



Development of the first
chip-sized optical microscope
with superresolution capabilities



4. Februar 2020

Neue, multi-modale linsenlose Mikroskopietechnologie für medizinische Anwendungen

Autoren: Silvana Geleff, Sigurd Krieger, Stefan Schrittwieser, Rudolf Heer, Gregor Scholz, Daria Bezshlyakh, Andreas Waag

Mikroskope ohne Linsen sind ideale Instrumente für medizinische Diagnosen außerhalb des Labors und in abgelegenen Gegenden. Das neuartige koffergroße linsenlose Mikroskop, das vom EU-finanzierten Projekt ChipScope entwickelt wird, ermöglicht es Ärzten, Patientendiagnosen direkt vor Ort zu erstellen, ohne dass dafür große und empfindliche Analysegeräte nötig sind.

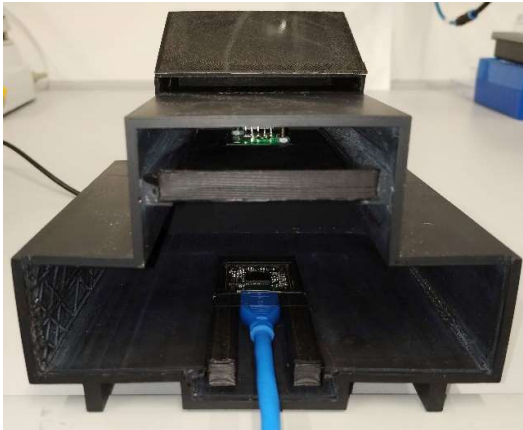
Die heutige hochmoderne Analyse biologischer Proben mittels Lichtmikroskopie umfasst eine Vielzahl von Techniken, die von konventioneller Hellfeldmikroskopie und Phasenkontrastmikroskopie zu hochauflösender konfokaler Lasermikroskopie und kürzlich entwickelten Techniken für Superauflösung wie STED-Mikroskopie oder photoaktivierte Lokalisationsmikroskopie (STORM Mikroskopie) reichen, wobei letztere das Abbe-Limit, die Auflösungsgrenze, unterschreiten.

Trotz der Verfügbarkeit dieser hochentwickelten, hochauflösenden Techniken erfordert die reproduzierbare Visualisierung von Zellen und die Identifizierung subzellulärer Strukturen in biologischen Proben immer noch eine Färbung mit Farbstoffen oder eine Immunmarkierung durch Antikörper gegen spezifische zelluläre Antigene.

Im Allgemeinen kann die *in-vitro* Beobachtung lebender Zellen wertvolle Einblicke in ihre Struktur und Dynamik liefern, einschließlich der Organisation von Organellen und der Übertragung chemischer Signale, die an Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen beteiligt sind. Leider ist die langzeit *in-vitro* Bildgebung dadurch begrenzt, dass die meisten hochauflösenden Mikroskopietechnologien prozessierte bzw. fixierte Gewebe oder Zellen erfordern. Da sowohl die hochauflösende optische Mikroskopie als auch die Fluoreszenzbildgebung in der Regel hochqualifizierte Benutzer, teure Ausrüstung und entsprechende Geräewartung erfordern, eröffnet die vorgestellte neuartige *in-vitro* Bildgebungstechnologie mit holographischer Digitalmikroskopie (digital in-line holographic microscopy - DIHM) ein weites Anwendungsfeld. Dieses analytische optische System bietet schnelle und reproduzierbare Ergebnisse zu geringen Kosten. Darüber hinaus macht es die Überweisung an spezialisierte Labors überflüssig und kann leicht als Diagnose-Instrument für Ärzte (Allgemeinmediziner und Fachärzte) eingesetzt werden.

DIHM basiert auf der numerischen Rekonstruktion eines digital aufgezeichneten Hologramms. Es ermöglicht die Erfassung sowohl der Amplituden- als auch der Phaseninformation einer von der mikroskopischen Probe geformten Wellenfront. Der Vorteil des DIHM liegt in der Einfachheit seines Aufbaus: Das Mikroskop besteht aus einer Leuchtdiode (LED) als Lichtquelle, einer entsprechenden Filterung zur Kohärenzsteigerung und einem Bildsensor. Der umfassende Datenverarbeitungsalgorithmus transformiert die aufgenommenen Hologramme durch eine Winkelspektrummethode und digitale Filterung in ein Mikroskopbild [1]. Im Allgemeinen wird die Auflösung eines solchen Mikroskops stark von der räumlichen Kohärenzlänge der Lichtquelle beeinflusst, die durch Verkleinerung der Wellenfront mit Hilfe einer Lochblende, oder durch Verwendung eines punktförmigen nanoLED-Elements verbessert

werden kann. Die im Rahmen des ChipScope-Projekts entwickelten nanoLED-Arrays ermöglichen die Verbesserung der Bildauflösung vergleichbar mit der von herkömmlicher optischer Mikroskopie.



Linkenloses DIHM Mikroskop

Diese Tatsache macht die linsenlose Mikroskopie zu einem idealen Instrument für die medizinische Diagnostik in entlegenen Gebieten, da der Arzt keine großen, schweren und empfindlichen Analysegeräte mitnehmen und warten muss. Ein einfacher Laptop und ein koffergroßes linsenloses Mikroskop reichen aus, um beispielsweise eine Parasitendiagnose (z. B. Malaria, Amöbe usw.) anhand von Körperflüssigkeitsproben durchzuführen. Die robuste Konstruktion ermöglicht eine schnelle, zuverlässige und automatisierte Analyse der Probe und kombiniert hochauflösende Lichtmikroskopie mit modernen Analysetechniken, die auf dem Nachweis von Änderungen in der menschlichen DNA, der Identifizierung viraler Genome und der immunologischen Charakterisierung in einem Gerät basieren.

Um die höchste Lichtempfindlichkeit und optische Auflösung zu erzielen, ist das System mit einer normalen Graustufenkamera ausgestattet, die in einem Hellfeldmodus mit mehreren Zellen arbeitet. Dieses neuartige linsenlose Mikroskop ist mit einem mikrofluidischen Kanalsystem für die Handhabung lebender Zellen und deren Bildgebung ausgestattet.

[1] Scholz G, Mariana S, Dharmawan A, Syamsu I, Hörmann P, Reuse C, et al. Continuous Live-Cell Culture Imaging and Single-Cell Tracking by Computational Lensfree LED Microscopy. *Sensors*. 2019 Mar 11; 19(5): 1234. <http://dx.doi.org/10.3390/s19051234>

Contact:

EU finanziertes Forschungsprojekt ChipScope

Projekt-Koordinator: Professor Angel Dieguez, Universität Barcelona

adieguez@el.ub.edu

www.chipscope.eu/



Das ChipScope-Projekt erhält finanzielle Unterstützung vom EU Forschungsprogramm Horizon 2020.