

Schnell und präzise: Neuartiges Laser-Scanning-Mikroskop verbessert Erkennung von Tumorzellen

Fraunhofer-Forschende haben eine Technik entwickelt, mit der sich noch im Operationssaal wesentlich schneller als bisher bestimmen lässt, ob ein Tumor vollständig entfernt wurde. Eine Kombination aus Laser-Scanning-Mikroskop und fluoreszierenden Tumormarkern erkennt unmittelbar nach der Operation die noch verbliebenen Krebszellen.

Die Entfernung eines Tumors im Operationssaal ist eine heikle Angelegenheit. Das vom Krebs befallene Gewebe muss mit möglichst wenigen Schnitten vollständig und präzise entfernt werden. Danach stellt sich für die Chirurgin oder den Chirurgen immer die Frage: Wurden wirklich alle von Krebs befallenen Zellen komplett entfernt? Ohne das umliegende Gewebe zu beschädigen? Gerade bei einem Gehirntumor ist es wichtig, so wenig gesunde Nervenzellen wie möglich zu entfernen.

Für diese Herausforderungen haben Fraunhofer-Forschende im Projekt LSC-Onco (Laser Scanning Oncology) eine schnelle und zuverlässige Lösung gefunden. Dabei kommt eine Kombination aus Laser-Scanning-Mikroskop und fluoreszierenden Tumormarkern zum Einsatz. Noch im Operationssaal kann die Ärztin oder der Arzt mithilfe des Mikroskops das Gewebe untersuchen, aus dem der Tumor gerade herausgeschnitten wurde. »Ein vorher aufgebrachter Fluoreszenz-Marker macht alle Krebszellen sichtbar, die nach dem Schnitt eventuell noch zurückgeblieben sind. Diese lassen sich dann restlos und präzise entfernen«, erklärt Dr. Michael Scholles, Leiter des Fraunhofer-Zentrums für Mikroelektronische und Optische Systeme für die Biomedizin MEOS. An dem Zentrum in Erfurt wurde die Technologie entwickelt. Das Fraunhofer MEOS arbeitet an Schlüsseltechnologien in den Bereichen Biowissenschaften, Mikroelektronik, Optik und Photonik. Beteiligt waren Forschende des Fraunhofer-Instituts für Photonische Mikrosysteme IPMS in Dresden und des Fraunhofer-Instituts für Zelltherapie und Immunologie IZI in Leipzig.

Mikroskop im Operationssaal

Die Expertinnen und Experten des Fraunhofer IPMS haben dabei das bewährte Konzept des Laser-Scanning-Mikroskops für das Projekt LSC-Onco weiterentwickelt und nutzen dafür einen in MEMS-Technik (Mikro-Elektronisch-Mechanische Systeme) gefertigten Mikroscanner-Spiegel. Im Mikroskop schwingt er mehrere tausend Mal pro Sekunde und lenkt so blaues Laserlicht mit einer Wellenlänge von 488 Nanometern Punkt für Punkt über das gesamte Bildfeld. Gleichzeitig führt der Spiegel das vom Gewebe abgestrahlte Fluoreszenz-Licht auf einen hochempfindlichen Fotodetektor, aus dessen Signal ein zweidimensionales Bild konstruiert wird. Es können auch Bilder in unterschiedlichen Ebenen aufgenommen werden. So werden auch Tumorzellen sichtbar, die unter der Oberfläche sitzen. »Damit ist erstmals ein leistungsfähiges und zugleich portables LSC-Mikroskop realisierbar, das im Operationssaal direkt neben der Patientin oder dem Patienten platziert werden kann«, sagt Scholles.

Fluoreszierende Tumormarker

Damit die Krebszellen vom Mikroskop erkannt werden können, müssen sie zuerst markiert werden. Mitarbeitende des Fraunhofer IZI haben mit ihrer biomedizinischen Expertise eine fluoreszierende

Tumormarker-Flüssigkeit entwickelt, die, vereinfacht ausgedrückt, die Krebszellen im Mikroskop zum Leuchten bringt. Das Team des Fraunhofer IZI hat die Marker für Gehirn- und Haut-Tumore entwickelt; derzeit wird untersucht, ob auch andere Tumorarten darauf reagieren. Die nötigen Gewebeproben für die Entwicklung der Tumormarker wurden vom Helios Klinikum Erfurt mit Einverständnis der Patientinnen und Patienten zur Verfügung gestellt.

Im Operationssaal wird nach der Entfernung des Tumors zunächst das Gewebe mit dem Tumormarker benetzt. Dann kommt das LSC-Mikroskop direkt über der Wunde zum Einsatz. Trifft sein blauer Laserstrahl auf gesunde Zellen, wird das reflektierte Licht von dichroitischen Filtern nicht durchgelassen. Die Filter sind in der Lage, bestimmte Wellenlängen zu blockieren. Das Bild auf dem Mikroskop-Display bleibt daher bei den gesunden Zellen schwarz. Trifft der blaue Laser dagegen auf Krebszellen, beginnt der Tumormarker grün zu fluoreszieren. Dieses Licht passiert die dichroitischen Filter und erscheint auf dem Display als grüner Punkt oder Bereich. Auflösung und Präzision des Systems sind so hoch, dass selbst einzelne Krebszellen erfasst werden und im Display erscheinen. »Die Untersuchung des Operationsfeldes mit dem LSC-Mikroskop dauert nur Sekunden«, sagt Scholles. Mithilfe der Darstellung auf dem Display kann die Ärztin oder der Arzt die noch verbliebenen Krebszellen, die typischerweise am Wundrand residieren, restlos und sauber entfernen, ohne gesundes Gewebe zu verletzen.

Bessere Heilungschancen für Patientinnen und Patienten

LSC-Onco stellt einen enormen Fortschritt gegenüber der derzeit gängigen Praxis bei Krebsoperationen dar. Bisher schneiden Chirurginnen und Chirurgen nach der Tumorentfernung in der Regel Gewebeproben von den Wundrändern und schicken diese ins Krankenhauslabor. Nach einer Wartezeit von mehreren Minuten kommt die Diagnose, ob es sich um Krebszellen handelt oder nicht. Gegebenenfalls muss dann nachgeschnitten werden. Diese Methode ist aber sehr zeitaufwändig und damit für den Menschen auf dem Operationstisch eine zusätzliche Belastung. »Mit LSC-Onco lassen sich all diese Schritte in einem Zug während der Operation ausführen und zwar deutlich exakter. Das umliegende Gewebe wird dabei geschont, weil man im Mikroskop-Display genau sieht, wo das gesunde Gewebe anfängt. Und niemand muss mehr auf ein Laborergebnis warten«, sagt Fraunhofer-MEOS-Leiter Scholles.

Die Operation ist daher schneller beendet, und die Patientin oder der Patient kann wieder aus der Narkose geholt werden. Durch die saubere Entfernung aller Krebszellen verbessert die Technik auch die Chancen für eine vollständige und dauerhafte Heilung. »Von Ärztinnen und Ärzten haben wir bereits überaus positives Feedback bekommen. Der Bedarf für diese Technik ist sehr groß«, freut sich Scholles.

Das Projektteam will nun den nächsten Schritt gehen und LSC-Onco in die medizinische Praxis bringen. Ein Demonstrator von LSC-Onco wird auf der LASER World of PHOTONICS (26.-29. April 2022) in München am Fraunhofer-Stand #239 in Halle B4 vorgestellt.

- [Forschung Kompakt April 2022 – Schnell und präzise: Neuartiges Laser-Scanning-Mikroskop verbessert Erkennung von Tumorzellen \[PDF 0,18 MB \]](#)
- [Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI](http://izi.fraunhofer.de) (izi.fraunhofer.de)
- [Fraunhofer-Institut für Photonische Mikrosysteme IPMS](http://ipms.fraunhofer.de) (ipms.fraunhofer.de)
- [Fraunhofer-Zentrum für Mikroelektronische und Optische Systeme für die Biomedizin MEOS](http://meos.fraunhofer.de) (meos.fraunhofer.de)
- [World of Photonics](#)

Konfokales Laser-Scanning-Mikroskop

Konfokale Mikroskope gibt es seit circa 30 Jahren. Das Grundprinzip besteht darin, das zu untersuchende Objekt in einem Rastermuster nach und nach punktweise zu bestrahlen. Das Abbildungsprinzip mit der Kombination aus Laser und beweglichen Spiegeln im Strahlengang erlaubt zum einen besonders hohe Auflösungen und zum anderen 3D-Bilder der Probe, da Bilder in unterschiedlichen Ebenen aufgenommen werden können.

Durch den Einsatz von Fluoreszenz-Markern, die nur an Bereichen der Probe mit bestimmten chemischen Eigenschaften binden und somit nur diese zum Leuchten bringen, lassen sich diese Proben noch differenzierter untersuchen.

Das Fraunhofer IPMS hat die Technik weiterentwickelt und dazu seine jahrelange Expertise im Bereich der MEMS eingesetzt. So ist es gelungen, das Laser-Scanning-Mikroskop zu verkleinern und als mobiles Gerät.