

Label-freie digitale Pathologie

Der Einsatz von Quantenkaskadenlasern beflügelt derzeit die Label-freie digitale Pathologie als Zukunftstechnologie in der Diagnostik zur individuellen Therapieplanung von Patienten mit Krebs oder neurodegenerativen Erkrankungen.

Quantenkaskadenlaser (QCL) stehen seit vielen Jahren zur Verfügung, waren jedoch aufgrund technischer Einschränkungen nur bedingt einsetzbar. In den letzten Jahren hat die stetige Weiterentwicklung der QCL jedoch zur signifikanten Verbesserung der Einsetzbarkeit geführt. Einer dieser neuen Einsatzbereiche ist die Infrarot (IR)-Spektroskopie im Bereich der klinischen Diagnostik. Hier können die QCL die klassischen FTIR (Fourier Transform InfraRot) Messgeräte mit breitbandigen Global-Lichtquellen ersetzen, um den Nachteil der schwachen Lichtquelle zu kompensieren. Der Wechsel von Global zu Lasern ist vergleichbar mit dem Schritt von einer Kerze zu einem modernen LED-Scheinwerfer. Die Vorteile sind eine deutlich kürzere Messzeit aufgrund der höheren spektralen Helligkeit bzw. Brillanz sowie eine Miniaturisierung der Messaufbauten. Die Bedeutung von QCL für das Feld der IR-Spektroskopie ist vergleichbar mit dem Innovationssprung, den die Raman-Spektroskopie durch den Einsatz von Lasern im letzten Jahrhundert erfahren hat.

Die in unseren Arbeiten am Zentrum für Proteindiagnostik (ProDi, Kompetenzbereich Biospektroskopie, siehe Abbildung 1) eingesetzten Laser im mittleren infraroten Spektralbereich (Wellenzahl: 1.800 – 950 cm^{-1}) erlauben eine Label-freie und automatisierte Klassifizierung von Gewebeproben. Hier setzen wir QCL zur Diagnostik von Gewebedünnschnitten (z. B. Biopsien oder Resektate) und von Körperflüssigkeiten ein. Themenschwerpunkte des Einsatzes dieser innovativen, Label-freien, IR-basierten Diagnostik sind derzeit Krebs und neurodegenerative Erkrankungen.

In der Krebsdiagnostik konnten wir durch den Einsatz der Quantentechnologie die erforderliche Dauer für die Klassifizierung eines Gewebedünnschnitts mit IR-Imaging auf wenige Minuten reduzieren. Mit bisher eingesetzten FTIR-Imaging-Systemen benötigten wir dafür einen Tag. Beim IR-Imaging werden statt der

in der Histopathologie eingesetzten Färbungen die Infrarotspektren als molekulare Muster aufgenommen. Anhand der orts aufgelöst gemessenen Spektren kann Gewebe molekular charakterisiert werden. Dabei werden in den IR Spektren integral das Proteom, das Genom, das Transkriptom, das Lipidom und das Metabolom wiedergespiegelt. Die Spektren werden durch moderne bioinformatische Methoden klassifiziert und gewebespezifischen Farben zugeordnet. Insbesondere „deep learning“ Methoden eignen sich hervorragend zum Label-freien „Einfärben“ der Probe. Das resultierende Index-Farbenbild gibt direkt die Annotation ähnlich der Histopathologie wieder. Dies ist vergleichbar mit dem Abgleich eines Fingerabdrucks zur Identifizierung von Personen. Dieser Vorgang ist Label-frei und die Gewebeprobe wird dabei chemisch nicht verändert, wie dies bei der klassischen histopathologischen Färbung von Gewebe mittels Farbstoffen oder Antikörpern der Fall ist. In den letzten Jahren konnten wir bereits das Potential des IR-Imagings zur Charakterisierung von Geweben, wie Lunge, Dickdarm und Harnblase, mit Sensitivitäten und Spezifitäten von weit über 90 % im Vergleich zum Goldstandard, der histologischen Annotation, zeigen [1]. Einer Translation der Label-freien digitalen Pathologie in den klinischen Alltag stand jedoch immer die lange Messzeit entgegen. Durch den Einsatz von QCL konnten wir am Beispiel des kolorektalen Karzinoms zeigen, dass eine Gewebediagnostik mit IR-Imaging in wenigen Minuten möglich ist [2] (siehe Abbildung 2). In der Pathologie werden für einen Schnellschnitt ca. 20 min benötigt. Dagegen ist der von uns entwickelte Ansatz Label-frei und damit automatisierbar. Damit können auch untrainierte Personen das Gewebe klassifizieren. In den nächsten Jahren werden wir diese Methode in den klinischen Einsatz bringen.

In einem weiteren Einsatzgebiet werden QCL zur Analyse von Körperflüssigkeiten, insbesondere von Blut, eingesetzt. Im Gegensatz zu Gewebe kann Blut einfach vom



Abbildung 1: Zentrum für Proteindiagnostik (ProDi) auf dem Gesundheitscampus NRW in Bochum. Ziel ist es, die Diagnostik von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen anhand von Proteinveränderungen zu präzisieren, um gezielter therapieren zu können. (© ProDi, A. Martin.)

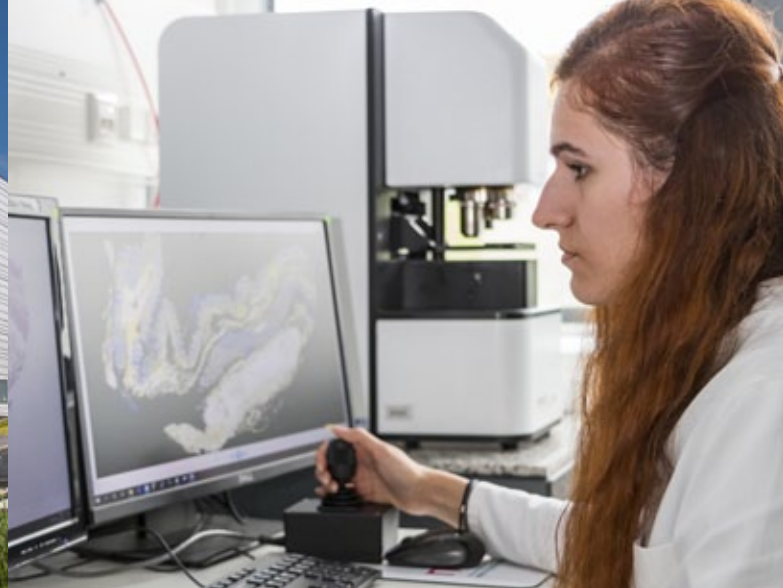


Abbildung 2: Quantenkaskadenlaser-basiertes IR-Mikroskop: Der Einsatz von QCL in der IR-Spektroskopie erlaubt kleinere Spektrometer, einfache Bedienbarkeit und Messzeiten von wenigen Minuten. (© ProDi, A. Martin)

Hausarzt abgenommen werden und ist damit viel leichter zugänglich. Diesen Ansatz nutzen wir bereits sehr erfolgreich in der Alzheimer-Diagnostik. Ein von uns entwickelter und zum Patent angemeldeter Immuno-Infrarot (IR) Sensor erlaubt es, eine präklinische Alzheimer-Erkrankung bis zu 14 Jahre vor der klinischen Diagnose bei symptomlosen Individuen mit hoher Präzision im Blut nachzuweisen. Dazu wird der IR-Strahl durch einen Germanium-Kristall geleitet (ATR-Technik - attenuated total reflection). Das an der Oberfläche evaneszierende Licht misst das Absorptionsspektrum der darüber fließenden Körperflüssigkeit in einer nur wenige hundert Nanometer dünnen Schicht. Mit Hilfe eines an der Oberfläche gebundenen Antikörpers wird gezielt ein Biomarker aus der Körperflüssigkeit gefangen. Bei der Alzheimer-Erkrankung ist der Biomarker das Amyloid β . Es besitzt normalerweise eine α -helikale Proteinstruktur, welche sich zu Beginn der Erkrankung zu einem β -Faltblatt umfaltet. Damit können Amyloid- β Peptide leicht aneinanderbinden und bilden nach Jahren Amyloid-Plaques im Hirn der Patienten. Anhand der Plaques wird heute eine fortschreitende Alzheimer-Erkrankung klinisch diagnostiziert. Die frühe Umfaltung zu einem β -Faltblatt kann mit der ATR-Technik direkt beobachtet werden. In Studien haben wir gezeigt, dass die mit dem Immuno-IR Sensor gemessene Fehlfaltung als Biomarker eine Alzheimer-Erkrankung mehrere Jahre vor dem Auftreten der klinischen Symptomatik im Blut vorhersagen kann [3, 4]. Ein prognostischer Bluttest zur Identifizierung von Risikopersonen im symptomlosen Zustand ist für die Entwicklung eines dringend benötigten Medikaments zwingend erforderlich. Durch den Einsatz der Quantentechnologie in Form von QCL konnten wir jetzt das bisher eingesetzte, relativ große FTIR Gerät auf eine kompakte, klinisch einsetzbare Form etwa der Größe einer Zigarrenkiste verkleinern. Große klinische Studien zur Validierung und Umsetzung als Medizinprodukt sind angelaufen.

Zusammenfassend können wir sagen, dass durch die QCL bahnbrechende, neue, Label-freie automatisierbare Diagnosemethoden ermöglicht werden. In Zukunft wird der Einsatz von Quantentechnologie durch frühe und differentielle Diagnostik eine präzisere Therapie ermöglichen. ■

(Autoren: Prof. Dr. Klaus Gerwert und Dr. Frederik Großerüschkamp)

Referenzen & Quellenangaben:

1. K.E. Witzke *et al.*, *Am. J. Pathol.* **189(3)**, 619–631 (2019).
2. C. Kuepper *et al.*, *Sci. Rep.* **8**, 7717 (2018).
3. A. Nabers *et al.*, *EMBO Mol. Med.* **10**, e8763 (2018).
4. A. Nabers *et al.*, *Alzheimer's Dement. Diagnosis, Assess. Dis. Monit* **11**, 257–263 (2019).



Ansprechpartner:
Prof. Dr.
Klaus Gerwert
(Ruhr-Universität
Bochum)



Können Sie den QR-Code nicht lesen?

Treten Sie mit mir unter www.portal.nmwp.de in Kontakt.