



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Entwicklung eines Mittel-Infrarot-Scanners zur schnellen Detektion
und Abbildung biochemischer Substanzen in medizinischen
Gewebeschnitten**

Autor: Tim Kümmel
Institut / Klinik: Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. B. Wängler

Die Analyse von dünnen Gewebeschnitten ($\sim 10 \mu\text{m}$) spielt in der medizintechnischen Labor- und Klinikumgebung eine immer größer werdende Rolle. Dies hängt unter anderem mit den stetig steigenden Zahlen von Krebserkrankungen zusammen. Speziell bei der intraoperativen Tumorexstirpation bedarf es einer schnellen Bewertung von Gewebeschnitten (Schnellschnittanalyse), die den weiteren Verlauf und den Erfolg des chirurgischen Eingriffs beeinflusst. Hierbei bezieht sich die Analyse der medizinischen Gewebeschnitte besonders auf morphologische Veränderungen in der Probe, die auf Rückstände von erkranktem Gewebe hinweisen. Im Gegensatz zur klinischen Umgebung beschäftigt sich die bio- und medizintechnische Laborumgebung vermehrt mit der molekularen Untersuchung solcher Gewebeschnitte. Diese können sich auf die Bestimmung neuer Tumorarten oder Tumorsubtypen beziehen. In den meisten Fällen ist dies mit technisch hochkomplexen Messaufbauten verbunden, welche mit mehrstündigen Messzeiten und entsprechend hohen Datenmengen ($> 10 \text{ GB}$) einhergehen.

In dieser Dissertation steht die schnelle spektrale Abbildung (innerhalb weniger Sekunden) von vollständigen Gewebeschnitten im Vordergrund. Damit verbunden ist die Entwicklung eines neuartigen Messsystems, welches auf geringer spektraler Informationsdichte berührungslose und zerstörungsfreie Mittelinfrarot-Messungen von einer Gewebeprobe durchführt. Damit soll eine Vorabanalyse für darauffolgende hochmolekülelektive Messprozesse, die sich dann auf vorsegmentierte und relevante Probenbereiche konzentriert, erfolgen. Hierbei stützt sich das laserbasierende Scansystem auf vier ausgewählte Wellenlängen, die eine spektrale Infrarotvermessung für lipid- und proteinhaltige Substanzen ermöglichen. Die entwickelte Messmethode, der sogenannte MIR-Scanner, ist dabei in der Lage, eine Oberfläche mit der Größe von 1 cm^2 innerhalb von $\sim 3 \text{ s}$ und mit einer räumlichen Auflösung von $20 \mu\text{m}$ abzumustern.

Aufbauend auf eine umfangreiche technische Validierung des MIR-Scanners (Ermittlung von geeigneten Parametern wie beispielsweise die optimale Scanauflösung, Detektoreinstellung oder Größe des Messflecks) erfolgt die Übertragung des Scansystems auf medizinische Proben. Messphantome, wie zum Beispiel polymer- oder lipidhaltige Schichten (hier Polyvinylchlorid und latente Fingerabdrücke), helfen dabei, die Messbarkeit von medizinischen Proben nachzuweisen und zeigen gleichzeitig die Absorptionsunterschiede der einzelnen Emissionswellenlängen der verwendeten Laser auf. Anschließend wird auf Basis der erlangten Erkenntnisse das Messprinzip auf eine Gewebeprobe mit groben Strukturen angewandt und eine entsprechende Clusteranalyse an den Messdaten durchgeführt.

Die Anwendung des MIR-Scanners auf murine Gewebeschnitte zeigt, dass auch kleine Strukturen wie der Cortex, Corpus collosum und speziell der Hippocampus über das Messsystem erfassbar sind. Der MIR-Scanner ist dabei in einen gewöhnlichen Messprozess zur Analyse von Gewebeschnitten integriert. Das Scansystem wird hier mit einem kommerziell erhältlichen und etablierten Messverfahren (Fourier-Transform-Infrarot-Bildgebung) verglichen und an gefärbten Folgeschnitten (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) referenziert. Darüber hinaus ist die schnelle Detektion eines primären hepatozellulären Karzinoms in Mäuseleber mittels MIR-Scanning dargestellt und zeigt Unterscheidungen zwischen gesunden umliegenden Gewebeanteilen zum Tumor auf.

Abschließend erfolgt eine zusammenfassende Bewertung der entwickelten Messtechnik und der damit erlangten Messdaten. Ergänzend dazu ist eine theoretische Integration des Messsystems in einen übergeordneten Messprozess aufgeführt, ebenso wie die Einbindung in einen intraoperativen Analyseprozess zur Untersuchung von Schnellschnitten. Das Aufzeigen von unterschiedlichen Einflussfaktoren, die auf das Messsystem einwirken, und eine Zusammenfassung der Arbeit bilden den abschließenden Rahmen dieser Dissertation.