



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



9. April 2020

ChipScope - ein neuer Ansatz für die Licht-Mikroskopie

Seit Jahrhunderten versuchen Forscher, technische Hilfsmittel für das menschliche Sehen zu entwickeln. Während das Auge dazu in der Lage ist, Gegenstände über einen weiten Größenbereich wahrzunehmen, stößt es beim Betrachten von Objekten in großen Entfernungen oder in der Mikro- und Nanowelt an seine Grenzen. Forscher des EU-finanzierten Projekts ChipScope entwickeln jetzt eine völlig neue Strategie für die Licht-Mikroskopie.

Um bessere Einblicke in diese ohne Hilfsmittel verborgenen Welten zu erhalten, wurden bereits im Mittelalter gekrümmte Glasflächen - Linsen - zur optischen Vergrößerung eingesetzt. Die Pioniere der Optik verfeinerten diese Technologie im Laufe der Zeit. Die ersten optischen Mikroskope, die eine Kombination mehrerer Linsen einsetzten, wurden um das Jahr 1600 in den Niederlanden entwickelt. Heute sind eine Vielzahl wissenschaftlicher Disziplinen und Industriezweige darauf angewiesen, Strukturen im Mikrometerbereich und darunter aufzulösen, beispielsweise in der Biologie, in der Medizin oder in der Chipentwicklung. Folglich besteht nach wie vor ein ungebrochener Bedarf an hochauflösenden Technologien, sodass Innovationen in diesem traditionsreichen Forschungsbereich weiterhin von großer Bedeutung sind.

Das herkömmliche Lichtmikroskop, das in vielen Laboren nach wie vor zur Standardausstattung zählt, unterliegt den Grundgesetzen der Optik. Daher ist die Auflösung durch Beugungseffekte auf das sogenannte "Abbe-Limit" begrenzt – zwei Punkte, die weniger als etwa 200 nm voneinander entfernt sind, können mit dieser Art von Mikroskop nicht sicher voneinander getrennt werden. Um das Auflösungsvermögen zu erhöhen, kann einerseits ein Wechsel der Fundamentalteilchen stattfinden, die zum ‚Abtasten‘ der Probe eingesetzt werden. Beispielsweise können in einem modernen Elektronenmikroskop Strukturen bis hin zu wenigen Nanometern Größe untersucht werden. Auf der anderen Seite wurden in den letzten Jahrzehnten ausgeklügelte Technologien entwickelt, um bei Lichtmikroskopen die Beugungsgrenze zu umgehen. Diese Strategien basieren auf Fluoreszenz, einem Prozess, bei dem winzige, an die Probe angeheftete Farbstoffe durch Licht einer bestimmten Wellenlänge angeregt werden und Licht mit einer höheren Wellenlänge wieder abgeben. Durch den Einsatz unterschiedlicher Laser zur Aktivierung und anschließenden Deaktivierung der Fluoreszenz-Moleküle kann die angeregte Probenfläche unter die Beugungsgrenze gebracht werden, wie dies in sogenannten STED-Mikroskopen (‚Stimulated emission depletion‘) angewendet wird.

All diese Technologien zur Unterschreitung der Abbe-Grenze erfordern jedoch komplexe

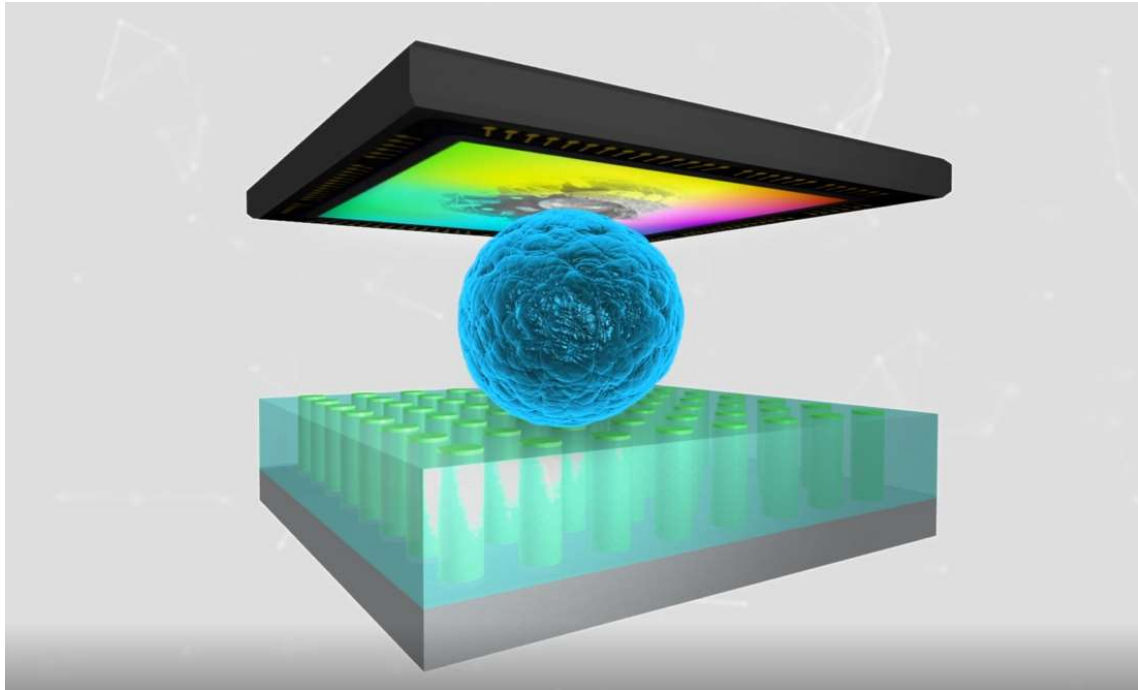
Aufbauten und eine fortgeschrittene Laborinfrastruktur. Selbst ein herkömmliches Lichtmikroskop ist in den meisten Konfigurationen nicht dazu geeignet, um im Freien oder in abgelegenen Gebieten eingesetzt zu werden. In dem von der EU finanzierten Projekt ChipScope entwickelt ein Forscherteam aus verschiedenen europäischen Institutionen eine völlig neue Strategie für die Lichtmikroskopie. In einem klassischen Lichtmikroskop wird die analysierte Probe großflächig beleuchtet, wobei das von jedem Punkt gestreute Licht mit einem ortsauflösenden Detektor, z.B. dem menschlichen Auge oder dem Sensor einer Kamera, erfasst wird. Im ChipScope-Mikroskop wird hingegen eine strukturierte Lichtquelle mit winzigen, individuell steuerbaren Emittlern verwendet. Wie in der Abbildung dargestellt, befindet sich die Probe unmittelbar auf dieser Lichtquelle. Wenn einzelne Emittler aktiviert werden, beeinflusst die Probenstruktur die Lichtausbreitung, ähnlich wie bei Schattenbildern in der makroskopischen Welt. Um ein Abbild der Probe aufzunehmen, wird die Lichtstärke, die bei Aktivieren eines Emitters durch den Probenbereich gelangt, von einem Detektor erfasst und dies nacheinander für alle Emittler der Lichtquelle wiederholt. Die erzielte Auflösung hängt dabei von der Größe und der Anordnung der Emittler ab. Liegen diese im Bereich unter $1\ \mu\text{m}$, so lassen sich auch entsprechende Strukturgrößen abbilden.

Um diese neue Idee zu verwirklichen, ist eine Reihe innovativer Technologien erforderlich. Mehrere Partner im Projekt ChipScope bringen ihr Know-How auf den entsprechenden Forschungsgebieten ein. Die strukturierte Lichtquelle wird durch winzige Leuchtdioden (LEDs) realisiert, die an der Technischen Universität Braunschweig entwickelt werden. Aufgrund ihrer überlegenen Eigenschaften im Vergleich zu anderen Lichtquellen, wie z.B. klassischen Glühlampen oder Halogenstrahlern, haben LEDs in den letzten Jahrzehnten den Markt für Leuchtmittel erobert. Bisher sind jedoch keine strukturierten LED-Arrays mit einzeln adressierbaren Pixeln bis in den Sub- μm -Bereich erhältlich. Erste LED-Arrays mit Pixelgrößen bis zu $1\ \mu\text{m}$ haben die Forscher bereits herstellen können. Sie basieren auf dem Halbleitermaterial Galliumnitrid (GaN). Die gezielte Strukturierung solcher LEDs bis in den Sub- μm -Bereich ist anspruchsvoll. Dabei kommen Photo- und Elektronenstrahlolithographieprozesse zum Einsatz, wobei Strukturen durch optische Schattenmasken oder durch einen Elektronenstrahl mit hoher Präzision auf der Halbleiteroberfläche definiert werden.

Als weitere Komponente werden für den Mikroskop-Prototypen hochempfindliche Lichtdetektoren benötigt. Hier verfügt die Gruppe von Professor A. Dieguez an der Universität Barcelona über ausgeprägtes Know-how und entwickelt sogenannte Single-Photon Avalanche Detektoren (SPADs), die sehr niedrige Lichtintensitäten bis hinunter zu einzelnen Photonen erfassen können. Erste Tests mit diesen in einen Prototyp des ChipScope-Mikroskops integrierten Detektoren wurden bereits durchgeführt und zeigten vielversprechende Ergebnisse. Für den Betrieb des Mikroskops ist es von entscheidender Bedeutung, die Proben in unmittelbarer Nähe der strukturierten Lichtquelle zu bringen. Hierzu lassen sich Mikrofluidik-Kanäle nutzen, bei denen ein feines Kanalsystem in eine Polymermatrix definiert wird. Mit Pumpen werden dann kleine Mengen Flüssigkeit präzise durch dieses System getrieben, sodass sich die enthaltenen Probenteilchen exakt auf dem LED-Array positionieren lassen. Dieser Teil des Mikroskopaufbaus wird vom Austrian Institute of Technology AIT

beigesteuert. Weitere Partner des ChipScope-Projekts sind Teams der Medizinischen Universität Wien, der Universität Rom Tor Vergata, der Ludwig-Maximilians-Universität in München und der FSRM in der Schweiz.

Das im Rahmen des EU-Programms „Horizon 2020“ finanzierte Projekt „ChipScope“ wurde 2017 gestartet und läuft bis Ende 2020. Bislang wurden in den verschiedenen Teilbereichen des Projekts bereits große Fortschritte erzielt, darunter ein Prototyp des Mikroskops. Die beteiligten Forschungsgruppen sind zuversichtlich, dass die Technologie in der Endphase des Projekts signifikant vorangebracht werden kann. Bis Ende des Jahres wollen sie einen leistungsfähigeren Prototypen mit höherem Auflösungsvermögen vorstellen.



Ein Modell des ChipScope-Mikroskops: Die auf der nanoLED-Oberfläche liegende Probe wird abgetastet und das Schattenbild aufgenommen.

Kontakt:

EU-finanziertes Projekt ChipScope

Projekt-Koordinator: Professor Angel Dieguez, Universität Barcelona

adieguez@el.ub.edu

www.ChipScope.eu/



The ChipScope project is funded by the European Union's Research Programme Horizon 2020.