

Forschungsergebnisse

# Optische Technologien

der Baden-Württemberg Stiftung gGmbH

---

Adaptive Minioptiken  
für die Kernspintomographie

# Adaptive Minioptiken für die Kernspintomographie

Die ersten optischen Mikroskope wurden vor ca. 400 Jahren erfunden und vor knapp 150 Jahren entwickelten Zeiss und Abbe ihre moderne Form. Immer noch sind sie aus dem Laboralltag kaum wegzudenken. Die Magnetresonanz (MR)-Tomographie, auch „Kernspin“-Tomographie genannt, wurde erst vor 40 Jahren erfunden. Dennoch ist sie inzwischen ein unverzichtbares Diagnosewerkzeug, das es ermöglicht, Schnittbilder des Patienten zu erstellen und dabei unterschiedliche Gewebearten zu identifizieren. Die MR-Mikroskopie hingegen ist Gegenstand aktueller Forschung und findet zunehmend Anwendung in der Biomedizin. Hierbei ermöglichen besonders starke Magnetfelder und MR-„Mikrospulen“ MR-Aufnahmen von kleinen Objekten mit Auflösungen im Bereich von (einigen) 10 µm.

Das Ziel des im Rahmen der Ausschreibung „Forschung Optische Technologien 2010: Multiskalige optische Messverfahren“ durch die Baden-Württemberg Stiftung gGmbH finanzierten Projekts ADOPT-TOMO ist die Entwicklung eines Mikroskops zur MR und optischen multimodalen Bildgebung. Multimodale Bildgebung kennen



Abb. 1: Kleintierscanner Bruker BioSpec 94/20

wir aus dem Alltag, wenn im Wetterbericht die (mit Radar beobachteten) Regenwolken über die Satellitenbild-Landschaft gleiten. In ADOPT-TOMO soll die optische Mikroskopaufnahme live mit einer MR-mikroskopischen Beobachtung kombiniert werden. Das Mikroskop liefert dabei hochauflösende Bilder in Echtzeit, wogegen das MR-Bild geringere Auflösung hat, dabei jedoch die Gewebezusammensetzung analysieren und auch bei stark streuenden Geweben 3-dimensional in das Gewebe hinein schauen kann.

tungsmöglichkeiten, wie man es von einem hochwertigen Labormikroskop gewöhnt ist.

Um diese vielfältigen Anforderungen zu erreichen, wurde zunächst eine geeignete geometrische Anordnung gesucht. Hierbei wird das Objekt durch ein speziell entwickeltes kompaktes, nicht-magnetisches Mikroskopobjektiv (in Abb. 2 rot dargestellt) über einen mehrfach abgewinkelten Strahlengang beobachtet. Damit das Magnetfeld beim Objekt nicht gestört wird, wur-

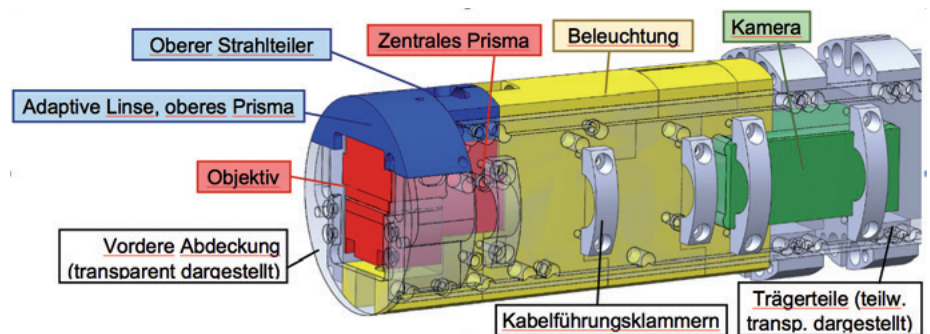


Abb. 2: Aufbau des Mikroskops (farbcodiert).

Hierfür soll das Mikroskop in einen speziellen Kernspintomographen, einen Kleintierscanner, eingebracht werden, ohne dass dadurch seine Funktion oder die des Kernspintomographen beeinflusst werden darf. Dabei hat das Mikroskop nur die Hälfte des Innendurchmessers von 72 mm (in etwa eine Getränkedose) zur Verfügung, da es dort in transversaler Richtung den Mittelpunkt des Tomographen beobachten soll. Es muss zudem in einem Magnetfeld von 9,4 T (ca. 1000-fach stärker als ein herkömmlicher Kühlschrank-magnet) unbeeinträchtigt bleiben und dies zu weniger als 1/1000.000 stören. Weiterhin befindet es sich in einer Radiofrequenz (RF)-Sendespule mit einem Kilowatt Sendeleistung. Trotz dieser „rauen“ Umgebung ist das Ziel, mit dem Mikroskop eine sub-Mikrometer Auflösung zu erreichen und das bei flexiblen Beleuch-

den die magnetischen Eigenschaften von mehr als 50 „nichtmagnetischen“ Materialien, unter anderem optische Gläser und Kunststoffe gemessen, um eine optimale Materialkombination zu erreichen. Dies, in Kombination mit einem magnetisch optimierten Design, gab eine Magnetfeldstörung von einem Faktor kleiner als  $20 \times 10^{-9}$ . Um in einer Einzelanfertigung mit Kataloglinsen eine nahezu aberrationsfreie Abbildung zu erreichen, wurde eine Kombination aus diffraktiver und dispersiver Farbkorrektur entwickelt. Die Beleuchtung (gelb dargestellt) erfolgt in RGB über Lichtleiter und koppelt die Beleuchtungsmodi mit Strahlteilern ohne bewegliche Blenden. Die RF-Schirmung der Kamera (grün dargestellt) war ebenfalls eine besondere Herausforderung, da sie offen für die Beleuchtung sein muss. Daher wurde die Kameraoptik mit einem RF-Wellenleiter-Tubus

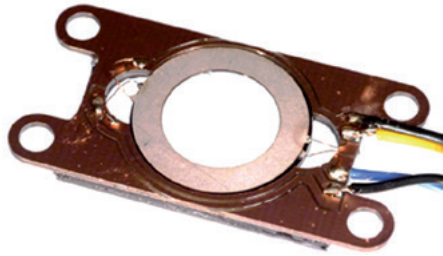


Abb. 3: Adaptive Linse mit Leiterplatte zur Kontaktierung und Montage

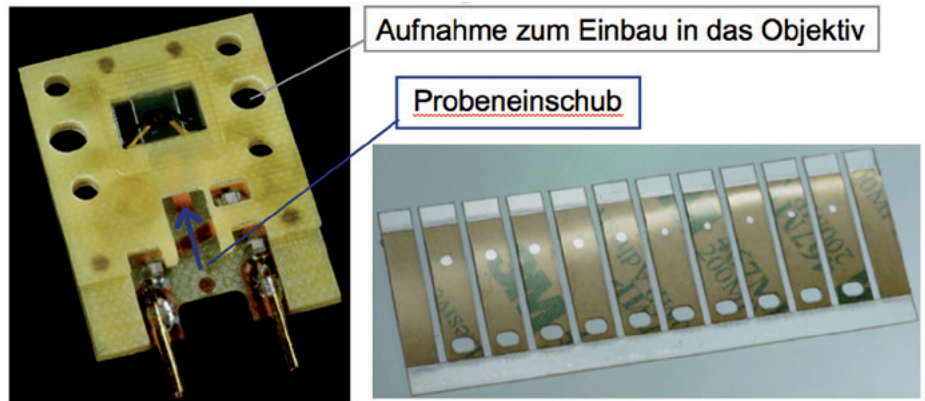


Abb. 4: Links: Eingebettete Mikrospule. Rechts: Probenkammern.

kombiniert, der zwar optisch offen ist, die Radiowellen aber abschirmt.

Kernstück des Projekts ist eine eigens hierfür entwickelte adaptive Linse. Während im herkömmlichen Mikroskop das Objekt zur Fokussierung entlang der optischen Achse bewegt wird, verändert hier das Mikroskop seine Brennweite, wie man es von einer Fotokamera kennt. Dabei sind aber diesmal nicht Motoren am Werk, die eine Vielzahl starrer Linsen verschieben, sondern die adaptive Linse (Abb. 3) verformt sich und verändert ihre Brennweite. Dadurch konnten in dem Mikroskop bewegliche Teile und magnetische Materialien komplett vermieden werden. Zudem ist der Aufbau

deutlich kompakter und dynamischer. Die Linse ist nur 2 mm dick und hat eine Apertur von über 12 mm bei 19 mm Außendurchmesser und eine Ansprechzeit von nur 2 Millisekunden. Dazu kann sie sich „asphärisch“ verformen, d.h. sie kann teilweise Abbildungsfehler, die durch die Fokussierung entstehen, selber korrigieren. In der optischen Charakterisierung zeigten sich über die zu erwartende Farbverschiebung hinaus keinerlei optische Störungen durch die Linse. Der Schlüssel für diese besondere Leistungsfähigkeit ist eine Kompositmembrane aus einer Glasmembrane und dünnen Piezokeramiken, die die verformbare Linsenoberfläche bildet. Neben der adaptiven Linse wurden

auch verschiedene neuartige Konzepte zur Piezoaktuation entwickelt.

Somit erreichte das Mikroskop die geforderte sub-Mikrometer Auflösung. Um aber auch eine hohe MR-Auflösung zu gewährleisten, wurde ein existierender MR-Mikrosensor (Abb. 4 links) in den Objektbereich integriert, bei dem das Objekt zwischen zwei Mikrospulen in Helmholtz-Konfiguration eingeschoben wird. Mit speziell angepassten transparenten Einweg-Probenkammern (Abb. 4 rechts) aus Kunststoff als „Objekträger“, die einfach in das Mikroskop eingeschoben werden, wird die Messung zudem stark vereinfacht.

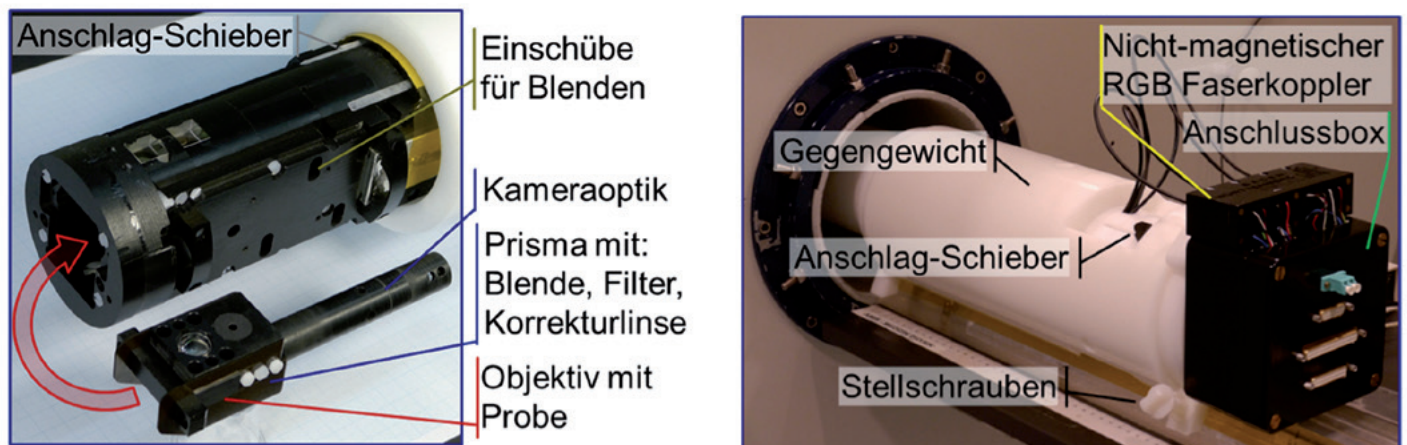


Abb. 5: Vorderes (links) und hinteres (rechts, im Tomographen) Ende des Gesamtsystems.



Im Sinne der Benutzerfreundlichkeit und der Flexibilität wurden drei Objektivkombinationen für Beobachtungsvolumen von 0,5 bis 2 mm entwickelt, die vom Nutzer genau wie die optischen Filter und Blenden einfach in das Mikroskop eingeschoben werden (Abb. 5 links). Zusammen mit einer eigens entwickelten graphischen Benutzeroberfläche können somit bereits in dieser Prototypenphase dritte Nutzer das Gerät nach relativ kurzer Einweisung verwenden.

Das gesamte System musste auch mechanisch integriert und elektrisch gesteuert werden. Hierfür wurde neben den mechanischen Teilen der Optik ein Halterungssystem (Abb. 5 rechts), das das Gerät berührungsfrei mit teilweise nur 1 mm Seitenabstand im Tomographen hält, entwickelt und in Einzelteilen aus Kunststoff gefertigt. Die Elektronik, die die Kamera und Linse steuert, wurde modular aufgebaut und in einem kompakten Gehäuse integriert.

Erste Beobachtungen (Abb. 6) wurden mit Glaskügelchen und Schnitten von Hirngewebe von Mäusen durchgeführt. Es konnten sehr gut Strukturen aus dem optischen Bild mit dem MR-Bild identifiziert werden und Bildartefakte im MR-Bild, die nicht vom Objekt stammen, als solche erkannt werden.

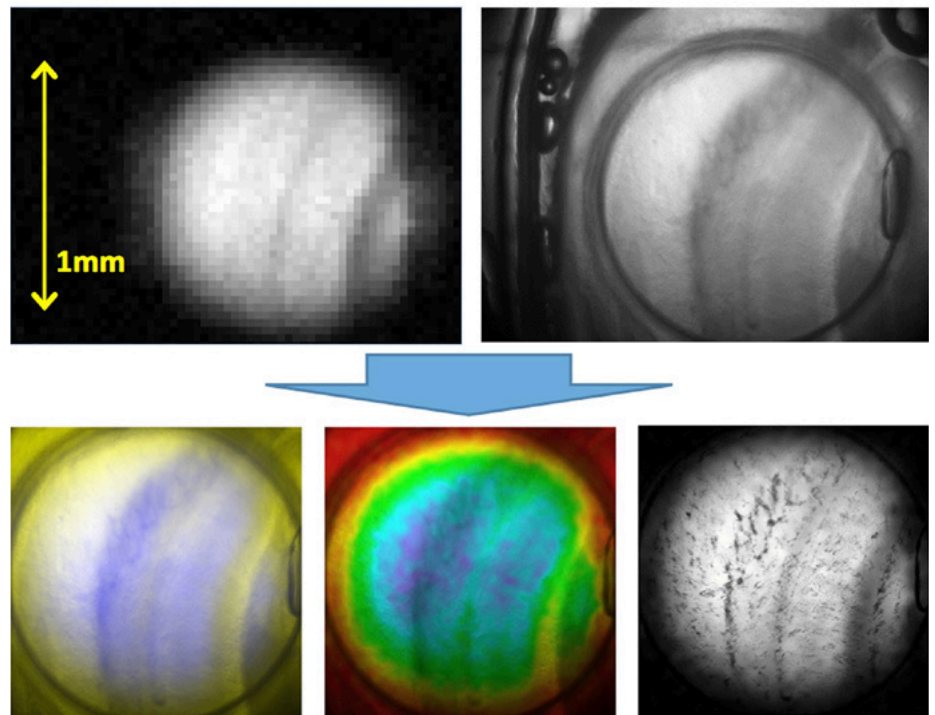


Abb. 6: Unterschiedliche Kombinationen einer MR- und optischen Mikroskopaufnahme. Klar zu erkennen sind die Mikropsule (nicht im Fokus), die Luftblasen sowie der Umriss der Probenkammer (linke Kante). Die unterschiedlichen Beobachtungsmodi wurden (von links nach rechts) mit Überlagerung von Komplementärfarben, MR-Farbcodierung des optischen Bildes sowie optischer Strukturierung des MR-Bilds dargestellt.

Kontakt

Prof. Ulrike Wallrabe (Koordination)  
Universität Freiburg  
IMTEK - Institut für Mikro-  
systemtechnik  
Arbeitsgruppe Mikroaktorik  
Georges-Köhler-Allee 102  
79110 Freiburg

Tel. 0761 2037580

wallrabe@imtek.uni-freiburg.de

Dr. Maxim Zaitsev  
Universitätsklinikum Freiburg  
Radiologische Klinik  
MRDAC - Magnetic Resonance  
Development and Application  
Center  
Hugstetter Str. 60a  
79106 Freiburg

Tel. 0761 2707412

maxim.zaitsev@uniklinik-freiburg.de