



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Verbund Steckbrief

BMBF – Förderinitiative

Biophotonik

Projekt: Spectral Fluorescence Lifetime Microscopy for Life Cell and Tissue Imaging – sFLIM

Koordinator: 3. Institut für Physik, Georg-August-Universität
Prof. Dr. Jörg Enderlein
Friedrich-Hund-Platz 1, 37077 **Göttingen**
Tel. +551-39 13833; E-Mail: enderlein@physik3.gwdg.de

Gesamte Projektkosten: 2.9 Mio. €

Förderung BMBF: 1.9 Mio € (= Förderanteil durch das BMBF 65 %)

Projektlaufzeit: 01.06.2009 – 31.05.2012

Beteiligte Partner

- Georg-August-Universität Göttingen, 3. Institut für Physik **Göttingen**
- PicoQuant GmbH **Berlin**
- Angewandte Laserphysik und Laserspektroskopie, Universität Bielefeld **Bielefeld**
- ATTO-TEC GmbH **Siegen**
- Universitätsmedizin Göttingen **Göttingen**
- ibidi GmbH **Martinsried**

Das Projekt ist Teil der Förderinitiative „Technologie-Initiative Molekulare Bildgebung - Mo-BiTech“ im im Rahmen der Förderprogramme "Werkstoffinnovationen für Industrie und Gesellschaft - WING", "Optische Technologien" und "IKT 2020". Das BMBF unterstützt dadurch gemeinsame Forschungs- und Entwicklungsmaßnahmen zwischen Wissenschaft und Wirtschaft im Bereich der Molekularen Bildgebung. Sie ist Teil der Hightech-Strategie der Bundesregierung und des Aktionsplans Medizintechnik. Das gemeinsame interdisziplinäre Vorgehen von Nanotechnologien, Werkstofftechnologien, Optische Technologien sowie Informations- und Kommunikationstechnologien soll einerseits den technischen Fortschritt für die Gesundheit der Menschen nutzbar machen, andererseits die starke Position Deutschlands auf dem Leitmarkt Medizintechnik sichern.

Wissenschaftlich-technisches Projektziel

Das Ziel des Verbundvorhabens ist die Erarbeitung von Grundlagen für Fluoreszenzmikroskopie mit simultaner spektraler Auflösung und sub-Nanosekunden-Zeitauflösung (sogenannte spektral aufgelöste Fluoreszenz-lebenszeit-Mikroskopie = sFLIM). Das dabei zur Anwendung kommende technische Meßprinzip vereint die Vorteile konventioneller Mehrfarbenmikroskopie und konventioneller Fluoreszenz-Lebenszeit-Messung, ohne jedoch die üblichen Nachteile herkömmlicher Techniken hinsichtlich Empfindlichkeit, Geschwindigkeit oder Auflösung zu haben. Eine der Herausforderungen des Vorhabens wird die schnelle und effiziente Auswertung der enormen Datenmengen sein, die bei der mehrdimensional Mikroskopie anfallenden. Das zu entwickelnde Mikroskopie-System wird völlig neue Möglichkeiten für mehrdimensionale (räumlich/spektral/zeitlich) Mikroskopie in Biologie, Medizin und Analytik eröffnen: Potentielle Anwendungen sind die Krebsdiagnostik (Biopsie), Zellvitalitätsmessungen oder Erfassung metabo-lischer Kennwerte in Gewebeproben.

Aufgaben der Partner

- 3. Institut für Physik (Göttingen): Systemvalidierung und Entwicklung der komplexen Auswertungsalgorithmen.
- PicoQuant GmbH (Berlin): Prototypentwicklung des sFLIM-Systems.
- Angewandte Laserphysik und Laserspektroskopie (Bielefeld): Photophysikalische Charakterisierung smarter sFLIM-optimierter Fluoreszenzfarbstoffe.
- ATTO-TEC mbH (Siegen): Synthese smarter sFLIM-optimierter Fluoreszenzfarbstoffe.
- Universitätsmedizin (Göttingen): Anwendung von sFLIM für die Krebsdiagnostik (Neuroblastoma).
- ibidi GmbH (Martinsried): Entwicklung neuer Zellkulturträger mit für sFLIM optimierten optischen Eigenschaften.

Technologie

Eine der grundlegend neuen im Vorhaben verfolgten Ideen ist, eine Nanosekunden-Zeitauflösung der Fluoreszenzdetektion über eine schnelle Winkelablenkung des detektierten Fluoreszenzlichts zu erhalten. Das entsprechende System basiert optisch auf einem konventionellen konfokalen Raster-Fluoreszenzmikroskop. Das von der Mikroskopoptik gesammelte Fluoreszenzlicht wird jedoch entlang einer Querachse senkrecht zur optischen Achse durch eine Ablenkoptik mit hoher Geschwindigkeit abgelenkt und entlang der zweiten Querachse spektral durch einen Monochromator aufgetrennt. Danach wird das Fluoreszenzlicht auf eine CCD-Kamera abgebildet, so daß entlang der einen Achse des CCD-Chips die Fluoreszenz zeitlich und entlang der zweiten Achse spektral aufgefächert ist. Durch Synchronisieren der Ablenkung mit der gepulsten Laseranregung wird damit die Fluoreszenz zeitaufgelöst detektiert, aber mit wesentlich höherer Empfindlichkeit, höherem Lichtdurchsatz und einer deutlich verringerten technischen Komplexität als in herkömmlichen Systemen. Ein zweites im Vorhaben verfolgtes Ziel ist die Entwicklung neuer, für sFLIM optimierter Fluoreszenzfarbstoffe über den gesamten visuellen Spektralbereich mit möglichst vielen und gut unterscheidbaren Fluoreszenzlebenszeiten in jedem Spektralband.

Der Übergang von einem universitären Forschungsaufbau zu einem stabilen und einfach bedienbaren Gesamtsystem stellt eine hohe Herausforderung dar. Neben der Bereitstellung einer robusten und effizienten Hardware liegt ein besonderes Augenmerk auf der Erarbeitung einer benutzerfreundlichen Bedien- und Auswertungssoftware, um einen breiten Einsatz auch durch nichttechnisch geschulte Anwender zu ermöglichen.

Nutzen für den Menschen

Die Bedeutung von sFLIM liegt in seiner Anwendung in Grundlagenforschung, Medizin, Biologie und chemischer Analytik. Wenn es gelingt, mit Hilfe der entwickelten Technologie sFLIM zu einem breit und einfach anwendbaren Verfahren der Fluoreszenzmikroskopie zu machen, wird die Nachfrage nach dieser Technik enorm sein. Insbesondere im Bereich der molekularen Medizin eröffnet eine Fluoreszenzmikroskopie mit simultan hoher spektraler Auflösung und Fluoreszenzlebenszeitmessung völlig neue Perspektiven für multiplexes Labeln und damit die Möglichkeit, viele Zielmoleküle gleichzeitig zu beobachten und ihre Wechselwirkung zu studieren. sFLIM besitzt daher ein großes Potential unter anderem für die medizinische Diagnostik, chemisch-/biochemische Analytik und für das pharmazeutische Screening. Potentiell hat das volkswirtschaftliche Auswirkungen auf die Entwicklung neuer Therapien, Medikamente und diagnostischer Verfahren. Allein im Bereich der Krebsdiagnostik spielen herkömmliche fluoreszenzoptische Verfahren bereits jetzt eine enorme Rolle. Ein erschwingliches und einfach zu handhabendes sFLIM-System könnte Deutsch-

land auf dem Gebiet der Fluoreszenzmikroskopie einen großen wirtschaftlichen Wettbewerbsvorteil bringen.

Programm: Technologie-Initiative Molekulare Bildgebung - MoBiTech
Projektträger: VDI Technologiezentrum GmbH
Ansprechpartner: Dr. Hasan Kar
Tel. 0211-6214 453; E-Mail: kar@vdi.de

