

Optoakustik – Potential zum Standardverfahren

Nicht invasiv mit hoher Auflösung und optischem Kontrast in tiefen Gewebeschichten – die Optoakustik hat das Potential zum Standardverfahren in der Diagnostik.

Dr. Manfred Türke und Dr. Dominik Jüstel, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Christian Wiest, iThera Medical, München



Dr. Manfred Türke



Dr. Dominik Jüstel



Christian Wiest

Dynamisch mit hoher Bildauflösung und gutem Kontrast biomedizinische Mechanismen in lebenden Organismen beobachten, und das ohne gesundheitliche Risiken – dieses Ziel rückt derzeit dank optoakustischer (auch photoakustischer) Technologien in greifbare Nähe. Der photoakustische Effekt – erstmals 1880 von Alexander Graham Bell beschrieben – macht diese Kombination vorteilhafter Eigenschaften möglich: Licht wird von Gewebe absorbiert und in thermische Energie umgewandelt, die sich mittels thermoelastischer Expansion in Form von Ultraschallwellen ausbreitet (Abb. 1). Durch akustische Detektion und laufzeitbasierte Bildrekonstruktion kann die Quelle der Schallwellen lokalisiert und quantifiziert werden. Trotz akustischer Messung enthält das Signal optische Information, denn die Stärke der gemessenen Wellen ist proportional zur absorbierten Energie des Anregungslichts. Deshalb kann man durch Anregung mit Licht verschiedener Wellenlängen Biomoleküle anhand ihres optischen Fingerabdrucks – des Absorptionsspektrums – identifizieren. Durch Messungen im sichtbaren und Nahinfrarotbereich können wichtige endogene Biomoleküle wie Hämoglobin, Lipide, Wasser und Kollagen identifiziert und deren Verteilung quantifiziert werden. Mit anderen Worten: Optoakustik hört die Farbe biologischen Gewebes und kann dessen Veränderungen durch Krankheitsprozesse darstellen. Licht kann etwa verwendet werden, um Hämoglobin anzuregen, um so die Gefäßstruktur des Gewebes sowie dessen Konzentration und Sauerstoffsättigung darzustellen – bedeutende Biomarker für verschiedene Krankheitsbilder wie bei Krebs oder entzündlichen Erkrankungen. Darüber hinaus können auch exogene Marker eingebracht und genutzt werden, um spezifische Gewebe oder Zellen sichtbar zu machen, wie etwa Fluoreszenzfarbstoffe oder metallische Nanopartikel.

In den letzten Jahren wurde die optoakustische Technologie insbesondere mit Blick auf die klinische Translation stark weiterentwickelt. Das Institut für Biologische und Medizinische Bildgebung am Helmholtz Zentrum München und der Lehrstuhl für Biologische Bildgebung der Technischen Universität München unter der Leitung von Prof. Vasilis Ntziachristos sowie das hieraus hervorgegangene Münchner Medizintechnikunternehmen iThera Medical GmbH spielen hierbei eine zentrale Rolle.

Ein tiefer Blick ins Innere

Optoakustische Bildgebung lässt tief blicken! Sie verfügt über eine hochauflösende Darstellung von optischem Kontrast in Geweben, ähnlich anderen Verfahren wie der Lichtmikroskopie oder der optischen Kohärenztomografie (OCT). Diese erreichen aufgrund der erheblichen Streuung von Licht im Gewebe jedoch nur eine sehr begrenzte Eindringtiefe von weniger als einem Millimeter. Da Ultraschallwellen im Gegensatz zu Licht im Gewebe kaum gestreut werden, erreichen ultraschallbasierte Bildgebungssysteme eine größere Abbildungstiefe von mehreren Zentimetern. Die optoakustische Bildgebung vereint beide Eigenschaften und erreicht dadurch einen hohen molekularen Kontrast in tiefer liegenden Gewebeschichten. Dabei kann

die optoakustische Technologie mit der Ultraschallbildgebung kombiniert werden: Die Detektoren für die Messung optoakustischer Signale werden als Ultraschall-Transmitter und -Sensor verwendet. Anhand der erreichten Eindringtiefe und der räumlichen Auflösung unterscheidet man mikroskopische Systeme zur Abbildung von kleinen Gewebeschnitten wie Kapillarbett und subzellulären Strukturen, mesoskopische Systeme etwa zur Darstellung der Mikrovaskulatur in der Dermatologie und makroskopische Systeme, die ganze Organe abbilden können.

Optoakustik in der Klinik

Die optoakustische Bildgebung ist für Diagnostik und Verlaufskontrolle vielfältig

– neue Wege einer objektiven Beurteilung des Fortschreitens der Krankheit und für das Therapiemonitoring. Die Ergebnisse der Studie wurden 2019 in „Nature Medicine“ veröffentlicht. Der Autor der Studie, Dr. Ferdinand Kniewing, wurde für diese Arbeiten 2019 mit dem Adalbert-Czerny-Preis der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin ausgezeichnet.

Des Weiteren zeigte sich in einer umfassenden klinischen Studie an mehr als 1.500 Brustkrebs-Patientinnen in den USA, dass optoakustische Bildgebung eine signifikant höhere Spezifität bei der Beurteilung gutartiger und bösartiger Tumore aufweist als das etablierte Verfahren der Mammasonografie und somit möglicherweise die Anzahl falsch-positiver Untersuchungen und Biopsien gutartiger Tumore reduzieren könnte.

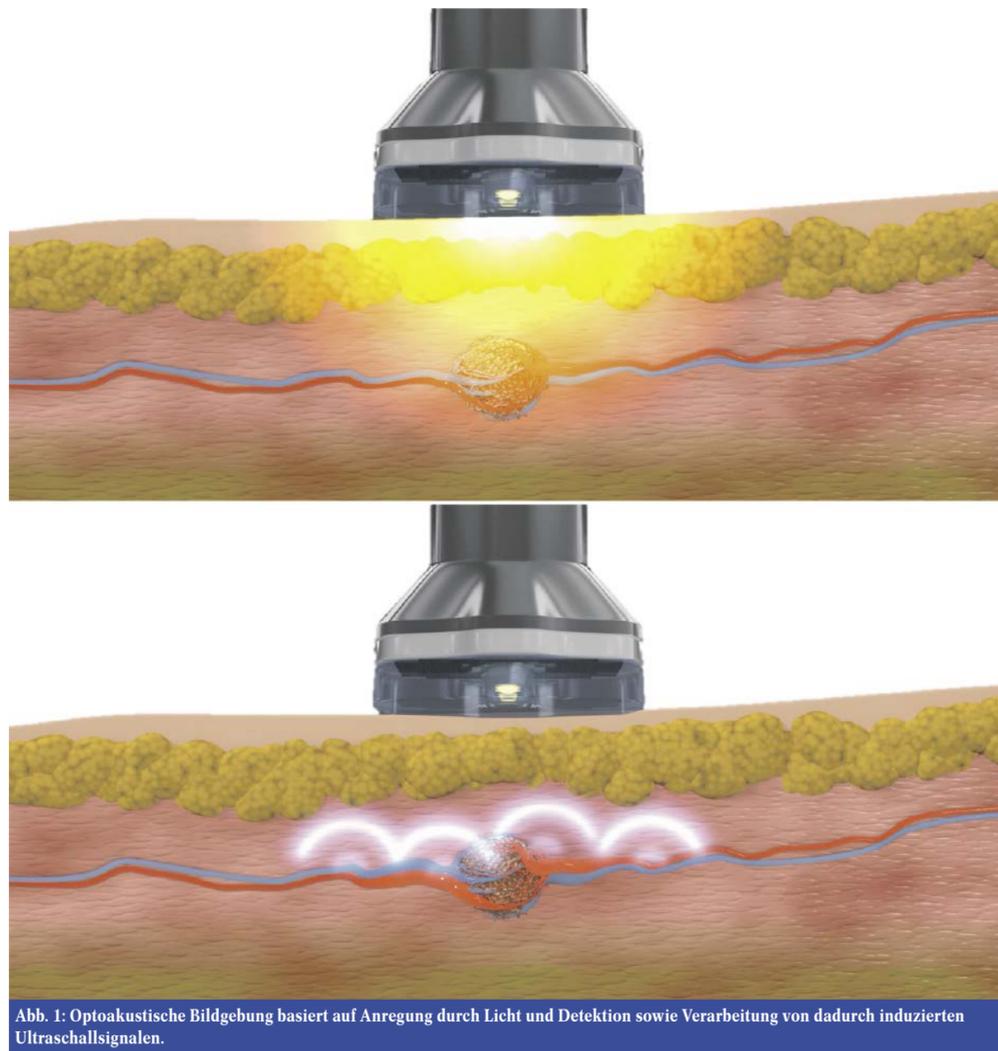


Abb. 1: Optoakustische Bildgebung basiert auf Anregung durch Licht und Detektion sowie Verarbeitung von dadurch induzierten Ultraschallsignalen.

in der Klinik einsetzbar. Der Patient wird keinem gesundheitlichen Risiko ausgesetzt. Multispektrale Optoakustische Tomografie (MSOT) ermöglicht eine Darstellung in Echtzeit und kann – ähnlich der Ultraschallbildgebung – mit anwendungsspezifischen 2-D- oder 3-D-Sensorköpfen ausgestattet werden. Letztere ermöglichen die Darstellung volumetrischer Gewebeformen in Echtzeit. Die Technologie wurde bereits in zahlreichen klinischen Studien bezüglich ihres Potentials in der Diagnostik evaluiert. MSOT ermöglicht beispielsweise eine nicht radioaktive Detektion der Wächterlymphknoten und nicht invasive Beurteilung der Metastasierung von

sehr guter Korrelation mit dem aktuellen Goldstandard, der Kolonoskopie. MSOT könnte daher das invasive endoskopische Verfahren ersetzen oder ergänzen. Ergebnisse dieser Studie wurden 2017 im angesehenen „New England Journal of Medicine“ publiziert. Ebenfalls am Universitätsklinikum Erlangen wurde MSOT zur Untersuchung von Muskelgewebe erprobt. Bei neuromuskulären Erkrankungen wie der Duchenne-Muskeldystrophie ist der steigende Kollagengehalt des Muskelgewebes ein Biomarker für das Fortschreiten der Erkrankung (Abb. 2). Dies eröffnet – gerade im Vergleich zu rein funktionalen Untersuchungen als aktuellem Goldstandard

Die Optoakustische Rasterscan-Mesoskopie (RSOM) hingegen, mit ca. zehnfach höherer Auflösung und zehnfach geringerer Eindringtiefe als MSOT, zeigt insbesondere in der Dermatologie bei entzündlichen Erkrankungen vielversprechende Ergebnisse, beispielsweise bei Sklerodermie oder Ekzemen. RSOM erwies sich beispielsweise als ein herausragendes Werkzeug, um Veränderungen der Mikrovaskulatur in unterschiedlichen Hautschichten zu quantifizieren, welche mit Psoriasis (Schuppenflechte) assoziiert sind, und könnte so die Diagnose und Therapieüberwachung der Krankheit ergänzen (Abb. 3).

Über die nicht invasive transkutane Anwendung hinaus gibt es viele weitere potentielle Anwendungsfelder für die Optoakustik. In der intraoperativen Bildgebung kann hiermit beispielsweise die Suffizienz einer Darmanastomose bewertet werden. Auch die katheterbasierte optoakustische Bildgebung befindet sich in der Entwicklung und wurde in ersten präklinischen Studien zur Charakterisierung der Vulnerabilität von Plaques in Karotiden sowie zur Fortschrittsüberwachung bei der kardialen Ablation eingesetzt. Im EU Projekt ESOTRAC (www.esotrac2020.eu) wird derzeit ein neuartiges Endoskop zur Früherkennung von Speiseröhrenkrebs entwickelt, das simultan Bilder pathophysiologischer Merkmale von Krebs mit MSOT und morphologischer Merkmale mit OCT generiert.

haben (MSOT Acuity von iThera Medical; Imagio von Seno Medical).

Die optoakustische Bildgebung ist ein sich rasant entwickelndes Feld bezüglich der technischen Leistungsfähigkeit und klinisch erprobter Anwendungen. In den nächsten Jahren sind weitere erhebliche Verbesserungen zu erwarten. Dies beinhaltet die Hardware der Scanner (insbesondere Lichtquellen, Elektronik, Detektoren) ebenso wie die Algorithmen und Software zur Bildrekonstruktion und -auswertung. Insbesondere auch im Zusammenspiel mit den derzeitigen Entwicklungen in den Datenwissenschaften und der künstlichen Intelligenz ist ein großer klinischer Mehrwert zu erwarten. Denn die einzigartige biomedizinische Information, die in klinischen optoakustischen Datensätzen

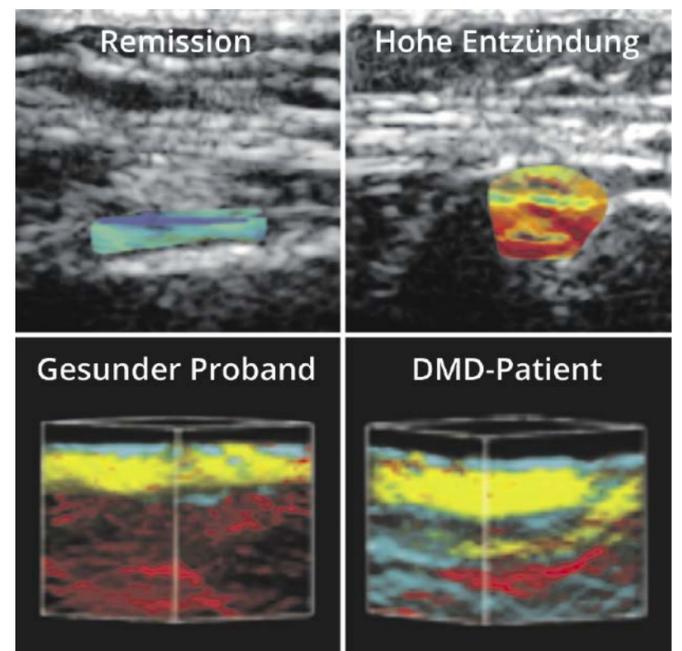


Abb. 2: MSOT im klinischen Einsatz bei Morbus Crohn und Duchenne-Muskeldystrophie (DMD). Oben: Morbus Crohn – Hämoglobinkonzentration korreliert mit Entzündungsgrad der Darmwand (Kniewing et al., N Engl J Med. 2017 Mar 30;376(15):1292-1294). Unten: DMD – Verteilung und Konzentration von Kollagen (türkis), Hämoglobin (rot) und Lipiden (gelb) als Biomarker für den Status der Erkrankung (Regensburger et al., Nat Med. 2019 Dec;25(12):1905-1915).

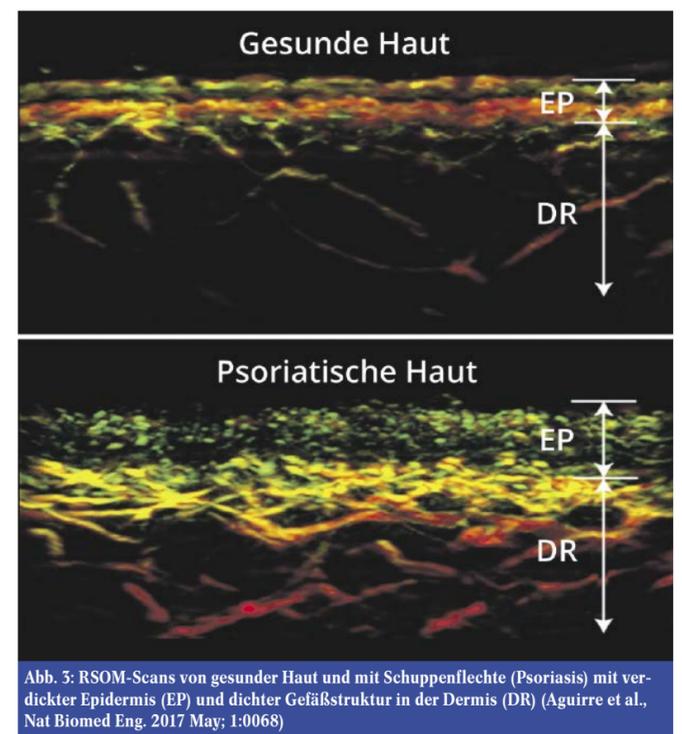


Abb. 3: RSOM-Scans von gesunder Haut und mit Schuppenflechte (Psoriasis) mit verdickter Epidermis (EP) und dichter Gefäßstruktur in der Dermis (DR) (Aguirre et al., Nat Biomed Eng. 2017 May; 1:0068)

Marktreife heute und morgen

In den nächsten Jahren wird ein starker Zuwachs am Markt für optoakustische Bildgebungssysteme erwartet; bis 2029 ein Volumen von 1,3 Mrd. € (ResearchAndMarkets, Dezember 2019). Bereits heute sind verschiedene Systeme für die präklinische und klinische Forschung erhältlich – auch Hybridsysteme mit integrierter Ultraschallbildgebung. Die wichtigsten Anbieter sind derzeit iThera Medical, Seno Medical und Fujifilm VisualSonics, wobei die beiden ersteren bereits eine CE-Zulassung als Medizinprodukt für ihre Scanner erhalten

enthalten ist, kann mittels dieser Methoden erschlossen werden.

Nicht zuletzt wird es entscheidend für den erfolgreichen Einsatz im klinischen Routinebetrieb sein, für diese neue Technologie eine ausreichende Stabilität und Wirtschaftlichkeit zu erzielen. Auf Basis der bisherigen Studienergebnisse und dem Status der kommerziellen Geräteentwicklung und -zulassung ist zu erwarten, dass optoakustische Systeme bereits in wenigen Jahren Einzug in die Kliniken als Standardgeräte für die bildgebende Diagnostik finden.

| www.helmholtz.de |