

Lichtleitereinkopplungsgerät zur Fluoreszenzdiagnostik, Phototherapie und Photochemotherapie

Von Karsten KÖNIG und Wieland DIETEL

Aus der Sektion Physik der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Die Fluoreszenzdiagnostik und Photochemotherapie von Tumoren hat sich in den letzten Jahren vor allem durch die Entwicklung der Laser- und Lichtleitertechnik als neue aussichtsreiche Methode der Erkennung maligner Geschwülste und deren Behandlung erwiesen. Durch die tumorselektive Anlageerung photodynamisch wirksamer und fluoreszierender Substanzen, z. B. des Photosensibilisators Hämatoporphyrinderivat (Hp) ist es möglich, Tumoren im Frühstadium zu erkennen, ihre Ausdehnung zu erfassen und durch lichtinduzierte chemische Reaktionen zu behandeln [1].

Für die Anregung der Fluoreszenz als auch für die Durchführung der Photochemotherapie wird Laserstrahlung geeigneter Wellenlänge und Leistung in Lichtleiter eingekoppelt und im allgemeinen über Endoskope den interessierenden Gewebepartien, z. B. im Bronchial- oder Urogenitaltrakt, zugeführt.

Die Tumorfluoreszenz ist wegen der geringen Fluoreszenzquantenausbeute der verwendeten Photosensibilisatoren relativ schwach. Diese schwache Tumorfluoreszenz wird von der Untergrundstrahlung des Lasers überlagert. Untergrundstrahlung entsteht bei den Edelgasionenlasern durch die spontane Emission des angeregten Plasmas. Sie muß bei den empfindlichen Fluoreszenzuntersuchungen berücksichtigt werden.

An der Friedrich-Schiller-Universität wurde ein Lichtleitereinkopplungsgerät (LLEG) entwickelt, das es gestattet, die

Fluoreszenz ohne verfälschenden Untergrund anzuregen und zu registrieren. Zudem kann es für die Durchführung der Photochemotherapie und Phototherapie verwendet werden.

Geräteaufbau

Das LLEG besitzt neben einer Linse geeigneter Brennweite und einer Justiereinheit für den Lichtleiter eine einfache Vorrichtung mit spektraler Winkeldispersion zur Abtrennung des störenden Untergrundes. Bild 1 zeigt die Prinzipskizze.

Die Verbindung Laser—LLEG erfolgt mit einem handelsüblichen Universaladapter (1), dessen Möglichkeit der x,y-Verstellung und Verkippung eine Zentrierung des Gerätes gestattet. Der Laserstrahl (2) passiert die beiden Prismen (3 und 4), die aus Quarzglas SQ₁ gefertigt und so geschnitten sind, daß der Strahl sie möglichst unter dem Brewsterwinkel durchsetzt. Damit werden die Verluste infolge Reflexion gering gehalten. Die Basisbreite beträgt etwa 10 mm.

Durch die Winkeldispersion der Prismen wird die unerwünschte, zur Laserstrahlung langwellig verschobene spontane Strahlung (5) von der Laserstrahlung abgetrennt. Der in einer Buchse (8) gehaltene und durch einen x,y-Versteller (9) und einen z-Versteller (10) justierbare Lichtleiter (7) befindet sich im Fokus der Linse (6) (Fokus für Arbeitswellenlänge).

Durch die Ablenkung der langwelligeren spontanen Strahlung wird diese nicht auf die Eingangsfläche des Lichtleiters fokussiert und somit nicht eingekoppelt. Die abgelenkte Untergrundstrahlung des Lasers kann auch mit einer entsprechenden Lochblende abgetrennt werden.

Die Elemente (3 und 4) sind zweckmäßigerweise auf einer magnetgehaltenen Dreipunktaufgabe (11) befestigt, die bei Entfernung eine anderweitige Verwendung der Laserstrahlung — z. B. den Einsatz als Pumpstrahlung für einen mit der Anlage kombinierten Farbstofflaser — gestattet. Die Dreipunktaufgabe ermöglicht einen schnellen, reproduzierbaren Ein- und Ausbau der Prismeneinheit mit Mikrometerngenauigkeit.

Die Laserstrahlung passiert in diesem Fall die Öffnung (12). Um eine Modulierung der Laserstrahlung zum Zweck einer empfindlichen lock-in-Nachweisteknik der Fluoreszenzstrahlung oder auch einer Impuls-Therapie-Strahlung zu gewährleisten, ist der Einsatz eines mechanischen Modulators (chopper) vorgesehen. Er wird in den Schlitz (13) eingeführt.

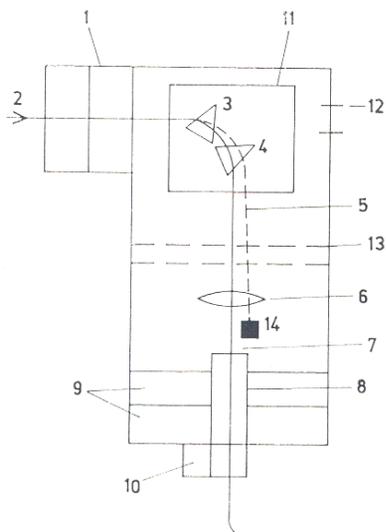
Spontane Strahlung oder Nebenreflexe von den Laserspiegeln, die ebenfalls durch den chopper moduliert werden, können als Referenzsignal und zur Leistungsmessung verwendet werden. Zu diesem Zweck ist eine Photodiode (14) angeordnet.

Die Bereitstellung einer Pilotstrahlung für die Lichtleiterjustierung sowie eines Ein-Aus-Schalters wird zweckmäßigerweise durch eine Mechanik realisiert, die innerhalb des Laserresonators angeordnet ist. Dieses intracavity-Element kann auch als Schalter für einen mit der Anlage kombinierten Farbstofflaser verwendet werden.

Ergebnisse

Das Gerät wird bei uns zur Fluoreszenzmessung von tumorösem Gewebe und zur Photochemotherapie genutzt. Als Tumor-

Bj¹ 1: Prinzipskizze des Lichtleitereinkopplungsgerätes (LLEG)



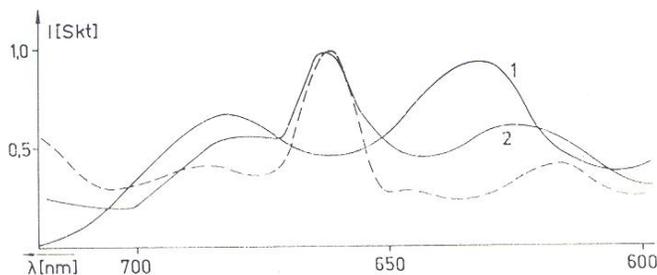


Bild 2: Fluoreszenzspektrum von biologischem Gewebe nach Anreicherung mit dem Photosensibilisator HpD bei Anregung mit Strahlung der Wellenlänge 514 nm
 1 — Fluoreszenzspektrum mit Abtrennung der spontanen Plasmastrahlung (Einsatz des LLEG)
 2 — Spektrum ohne Abtrennung
 — — — Messung der spektralen Zusammensetzung der spontanen Plasmastrahlung des Lasers

modell dient das solide Ehrlich-Carcinom, das subcutan Mäusen induziert wird. Nach HpD-Applikation wird die Zeit- und Ortsabhängigkeit der Fluoreszenz gemessen und das Spektrum bestimmt. Als Anregungsstrahlung dient die modulierte Strahlung eines Argonionenlasers ILA-120 bei 514 nm, die dem zu untersuchenden Gewebe mit einer 200- μm -Stufenindexfaser aus dem KWO Berlin zugeführt wird. Die langwellige spontane Strahlung wird mit dem beschriebenen LLEG abgetrennt.

Die Nachweisordnung besteht aus einem Lichtleiter hoher Apertur (KWO Berlin) zur Übertragung des modulierten Fluoreszenzsignals, einem Prismenmonochromator, einem rot-empfindlichen Sekundärelektronenvervielfacher und dem lock-in-Verstärker unipan aus der VR Polen.

Bild 2 zeigt gemessene Fluoreszenzspektren von HpD-sensibilisiertem Gewebe 24 Stunden nach der Applikation des Photosensibilisators. Im Vergleich ist das Spektrum der gleichen Gewebepartie ohne Einsatz des LLEG und damit ohne Abtrennung der Untergrundstrahlung des Lasers dargestellt.

Mit dem gleichen Gerät wird die Photochemotherapie durchgeführt. Dabei wird die Strahlung der Wellenlänge 514 nm als Pumpstrahlung für den Einsatz eines Rhodamin-B-Farbstofflasers (ZWG der AdW) genutzt. Die Umstellung erfolgt durch Entfernen der Dreipunktauflage. Die erneute Montage ermöglicht eine reversible Einstellung des Strahlenweges zum Zwecke der Fluoreszenzdiagnose.

Die Photochemotherapie mit dem Photosensibilisator HpD führt zu einer signifikanten Reduktion der Tumorgehaltgewichte gegenüber Kontrolltumoren [2].

Literatur

- [1/ Doiron, D. R.; Gomer, C. J.: Porphyrin Localization and treatment of tumors. *Liss. N. Y.*, 1983
 [2/ König, K.; Bockhorn, V.; Diemel, W.; Krause, U.: Photochemotherapy in mice with solid Ehrlichcarcinomas. Im Druck

Резюме

Представлен прибор для ввода лазерного излучения в световоды, который предусмотрен для применения в флуоресцентной диагностике, фототерапии и фотохимиотерапии опухолей. Он включает в себя оптическое устройство со спектральной угловой дисперсией, которое позволяет обеспечить отделение мешающего фонового излучения лазера и ввод спектрально чистого лазерного излучения

в световоды. Применением прибора можно ощутимо улучшить измерительную чувствительность флуоресцентно-диагностических устройств. Изложены возможности применения прибора при установлении диагноза и фотохимиотерапии солидных карцином Эрлиха.

Summary

A device for coupling laser beams into light guides is described which has been designed for use in the fluorescent diagnostics, phototherapy and photochemotherapy of tumours. It comprises an optical component that permits a spectral angular dispersion. This makes it possible to split off the interfering background radiation of the laser and to couple the spectrally pure laser radiation into the light guide. It will substantially improve the measuring sensitivity of fluorescent diagnostics facilities. Applications in the diagnostics and photochemotherapy of solid-cell Ehrlich carcinoma are pointed out.

Аншрфт дер Verfasser:

Dipl.-Phys. Karsten KÖNIG
 Dr. sc. nat. Wieland DIETEL
 Friedrich-Schiller-Universität
 Sektion Physik
 Max-Wien-Platz
 Jena, 6900

Information zum Einsatz des LINEOMAT

Das Dauerinfusionsgerät LINEOMAT vom VEB MLW Injecta Klingenthal (Betriebsteil Karl-Marx-Stadt) ist eine Spritzenpumpe, die nach dem Ein-Weg-Prinzip arbeitet. Abgestimmt und geeicht wurde der LINEOMAT auf die ORIGINAL-REKORD-SPRITZE vom VEB MLW Injecta Steinach. Gegenwärtig häufen sich Anfragen zu Förderabweichungen beim Einsatz von anderen als dem genannten Sprizentyp. Dabei muß folgendes beachtet werden:

- Die Spritzenhalterung ermöglicht den Einsatz anderer Sprizentypen, z. B. Einwegspritzen.
 - Die Grateinteilung zur Volumenbestimmung der unterschiedlichen Spritzen weichen zum Teil erheblich von der Volumeneinteilung der ORIGINAL-REKORD-SPRITZE ab.
 - Auf Grund dieser Unterschiede kommt es beim Einsatz von Spritzen anderer Hersteller zu Förderabweichungen.
 - Sollten also andere Spritzen eingesetzt werden, so ist es unbedingt erforderlich, die LINEOMAT-Tabellen neu zu errechnen und die entsprechenden neuen Fördermengen den Schaltstellungen zuzuordnen.
- In diesem Zusammenhang wird auch nochmals auf die Gebrauchsanweisung des LINEOMAT hingewiesen.