

VU Research Portal

Third harmonic generation microscopy

Zhang, Z.

2017

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Zhang, Z. (2017). *Third harmonic generation microscopy: Towards automatic diagnosis of brain tumors*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

Patiënten met een diffuse glioom hebben nog steeds een zeer slechte overlevingskans. Het diffuse karakter van dit tumortype zorgt er voor dat het sterk invadeert in het omliggende gezonde hersenweefsel. De prognose en therapie van patiënten met diffuse gliomen correleren normaal gesproken met de mate van resectie. De technologieën die momenteel klinisch gebruikt worden kunnen de tumorranden van dit tumortype niet visualiseren. Daarom is een nieuwe beeldvormingstechniek zeer wenselijk die in staat is om tumorranden met histopathologische kwaliteit direct te onthullen. Third harmonic generation (THG) is een labelvrije techniek met een grote potentie om dit doel te bereiken. Aangetoond is dat THG-microscopie real-time feedback kan geven van de tumorranden in verse, onbewerkte menselijke hersenweefsels. De met THG waargenomen morfologie heeft een uitstekende overeenkomst met de standaard H&E morfologie. Echter, de hardwareontwikkeling voor deze techniek is slechts de helft van het werk. De andere, even belangrijke, helft is het ontwikkelen van geschikte beeldverwerkingstechnieken om de met THG waargenomen morfologie te kwantificeren.

In dit proefschrift richten we ons op het verwerken van THG beelden van hersenweefsels, met name op de automatische diagnose van hersentumoren. De automatische analyse van de gegenereerde THG hersenafbeeldingen is niet eerder bestudeerd en is uitdagend vanwege het 3-fase segmentatieprobleem, de lage signaal-ruisverhouding, de intensiteit inhomogeniteit, het laag lokale contrast, de nabewerking en de validatie. In **hoofdstuk 2** werden al deze uitdagingen als eerste aangepakt. Het belangrijke randversterkende model van anisotropische diffusie was ontwikkeld om alle duidelijk aanwezige donkere en lichte objecten te reconstrueren. Een nieuw actief-contourmodel werd voorgesteld om zowel de donkere als lichte objecten te detecteren, door de globale intensiteit extrema te introduceren in het CV model. Het resulterende model ondervangt het probleem van de inhomogene intensiteit door sommige voorgrondpixels/voxels op te offeren. THG beelden van structureel gezien normaal menselijk hersenweefsel werden gebruikt om de ontwikkelde algoritmen en de sequentie te testen. **Hoofdstuk 4** en **hoofdstuk 5** generaliseerden en verdiepten de hoofdgedachte van actief contour en anisotrope diffusie die in hoofdstuk 2 werden voorgesteld. Globale intensiteit extrema werden opgenomen in meer recente actief-contourmodellen om zo om te gaan met de intensiteit inhomogeniteit die aanwezig is in THG-afbeeldingen. Er werd een nieuw kader voorgesteld om de bestaande anisotrope diffusiemodellen te versnellen (inclusief het model dat in hoofdstuk 2 is ontwikkeld). Ook werd anisotrope diffusie geherformuleerd als een convex model, wat resulteerde in een efficiënt en makkelijk te coderen algoritme. In hoofdstuk 6 werden de ontwikkelde beeldverwerkingstechnieken toegepast om belangrijke pathologische relevante kenmerken te detecteren in THG beelden van gezonde en tumor menselijk hersenweefsels. Door middel van een statistische analyse van de dichtheid van de gekwantificeerde kenmerken kon er een kwantitatief onderscheid worden gemaakt tussen tumor en gezond weefsel. De gegenereerde dichtheid drempelwaarden van deze kenmerken maakte het mogelijk om tumorinfiltratie en dus de tumorrand met hoge gevoeligheid en specificiteit te detecteren.

De interpretatie van de kenmerken is een ander belangrijk onderwerp dat relevant is voor de diagnose van hersentumoren, die meestal gekoppeld is aan meer standaard beeldvormingstechnieken. De relatie tussen THG en fluorescentie/H&E is alleen kwalitatief vastgesteld. In hoofdstuk 2 en hoofdstuk 3 van dit proefschrift zijn de THG-hersenbeelden kwantitatief vergeleken met fluorescentie/SHG/auto-

fluorescentiebeelden die tegelijkertijd van hetzelfde weefselgebied werden gegenereerd. Deze vergelijking gaf kwantitatieve bewijzen die de interpretatie van donkere en lichte voorwerpen als hersencellen bevestigden .

Samenvattend heeft dit proefschrift de klinische potentie van THG-microscopie als hulpmiddel voor diagnose en operatie van hersentumoren aanzienlijk versterkt, door toepasbare beeldanalyse technieken te ontwikkelen.