pseudofärbungen wie z. B. Hämatoxylin- und Eosin (HE)-Bilder übersetzt werden können.

Die Übertragung der aus pathologischen Schnitten und Ex-vivo-Messungen gewonnenen Erkenntnisse auf In-vivo-Proben hilft schließlich, die Grenze zwischen Forschung und diagnostischer/intraoperativer Anwendung zu überwinden. Um die multimodale nichtlineare Bildgebung von der Forschung in die Klinik zu bringen, sind an die klinischen Bedürfnisse angepasste experimentelle Aufbauten erforderlich. Die In-vivo-Anwendung der multimodalen CARS/SHG/TPEF-Bildgebung bei endoskopischen oder chirurgischen Eingriffen ist jedoch eine Herausforderung und erfordert robuste ultraschnelle Laser, verlustarme Laserzuführungs- und

Signalsammelfasern, die die Pulsform beibehalten, kompakte, schnelle und präzise Scanner sowie leistungsstarke endomikroskopische Objektive.

Kürzlich wurde ein neuartiges, vollständig faserbasiertes CARS/SHG/TPEF-Endoskop vorgestellt, mit dem Gewebebilder aufgenommen werden können, die sowohl morphologische als auch biochemische Informationen enthalten. Die entwickelte CARS/SHG/TPEF-Endoskopie-Plattform besteht aus den bereits erwähnten Schlüsselkomponenten, die speziell aufeinander abgestimmt sind, um die beste Performance zu erreichen: einem tragbaren kompakten Faserlaser, einer neuartigen Festkörperfaser zur Führung der Anregungslaser in zwei getrennten Kernen und zur Sammlung des Signals in einem äußeren Sammelmantel, einem resonanten Faserscanner und einem kundenspezifischen endomikroskopischen Objektiv zur Laserrekombination und Farbkorrektur für die CARS-Laser.

Faser und Objektiv sind Kernstücke des Endoskops

Das Herzstück des Faser-Scanning-Endoskops ist eine speziell entwickelte, neuartige optische Faser für die Übertragung des

CARS-Faserlasers, nämlich eine Single-Mode-Doppelmantel-Doppelkern-Faser (DCDC, Double Core Double Clad) aus reinem Quarzglas. Die DCDC-Faser wurde im sogenannten Stack-and-Draw-Verfahren am Leibniz-Institut für Photonische Technologien hergestellt. Neben der DCDC-Faser ist das zweite Kernstück der endoskopischen Plattform das speziell entwickelte endomikroskopische Objektiv mit einer numerischen Apertur von 0,55 und einem Sichtfeld von 180 μm . Dadurch lassen sich Gewebebilder mit einem Bild pro Sekunde, einer räumlichen Auflösung im Submikrometerbereich und einer hohen Transmission von 65% vom Laser zur Probe unter Verwendung eines distalen Resonanzfaserlaser aufzunehmen. Dieses Zusammenspiel eines maßgeschneiderten optischen Faserdesigns mit einem intelligenten und ultrakompakten optischen Konzept führt zu einem vollständig faserbasierten endoskopischen Aufbau für die multimodale nichtlineare Endoskopie, mit dem Gewebebilder aufgenommen werden können, die mit denen eines handelsüblichen, sperrigen Laser-Scanning-Mikroskops vergleichbar sind.

Das Endoskop kann in seiner jetzigen Form während einer Operation für Tests eingesetzt werden. Dazu gilt es jedoch, die

neue EU-Medizinprodukteverordnung einzuhalten. Die Einhaltung der Vorschriften, insbesondere hinsichtlich der Dokumentationsanforderungen, ist jedoch eine große Herausforderung, die für kleine Unternehmen und Forschungsinstitute schwer zu bewältigen ist. Gleichzeitig wird an der technologischen Verbesserung der Sonde gearbeitet, insbesondere an der Vergrößerung des Sichtfeldes und der Aufnahmegeschwindigkeit. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das CARS/SHG/TPEF-Faserendoskop ein vielversprechendes Konzept für eine routinemäßige klinische Bildgebung wie die intraoperative In-vivo-Diagnostik zur Darstellung von Tumorrändern darstellt. Perspektivisch kann dies zu einer verbesserten Patientenversorgung und zu Kosteneinsparungen führen, indem beispielsweise teure Nachbehandlungen vermieden werden.

| www.leibniz-iph.de |

