



Medizintechnik | Bildgebende Verfahren | Technologie-Angebot

# Markierungsfreies High Content Screening für die digitale Pathologie

## Anwendungsgebiet

Von der Digitalisierung der Medizin und den damit verbundenen neuen Wegen in der Diagnostik profitieren Wissenschaftler, Ärzte und Patienten. Um einen Tumor zu klassifizieren, müssen Daten aus bildgebenden Verfahren heute nicht mehr in mühevoller Kleinarbeit analysiert werden. Die direkte digitale Verarbeitung der Daten mittels spezialisierter Algorithmen, die in Sekundenschnelle Ergebnisse zu definierten Fragestellungen liefern und diese mit interaktiven Datenbanken abgleichen, erweitert bereits heute die klassische histopathologische Diagnostik.

Das hier vorgestellte Verfahren geht noch einen Schritt weiter. Mussten Gewebeproben bisher aufwändig angefärbt werden, wird es nun möglich, Gewebeschnitte oder Zellen markierungsfrei zu analysieren. Neben der Zeiterparnis wird das Behandlungsrisiko minimiert, da der Pathologe für die Bewertung von Geweben nach ihrer Malignität nun das objektive, physikalisch basierte Messverfahren der optischen Spektroskopie heranziehen kann. So kann bspw. durch die Implementierung einer entsprechenden Zusatzfunktion in High Content Screening-Systemen direkt eine Abgrenzung von Tumor zu physiologischem Gewebe vorgenommen werden. Eine weitere Anwendung ist die automatisierte Erstellung von Karyogrammen aus Chromosomen-Metaphasenpräparaten mit Erkennung bestimmter Erbkrankheiten.

## Stand der Technik

Das High Content Screening (HCS) wird angewandt an humanen / tierischen Zellkulturen, Modellorganismen, Geweben und Hefekulturen zur Klärung biologisch-medizinischer Fragestellungen genauso wie für pharmazeutische Wirkstoffentwicklungen. Die Proben auf Mikrotiterplatten oder Objektträgern werden automatisiert fotografiert, bei Bedarf auch unter Fluoreszenzbeleuchtung. Die Aufnahmen werden klassisch bildanalytisch ausgewertet. Die digitale Pathologie (DP) integriert das HCS für medizinische Fragestellungen der Tumorcharakterisierung oder Karyotypisierung in eine umfassende digitale Verarbeitung, Auswertung und Archivierung. Die Daten der Gewebeschnittpräparate liegen hochaufgelöst vor, können in Datenbanken weiter verarbeitet und mit Referenzdaten verglichen werden. Bis heute verzichten die marktüblichen Angebote für HCS und DP auf den signifikanten Mehrwert der Erfassung spektraler Daten. Chemische Informationen sind aktuell nur zugänglich über die Nutzung von Farbstoffen, die spezifisch an bestimmte Bereiche der Probe binden. Morphologische Informationen werden nur so weit ausgewertet, wie sie über eine Standard-Hellfeldbeleuchtung zugänglich sind.

## Innovation

Forschern der Hochschule Reutlingen ist es gelungen, ein markierungsfreies Verfahren zu entwickeln, mit dem sich sowohl Chromosomen als auch Zellen und Gewebeschnitte bezüglich ihrer chemischen Eigenschaften in Form von Absorption und bezüglich ihrer morphologischen Eigenschaften in Form von Streulicht charakterisieren lassen. Die Messung erfolgt im ultravioletten und sichtbaren Licht mit Hilfe eines kompakten Spektrometrie-Moduls, das einfach und kostengünstig in ein Standardmikroskop oder in einen Screeningautomaten eingebaut werden kann. Dabei werden Hellfeld- und Dunkelfeldbeleuchtung genutzt. Das Dunkelfeld separiert das elastische gestreute Licht für die Information über Morphologie und Textur der Probe. Der jeweils passende multivariate Algorithmus für das spektrale Imaging erlaubt die Erkennung von spektralen Schlüsselfaktoren (Interferenzmustern), die mit den lokalen Unterschieden im Brechungsindex, durch Schichtdickenvariationen oder durch die geometrische Anordnung der Streuzentren verstärkt werden. Diese Interferenzmuster sind sowohl für Chromosomen, als auch für Zellen bestimmter Gewebe, insbesondere Tumorzellen, wie ein Fingerabdruck, sehr spezifisch.

Ein wichtiger Vorteil des Verfahrens ist die flexible Kombination derselben optischen Hardware mit unterschiedlichen Software-Applikationen nach Anwendungsgebiet. Applikationen für die Karyotypisierung von Metaphasenchromosomen sowie für die markierungsfreie Charakterisierung von Gliomquerschnitten nach ihrem Tumorgrad sind bereits erprobt. Zurzeit wird der Einsatz bei Kopf-Hals-Tumoren untersucht, sowohl an Humanproben als auch im Mausmodell. Langfristig könnten solche Systeme auch für die Industrie, bspw. im Bereich der Prozessüberwachung interessant sein.

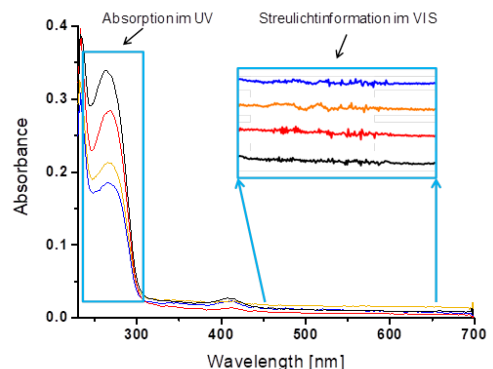


Abbildung 1: UV/VIS-Spektren mit Absorption im ultravioletten Bereich (chemische Information) und überlagerte Feinstrukturen im sichtbaren Bereich bedingt durch Streulichtinterferenzen (morphologische Information).

Referenz-Nummer: 12/088TLB

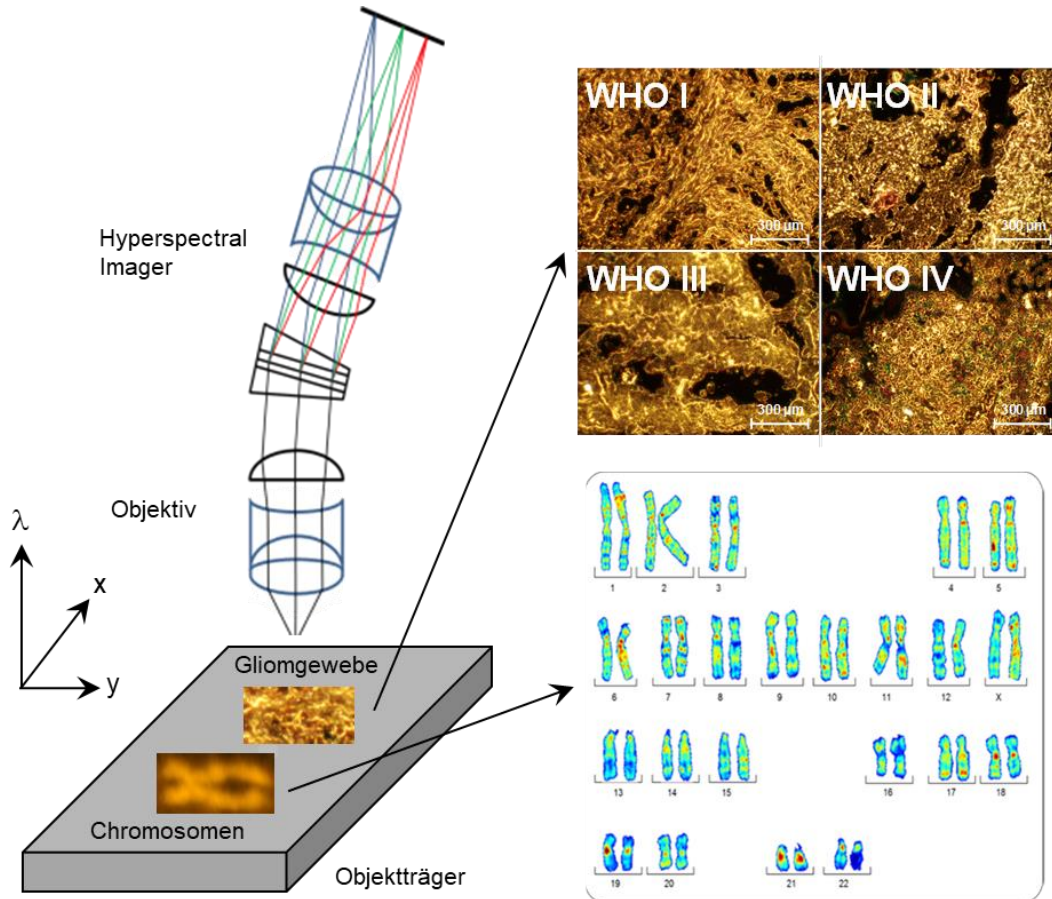


Abbildung 2: Mit Hilfe des kompakten Spektrometrie-Moduls sind je nach Softwarepaket unterschiedliche markierungsfreie Analysen möglich. Die Charakterisierung von Gliom-Gewebe (rechts-oben) und die Erstellung eines Karyogramms (rechts-unten) sind nur zwei Beispiele, die am Institut bereits erfolgreich erprobt wurden.

### Patent-Portfolio

Eine EP-Anmeldung für die für die markierungsfreie Charakterisierung von Gliomquerschnitten ist anhängig. Patente für die Karyotypisierung von Metaphasenchromosomen sind bereits erteilt für USA, FR, GB und DE (siehe 044/07TLB).

### Technologietransfer

Die Technologie-Lizenz-Büro GmbH ist mit der Verwertung der Technologie beauftragt und bietet Unternehmen die Möglichkeit der Lizenznahme.

### Kontakt

Anne Böse, Business Development  
[boese@tlb.de](mailto:boese@tlb.de)  
 Technologie-Lizenz-Büro (TLB)  
 der Baden-Württembergischen Hochschulen GmbH  
 Ettlinger Straße 25, D-76137 Karlsruhe  
 Tel. 0721 79004-0, Fax 0721 79004-79  
[www.tlb.de](http://www.tlb.de)

### Ihre Vorteile auf einen Blick

- ✓ Markierungsfreie Technik
- ✓ Zusatzkontraste Chemie und Morphologie für das HCS von biologischen Materialien
- ✓ Für Zellen, Gewebe, Metaphasenchromosomen
- ✓ Methode für Karyotypisierung verfügbar
- ✓ Methode für Gliomcharakterisierung verfügbar
- ✓ Ideale Ergänzung für die digitale Pathologie
- ✓ In alle bildgebenden Verfahren einbaubar (z. B. Mikroskope, Endoskope, HCS-Systeme)
- ✓ Mit anderen, hochauflösenden Verfahren kombinierbar
- ✓ Eine Mess-Hardware für mehrere Software-Module (z. B. Karyotypisierung, Gliomcharakterisierung, usw.)