



Das Mikroskop

Werkzeug des Lebenswissenschaftlers

Vortrag VHS Rheinfelden

11. Juni 2012

Kurt Paulus

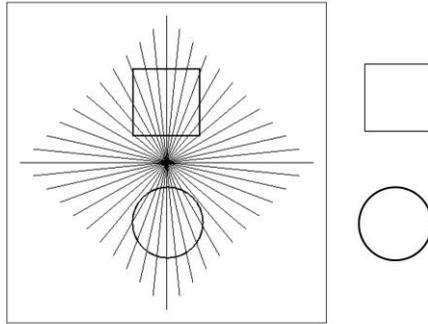
1

Der sehende Mensch ist in hohem Masse von seinem Gesichtssinn abhängig. Heute ist es selbstverständlich, dass auch kleine Augenfehler durch Brillen korrigiert werden. Bei unsern Ohren sind wir da deutlich toleranter: ehe wir uns eine Hörhilfe zulegen, gehen wir unsern Mitmenschen oft deutlich mit Nachfragen auf die Nerven. Nicht alle Tiere hängen wie wir von den Augen ab: Fledermäuse z.B. orientieren sich und orten ihre Beute mittels Ultraschall, Katzen sehen eher schlecht, haben aber ausgezeichnete Ohren und einen stark entwickelten Geruchssinn, der wiederum bei Hunden optimal ausgelegt ist. Schlangen reagieren fast ausschliesslich auf Wärmequellen, Fische haben Organe, die auf elektrische Felder ansprechen.

Selbst Vögel, die vom Gesichtssinn abhängen, sehen völlig anders als wir das tun: ihre Augen sind auf beiden Seiten des Kopfes angebracht, sodass sie fast 360° abdecken, Greifvögel haben drei Sehflecke, die ihnen extrem scharfe Bilder vermitteln, sie haben 5 Farbrezeptoren gegenüber drei des Menschen.

Man kann sich nur schwer vorstellen, wie die Welt für diese Kreaturen aussieht.

Wahrnehmung



K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"

2

Aber vermittelt uns unsere eigene Wahrnehmung wirklich ein exaktes Ebenbild unserer Umwelt?

Meist machen wir die Rechnung ohne unser Gehirn, welches in ungewöhnlichen Situationen die Leitung übernimmt!

Schon immer versucht der Mensch seine Umgebung im Bild festzuhalten und es ist ihm nur im begrenzten Masse gelungen, eine reale Abbildung der Wirklichkeit zu schaffen.

Der Weg



K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"

3

Moderne mikroskopische Methoden erlauben heute, Diagnostik auf zellulärer Ebene zu betreiben um zum Beispiel eine Aufklärung der molekularen Interaktion zwischen den Zellen durchzuführen.

Fast 400 Jahre Entwicklung führten zu einem außerordentlich starken diagnostischen Tool.

Über diesen Zeitraum will ich hier berichten.

Bis das Mikroskop als diagnostisches Werkzeug einsetzbar war, sind knapp 400 Jahre vergangen – ein Weg voller Irrtümer und Erfolge in kleinen Schritten.

Harnschau

Blut – Sanguiniker

Gelbe Galle – Choleriker

Schwarze Galle – Melancholiker

Schleim - Phlegmatiker



Harnschauer in seiner Stube
Ölgemälde von Caspar Netscher

K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"

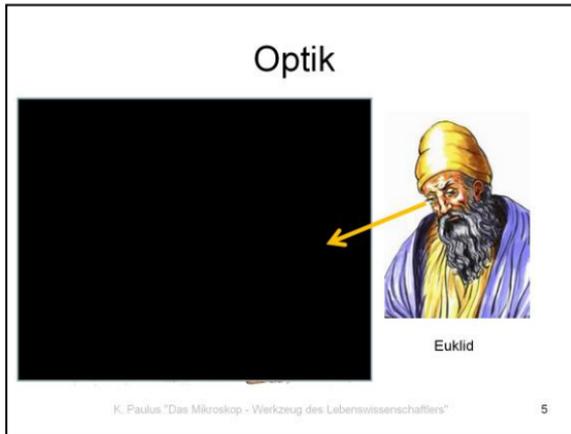
4

Seit Galen (129-199) bis zum Wirken Virchows um 1900, galt das Gleichgewicht von 4 Körpersäften, als Indiz für die Gesundheit des Menschen. Die 4 Säfte, nämlich Blut, gelbe und schwarze Galle, sowie Schleim, wurden durch die Harnschau in der Matula (Gefäß ohne Standboden) überprüft. Dies war die erste optisch unterstützte Diagnostik. Alles was sich im Organismus abspielte, sollte sich im Harn widerspiegeln.

Die Körpersäfte waren verantwortlich für das Temperament des Menschen:

Blut= Sanguiniker, gelbe Galle=Choleriker, schwarze Galle=Melancholiker,
Schleim=Phlegmatiker.

Bis zum 17. Jahrhundert war dieses Glas das Zeichen des Arztes, ähnlich dem Mikroskop um 1900 und dem Stethoskop in heutiger Zeit.

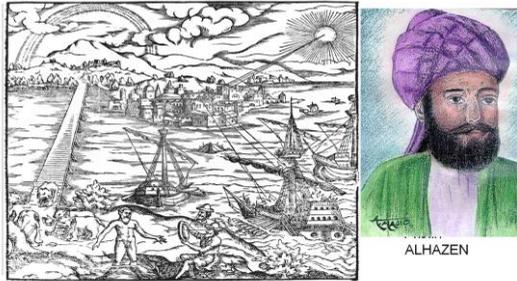


Optiker der Antike experimentierten mit Linsen. Lehrmeinung Euklids und seiner Schule:
Lichtstrahlen gehen vom Auge aus und werden vom Objekt reflektiert.

Erst Aristoteles fragte sich, wieso man dann nachts nicht sehen kann....

Ägyptische Artefakte wie Kristalle in Form Konvexer Linsen können bereits auf das Jahr 2600 vor Christus datiert werden.

Optik



K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"

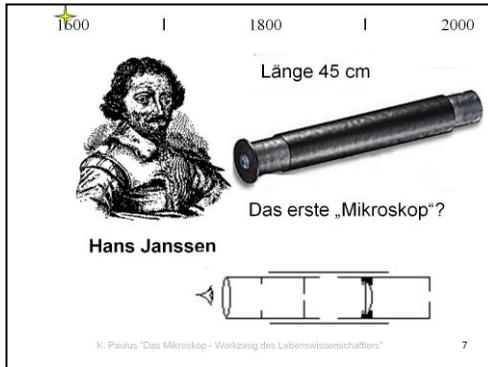
6

Die erste Beschreibung von Linsen kennen wir aus dem "Thesaurus opticus" des Persers **Alhazen** (962-1038) (Ibn El Haithan)

Kupferstich auf dem Titelblatt des *Thesaurus opticus*. Die Darstellung zeigt, wie Archimedes römische Schiffe mit Hilfe von Parabolspiegeln in Brand gesetzt haben soll.

Roger Bacon (1214-1294) ein Franziskanermönch aus Oxford beschrieb ein Konzept zur Herstellung und dem Gebrauch von Linsen.

Diese Linsen, sogenannte Lesesteine, wurden auf Buchseiten zur Vergrößerung der Schrift gelegt und wurden lange vor Bacon bereits von den Chinesen verwendet.



Die Erfindung des Mikroskops und des Fernrohrs datieren um das Jahr 1600.

Das erste Mikroskop wurde **der Legende nach** vom Brillenschleifer Hans Janssen um das Jahr 1595 konstruiert und gebaut. Sein Sohn, Zacharias führte die Produktion weiter und wird fälschlicherweise in vielen Quellen als der Urheber erwähnt. Das ganze geschah in Middelburg, Holland. Leider hat keines dieser ersten Instrumente die Zeiten überdauert.

Ein Exemplar allerdings ist akribisch von einem holländischen Diplomaten, **Cornelius Drebbel** untersucht und beschrieben worden.

Danach bestand es aus drei gegeneinander verschiebbaren Rohren, mit einer Länge von fast 45 cm. Es vergrößerte 3 fach wenn es ganz zusammengeschoben war und 9 fach bei voller Länge bei einem Abstand von 14 cm zum Objekt.

Andere Autoren sprechen von einer bis zu 25fachen Vergrößerung.

Der Aufbau legt nahe, dass die Erfindung dem (spielerischen?) Zufall zu verdanken ist, als ein Teleskop falsch zusammen gesetzt wurde.



Um 1609 bekam Galileo Galilei Informationen zu diesem Instrument und baute seinerseits ein Instrument mit einer besseren Fokussierung und mit einer **konkaven und einer konvexen Linse**. Wir wissen nicht, wie es genau ausgesehen hat.

Das abgebildete Instrument wurde etwa 50 Jahre nach Galileis Tod gebaut.

1600



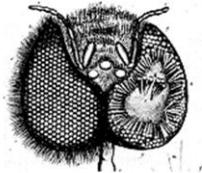
|

1800

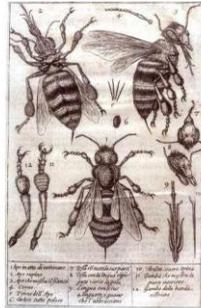
|

2000

Academia da Lincei: „Microscopium“



Francesco Stelluti
1577- 1651



K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"

9

Der Begriff „Teleskop“ wurde von der „Akademie der Luchsäugigen“ geprägt. Prinz Federico Cesi, vielleicht aber auch Johannes Faber, beide führende Mitglieder der Akademie,

erhielt eines von Galileis Instrumenten und nannte es wahrscheinlich als erster „Mikroskop“.

Die ersten bekannten mikroskopischen Zeichnungen stammen vom Bienenforscher Francesco Stelluti und sind auf das Jahr 1625 datiert. Sie wurden im „Apiarium“ veröffentlicht und tragen den Vermerk „microscopio observabat“. Die Biene war das Wappentier des Papstes Urban VIII, welcher den Prozess gegen Galilei führte.

1600 ✨ | 1800 | 2000

Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723)



Aquatisches Mikroskop „Fischglas“



K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers" 10

Antoni van Leeuwenhoek wurde am 24.10.1632 in Delft geboren. Er arbeitete zunächst als Kaufmann, Tuchhändler, Feldmesser und Eichmeister. Er konstruierte über 200 Mikroskoptypen mit Vergrößerungen zwischen 40 und 270 fach. Leeuwenhoek war als einziger in dieser Zeit in der Lage, Linsen so exakt anzufertigen, dass eine 270 fache Vergrößerung erreicht werden konnte. Allerdings vergrößerten die meisten seiner Modelle unter 100 fach. Leeuwenhoek hielt seine Herstellungstechnik geheim. Heute vermuten die Experten, dass die Linsen nicht geschliffen, sondern geschmolzen wurden.



In einem Brief vom 22. Januar 1680, an den „Hochedlen Herrn Christophoro Wren“, Sekretär der Royal society, schreibt Leeuwenhoek:

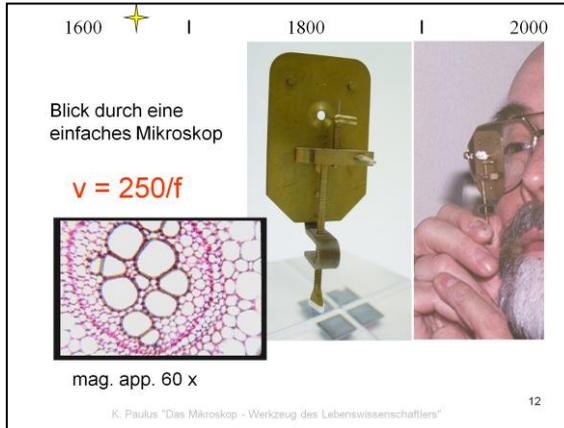
„In einem Buche werde ich erwähnt: ich habe schon zu jener Zeit festgestellt, der Mensch entstehe aus dem männlichen Samen. ...

Nachdem ich die Animalcula nun auch im Samen der Vögel, Fische, ja sogar Insekten aufgefunden habe, bin ich noch sicherer als vorher, dass der Mensch nicht aus dem Ei, sondern aus den „Animalcula“ des Samens entsteht. Das um so mehr, als ich mich erinnere im Samen des Menschen und auch dem des Hundes zwei Arten der Animalcula

gesehen zu haben. Dabei stelle ich mir vor, die eine Art sei masculin, die andere feminin. Ich weiss sehr wohl, dass manche darauf schwören, sie hätten die angeblichen Eier

in tierischen „tuba Fallopii“ entdeckt. Ich glaube aber nicht, dass diese runden Körperchen, die diese fanden, die vom Ovar abgesaugten Eier seien, die den langen und

engen Tubenkanal glücklich durchwandert hatten....“

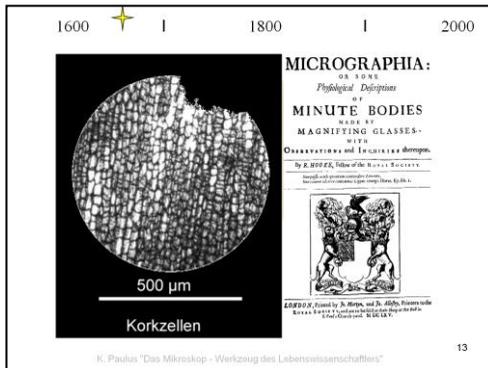


Lupenformel $v = 250/f$ (250 mm ist der normale Sehabstand)

Wie kommt man auf eine 270 fache Vergrößerung mit diesem primitiven Instrument?

Kleine Linsendurchmesser erlauben extreme Krümmungen und dadurch kurze Brennweiten. Nach der Lupenformel $v = 250/f$ erhält man bei kurzer Brennweite (mm) eine hohe

Lupenvergrößerung (v). Leeuwenhoek erzielte mit seinen primitiven Mikroskopen bereits eine 270 fache Vergrößerung. Die unkomfortable Distanz zum Auge lag unter 9 mm!



1665 legte Robert Hooke eine feingeschnittene Korkscheibe unter sein zusammengesetztes Mikroskop und sah eine Struktur, die er mit dem noch heute gebräuchlichen Begriff „Cells“ beschrieb und in seiner Micrographia von 1665 veröffentlichte. Das Allroundgenie war Chemiker, Mathematiker, Physiker und Erfinder. Er entwarf ein zusammengesetztes Mikroskop und konstruierte Schleifapparaturen für Linsen, die jedoch im Feinbereich nicht zu den gewünschten Ergebnissen führten.

Zur Auflichtbeleuchtung des Objekts wurde das Licht einer Ölfunzel durch eine Schusterkugel gebündelt. Zu dieser Zeit kam niemand auf die Idee, am Mikroskop eine Durchlichtbeleuchtung zu integrieren.

Das zusammengesetzte Mikroskop Hooke's hatte einen grossen Nachteil: die Abbildung durch Linsen wird z.B. durch die sphärische und die chromatische Aberation beeinträchtigt, und durch Hookes Kombination von Linsen potenziert sich dieser Fehler. Die sphärische Aberation führt zu Unschärfe und kann durch den Einsatz von Blenden reduziert werden. Die chromatische Aberation bewirkt Farbsäume am Objektrand und konnte erst sehr spät durch Linsenkombinationen beseitigt werden (Dollond 1758 im Teleskop, Benjamin Martin 1774 und Lister 1830 im Mikroskop.) Aus diesem Grund erklärt sich, warum bis zum 19. Jahrhundert sogenannte einfache Mikroskope sehr beliebt waren.

1600



I

1800

I

2000

Athanasius Kircher

(1602-1680)



1665 Pest von Neapel

„Das Pestmiasma ist nichts anderes, als eine Schar kleiner Würmchen, welche in der Luft herumfliegen, und wenn sie durch den Atem in den Leib eingezo-gen werden, dasselbe Geblüt verderben und die Drüsen zersetzen. Wenn sie nun wiederum aus einem so angesteckten Leib herausfliegen und von einem Gesunden aufgenommen werden, wird mit ihnen die Pest fortgepflanzt.“

A

14

K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"

Wahrscheinlich war der [Jesuit Athanasius Kircher](#) der Erste, der ein einfaches Mikroskop zur Erforschung einer Krankheitsursache einsetzte und war der erste Vertreter der Theorie des "contagium animatum" eines lebendigen Erregers als Verursacher von Infektionen. 1665 "beobachtete" er die Erreger bei der grossen Pest von ROM, der 30% der Einwohner zum Opfer fielen.

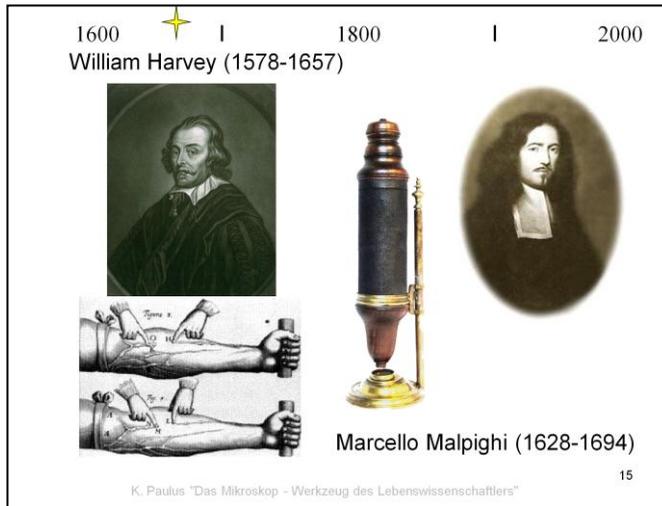
– *Scrutinium physico-medicum contagiosae luis quae dicitur pestis. Romae 1668.*

in Form von kleinen Würmchen im Buboneneiter (Eiter aus Pestbeulen). Seine Beschreibung ist nicht sehr überzeugend, es ist jedoch bedeutsam, dass Kircher das Mikroskop

zu diagnostischen Untersuchungen heranzog und erstmals der Einfluss eines lebendigen Erregers, das **contagium animatum**, im Gegensatz zu den Miasmen als Denkmodell auftaucht.

Wenn man die "minima animalcula" sehen kann, so muss man sie auch bekämpfen können, war die logische Schlussfolgerung seiner Zeitgenossen. Eine Vielfalt an Bekämpfungsmethoden kursierte in Kreisen der Gelehrten und Scharlatane. Eine der wirkungsvollsten dieser Methoden, sogar präventiv einsetzbar, war der Einsatz von höllisch lauter Musik und Kanonendonner um die animalcula das Grauen zu lehren, damit sie überstürzt und ungeordnet die Flucht ergriffen.

Girolamo Fracastoro (* um 1478 in Verona; † 8. August 1553 in Incaffi nahe Verona; Gelehrtenname Hieronymus Fracastorius) bezweifelte als erster die Miasma-Lehre und hielt Keime für die Überträger der Seuchen. Er trennte auch erstmalig die Pest von anderen Seuchen, wie Pocken und Typhus. Aber es dauerte noch lange, bis sich seine Sicht durchsetzen sollte.

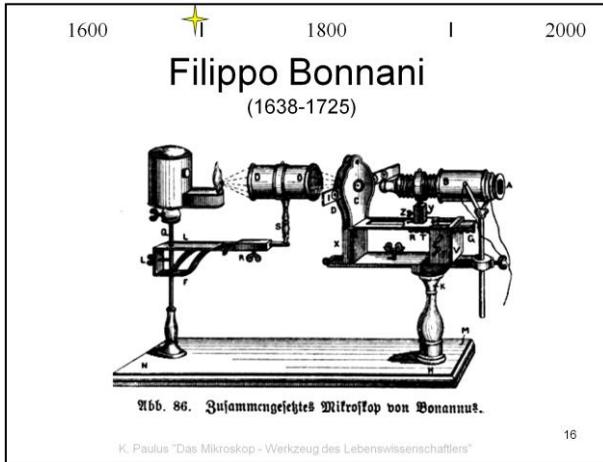


Der "Superstar" der barocken Medizin war zweifelsohne **William Harvey** (1578-1657), dessen Arbeiten über den Blutkreislauf so hoch einzuschätzen sind, wie das anatomische Pionierwerk des Basler Renaissance-Forschers Andre Vesalius, die FABRICA, ein Jahrhundert zuvor.

So detailliert Harvey's Beobachtungen auch waren, die Verbindung zwischen venösem und arteriellem Kreislauf durch Kapillaren hat er nicht gefunden.

Diese Lücke wurde **kurz nach Harvey's Tod** von **Marcello Malpighi** (1628-1694) mit Hilfe des Mikroskops im Jahre 1661 geschlossen.

Zahlreiche anatomische Strukturen wie "Malpighi-Gefäße, Malpighi'sche-Körperchen" (Glomerula) tragen seinen Namen.



Im Jahre 1691 stellte der Jesuitenpater Filippo Bonanni (1638-1725) eine **"optische Bank"** vor, auf der ein Beleuchtungsapparat mit einem Mikroskop zur **Durchlichtuntersuchung**

kombiniert war.

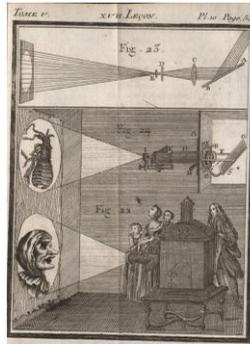
Erstmals wurde Licht auf das Objekt fokussiert, was eine deutliche Verbesserung der Auflösung brachte. Ein grosser Fortschritt in der Entwicklung.

1698 wurde Bonanni Kurator der Sammlungen von A. Kircher.

Sonnenmikroskop



Das Mikroskop war im 17. Jahrhundert zwar in aller Munde, es wurde jedoch meist zur Belustigung eingesetzt.



Nollet, Jean Antoine. *Leçons de physique expérimentale*
Bd. 5: Tome cinquième, 1777

17

K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"

Um die Mitte des Jahrhunderts begannen Forscher wie **Swammerdam** (1637-1680) und **Leeuwenhoek** (1632-1723) in Holland, **Hook** (1635-1703) in England und **Malpighi** (1628-1694) in Italien, Insekten zu zergliedern und Pflanzenschnitte anzufertigen. Das Instrument Mikroskop wurde zum Hilfsmittel der naturwissenschaftlichen Forschung.

Man entdeckte Spermien, Bakterien, Blutzellen und vieles mehr.

Allerdings war die Bedeutung dieser Entdeckungen aufgrund von Fehlbeobachtungen in ihrer praktischen Auswirkung auf Medizin und Wissenschaft eher gering.

Das 17. Jahrhundert, das Zeitalter des Barock, war das Jahrhundert der Animalcula, Wesen, die stetig und überall aus Materie gebildet werden, und der Miasmen - schädliche Dünste – die krank machten.

Miasmen gingen angeblich von Gräbern, Jauchegruben und Kloaken, sowie ganz allgemein von feuchten Böden aus.

Das Mikroskop war zwar in aller Munde, es wurde jedoch meist zur Belustigung eingesetzt.

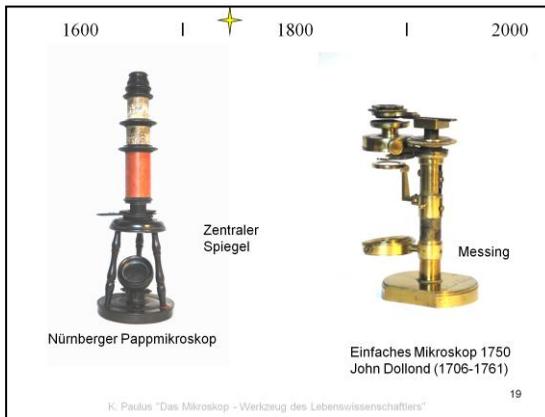
Durch sogenannte Sonnenmikroskope wurde z.B. Sonnenlicht in einen verdunkelten Raum projiziert sodass Flöhe und Läuse, in der Bildebene gefangen, über die Wände spazieren konnten. Die Forscher studierten eifrig, allein, der wissenschaftliche Nutzen war überschaubar. Dies war der schlechten Optik geschuldet, denn Luftblasen und Bildfehler erzeugten Artefakte, die zu Fehlinterpretationen führen mussten.

Erst gegen Ende des Jahrhunderts begann man die Optiken zu verbessern, indem man mit Berechnungen begann. Es sollte aber mehr als 200 Jahre bis zur endgültigen

Optimierung durch Ernst Abbe dauern.

Fazit 17. Jahrhundert

- Um die Mitte des Jahrhunderts begannen Forscher in ganz Europa Insekten zu zergliedern und Pflanzenschnitte anzufertigen.
- Das Instrument Mikroskop wurde zum Hilfsmittel der Forschung. Man entdeckte Spermien, Bakterien, Blutzellen und vieles mehr.
- Es gab viele Fehlbeobachtungen und Fehlinterpretationen. Kaum ein Gewinn für die Wissenschaft!
- Das 17. Jahrhundert, das Zeitalter des Barock, war das Jahrhundert der Urzeugung und der Miasmen - Dünste aus Gräbern und Sümpfen- die krank machten.



Ab 1700 begannen sich **Feinmechaniker** mit der Verbesserung der Justierung der Mikroskope zu beschäftigen.

Das **Dreifussmikroskop** wurde von Edmund Culpeper erstmals zwischen 1725 und 1730 in England unter der Bezeichnung Double Reflecting Microscope angeboten.

John Dollond erhöhte die Stabilität, indem er begann, die gebräuchliche Pappe durch Messing zu ersetzen. Ein **Hohlspiegel** wurde fest unter das Objekt befestigt und verbesserte die Auflösung erheblich.

1758 John Dollond (1706 - 1761) und seinem Sohn Peter (1730 - 1820) gelang es auf Anregung von Samuel Klingenstierna (1698 - 1765) vermutlich unabhängig von Chester Moor Hall (1704 - 1771, s.o.), durch die Verkittung einer konvexen Kronglas- (Alkali-Kalk-Glas, Brechungsindex $n = 1,5$ und Dispersion > 50) und einer konkaven Flintglaslinse (Bleiglas, Brechungsindex $n = 1,6$ und Dispersion < 50) die chromatische Aberration zu korrigieren und damit Isaac Newton (1643 - 1727) zu widerlegen. Diese bahnbrechende Entdeckung wurde jedoch zunächst nur bei der Konstruktion von Fernrohren berücksichtigt.

1600

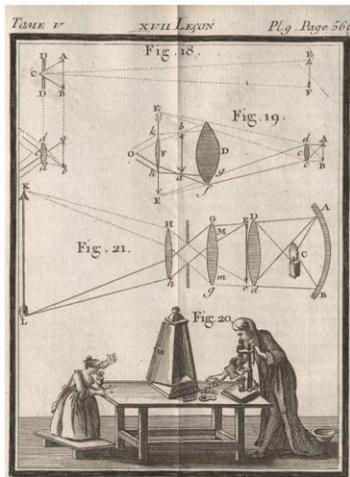
|



1800

|

2000



Nollet, Jean Antoine, *Leçons de physique expérimentale*, 1777

K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"



Universalmik. nach Martin von LeRebours 1775

Um 40 Jahre verzögert durch Newton:

1774 erstes achromatisches Linsensystem in einem Mikroskop

A

20

Immer wieder in der Geschichte ist es vorgekommen, dass grosse Wissenschaftler notwendige Entwicklungen in der Wissenschaft kraft ihrer Autorität behindert haben.

So war es Rudolf Virchow, der den 1856 durch Fuhlrott entdeckten Neandertaler ,als Schädel eines rachitischen Kosaken bezeichnete und die Forschungen um fast 15

Jahre verzögerte. Obwohl der Strassburger Anatom Schwalbe beweisen konnte, dass es sich um ein prähistorisches Skelett handelte, blieb Virchow bis an sein Lebensende

bei seiner falschen Behauptung. Im Falle der Mikroskopie war es kein geringerer als Isaac Newton ,der mit seiner kategorischen Aussage, dass sich ein achromatisches Linsensystem nicht bauen lasse, jeden weiteren Versuch, ein solches zu konstruieren, für Jahrzehnte blockierte. Wohl waren Newtons Experimente und Schlüsse richtig, allerdings benutzte er die falschen Glassorten.

Erst 1774, also 40 Jahre nach Newtons Tod setzte Benjamin Martin (1704-1782) als erster ein achromatisches Linsensystem, eine Kombination aus Kron- und Flintglas,

in ein Mikroskop ein. Diese Änderung, brachte einen beachtlichen Fortschritt und manifestierte endlich den grossen Vorteil des zusammengesetzten Mikroskops vor dem einfachen Mikroskop.

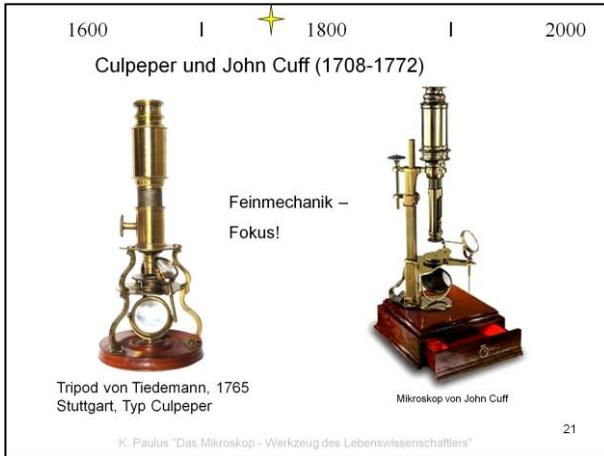
1758 John Dollond (1706 - 1761) und seinem Sohn Peter (1730 - 1820) gelang es auf Anregung von Samuel Klingenskierna (1698 - 1765) vermutlich unabhängig von Chester Moor Hall (1704 - 1771, s.o.), durch die Verkittung einer konvexen Kronglas- (Alkali-Kalk-Glas, Brechungsindex " 1,5 und Dispersion > 50) und einer konkaven Flintglaslinse

(Bleiglas, Brechungsindex " 1,6 und Dispersion < 50) die chromatische Aberration zu korrigieren und damit Isaac Newton (1643 - 1727) zu widerlegen. Diese bahnbrechende

Entdeckung wurde jedoch zunächst nur bei der Konstruktion von Fernrohren berücksichtigt.

1759 Benjamin Martin (1704 - 1782) beschrieb in seinem Werk "New Elements of Optics" eine Möglichkeit, die chromatische Aberration zu reduzieren: Er schlug vor, die Lichtbeugung auf mehrere schwach gekrümmte Oberflächen "zu verteilen". Seine Geräte enthielten fortan mindestens fünf statt der oft noch üblichen drei Linsen: zwei Okularlinse nach

Christian Huygens (1629 - 1695) bzw. Eustachio Divini (1610 - 1685), eine Zwischenlinse im Tubus und zwei Objektivlinsen.



Edmund Culpeper (1666 - 1738) führte 1725 ein Dreibeinmikroskop (Tripod) ein, das über hundert Jahre den Markt beherrschte und von zahlreichen Herstellern kopiert wurde.

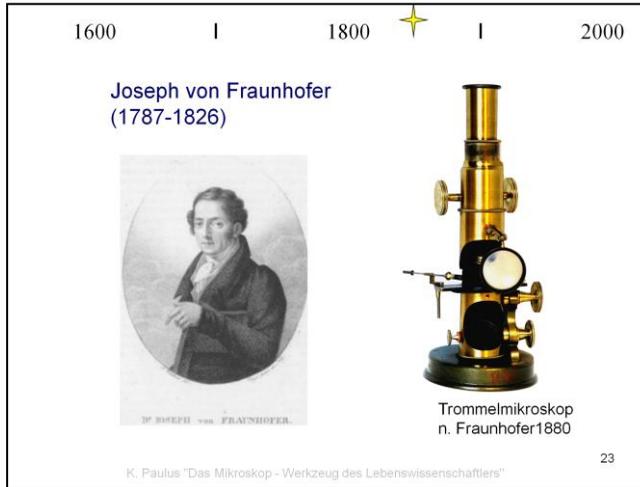
Dieses Mikroskop eignete sich für Durch- und Auflichtbeobachtungen und wurde aus diesem Grund von Culpeper als "Double Reflecting Microscope" bezeichnet.

John Cuff war ein Optiker und verbesserte konsequent die **Mechanik zur Fokussierung**. Dadurch erhöhte er natürlich die Präzision der Abbildung.

Er führte 1744 ein Mikroskop ein, bei dem das Präparat, im Vergleich zu dem "Double Reflecting Microscope" von Culpeper besser zugänglich war. Dieses Gerät, das ebenfalls weite Verbreitung fand, bestand aus Messing, hatte einen senkrechten Tubusträger mit Grob- und Feintrieb sowie einen Beleuchtungsspiegel unter dem Tisch ("Bonanni spring stage" nach Philippo Bonanni (1638 - 1725)).

Fazit 18. Jahrhundert

- Das Stativ des Mikroskops hatte bereits um die Mitte des 18. Jahrhunderts fast seine endgültige Form erhalten.
- Edmund Culpeper führte um 1730 das Tripod ein, John Dollond ersetzte erstmals Pappe durch Messing, und John Cuff verbesserte den Feinfocus.
- Benjamin Martin setzte gegen Ende des Jahrhunderts Flint- und Kronglas in ein Mikroskop ein und beseitigte damit die chromatische Aberration. DER Fortschritt in der Entwicklung!
- Allerdings gab es noch einen anderen störenden Fehler, die sphärische Aberration. Es schien unmöglich, beide Fehler in einem System zu beseitigen.
Die Zeit war noch nicht reif!



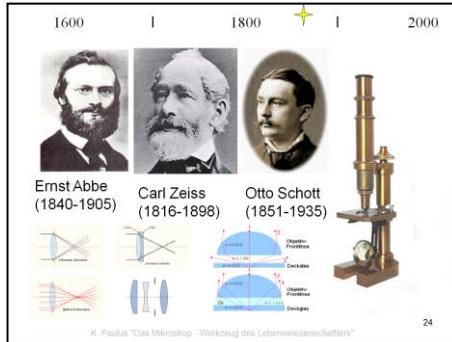
Die achromatischen Systeme, die Joseph von Fraunhofer (1787-1826) in Zusammenarbeit mit dem Schweizer Glastechniker Pierre Guinand (1748-1824) in der optischen

Werkstätte von Josef von Utzschneider (1763– 1840) in Benediktbeuren anfertigte, hatten erhebliche Mängel - sie hatten keine ausreichende Vergrößerung.

Dennoch ist sein Werk für die weitere Entwicklung der optischen Industrie sehr bedeutsam geworden. Er führte Experimente zur spektralen Zerlegung des Lichtes durch.

Als Referenz dienten dabei die nach ihm benannten dunklen Linien des Sonnenspektrums. Fraunhofer erkannte auch, daß es möglich sei, durch Änderungen der Bestandteile,

Glasarten zu erzeugen, die die Spektren des Lichtes weniger streuten, als die bis dahin gebräuchlichen Gläser.



Bedeutende Fortschritte bei der Auflösung brachten die Konstruktionen von Ernst Abbe. Er hatte als Sohn eines Spinners mit knappsten Mitteln seine Hochschulstudien in Jena und Göttingen absolviert, war dann 2 Jahre als Lehrer der Physik in Frankfurt am Main tätig gewesen und ab 1863 als Privatdozent für Physik in Jena. wo **Carl Zeiss** als Universitätsmechaniker arbeitete.

Angeregt durch den Botaniker Matthias Jakob Schleiden baute Carl Zeiss ab 1843 in Jena zusammengesetzte Mikroskope.

Er erkannte rasch, daß mit der üblichen Methode des Ausprobierens, „Pröbeln“ wie es in Jena hieß, nur Durchschnittliches geleistet werden konnte. Er suchte deshalb einen Physiker,

der ihm durch Vorausberechnung einen hohen Standard sichern sollte und fand Ernst Abbe

Als Dritter im Bund ist Otto Schott zu nennen, der spezifische Glassorten nach den Vorschlägen Abbes herstellte. Ein Ergebnis dieser Zusammenarbeit war die 1878 Konstruktion

einer homogenen Ölimmersion, mit der die Auflösung dramatisch gesteigert werden konnte..

Fazit 19. Jahrhundert

- Durch das Zusammenwirken von Carl Zeiss, Ernst Abbe und Otto Schott wurden beide optischen Fehler, die chromatische und die sphärische Aberration beseitigt. Damit war es möglich, auch bei hohen Vergrößerungen, klare, unverzerrte Abbildungen zu erzeugen.
- Durch Ölimmersion konnte die Auflösung auf die sogenannte Abbearriere von 200 nm gesteigert werden.
- Endlich konnten Forscher frei von Artefakten arbeiten, das Mikroskop erlangte hohe Bedeutung bei der Erforschung von Infektionen.

Seuchen



Arnold Böcklin
„Die Pest“

K. Paulus "Das Mikroskop - Wirkung des Lebensmittelschaffens"

26

Die grössten Geiseln der Menschheit im letzten Jahrtausend waren die grossen Kriege, die Pest und die Cholera. Nach der ersten grossen Pandemie im 14. Jahrhundert überschattete der „schwarze Tod“ jahrhundertlang Europa und setzte sich in den Köpfen der Menschen als das Entsetzen schlechthin fest. Die Cholera wurde vor allem im 19. Jahrhundert das Sinnbild für Krankheit und Tod.

Der schweizerische Maler Arnold Böcklin (1827-1901) hat den Schrecken der Pest in einem geflügelten Drachen ausgedrückt, auf dem der Tod als Sensenmann reitet.

Diese Epidemien waren gottgegeben und scheinbar nicht abwendbar.



Erst durch das das Mikroskop konnte der Mensch Massnahmen gegen Krankheiten wie Pest, Pocken, Tuberkulose und Milzbrand entwickeln.

Es entstand eine neue wissenschaftliche Disziplin: die Bakteriologie, durch die die grossen Seuchen weltweit weitgehend eingedämmt und teilweise ausgerottet wurden.

Wären die Genies auf dem Bild einige Jahrhunderte oder auch nur einige Jahre später geboren worden, hätten sie eine gute Überlebenschance gehabt.



Theodor Schwann hatte 1837 bei der alkoholischen Gärung im Mikroskop *Hefepilze* gefunden und als die Ursache der Gärung bezeichnet. Im gleichen Jahr folgte aber noch eine weitere wichtige Entdeckung, für die Lehre vom Contagium animatum noch bedeutungsvoller.

Der Italiener Agostino Bassi hatte als Ursache der *Seiden-raupenkrankheit* einen Pilz nachgewiesen (*Botrytis bassiana*). Die feinen Pilzsporen verursachen, wenn sie direkt oder indirekt auf die Haut gesunder Seidenraupen übertragen werden, ein Auswachsen des Pilzmycels, das den Körper der Raupen durchwuchert und den Tod verursacht.

Zum ersten Male war der Nachweis eines Mikroorganismus als Krankheitserreger erbracht.

Johann Lukas Schönlein, der als erster das Mikroskop in die deutsche Klinik eingeführt hatte, unternahm es, auch bei menschlichen Erkrankungen nach solchen Parasiten zu forschen, und es gelang ihm, als Erreger des sog. Erbgrindes (*Favus*) einen Pilz nachzuweisen.

1600 | 1800 | 2000

Milzbrand
Aloys Pollender (1800-1879)

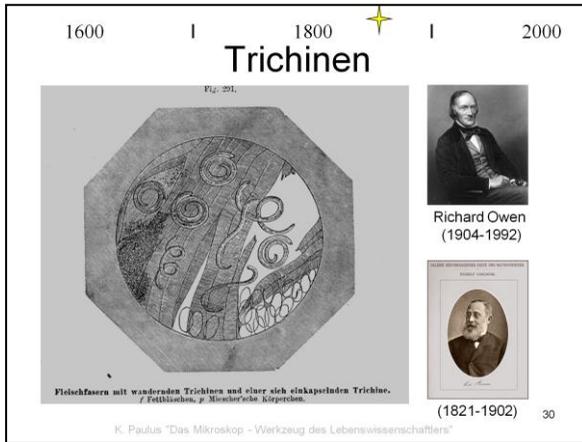



1841 Bacillus anthracis
 Publikation verhindert bis 1855 durch Anhänger der
 Urzeugung (Generatio aequivoca)

Quelle: "Die Urzeugung" (Lehrbuch der Zoologie)

29

Aloys Pollender wird als der Entdecker des Milzbrandbazillus (*Bacillus anthracis*) bezeichnet. Die Wirkung der geheimnisvollen Krankheit Milzbrand beobachtete er schon seit 1841. Die Studien dazu vertiefte er 1849, die nach dem damaligen Stand der Lehre der *Generatio aequivoca* (Urzeugung), stark angezweifelte Arbeit über die Milzbranderkrankung wurde erst 1855 gedruckt. Damit hat sich erstmals ein Forscher bewußt auf die Suche nach einem *Contagium animatum* begeben und auch zum ersten Male den Namen Bazillus mit einer Seuche in Zusammenhang gebracht. Bevor Pollender die stäbchenförmigen Bakterien, die er fälschlicherweise der Pflanzenwelt zuordnete, im Blut milzbrandkranker Rinder sah, wußte man nicht, ob diese Seuche durch ein Gas, Miasmen oder ein Fluidum verursacht wurde. Prof. Heiner Müller schreibt 1930 (Vol.77) in der Münchner Med. Med. Wochenschrift: Im Besitz eines der besten Mikroskope von Simon Plössl in Wien, untersuchte Pollender im Herbst 1849, das Blut von 5 an Milzbrand gestorbenen Kühen. Er sah eine Unmenge stabförmiger, äusserst feiner, nicht geschlängelter, solider, nicht ganz durchsichtiger, nicht eingeschnürter, sondern ganz gerader, in ihrem Verlaufe nicht verästelter Körperchen.. von 1/400 Linie – 1/200 Linie Länge (51/2-11 um) und 1/3000 Linie Dicke.



Die Trichine wird **1835 von dem britischen Zoologen Richard Owen zuerst beschrieben.**

1860 gelingt es Friedrich Albert von Zenker, einen Fall von **tödlich**

verlaufener Trichinose auch als solchen zu erkennen. Zu dieser Zeit brechen regionale Epidemien aus, so dass die Medizinische Gesellschaft zu Berlin eine Kommission einsetzt.

Ihr gehört Rudolf Virchow an, der nachdrücklich die Einführung einer amtlichen **Fleischbeschau** in allen Städten fordert. Der Fleischbeschauer entnimmt je 7 haselnußgroße

Fleischproben aus dem Zwerchfell des Schweines und preßt sie zwischen zwei dicke Glasplatten. Bei ca. 40-facher linearer Vergrößerung können die eingekapselten Trichinen erkannt werden.

Virchow schreibt über die zu verwendenden Mikroskope:

Es genügen dazu schon Mikroskope mit mäßigen Vergrößerungen, wobei ich jedoch darauf aufmerksam mache, daß schlechte Mikroskope, welche eine starke Vergrößerung prätdiren, in der Regel weniger brauchbar sind, als gute Instrumente mit sehr mäßiger Vergrößerung.

Die Trichinenschau wird bereits 1862 in der sächsischen Stadt Plauen, 1877 in Preußen, doch erst 1900 für das ganze Deutsche Reich gesetzlich vorgeschrieben.



Robert Koch war Bakteriologe und Hygieniker und gilt als Begründer der modernen bakteriologischen Forschung. Koch ist der Protagonist des Mikroskops schlechthin.

Seit Koch liessen sich Wissenschaftler, die Geltung ausstrahlen wollten, mit einem Mikroskop fotografieren.

Er erforschte die Eigenschaften des Milzbranderreger (1876), des Tuberkelbazillus (1882) und des Cholera-Erregers (1883/84) und erbrachte bahnbrechende

Erkenntnisse zur Bekämpfung der Tuberkulose und anderer Epidemien. Im "Kochschen Postulat" legte Koch 1884 Kriterien vor, nach denen man Bakterien auf Nährböden züchten, sie nachweisen und schließlich vernichten kann.

1905 erhielt er den Nobelpreis für Medizin und Physiologie "...für seine Untersuchungen und Entdeckungen auf dem Gebiet der Tuberkulose".

Trotz des Nachweises des Choleraerregers durch Robert Koch hielt sich noch geraume Zeit die Auffassung des Hygienikers Max von Pettenkofer

(1818-1901), dass Miasmen die Ursache von Infektionen seien. Nach seiner Meinung konnte der Erreger zwar von Mensch zu Mensch übertragen

werden, eine Gefahr trat nach Meinung Pettenkofers aber erst ein, wenn das Bakterium, durch feuchte Böden begünstigt, seine schädigende, miasmatische

Wirkung entfalten konnte. Eine Verbreitung über das Trinkwasser hielt er für ausgeschlossen, obwohl dies bereits 1854 durch John Snow angenommen

und 1884 schlüssig durch Robert Koch bewiesen wurde.

1600

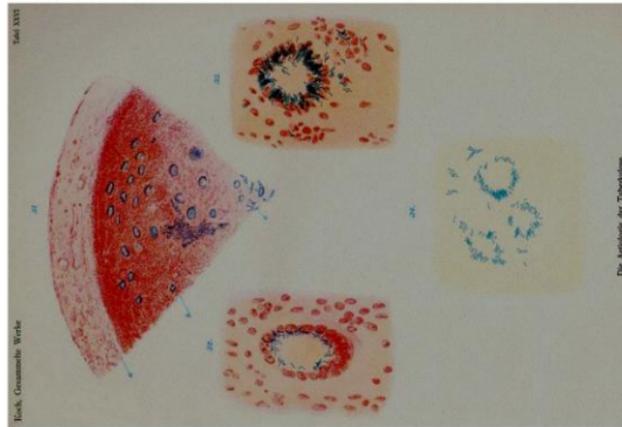
|

1800

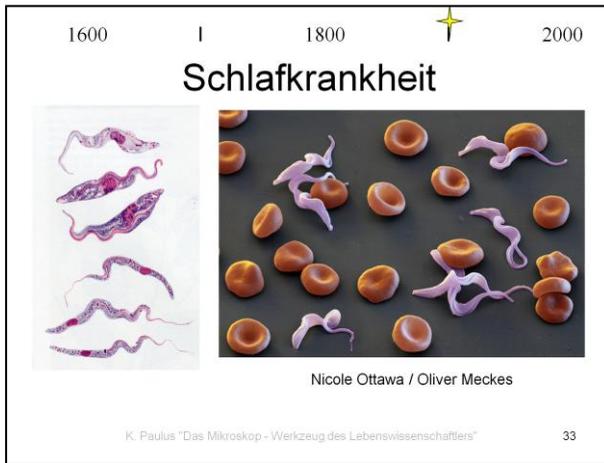


2000

Robert Kochs mikroskopische Zeichnungen der Tuberkulosestadien



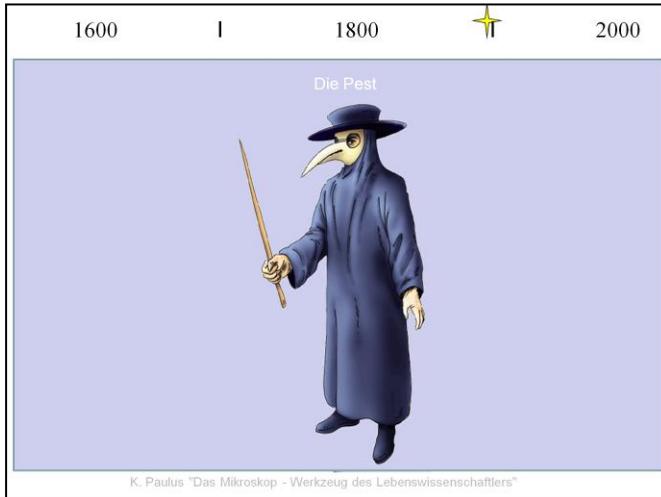
K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"



Von seinen 14 letzten Lebensjahren verbrachte Koch die Hälfte in Afrika. Unter primitiven Bedingungen versuchte er die Übertragungswege der grassierenden **Schlafkrankheit** zu ermitteln und erkannte, dass sie von der Tsetse-Fliege übertragen wurde.

Schlafkrankheit wird durch parasitische Einzeller aus der Gruppe der Trypanosomen verursacht. Links eine Abbildung aus Kochs Berichten über die große Schlafkrankheitsexpedition von 1906/7, rechts ein modernes Elektronenmikroskopisches Bild.

Anders als bei der Malaria sind die Überträger der Schlafkrankheit tagaktive, stechende und blutsaugende sogenannte **Zungenfliegen**. Der Stich ist sehr schmerzhaft und kann auch durch Bekleidung hindurch erfolgen. Die Erreger gelangen mit dem Fliegenspeichel in den Stichkanal.



Die Pest, die durch Parasiten wie z.B. Rattenflöhe, auf Menschen übertragen werden kann, ist auch bekannt als der „schwarze Tod“.

Sicher, die Pestdoktoren mit ihrer typischen Schnabelmaske sind ein Relikt vergangener Zeiten. Doch die Seuche, der sie ihren Namen verdanken, ist weit davon entfernt,

ein Problem der Vergangenheit zu sein. Zuletzt gab es in den 1990er Jahren eine große Pestepidemie in Indien. Aber auch in vielen afrikanischen Staaten bricht die Krankheit

immer wieder aus und fordert regelmäßig zahlreiche Todesopfer. Langsam verlieren die bisher erfolgreichen Antibiotika langsam durch Resistenzen an Wirksamkeit.

Im Jahre 1894 brach in Südchina eine Pest-Epidemie aus. Durch den Generalgouverneur von Indochina wurde der Schweizer Yersin, ein Mitarbeiter des Pasteurinstituts mit der Untersuchung der Epidemie in Hongkong beauftragt. Innerhalb von nur drei Wochen entdeckte er mit seinem Mikroskop in den Beulen von Pestleichen das später nach ihm benannte Bakterium *Yersinia pestis*, beschrieb seine wesentlichen Eigenschaften und identifizierte die Ratte und deren Floh als wesentlichen Überträger der Seuche.

1600 | 1800 | 2000

Malaria

Louis Alphonse Laveran
(1845-1922)
Ursache klar –
Übertragungsweg errahnt

Anopheles

Sir Ronald Ross
(1857-1932)
1897 Entdeckung des Überträgers
Nobelpreis für Medizin 1902

K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"

35

Mit der Entdeckung des Malariaerregers durch LAVERAN 1894 war zwar die Ursache der Krankheit bekannt, doch deren Übertragungsweg blieb weiterhin unklar. Er *schrieb 1894 dazu:*

"Ich war der Überzeugung, dass der Mikroorganismus ausserhalb des menschlichen Körpers existierte, am wahrscheinlichsten als Parasit von Stechmücken."

Schon zwei Jahre vorher hatte ein in Indien geborener und tätiger britischer Militärarzt, RONALD ROSS, mit Forschungen zur Übertragung und Bekämpfung der Malaria begonnen.

Es war ihm nicht gelungen, die von LAVERAN entdeckten Parasiten im Blut von Malariapatienten zu entdecken und er vertrat deshalb lange die These, Malaria sei hauptsächlich eine Infektion des Darmtraktes.

1600 | I | 1800 | ✦ | 2000

Malaria



Plasmodium falciparum Parasiten im Blut, Dr. Mae Melvin

K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers" 36

The image shows a microscopic view of a blood smear stained with Giemsa. Numerous red blood cells are visible, along with several Plasmodium falciparum parasites. The parasites are characterized by their dark, elongated, and somewhat crescent shape, with some showing a distinct ring-like structure. The background is a light purple color due to the stain.

Allmählich wurde Ross klar, dass er sich in seiner bisherigen Forschung mit den falschen Stechmückenarten beschäftigt hatte. Als er daraufhin Anophelesmücken einsetzte, machte er am 20. August 1897 eine Entdeckung: Während er den Magen einer Anophelesmücke untersuchte, die vier Tage vorher infiziertes Blut aufgenommen hatte, sah er in seinem Mikroskop eine klare und beinahe kreisförmige Linie, in deren Mitte sich ein Haufen von schwarzen Pigmenten befand. Er hatte die Oozystenphase des Malariaerregers entdeckt.

1600

I

1800



2000

Syphillis



Fritz Schaudinn
(1871-1906)



Treponema Pallidum
Entdeckt 1905



Paul Ehrlich
(1854-1915)
Salvarsan

K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"

A

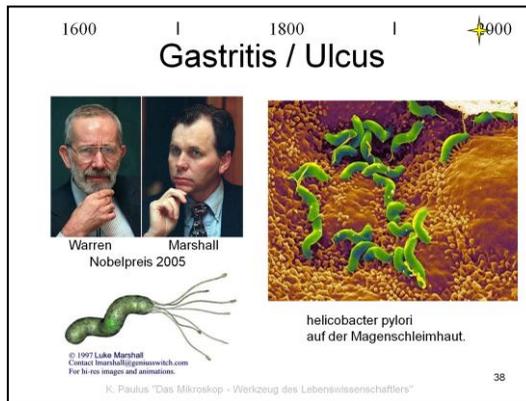
37

Fritz Schaudinn (1871-1906) entdeckte 1905 mit Erich Hoffmann die Spirochaeta pallid. Diese Entdeckung veranlasste Paul Ehrlich, der mit Trypanosomen experimentierte, sich ebenfalls mit Der Syphillis auseinanderzusetzen, was die Entwicklung des Salvarsans zur Folge hatte.

Als Schaudinn und Hoffmann die Spirochaete auf einer Sitzung der Berliner Med. gesellschaft erstmals präsentierten, machte der Hygieniker Lassar die Bemerkung, dass in den letzten 25 Jahren bereits 25 Syphilliserreger entdeckt wurden, was im Protokoll als „allgemeine Heiterkeit“ notiert wurde.

Der berühmte Chirurg und Vorsitzende der Gesellschaft Bergmann bemühte sich den Vortrag Schaudinns mit ironischen Bemerkungen zu unterbrechen und so die

Entdeckung herunterzuspielen, was vom Kongress amüsiert quittiert wurde. Bergmann beendete die Sitzung mit den Worten: „Damit ist die Diskussion geschlossen, bis wieder ein neuer Syphilliserreger unsere Aufmerksamkeit in Anspruch nimmt.“



Der ständige Begleiter des Menschen ist nicht etwa der Hund und auch nicht das Handy, sondern das Magenbakterium *Helicobacter pylori*. Kaum ein Lebewesen hat sich in den vergangenen Jahrtausenden so an den Menschen angepasst wie der gefürchtete Krankheitserreger. Heute trägt ihn jeder Zweite in sich. Die Mikrobe löst Geschwüre aus und verursacht Magenkrebs.

Vor der Entdeckung des *H. pylori* als Ursache von Geschwüren im Magen- und Zwölffingerdarm wurde die Theorie der „Übersäuerung des Magens“ sowie Einfluss psychischer

Faktoren als Grund für die Krankheiten angenommen. Sie wurden mit die Magensäure neutralisierenden (Antazida) oder die Magensäureproduktion blockenden Arzneimittel (Magensäureblocker) behandelt. Man nahm an, dass das saure Magenmilieu eine Magenflora ausschliesse.

Barry Marshall und John Robin Warren aus Perth, entdeckten *H. pylori* im Jahre 1983. Ihre Entdeckung wurde von der medizinischen Forschung lange Zeit nicht ernstgenommen.

Erst 1989 kam es zum Durchbruch, und das Bakterium wurde weltweit als Ursache des Ulcus angenommen. Im Dezember 2005 wurden Warren und Marshall für ihre Arbeiten zu *H. pylori* je zur Hälfte mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

20. Jahrhundert

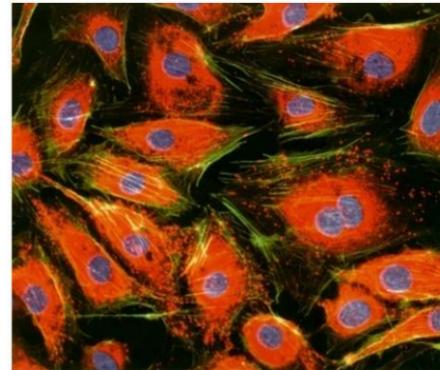
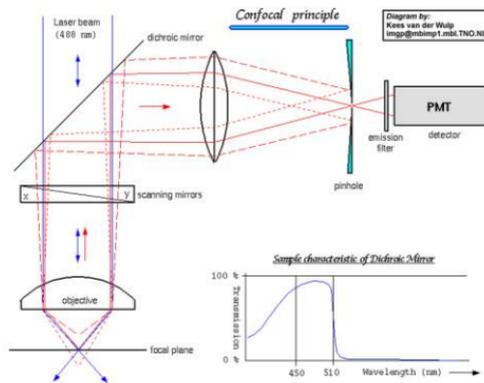
Elektronen, Laser und Computer übernehmen die Mikroskopie

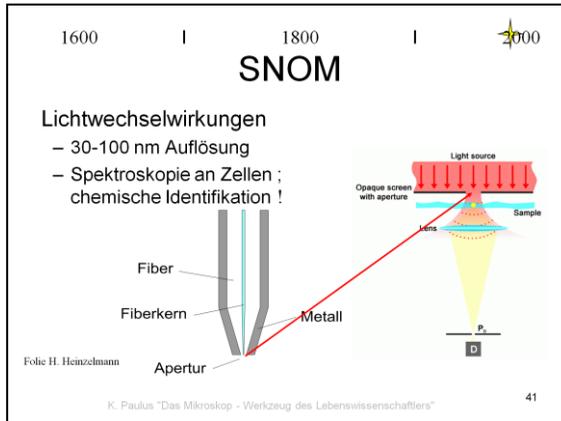
1600

1800

✦ 2000

Konfokale Mikroskopie





Die optische Nahfeldmikroskopie erlaubt die Abbildung von wesentlich kleineren Strukturen, als es mit konventionellen Mikroskopen möglich ist. Dabei basiert das hohe Auflösungsvermögen dieses Verfahrens auf der Ausnutzung extrem kurzreichweitiger Wechselwirkungen zwischen Sonde und Probe als bildgebende Mechanismen.

Das Prinzip speziell der optischen Rasternahfeldmikroskopie besteht darin, eine submikroskopische Strahlungsquelle eine sogenannte Nahfeldsonde im Abstand nur weniger Nanometer – und damit innerhalb der Reichweite des Nahfeldes – rasterförmig über die Probenoberfläche zu bewegen. Dabei ist die Auflösung im wesentlichen durch den Aperturdurchmesser und nicht durch die Strahlungswellenlänge gegeben.

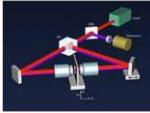
1600 | 1800 | 2000

4 PI

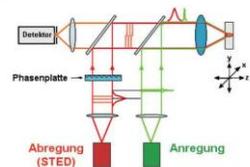
Aufregung durch Abregung!



E. Abbe S. Hell
Abbe $d_{min} = 200 \text{ nm}$
Hell $d_{min} = 20 \text{ nm}$



(a)



K. Pohlke "Las. Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"

42

Der 10. Deutsche Zukunftspreis ging 2006 an Stefan W. Hell vom Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen für sein Durchbrechen der Abbeschen Beugungsgrenze und die daraus folgende Erfindung des *Stimulated Emission Depletion Microscope*, kurz STED-Mikroskop.

Hells Erfindung ist in ihrer Bedeutung mit der Entdeckung des Elektronenmikroskops zu vergleichen. Stefan Hell hat die Auflösung auf zirka 20 nm reduziert – wohlgermerkt im Fluoreszenzmikroskop, einem Lichtmikroskop, und damit auch bei lebenden Zellen anwendbar.

Bei der Fluoreszenz wird ein Molekül durch einen Lichtstrahl einer bestimmten Wellenlänge angeregt und gibt die erhaltene Energie spontan wieder als Licht einer höheren Wellenlänge, nämlich der Fluoreszenzwellenlänge, ab. Dieser Vorgang ist durch Abregung umkehrbar!

Bei der Abregung wird ein vorher angeregtes Molekül mit einem weiteren Lichtstrahl bestrahlt. Das Molekül gibt dann die durch die Anregung erhaltene Energie nicht als Licht der hohen Fluoreszenzwellenlänge ab, sondern als Licht der niedrigen Abregungswellenlänge.

STM, AFM, SNOM Wechselwirkungen
(Kräfte, Ströme, Spektren)

Funktionalisierte Spitzen (Bindungs-
und Entfaltungskräfte)

Einzelmolekülmikroskopie
(angströmgenaue Messungen)

Mikroskopie – Quo Vadis?

Nanokristalle zur Diagnostik
(fluoreszieren, angeregt durch eine
Wellenlänge, in Abhängigkeit von ihrer
Grösse)

Optische Mikroskopie : die Abbe-Barriere
ist gefallen!

K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"

43

Ernst Abbé hatte 1873 erkannt, dass die Auflösung eines Lichtmikroskops 200 Nanometer beschränkt ist. Das bedeutet, dass Objekte, die enger als 200 Nanometer zusammenliegen, als ein einziger Fleck erscheinen.

Heute erreichen Lichtmikroskope aber eine Auflösung von 15 bis 20 Nanometer. Damit wird es möglich, molekulare Vorgänge in lebenden Zellen zu beobachten und auch quantitativ zu analysieren. Dafür ist jedoch eine Zusammenarbeit verschiedenster Forschungsrichtungen von Molekularbiologie über Physik, Chemie bis hin zur Bildverarbeitung unabdingbar.

1600 | 1800 | ✨ | 2000

Elektronenmikroskop



Ernst Ruska
(1906-1988)
K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"

1. Elektronenmikroskop (Replika)

44

Zu Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts wurden die optischen Eigenschaften des Lichtmikroskops standardisiert. Dadurch wurde es zum präzisen Messinstrument sowohl für spektroskopische, als auch für morphometrische Analysen.

Allerdings gab es eine erhebliche Einschränkung für seinen Einsatz: seine Auflösungsfähigkeit ist durch die Wellenlänge des Lichtes auf 200 nm begrenzt. Elektronenstrahlen haben eine 100' 000 mal kürzere Wellenlänge und lassen sich, wie 1927 von Hans Busch bewiesen wurde, durch angelegte Spannungen bündeln, wie Licht durch Glaslinsen.

1600

1800

2000

Elektronen und Viren



Helmut Ruska
(1908-1973)

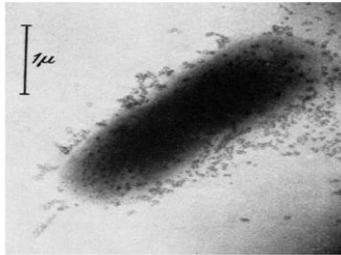
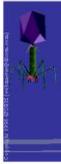


Bild der Lyse eines Coli Bakteriums
durch Viren (Coli Phagen) von 1938

K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"



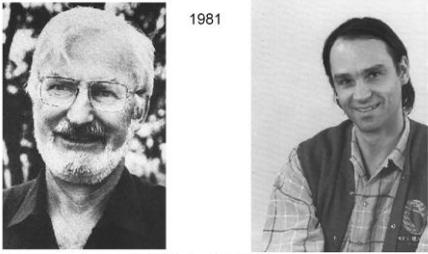
Helmut Ruska veröffentlichte im Jahr 1941 zusammen mit seinem Bruder, Ernst Ruska, erste elektronenmikroskopische Aufnahmen von Viren, über deren Natur noch Unkenntnis herrschte.

Leider wurden die Arbeiten der Ruskas damals wegen der Isolation Deutschlands im 2. Weltkrieg kaum bekannt.

1600 | 1800 | ✨ 2000

Nanotechnologen Rohrer und Binnig

1981



Nobelpreis 1986

K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaftlers"

46

Eine neue Dimension wurde eröffnet, als im Jahr 1981 am IBM-Forschungslabor in Rüslikon, Heinrich Rohrer und Gerd Binnig das erste Tunnelmikroskop entwickelten - die Nanowelt.

Mit einer unglaublich feinen Spitze, die am Ende aus einem einzigen Wolframatom besteht, tastet man die Oberfläche von Molekülen ab.

Im Ultrahochvakuum fließen zwischen der Spitze und der Oberfläche im Abstand von etwa 1 nm Elektronen - der messbare Tunnelstrom.

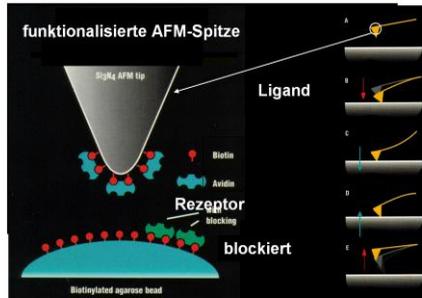
Dieses geniale System, das im Jahre 1986 mit dem Nobelpreis gewürdigt wurde, eröffnete einen wahren Boom an neuen Methoden, die sogenannte *Scanning Probe Microscopy (SPM)*

1600

1800

2000

Kraftspektroskopie



Folie D. Anselmetti

K. Paulus "Das Mikroskop - Werkzeug des Lebenswissenschaft" Quelle: H. Gaub, LMU München 47

Messung von Bindungskräften(Nanoonewton) zwischen Antigen und Antikörper.

Fazit 20. Jahrhundert und aktuell

- Viele Entwicklungen mit berechneter Optik
- Das Mikroskop wird zum Forschungsinstrument.
- Die Elektronenmikroskopie setzt sich durch.
- Das Scanning Lasermikroskop stellt in der Fluoreszenz kleinste Zellstrukturen dar.
- Die Nanotechnologie setzt durch Entwicklung von Computern und Lasern durch.
- Kurz nach der Jahrhundertwende fällt die Abbebarriere von 200 auf 20 nm - für Spezialmikroskope.
- Das Lichtmikroskop bleibt aber das Universalinstrument für Profis und Amateure!