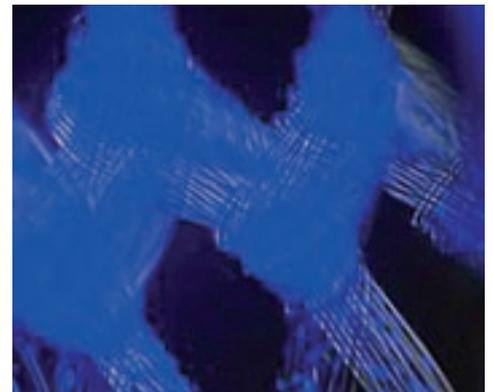
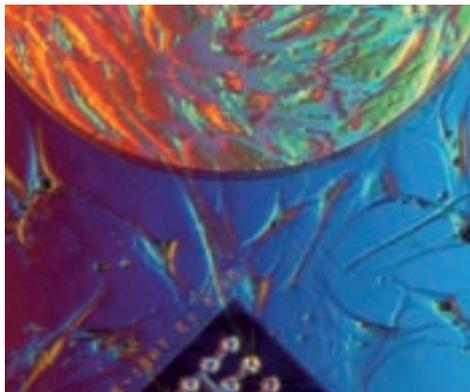
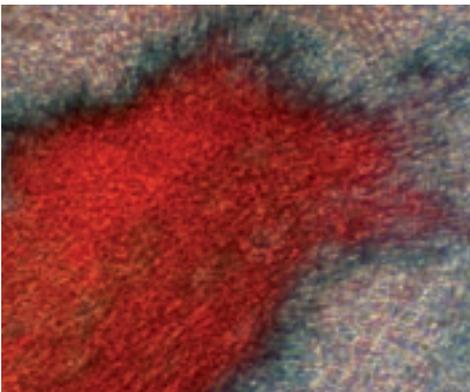




**Fraunhofer** Institut  
Biomedizinische  
Technik

## Leistungen und Ergebnisse Jahresbericht 2007





Fraunhofer-Institut  
für Biomedizinische Technik IBMT

Jahresbericht 2007

## Vorwort



Institutsleiter Prof. Dr. Günter R. Fuhr.

Wie könnte unsere technische Welt, wie könnten die Geräte, mit denen wir im täglichen Leben umgehen, in zehn oder fünfzehn Jahren aussehen? Das ist eine Frage, mit der IBMT-Mitarbeiter nahezu permanent bei ihrer Forschungs- und Entwicklungsarbeit konfrontiert werden. Gefragt sind aber nicht nur technische Prognosen, sondern auch psychologisch-emotionale Abschätzungen. Ein Gedanke, der in diesem Zusammenhang oft vergessen wird, ist, dass man selbst um zehn bis fünfzehn Jahre älter sein wird. Wie bereit, wie geübt werden wir sein, technische Neuerungen in unser Leben aufzunehmen? Die uns umgebenden Geräte und Fahrzeuge sind dann sicherlich noch perfekter, noch robuster und standardisierter, d. h. miteinander kompatibler als heute, in jedem Fall aber komplexer in ihrer Funktionalität. Wir können hoffen, nicht an beständig neuen Gerätegenerationen umlernen zu müssen, wie noch gegenwärtig an einer Flut neuer Navigationssysteme in Autos, den Menüs der Mobiltelefone oder den Updates der Computersoftware. Wir werden über ein Repertoire festgelegter und erlernter Algorithmen verfügen, die uns helfen, jedwedes Gerätemenü intuitiv und in kürzester Zeit zu bedienen. All das wird für junge wie ältere Menschen leicht zu verstehen und zu bedienen sein, denn unsere Zeit und Kreativität wird anderweitig benötigt.

So oder ähnlich lauten die Vorhersagen der meisten Studien. Doch was genau könnte anders als heute sein, abgesehen davon, dass alles perfekter, schneller und leistungsfähiger wird? Das ist der eigentliche Kern der Frage, denn die Vervollkommnung an sich ist kein Ziel, das man sich explizit vornehmen müsste. Sie liegt nahe und wird bereits durch die wirtschaftliche Konkurrenz

vorangetrieben. Das Ziel muss visionärer sein als nur Perfektionierung. Die wünschenswerten und umsetzbaren Visionen von den Illusionen und Fehlentwicklungen zu trennen, erfordert Kreativität, vor allem das Ausscheren aus eingefahrenen Gedankengängen. Wir diskutieren Zukunftsszenarien daher seit Jahren mit allen Altersgruppen am IBMT, verstärkt aber mit unseren Doktoranden, da diese oftmals unvoreingenommener denken als es erfahrene Ingenieure, Techniker und Wissenschaftler tun. Man erhält ein Bild, das sehr unterschiedliche Zukunftsvorstellungen der verschiedenen Generationen aufzeigt. Altersvorsorge und -betreuung beispielsweise sind keine wirklich emotional besetzten Themen der Jugend, Skepsis und betriebswirtschaftlich-technologisches Denken kein selbstverständliches Merkmal junger Ingenieure. Beides ist dennoch relevant. Auch die Erfahrung älterer Mitarbeiter bildet einen außerordentlich wertvollen Rückhalt bei der Bestimmung der Zukunft für ein Fraunhofer-Institut. So ist es folgerichtig, dass das IBMT emeritierten Professoren von Universitäten und Forschungseinrichtungen Raum und Laborkapazität anbietet, wenn diese anwendungsorientierte Forschung betreiben wollen.

Ob wir nun am Anfang dramatischer Klimaveränderungen stehen oder Ersatz für die jahrhundertelange Ausbeutung geologischer Ressourcen finden müssen, weil diese sich dem Ende zuneigen, der Gesundheitsbereich, insbesondere die Medizintechnik, das namensgebende Thema des IBMT, wird ein zentrales Forschungs- und stabiles Geschäftsfeld bleiben. Dies schon allein deshalb, weil wir im Durchschnitt älter als je zuvor werden. Leider sind es bislang keine Jugendjahre, die uns geschenkt werden. Der präventiven Gesundheitsvorsorge, hochauflösenden und individuellen Diagnostik und der Erfassung eventueller Prädispositionen für Erkrankungen und potenzielle Verschleißerscheinungen, die im Alter

auftreten könnten, kommt in der zu erwartenden Alterspyramide größte Bedeutung zu. Das präventiv-diagnostische Screening wird sich vor allem auf Gerätesysteme stützen, deren Grundkonzepte heute und in den nächsten Jahren entwickelt und festgelegt werden. Die Fraunhofer-Gesellschaft und das IBMT befinden sich aufgrund jahrzehntelanger Expertise in diesem Prozess in sehr guter und in vielen Feldern führender Position.

Was genau erwarten wir? Zweierlei wird die Geräte in allen Bereichen unseres Lebens grundlegend verändern: Einmal die Einführung einer robusten Sprachkommunikation, aber auch einer Gestenerkennung anstatt der Tastatureingaben, zum anderen ein wachsender Grad an Speicher- und Verknüpfungskapazität sowie die Einführung technischer Intelligenz. Möglicherweise werden wir feststellen, dass Intelligenz keine wirklich neue Kategorie ist, die explizit implementiert werden muss, sondern einen fließenden Übergang in Gerätesystemen mit einer Programmierung, Speicherung und gewissen internen Vernetzungen mit Zugriff auf externe Datenbanken und Dienste darstellt. Ein Navigationssystem, wie wir es in Fahrzeugen derzeit benutzen, würde unseren Großvätern bereits als intelligent erscheinen. Es sagt vorher, berücksichtigt unterhalb der Nutzeroberfläche Unfall- und Baustellenmeldungen und passt sich selbstständig bei Abweichungen von der empfohlenen Route an neue Verhältnisse an. Zudem spricht es mit menschlicher Stimme und weiß auf einige Meter genau, wo wir uns gerade befinden. Echt dialogfähig und intelligent sind diese Systeme allerdings noch nicht. Dies setzt eine adaptive Spracherkennung und algorithmische Verknüpfung voraus. Auch wir erraten

Bedeutungen häufig erst aus dem Kontext, in dem gesprochen wird. Ein Wort, ein Satz allein genügen nicht. Die derzeit verfügbaren Sprachsysteme erfüllen diese Anforderungen noch sehr eingeschränkt, wenn überhaupt. Der Benutzer sollte in Zukunft so wenig wie möglich Formalia zur Grundeichung der Systeme, d. h. technische Forderungen, erfüllen müssen. Stattdessen wird über den Dialog Mensch-Maschine die Synchronisation der Absichten zu erfolgen haben. Das klingt einfach, stellt aber einen gewaltigen technischen Schritt dar, will man im öffentlichen Leben mit einer Vielzahl von Nebengeräuschen, Dialekten und Störeinflüssen fertig werden.

Die interne Intelligenz technischer Geräte wird zu einer Vernetzung untereinander und umfangreichem Datenaustausch nach Bedarf führen. Die derzeitigen Favoriten sind das Plug & Play-Prinzip und sich selbst verknüpfende drahtlose Systeme, wie wir sie von der Vernetzung der Handy-Freisprechanlagen kennen. Der Fahrer steigt ein und ist in Kürze automatisch und drahtlos in das Bordnetz eingefügt, sodass ohne Zutun frei telefoniert werden kann. Im Krankenhausbereich ist dieser Prozess ebenfalls in vollem Gange und bringt zwangsläufig die Notwendigkeit zur Standardisierung mit sich. Geräte bestimmter Bereiche müssen in Zukunft generell kompatibel zueinander sein, und zwar nicht über weitere Geräte oder Kabel, mit denen man sie gegenwärtig verbinden muss, sondern drahtlos und unterhalb der Bedieneroberflächen. Bisher weitgehend vergessen, aber genauso wichtig wie die Verknüpfung, ist die Trennung der Vernetzung. Nicht alles, was kann, darf sich vernetzen, und wenn keine Notwendigkeit besteht oder gar ein Havariefall auftritt, muss in rascher, aber nicht zufälliger Weise der Gerätepark zum Schweigen gebracht oder entkoppelt werden. Müssen wir dafür bestimmte Kunstbefehle einführen, damit keine zufälligen Fehlschaltungen

erfolgen? Wird sich unsere Sprache merklich verändern oder lässt sich Sicherheit über Nachfrage und Bestätigung erreichen? Das alles sind interessante Fragen, die heute zu überdenken sind.

Als ein Anwendungsfeld in diesem Themenbereich konzentriert sich das IBMT seit etwa drei Jahren auf die Frage, wie die Sicherheitslabore und Biobanken der Biotechnologie und Medizin in Zukunft aussehen sollten. Auch hier wird die sprachbasierte Dokumentation und Gerätevernetzung sowie -kommunikation zu einer zentralen Komponente werden. Derzeit führen abwaschbare Tastaturen und Gerätedisplays zu erhöhten Kosten und Problemen. Im Rahmen der Installation einer global sammelnden HIV-Kryobank für die Bill & Melinda Gates Foundation haben wir im vergangenen Jahr gemeinsam mit Industriepartnern ein völlig neues Labordokumentationskonzept entwickelt und installiert, das Barcode-basiert und mit tieftemperaturtauglichen elektronischen Speicherchips an den Probenröhrchen versehen ist. Eingaben durch das Laborpersonal sind nur bei Abweichungen vom Protokoll erforderlich. Alles wird automatisch dokumentiert und die Geräte werden von den Standardprozeduren über die elektronischen Chips an den Proben selbst eingestellt. Selbst bei Temperaturen unter  $-160\text{ °C}$  lassen sich diese Speicherchips elektronisch ansprechen und Daten ablegen. Der Chip steuert und kontrolliert alle Prozessschritte. Allein dadurch werden Fehler, Verwechslungen und Probenverluste auf ein Minimum begrenzt. Die Nutzer können zudem freier agieren. S3- und S4-Labore müssen zukünftig nicht nur noch sicherer, noch detaillierter dokumentiert und modular gestaltet werden, sie müssen auch weniger Einschränkungen der Arbeitsqualität aufweisen als heute.

Dies führt uns direkt zu den Ergebnissen des Jahres 2007, von denen in der Einführung nur einige beispielhaft angesprochen werden können. Weiterführende Informationen finden Sie in den folgenden Kapiteln, die ich Ihnen empfehlen möchte. 2007 war ein sehr erfolgreiches Jahr für das Fraunhofer IBMT im Speziellen als auch die Fraunhofer-Gesellschaft insgesamt mit einem deutlich gesteigerten Betriebshaushalt. Fast 270 Mitarbeiter arbeiteten an den drei Standorten des IBMT. Das Institut für Biomedizinische Technik ist damit in die Kategorie der mittelgroßen Fraunhofer-Institute aufgestiegen. Die breite Aufstellung in elf Abteilungen und mehr als fünf- und zwanzig Arbeitsgruppen von der molekularen über die zelluläre Biotechnologie bis hin zum medizinischen Gerätebau hat sich bewährt. In besonderer Weise erfreut sind wir, dass die vor sechs Jahren aufgegriffenen Felder wie die Kryotechnologie, das Biomaterialbanking, aber auch die Automatisierung der In-vitro-Kultur von tierischen und menschlichen Zellen und die Entwicklung intelligenter Implantate inzwischen selbstfinanziert wachsen und substanzielle Industrieerträge und erste Ausgründungen mit sich bringen. Die S3-Laboreinheit und HIV-Kryobank der Bill & Melinda Gates Foundation wurde im September von dem amerikanischen Koordinatorenteam des Globalen HIV-Vaccine-Entwicklungsprogramms abgenommen. Die Kryobank hat seitdem bereits mehr als 400 Proben aufgearbeitet und abgelegt. Bedenkt man, dass jede Probe in bis zu 250 Aliquots überführt wird und bestimmte Personen monatlich und über Jahre beprobt werden, so versteht man das rapide Anwachsen von Kryosammlungen und die Notwendigkeit zur Automatisierung und Sicherung von Qualitätsstandards. Der Kontakt zu

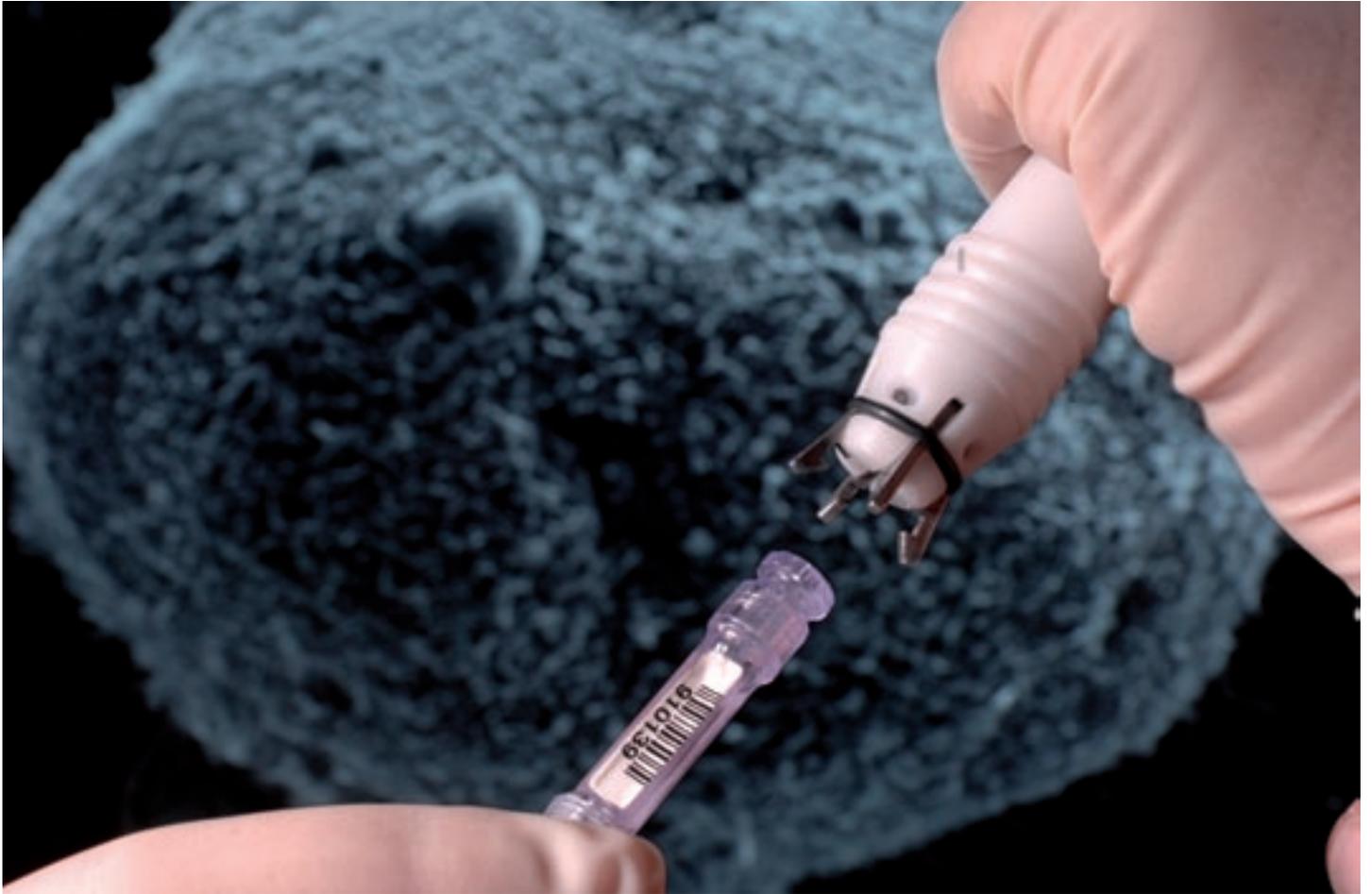
fünf Sammelzentren auf fünf Kontinenten (Brasilien, Afrika, Thailand, Russland, Europa, USA) wurde hergestellt und eine fahrbare Diagnostikeinheit in Form eines autarken S3-Laborlastzuges befindet sich nach nur dreimonatiger intensiver Entwicklung bereits im Bau. Das Fahrzeug wird im Frühjahr 2008 in Südafrika seinen ersten Probeinsatz absolvieren. Das IBMT verfügt damit über die wohl modernste Kryobank weltweit und steht beratend für wissenschaftliche Einrichtungen und die Wirtschaft zur Verfügung.

Weitere Ergebnisse sind: Die Ausgründung von Firmen aus mehreren Arbeitsgebieten des IBMT. Die Abteilung Ultraschall bestätigte auch in diesem Jahr die langjährige Konstanz im Bereich der Industrieprojekte, hat ein neues Ultraschallmikroskop entwickelt und erhält derzeit in St. Ingbert ein Wasserbecken von 6 m x 6 m x 8 m Größe zur Vermessung von akustischen Wandlern für die Tiefsee. Die Zweigstelle in Golm unter der Leitung von Professor Bier hat das neue Institutsgebäude übernommen und eingefahren. Der Bau hält, was von ihm erwartet wurde. Die in der Planungs- und Bauphase investierten Monate haben sich gelohnt und aus unserer Sicht zu einer Biotechnologieforschungseinrichtung mit Vorbildcharakter geführt. *Cell-PROM*, das Integrierte Projekt der EU, wird Anfang nächsten Jahres erfolgreich abgeschlossen werden. Dies kann bereits heute gesagt werden, da zwei grundverschiedene statt nur eines Differenzierungsautomaten für die Stammzellforschung gebaut und derzeit getestet werden. Zum Schluss sei noch die Arbeitsgruppe in Lübeck erwähnt, die sich so positiv entwickelt hat, dass mit dem nächsten Jahr eine fünfjährige Aufbauphase mit dem Ziel der Errichtung einer Fraunhofer-Einrichtung beginnt. Neben der Stammzellisolation, -kultivierung und -differenzierung wird die »blaue«, d. h. marine Biotechnologie ein weiteres, Fraunhofer-gemäßes Standbein werden.

Dieses sehr gute Ergebnis ist vor allem das Resultat der ausgezeichneten Arbeit in allen Arbeitsgruppen und Abteilungen an allen Standorten des IBMT, wofür an dieser Stelle allen Mitarbeitern gedankt wird. Das IBMT betreibt seine Standorte dank einer gut gegliederten Leitungshierarchie und Verwaltung sehr effizient, was nur durch die kooperative Zusammenarbeit der administrativen und wissenschaftlichen Leiter umgesetzt werden konnte. Hinzu kommt eine erwähnenswert gute und fruchtbare Einbettung der Institutsteile in die jeweiligen Wissenschaftsstandorte. Nicht zuletzt danken wir unseren Auftraggebern, Förderern und Beratern für das Vertrauen, das sie über die Vergabe von Aufträgen und Forschungsprojekten an uns zum Ausdruck gebracht haben. Das Fraunhofer IBMT betrachtet sich als Dienstleister für die angewandte Forschung und steht für Anfragen und Problemlösungen auf noch breiterer fachlicher Basis im Jahre 2008 gut ausgerüstet zur Verfügung.

St. Ingbert, den 10. Dezember 2007

Prof. Dr. Günter R. Fuhr  
(Direktor des IBMT)



Kryosubstrat mit Handhabungsvorrichtung.

Vorwort	2
<b>Das Institut im Profil</b>	8
Ziele	10
Kurzporträt	11
Organisation und Ansprechpartner	12
Arbeitsschwerpunkte	19
Einweihung des Institutsteils in Potsdam-Golm	21
Neugestaltung der Außenanlage in St. Ingbert	23
Kompetenzen und Anwendungen	24
Kuratorium	25
Wissenschaftliche Ereignisse und Preise des Jahres	26
Zukunftsfeld Nanobiotechnologie	35
<b>Das Forschungs- und Dienstleistungsangebot</b>	38
Institutsspezifische Angebote zur Vertragsforschung	39
Kunden	40
Verträge und Patentvereinbarungen	41
Produktkatalog	42
Kontakt und weitere Informationen	43
<b>Das Institut in Zahlen</b>	44
Mitarbeiterentwicklung	45
Betriebshaushalt	45
Vertragsforschung mit der Wirtschaft	45
<b>Die Fraunhofer-Gesellschaft auf einen Blick</b>	46
Gesamtkompetenz im Überblick	47
Forschungsfelder	48
Zielgruppen	48
Leistungsangebot	48
Vorteile der Vertragsforschung	48
<b>Ausgewählte Forschungsergebnisse und Anwendungen</b>	49
<b>Mikrosysteme &amp; Lasermedizin</b>	50
Entwicklung eines flexiblen Multiphotonen-Endoskops	53
<b>Miniaturisierte Systeme</b>	54
Medikamentendosiersystem für den Einsatz in der Mundhöhle	57
<b>Magnetische Resonanz</b>	60
Mikro-NMR-Spulen – $\mu$ -NMR	63
<b>Ultraschall</b>	66
Ultraschall-Multimeter im Klärwerkseinsatz	69
<b>Telematik/Telemedizin</b>	74
<i>EurocryoDB</i> – Eine IT-Plattform für Biomaterialbanken	78
<b>Medizintechnik &amp; Neuroprothetik</b>	80
Kontinuierliches intraoperatives Nervenmonitoring als mikrotechnologisches Navigationsinstrument	83

<b>Kryobiophysik &amp; Kryotechnologie</b>	84
Oberflächenbasierte Kryokonservierung von medizinisch relevanten Zellen beim Einfrieren auf einer bioaktiven Gel-Matrix	87
<b>Kryoforschungs- und Demonstrationsbank</b>	90
Baufortschritt Biologisches Labor Sicherheitsstufe S3	93
<b>Biohybride Systeme</b>	94
Gerichtete osteogene Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen in trägerfreien 3-D-Zellkulturen und zeitkontinuierliches Monitoring der osteogenen Stammzelldifferenzierung	97
<b>Computerunterstützte Simulationen</b>	100
Fluidische Peripherie für das <i>CellPROM</i> MagnaLab – Ein automatisches Zelldifferenzierungssystem	103
<b>Zelldifferenzierung &amp; Zelltechnologie</b>	106
Differenzierung glandulärer klonaler Stammzellen in Oozyten-ähnliche Zellen	110
<b>Biodatenbanken/CRIP</b>	112
Central Research Infrastructure for molecular Pathology – CRIP	115
<b>Zelluläre Biotechnologie &amp; Biochips</b>	118
Zell-Assay-Entwicklung	122
<b>Nanobiotechnologie &amp; Nanomedizin</b>	126
Biofunktionalisierte nanostrukturierte Oberflächen für die gezielte In-vitro-Differenzierung embryonaler Maus-Stammzellen	130
<b>Molekulare Bioanalytik &amp; Bioelektronik</b>	132
Low-Cost-Glasfaser-Immunosensor-Analysator	136
<b>Kompetenzzentren Mentoring</b>	138
Nachwuchsgruppe Biohybride Funktionssysteme auf supramolekularer Basis	140
Das Zentrum für integrierte Bioanalyse – Die Entwicklung biomolekularer Intelligenz für eine neue Generation von Biosensoren	142
<b>Kompetenzzentren Biomedizintechnik</b>	144
Technologieberatung durch Experten	147
<b>Faktenteil</b>	150
Namen, Daten, Ereignisse	151
Nationale/Internationale Gäste: Wissenschaftler, Stipendiaten, Gastdozenten	151
Personalien	152
Messe- und Veranstaltungsspiegel	153
Wissenschaftliche Veröffentlichungen	154
Diplom-/Master-/Bachelor-Arbeiten und Promotionen	154
Publikationen/Vorträge	155
Patente	169
Impressum	170
Anfahrt	171

# Das Institut im Profil



Mutterinstitut in St. Ingbert.

- Ziele
- Kurzporträt
- Organisation und Ansprechpartner
- Arbeitsschwerpunkte
- Einweihung des Institutsteils in Potsdam-Golm
- Neugestaltung der Außenanlage in St. Ingbert
- Kompetenzen und Anwendungen
- Kuratorium
- Wissenschaftliche Ereignisse und Preise des Jahres
- Zukunftsfeld Nanobiotechnologie



St. Ingbert



Sulzbach



Lübeck



Potsdam-Golm

## Ziele



Gründungsdirektor des Fraunhofer IBMT,  
Prof. Dr. Klaus Gersonde  
(Direktor von 1987–2001).

Das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) befindet sich im zwanzigsten Jahr seines Bestehens. Es ist eines der fünf Institute des Life Science-Verbands der Fraunhofer-Gesellschaft und konzentriert sich vornehmlich auf die Technologieentwicklung. Seit seiner Gründung im Jahre 1987 ist das Fraunhofer IBMT Partner der Wirtschaft bei der Bearbeitung von Aufgabenstellungen in den Gebieten Biomedizin-/Medizintechnik, Lasermedizin, Biotechnologie, Gesundheitstelematik, Umwelttechnik, Laborentwicklung, Kryotechnologie, Materialprüftechnik, Haus-, Klima- und Sicherheitstechnik sowie industrielle Prozessautomatisierung und In-Line-/On-Line-Prozessüberwachung, insbesondere für die Nahrungsmittel-, chemische und pharmazeutische Industrie. Das Institut unterstützt den »gelebten« Technologie-Transfer in die Medizin und Biotechnologie und in die unterschiedlichsten Bereiche der produzierenden Industrie und wissensintensiven Dienstleistung. Kernkompetenzen sind: Nicht- bzw. Minimal-Invasivität, Miniatursierung, Ankopplung technischer Mikrosysteme an biologische Mikrosysteme (Biohybrid-Systeme, Molekulare Bioanalytik, Neuroprothetik), molekulare und zelluläre Biotechnologie, Nano(bio)technologie, Kryo(bio)technologie, Biokompatibilität, Ultraschall-Technik, Sensor-Fertigungstechnik, magnetische Resonanz, telemetrische Daten- und Energieübertragung, multilokale Sensorik verbunden durch Kommunikationstechnik sowie telematische Systeme. Schwerpunkte sind Anwendungen in der medizinischen Diagnostik, Therapie und Therapiekontrolle sowie diesen Themen analoge Fragestellungen aus industriellen

Bereichen. Wesentliche neue Schwerpunktfelder bilden die Methoden und Technologien zur industriellen Umsetzung der molekularen und zellulären Biotechnologie und die Kryotechnologie zur Lagerung lebender Proben bei tiefen Temperaturen sowie die Isolation, Kultivierung und Differenzierung von Stammzellen für die regenerative Medizin. Das Fraunhofer IBMT arbeitet seit vier Jahren auf dem Gebiet der Stammzellforschung und erhielt als einziges Institut der Fraunhofer-Gesellschaft die Genehmigungen Nr.18 und 19 des Robert-Koch-Instituts zur Einfuhr humaner embryonaler Stammzellen. Der Technologie-Transfer aus der Grundlagenforschung wird entlang der Innovationsschiene über die wissenschaftlich-technische Beratung, Machbarkeitsstudie, Prototypentwicklung, Feldtests bis hin zur Fertigungstechnologie realisiert. Ausgründungen des IBMT übernehmen bei Bedarf die Systemfertigung als Service-Leistung, sodass eine schnellstmögliche Umsetzung der Wünsche unserer Kunden bis hin zum Markt gegeben ist. Weitere Geschäftsfelder stellen die Beratung von Venture Capital (VC)-Gesellschaften, die Erarbeitung von Studien und Gutachten sowie die Begleitung von Start-up-Unternehmen dar. Das IBMT ist in drei Regionen (Saarland, Brandenburg, Schleswig-Holstein) tätig und erfüllt somit übergeordnete Aufgaben bei der regionalen Umstrukturierung.

## Kurzporträt

Mit der Gründung des Instituts für Biomedizinische Technik bzw. eines Vorläufers im Jahre 1987 verfolgte die Fraunhofer-Gesellschaft das Ziel, natur- und ingenieurwissenschaftliche Forschung, moderne Technik und Technologie-Transfer im Bereich der klinischen Forschung im Saarland in Zusammenarbeit mit den Universitätskliniken in Homburg/Saar voranzutreiben. Das Gründungsinstitut hat seinen Sitz in St. Ingbert (Saarland) und wird seit dem 01. April 2001 von Prof. Dr. Günter Rolf Fuhr geleitet, der zum gleichen Datum einen Ruf auf den Lehrstuhl für Biotechnologie und Medizintechnik an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes annahm. Sein Vorgänger, Prof. Dr. Klaus Gersonde, folgte 1987 einem Ruf auf den neu eingerichteten Lehrstuhl für Medizintechnik im Fachbereich Klinische Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes und übernahm zugleich als Ko-Direktor des Fraunhofer-Instituts für Zerstörungsfreie Prüfverfahren (IZFP) die Leitung des Vorläufers des IBMT, der Hauptabteilung Medizintechnik in St. Ingbert, die sich dann aufgrund einer stetigen Entwicklung 1992 als selbstständiges Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) etablierte. Im Jahre 1994 wurde in konsequenter Weiterentwicklung des bisher praktizierten Technologie-Transfers die IBMT-Außenstelle Sulzbach/Saar gegründet, in der die Arbeitsgruppe Sensorfertigung ihre Tätigkeit aufnahm.

Das Institut finanziert sich über Forschungs- und Entwicklungsaufträge von öffentlichen und privaten (industriellen) Auftraggebern. Die enge Verbindung von Medizintechnik, molekularer und zellulärer Biotechnologie und Mikrosystemtechnik verleiht ihm eine herausragende Stellung in Europa. Seit 1997 befindet sich im IBMT am Standort Sulzbach/Saar das European Center of Competence for Biomedical

Microdevices (MEDICS). Mit Wirkung vom 01. Oktober 1998 wurde unter der Leitung von Prof. Dr. Nai-Teng Yu (The Hong Kong University of Science and Technology, HKUST) die IBMT-Repräsentanz China in Shenzhen (Guandong) ins Leben gerufen (FTeCS), die als weiterer Bestandteil des IBMT-Netzwerkes die Verbindungen zu Provinzregierungen und Industrie in China aufbaut. Im Jahre 2000 wurden die China-Aktivitäten durch das Fraunhofer-IBMT Technology Center in Xiamen (FTeCX) abgerundet.

Am 01. April 2001 fand der altersbedingte Wechsel in der Leitung des Fraunhofer IBMT statt. Professor Fuhr ist Biophysiker und wechselte von der Humboldt-Universität zu Berlin (Lehrstuhl für Membranphysiologie seit 1993 bei paralleler Vertretung des Lehrstuhls für Experimentelle Biophysik seit 2000) in die Fraunhofer-Gesellschaft und an die Universität des Saarlandes. Er ist wie auch sein Amtsvorgänger neben der Mitgliedschaft in der Medizinischen Fakultät kooptiertes Mitglied der Fakultät Physik und Mechatronik sowie Mitglied des Zentrums für Bioinformatik sowie kooptiertes Mitglied der Humboldt-Universität zu Berlin. Professor Fuhr promovierte 1981 auf dem Gebiet der Photomorphogenese höherer Pflanzen, 1985 habilitierte er sich in der Biophysik. Im Jahr 1999 gründete er ein Zentrum für Biophysik und Bioinformatik an der Humboldt-Universität zu Berlin, dessen erster geschäftsführender Direktor er bis zum Ausscheiden am 01. April 2001 war.

Das IBMT ist in den Verbund von 80 Fraunhofer-Einrichtungen, davon 56 Institute, eingegliedert. Am IBMT waren in diesem Jahr 144 wissenschaftliche und 69 sonstige (Technik & Verwaltung) Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sowie 32 studentische Hilfskräfte und 72 Praktikanten beschäftigt. Über den Leiter des Institutsteils Potsdam-Golm und der Abteilung

Nanobiotechnologie & Nanomedizin, Prof. Dr. Frank Bier (Lehrstuhl für Angewandte Bioelektronik und Biochip-Technologie), ist das Institut an die Potsdamer Universität angebunden. Eine weitere Professur für Biomedizinische Technik, besetzt durch Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann, verbindet das IBMT mit der Hochschule für Technik und Wirtschaft (HTW) des Saarlandes. Über eine Professur für Mikrosensorik mit Aufbau- und Verbindungstechnik ist das IBMT über einen zweiten Lehrstuhl, besetzt durch Professor Dr. Karsten König, mit der Fakultät für Physik und Mechatronik der Universität des Saarlandes verbunden. Herr Professor Dr. Frieder Scheller, Vizepräsident der Universität Potsdam, erhielt als Senior-Wissenschaftler Raum- und Nutzungsrechte am IBMT (Golm) und betreut dort eine Nachwuchsgruppe unter der Leitung von Herrn Dr. Martin Katterle. Zusätzlich beherbergte das Institut 15 Gastwissenschaftler und eine Juniorprofessur mit Anbindung an die Universität des Saarlandes.

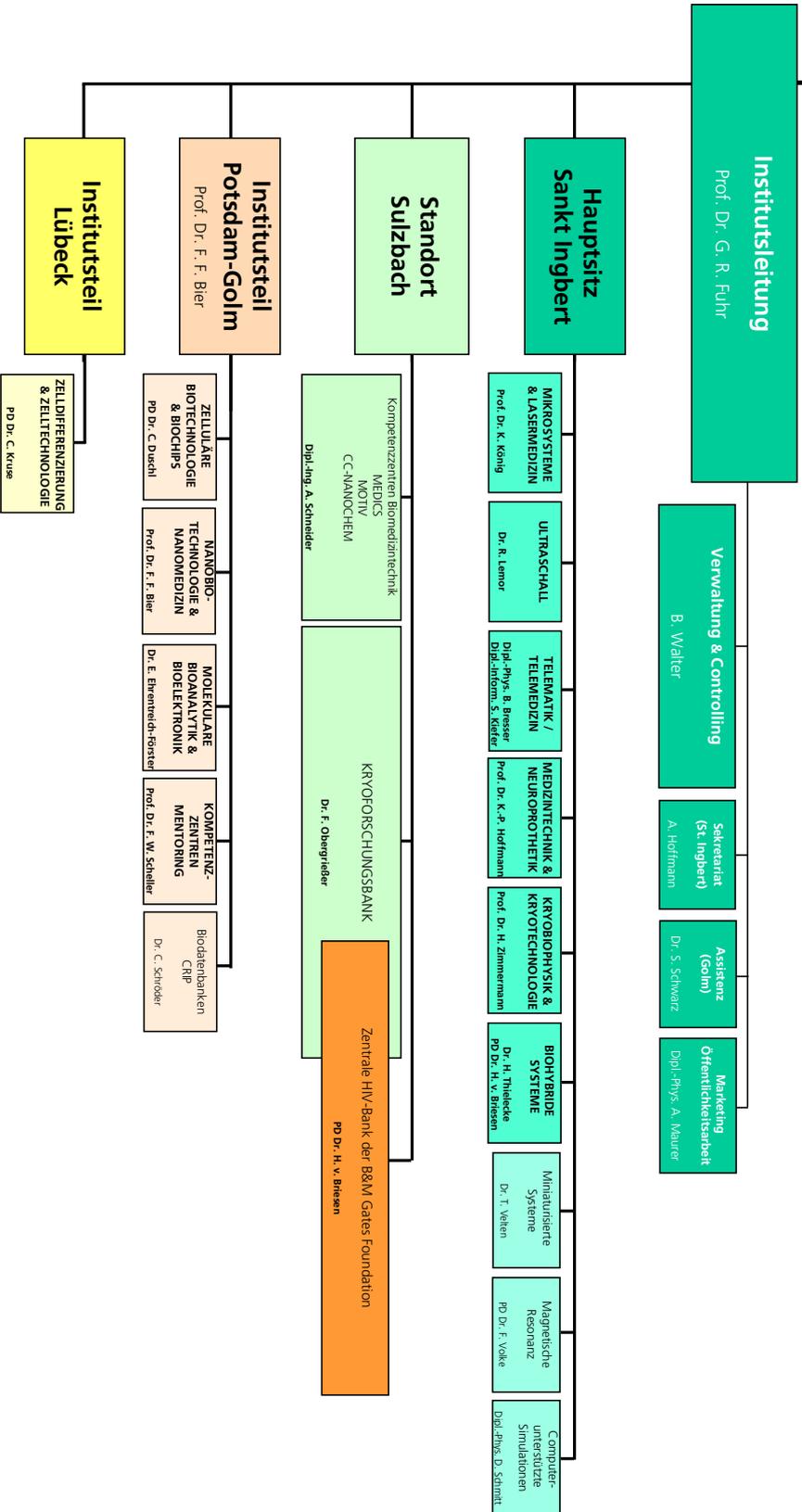
Das Institut ist entsprechend seinen Arbeitsgebieten in elf Abteilungen gegliedert: Mikrosysteme & Lasermedizin, Ultraschall, Telematik/Telemedizin, Medizintechnik & Neuroprothetik, Kryobiophysik & Kryotechnologie, Biohybride Systeme, Zelluläre Biotechnologie & Biochips, Nanobiotechnologie & Nanomedizin, Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik, Kompetenzzentren Mentoring sowie Zelldifferenzierung & Zelltechnologie. Die Abteilungen werden als eigenständige »Profit«- und »Cost«-Zentren geführt. Neben den Abteilungen sind unabhängige Arbeitsgruppen installiert, die sich auf dem Entwicklungsweg hin zu einer Abteilung befinden. Seit September 2001 ist das IBMT Gründungsmitglied des Fraunhofer-Verbundes »Life Sciences«.

## Organisation und Ansprechpartner

<b>Institutsleitung des IBMT</b>	Prof. Dr. Günter R. Fuhr	+49 (0) 6894/980-100	guenter.fuhr@ibmt.fraunhofer.de
<b>Leiter des Institutsteils Potsdam-Golm</b>	Prof. Dr. Frank F. Bier	+49 (0) 331/58187-200	frank.bier@ibmt.fraunhofer.de
<b>Verwaltungsleitung</b>	Bärbel Walter	+49 (0) 6894/980-104	baerbel.walter@ibmt.fraunhofer.de
<b>Marketing/Öffentlichkeitsarbeit</b>	Dipl.-Phys. Annette Eva Maurer	+49 (0) 6894/980-102	annette.maurer@ibmt.fraunhofer.de
<b>Abteilungen und Arbeitsgruppen:</b>			
<b>Mikrosysteme &amp; Lasermedizin</b>	Prof. Dr. Karsten König	+49 (0) 6894/980-150	karsten.koenig@ibmt.fraunhofer.de
Lasermedizin	Dr. Iris Riemann	+49 (0) 6894/980-190	iris.riemann@ibmt.fraunhofer.de
Funktionelle Optik	Dr. Frank Stracke	+49 (0) 6894/980-166	frank.stracke@ibmt.fraunhofer.de
<b>Miniaturisierte Systeme</b>	Dr. Thomas Velten	+49 (0) 6894/980-301	thomas.velten@ibmt.fraunhofer.de
<b>Magnetische Resonanz</b>	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke	+49 (0) 6894/980-405	frank.volke@ibmt.fraunhofer.de
<b>Ultraschall</b>	Dr. Robert Lemor	+49 (0) 6894/980-225	robert.lemor@ibmt.fraunhofer.de
Aktive Materialien	Dr. Frank Tiefensee	+49 (0) 6894/980-270	frank.tiefensee@ibmt.fraunhofer.de
Piezosysteme & Fertigungstechnologie	Dipl.-Ing. Christian Degel	+49 (0) 6894/980-221	christian.degel@ibmt.fraunhofer.de
Ultraschall-Systementwicklung	Dipl.-Ing. Peter Weber	+49 (0) 6894/980-227	peter.weber@ibmt.fraunhofer.de
Biomedizinische Ultraschallforschung	Dr. Robert Lemor	+49 (0) 6894/980-225	robert.lemor@ibmt.fraunhofer.de
<b>Telematik/Telemedizin</b>			
Medizinische Netze	Dipl.-Phys. Bertram Bresser	+49 (0) 6894/980-206	bertram.bresser@ibmt.fraunhofer.de
Home Care	Dipl.-Inform. Stephan Kiefer	+49 (0) 6894/980-156	stephan.kiefer@ibmt.fraunhofer.de
<b>Medizintechnik &amp; Neuroprothetik</b>	Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann	+49 (0) 6894/980-401	klaus.hoffmann@ibmt.fraunhofer.de
Neuromonitoring	Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann	+49 (0) 6894/980-401	klaus.hoffmann@ibmt.fraunhofer.de
Neuroprothetik	N. N.	+49 (0) 6894/980-401	klaus.hoffmann@ibmt.fraunhofer.de
<b>Kryobiophysik &amp; Kryotechnologie</b>	Prof. Dr. Heiko Zimmermann	+49 (0) 6894/980-257	heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de
Kryoequipment & Kryorobotik	Dipl.-Phys. Uwe Schön	+49 (0) 6897/9071-30	uwe.schoen@ibmt.fraunhofer.de
Nachwuchsgruppe BMBF			
Kryonanobiotechnologie	Prof. Dr. Heiko Zimmermann	+49 (0) 6894/980-257	heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de
<b>Kryoforschungs- und -demonstrationsbank</b>	Dr. Frank Obergrießer	+49 (0) 6897/9071-90	frank.obergriesser@ibmt.fraunhofer.de
<b>Biohybride Systeme</b>			
Zell-basierte Sensorik & Biomonitoring	Dr. Hagen Thielecke	+49 (0) 6894/980-162	hagen.thielecke@ibmt.fraunhofer.de
Molekulares Zell- & Tissue Engineering	Priv.-Doz. Dr. Hagen von Briesen	+49 (0) 6894/980-286	hagen.briesen@ibmt.fraunhofer.de
<b>IP-Cell/PROM-Applikationslabor</b>	Dipl.-Phys. Daniel Schmitt	+49 (0) 6894/980-120	daniel.schmitt@ibmt.fraunhofer.de
<b>Computerunterstützte Simulationen</b>	Dipl.-Phys. Daniel Schmitt	+49 (0) 6894/980-120	daniel.schmitt@ibmt.fraunhofer.de
<b>Zelldifferenzierung &amp; Zelltechnologie</b>	Prof. Dr. Charli Kruse	+49 (0) 451/2903-215	charli.kruse@ibmt.fraunhofer.de
Zelldifferenzierung	Dr. Sandra Danner	+49 (0) 451/2903-210	sandra.danner@ibmt.fraunhofer.de
Zelltechnologie	Dr. Daniel Rapoport	+49 (0) 451/2903-210	daniel.rapoport@ibmt.fraunhofer.de
Marine Zellkulturen	N. N.	+49 (0) 451/2903-215	charli.kruse@ibmt.fraunhofer.de

<b>Zelluläre Biotechnologie &amp; Biochips</b>	Priv.-Doz. Dr. Claus Duschl	+49 (0) 331/58187-300	claus.duschl@ibmt.fraunhofer.de
Lab-On-Chip-Technologie	Dr. Magnus Sebastian Jäger	+49 (0) 331/58187-305	magnus.jaeger@ibmt.fraunhofer.de
Zell-Assay-Entwicklung	Dr. Andreas Lankenau	+49 (0) 331/58187-303	andreas.lankenau@ibmt.fraunhofer.de
Extremophilenforschung	Dr. Thomas Leya	+49 (0) 331/58187-304	thomas.leya@ibmt.fraunhofer.de
<b>Nanobiotechnologie &amp; Nanomedizin</b>	Prof. Dr. Frank F. Bier	+49 (0) 331/58187-200	frank.bier@ibmt.fraunhofer.de
Technische Molekularbiologie	Dr. Markus von Nickisch-Rosenegk	+49 (0) 331/58187-207	markus.nickisch@ibmt.fraunhofer.de
Biomolekulare Nanostrukturen	Priv.-Doz. Dr. Ralph Hölzel	+49 (0) 331/58187-205	ralph.hoelzel@ibmt.fraunhofer.de
Zellprogrammierung & Bioinformatik	Dipl.-Biol. Rothin Strehlow	+49 (0) 331/58187- 206	rothin.strehlow@ibmt.fraunhofer.de
<b>Molekulare Bioanalytik &amp; Bioelektronik</b>	Dr. Eva Ehrentreich-Förster	+49 (0) 331/58187-203	eva.ehrentreich@ibmt.fraunhofer.de
Biosensorik	Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann	+49 (0) 331/58187-204	nenad.gajovic@ibmt.fraunhofer.de
Mikroarray & Biochip-Technologie	Dr. Eva Ehrentreich-Förster	+49 (0) 331/58187-203	eva.ehrentreich@ibmt.fraunhofer.de
Laborautomation/Systemintegration	Dipl.-Biol. Jörg Henkel	+49 (0) 331/58187-209	joerg.henkel@ibmt.fraunhofer.de
Biochip-Kompetenzzentrum	N. N.	+49 (0) 331/58187-203	eva.ehrentreich@ibmt.fraunhofer.de
<b>Biodatenbanken/CRIP</b>	Dr. Christina Schröder	+49 (0) 331/58187-227	christina.schroeder@ibmt.fraunhofer.de
<b>Kompetenzzentren Mentoring</b>	Prof. Dr. Frieder W. Scheller	+49 (0) 331/58187-501	frieder.scheller@ibmt.fraunhofer.de
Zentrum für Innovationskompetenz/	Heiko Andresen	+49 (0) 331/58187-212	heiko.andresen@ibmt.fraunhofer.de
Center for Integrated Bioanalysis	Prof. Dr. Frank F. Bier	+49 (0) 331/58187-200	frank.bier@ibmt.fraunhofer.de
BMBF Nachwuchsgruppe			
Biohybride Funktionssysteme	Dr. Martin Katterle	+49 (0) 331/58187-503	martin.katterle@ibmt.fraunhofer.de
<b>Kompetenzzentren Biomedizintechnik (MEDICS, MOTIV, CC-NanoChem, Nano2Life)</b>	Dipl.-Ing. Andreas Schneider	+49 (0) 6897/9071-42	andreas.schneider@medics-network.com

# INSTITUT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNIK (IBMT)



**IBMT**  
**Fraunhofer**  
 Institut  
 Biomedizinische  
 Technik

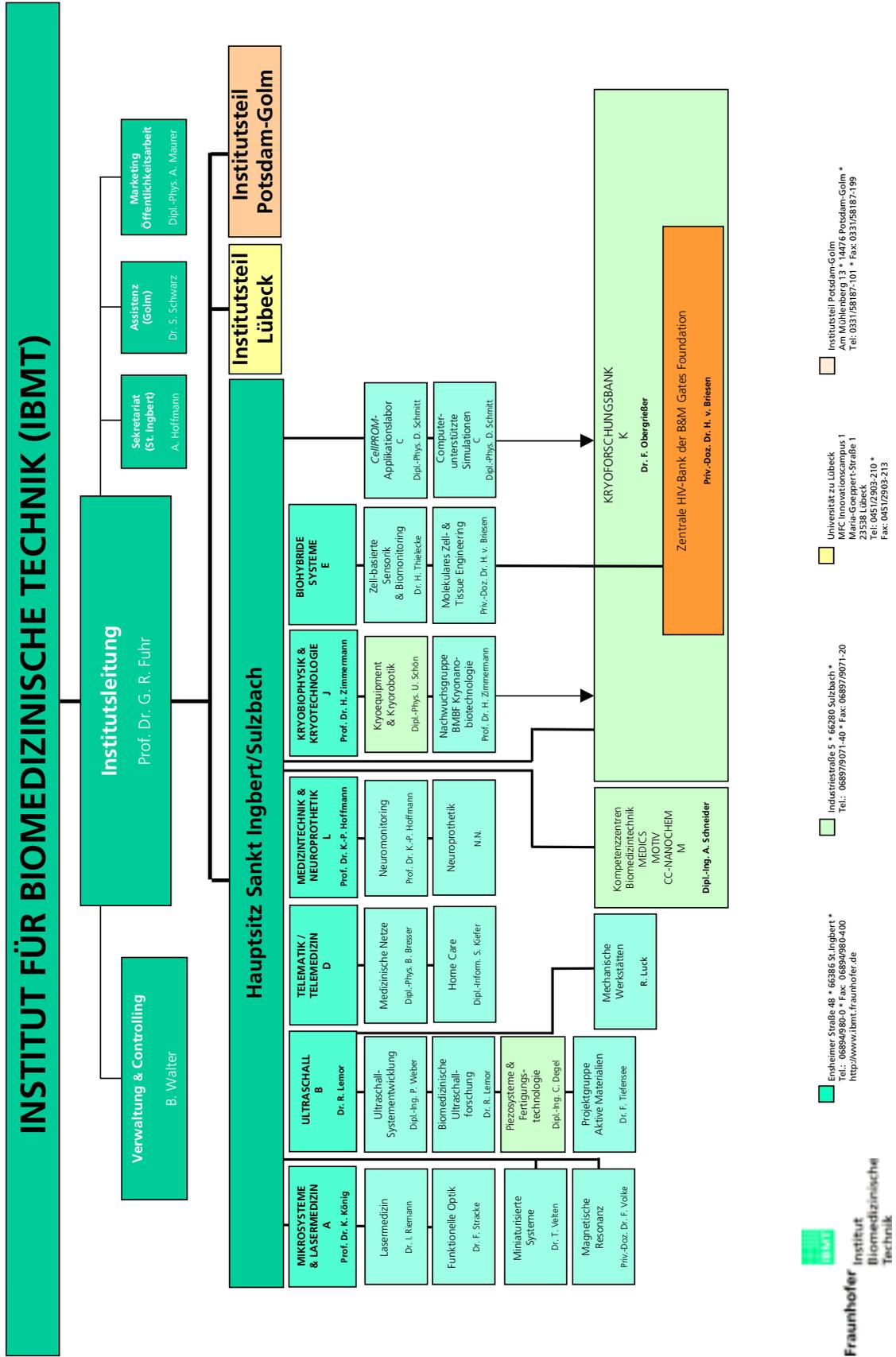
Erstunternehmer Straße 48 • 66386 St. Ingbert \*  
 Tel.: 068994980-0 • Fax: 068994980-400  
<http://www.ibmt.fraunhofer.de>

Industriestrasse 5 • 66280 Sulzbach \*  
 Tel.: 068979071-40 • Fax: 068979071-20

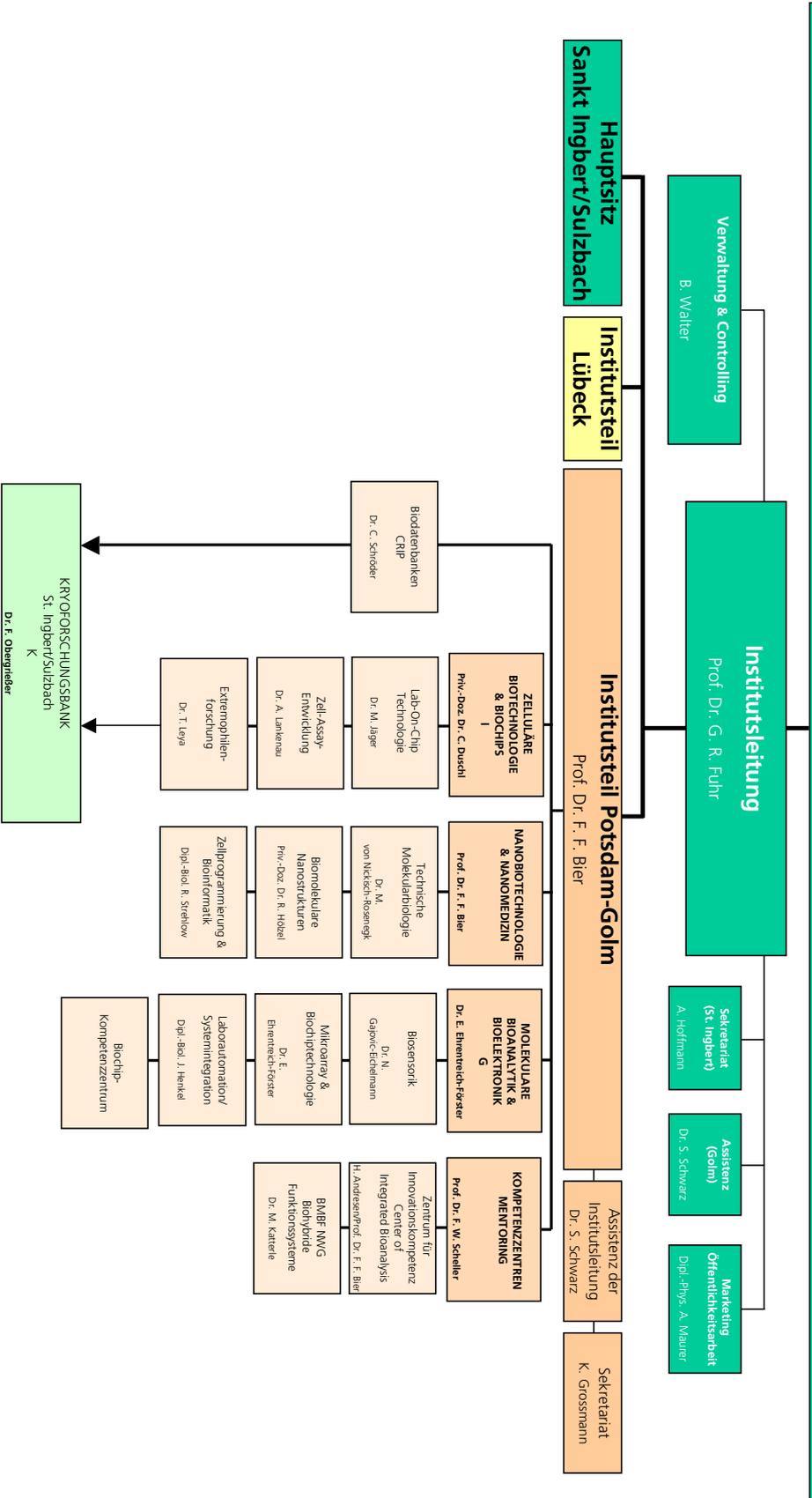
Universität zu Lübeck  
 MFC Innovationscampus 1  
 Maria-Gosspers-Strasse 1  
 23538 Lübeck 210 \*  
 Tel.: 0451/2903-210  
 Fax: 0451/2903-213

Institutsteil Potsdam-Golm  
 Am Mühlenberg 13 • 14476 Potsdam-Golm \*  
 Tel: 0331/758187-101 • Fax: 0331/758187-199

31.10.2007



# INSTITUT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNIK (IBMT)



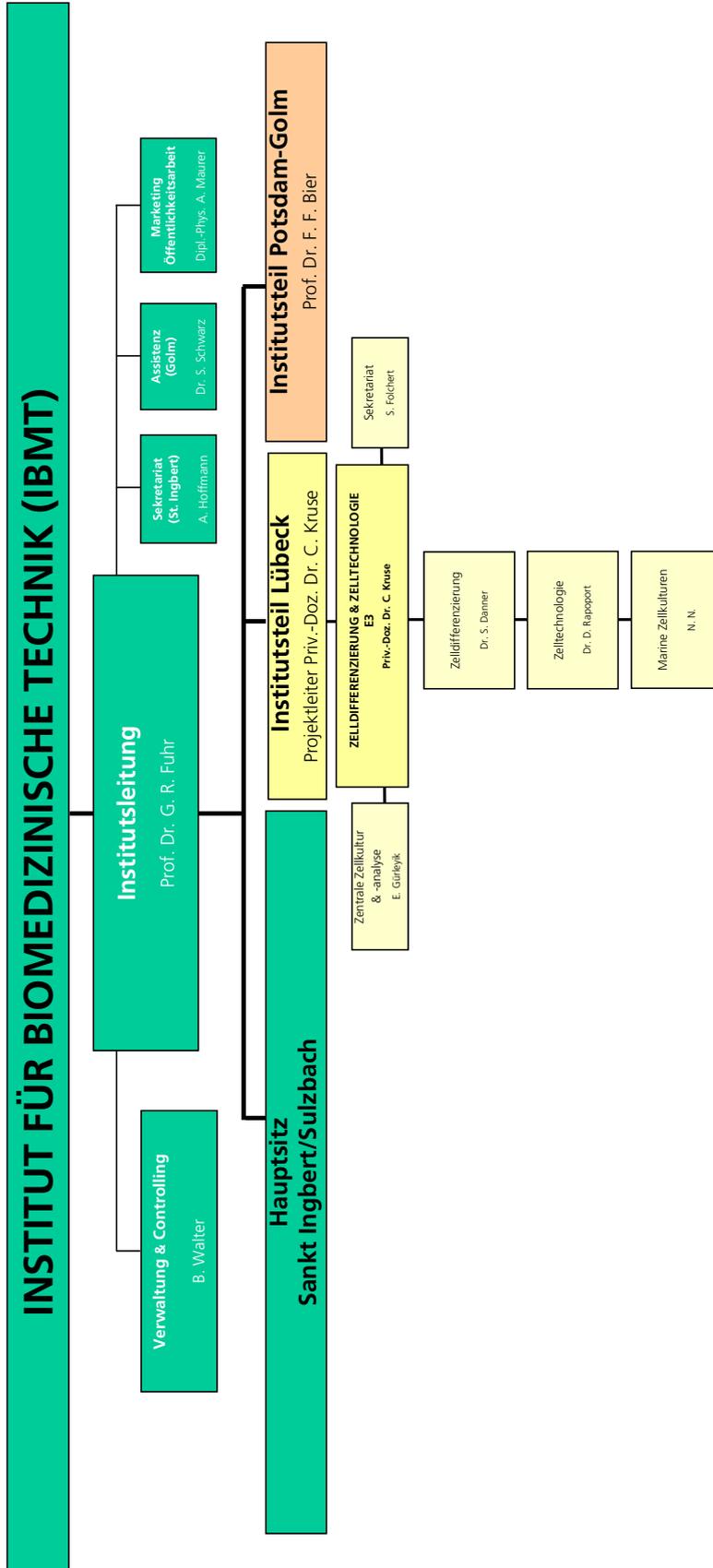
Erstunternehmer Straße 48 • 63306 St. Ingbert •  
Tel.: 06894/980-0 • Fax: 06894/980-400  
http://www.ibmt.fraunhofer.de

Industriestraße 5 • 66280 Sulzbach •  
Tel.: 06897/9071-40 • Fax: 06897/9071-20

Universität zu Lübeck  
MFC Innovationscampus 1  
Marta-Goeppert-Straße 1  
23561 Lübeck  
Tel.: 0451/2903-210 •  
Fax: 0451/2903-213

Institutsteil Potsdam-Golm  
Am Mühlentberg 13 • 14476 Potsdam-Golm •  
Tel.: 0331/98187-101 • Fax: 0331/98187-199

31.10.2007



Erstheimer Straße 48 • 66386 St. Ingbert •  
Tel.: 06894/980-0 • Fax: 06894/980-400  
<http://www.bmt.fraunhofer.de>

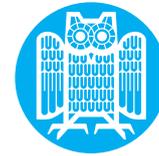
Industriestraße 5 • 66280 Sulzbach •  
Tel.: 06897/9071-40 • Fax: 06897/9071-20

Universität zu Lübeck  
MFC Innovationscampus 1  
Marius-Göppert-Strasse 1  
20559 Lübeck  
Tel: 0451/2903-210 •  
Fax: 0451/2903-213

Institutsteil Potsdam-Gölm  
Am Mühlenberg 13 • 14476 Potsdam-Gölm •  
Tel: 0331/98187-101 • Fax: 0331/98187-199

## Einbindung in Universitäten und Hochschulen:

Universität des Saarlandes  
Fachbereich Klinische Medizin (Medizinische Fakultät)  
Kooptiertes Mitglied in den Naturwissenschaftlich-Technischen  
Fakultäten II und III, Mitglied des Zentrums für Bioinformatik  
Lehrstuhl für Biotechnologie und Medizintechnik  
sowie  
Kooptiertes Mitglied der Mathematisch-Naturwissenschaft-  
lichen Fakultät I der Humboldt-Universität zu Berlin  
Prof. Dr. Günter R. Fuhr



Universität des Saarlandes  
Fakultät Physik und Mechatronik (Naturwissenschaftlich-Technische  
Fakultät II)  
Lehrstuhl für Mikrosensorik mit Aufbau- und Verbindungstechnik  
Prof. Dr. Karsten König

Universität des Saarlandes  
Fakultät Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissen-  
schaften (Naturwissenschaftlich-Technische Fakultät III)  
Juniorprofessur für Kryobiophysik und Zelluläre Bioinformatik  
Prof. Dr. Heiko Zimmermann

Universität Potsdam  
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät  
Lehrstuhl für Angewandte Bioelektronik und Biochip-Technologie  
Institut für Biochemie und Biologie  
Prof. Dr. Frank F. Bier



Hochschule für Technik und Wirtschaft (HTW) des Saarlandes  
Fachbereich Elektrotechnik  
Lehrstuhl (Masterstudiengang) für Biomedizinische Technik  
Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann



Universität zu Lübeck  
Naturwissenschaftliche Fakultät  
Institut für Medizinische Molekularbiologie  
Prof. Dr. Charli Kruse



## Arbeitsschwerpunkte

Das Fraunhofer IBMT versteht sich vornehmlich als Technologie- und Geräteentwickler und befasst sich in seinen Schwerpunkten mit Themen wie der Ankopplung technischer Mikrosysteme an biologische Komponenten wie Zellen und Gewebe, der molekularen und zellulären Biotechnologie mit medizinischen Zielstellungen, der Nano(bio)technologie, der Biokompatibilitätsprüfung, Kryobiotechnologie, Biochipentwicklung, aber auch der Lasermedizin, der Mikrosystemtechnik (Mikrosensorik, Mikroaktorik und Signalverarbeitung), der Ultraschall-Technik, Sensorfertigungstechnik sowie multilokalen Sensorik verbunden durch Kommunikationstechnik, Gesundheitstelematik, telemetrischen Daten- und Energieübertragung und der magnetischen Resonanz, Bildgebung und Spektroskopie. Die dafür notwendigen Grundlagenkenntnisse werden projektgebunden komplettiert und in Kooperation mit der Industrie durch Auftragsentwicklungen in Produkte umgesetzt sowie zur Serienreife gebracht. Die Bandbreite der Tätigkeiten umfasst die Untersuchung technologischer Grundlagen, die Entwicklung von Komponenten und Systemen bis zur Ausführung von Demonstrationsanlagen für die industrielle Praxis. Nicht nur die medizintechnische Industrie und Biotechnologie-Unternehmen, sondern auch andere technische Bereiche wie die Polymer- und keramische Industrie, Halbleiterhersteller, Umwelttechnik, Hydraulikindustrie, Lebensmittelindustrie, Haus- und Klimatechnik, Prozess- und Prozessüberwachungstechnik, Fertigungs- und Automatisierungstechnik sowie Materialprüftechnik finden im IBMT Beratung und problemspezifische Lösungen. Machbarkeitsstudien, Prototypentwicklung sowie die Einführung von Kleinserien und permanente Sensor-Fertigungslinien bieten die Grundlage für erfolgreiche Verbesserungen und Innovationen. Auf einer Fläche von über 3 800 Quadratmetern werden im

benachbarten Industriepark Sulzbach-Neuweiler neue Techniken zur flexiblen Fertigung von Sensoren und Kryoequipment entwickelt, die es kleinen und mittleren Unternehmen ermöglichen, Ultraschall- und Mikrosensoren zu marktfähigen Kosten herzustellen. Regionale und überregionale Kunden werden in ihrer Wettbewerbsfähigkeit auf dem europäischen Markt durch das IBMT gefördert.

Ein weiteres wichtiges Zukunftsfeld wurde seit 1994 mit den verstärkten Aktivitäten im Bereich der Medizin-Telematik erschlossen. Neue Ansätze in der individuellen Versorgung von Patienten durch telemedizinische Dienste werden u. a. in zwei zukunftsweisenden Telematikprojekten »Schlaganfall-Nachsorge Saar« (»Home Care«-Bereich) und »Patientenbegleitende Dokumentation – PaDok®« (Arzt-/Arzt- sowie Arzt-/Krankenhaus-Vernetzung) umgesetzt.

Im Rahmen der internationalen IBMT-Aktivitäten ist vor allem auch die 1999 erfolgte Etablierung der China-Repräsentanz des IBMT, das Fraunhofer-IBMT Technology Center China in Shenzhen, Guangdong, (FTeCS) zu nennen. Aufgrund von Umstrukturierungen wurden die Forschungsarbeiten Ende 2007 wieder in verstärktem Umfang aufgenommen. Die Koordination der China-Aktivitäten übernimmt der langjährige IBMT-Mitarbeiter Dr. Jianbo Gao. Im Vordergrund des FuE-Angebots des FTeCS steht die Unterstützung der Automatisierungs- und Prozessüberwachungstechnik unterschiedlichster Industriebereiche durch Einbringen von Mikrosystemen,



Dr. Jianbo Gao.

Mikrosensoren, Mikroaktoren, Signalverarbeitungsroutinen und die molekulare sowie zelluläre Biotechnologie. Einen ersten Kundenkreis bilden die medizintechnische, kunststoffverarbeitende und chemieveredelnde Industrie. Neben diesen spezifischen Aufgaben ist FTeCS Anlaufstelle für FuE-Kunden, die sich der Expertise der gesamten Fraunhofer-Gesellschaft bedienen wollen. Eine wesentliche Aufgabe besteht auch darin, deutsche Unternehmen in China beim Aufbau und bei der Optimierung von Sensorfertigungsverfahren und Sensorfertigungsstätten sowie der Einführung der Biotechnologie zu unterstützen.

Das 1996 gegründete und kontinuierlich entwickelte Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH) wurde im Jahr 2004 ausgegliedert und in die Selbstständigkeit unter der Schirmherrschaft der City of Hialeah überführt. Diese Ausgründung des IBMT auf dem amerikanischen Kontinent war der erfolgreiche Abschluss einer langjährigen internationalen Profilbildung. Im Laufe des Jahres 2006 konnte auch als Ergebnis der langjährigen USA-Erfahrungen des IBMT ein Großprojekt der Bill & Melinda Gates Foundation akquiriert werden (siehe hierzu Seite 32 ff.).

Im November 1998 wurde die Arbeitsgruppe Molekulare Bioanalytik in Potsdam-Rehbrücke als eine neue Außenstelle des IBMT gegründet. Für die Standortwahl war die Nähe zum Institut für Biochemie der Universität Potsdam, an dem bereits seit Jahren erfolgreich Biosensoren zur Marktreife entwickelt werden, und zum schnell wachsenden Markt der Biotechnologie im Raum Berlin-Brandenburg von entscheidender Bedeutung. Ziel der neuen Arbeitsgruppe war die Entwicklung von Vor-Ort-Analysesystemen zur kostengünstigen Diagnose und Therapiekontrolle bzw. Umweltüberwachung, z. B. Point-of-Care-Analysen für die medizinische Sofortdiagnostik, Beprobung atlastenkontaminierter Böden oder das systematische Monitoring während der Herstellung biotechnologischer Produkte. Diese Arbeitsgruppe entwickelte sich im Jahr 2000 zu einer Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik und wurde mit der im Jahr 2001 neu übernommenen Arbeitsgruppe Medizinische Biotechnologie & Biochips an der Humboldt-Universität zu Berlin, eingebettet in das Zentrum für Biophysik & Bioinformatik, zur Arbeitsgruppe Medizinische Biotechnologie (AMBT) der Fraunhofer-Gesellschaft zusammengefasst. In den vergangenen Jahren wurde für diese zunächst noch dezentralen Arbeitsgruppen ein Teilinstitut des IBMT als Neubau in Golm bei Potsdam errichtet. Der Spatenstich erfolgte am 30. August 2004, das Richtfest am 22. Juni 2005, der Umzug Mitte Oktober 2006 und die Einweihung am 09. Mai 2007 (siehe Beitrag S. 21). Das Forschungs- und Entwicklungsspektrum der beiden Abteilungen ergänzt sich in nahezu idealer Weise zu einem Kompetenz-Cluster für Bio-

chipsysteme und Nanobiotechnologie. Der Institutsteil Potsdam-Golm wurde im Jahr 2007 um die Abteilung »Nanobiotechnologie & Nanomedizin« und das »Kompetenzzentrum Mentoring« sowie die vom RZPD übernommene Arbeitsgruppe »Biodatenbanken CRIP« erweitert (siehe Beiträge S. 112).

Gemeinsam mit dem saarländischen Ministerpräsidenten Peter Müller eröffnete die Fraunhofer-Gesellschaft unter der Präsidentschaft von Professor Hans-Jörg Bullinger am 09. September 2003 in Sulzbach/Saar die Kryoforschungsbank . Damit nahm das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) nach dem Zentrum für Kryobiotechnologie und Kryobiophysik eine zweite Einheit zur Entwicklung einer den Anforderungen der zukünftigen Biotechnologie und Medizin entsprechende Technologieplattform in Betrieb. Aufgabe der Europäischen Kryoforschungsbank ist es, wertvolle und einzigartige Zellsammlungen (Bioressourcen) aus den verschiedensten Bereichen der Biowissenschaften zu unterstützen und anzulegen sowie moderne automatisierbare Technologie zu entwickeln und zu demonstrieren. Die Lebendablage von Zellsuspensionen erlaubt eine Vermehrung zu jedem späteren Zeitpunkt, insbesondere aber auch retrospektive Untersuchung von Proben. D. h. nach Jahrzehnten kann nach Genen, Makromolekülen, Krankheiten, Erregern, Kontamination, ja sogar nach Dingen gesucht werden, für die heute noch nicht einmal die Methoden oder die Kenntnis existieren. Die Anlage einer Zellbank ist somit die umfangreichste, vollständigste Dokumentation der Eigenschaften von Bioproben. Auf mehr als 1 200 Quadratmetern werden Kryolagertanks mit einem Nettovolumen von jeweils bis zu 1 400 Litern installiert. Die Kryobankanlage trägt neben der Forschungsaufgabe den Charakter einer Demonstrationsbank für neue Technologien, insbesondere auch für industrielle Nutzer und die öffentliche Hand.

Am 14. September 2007 konnten in einem zweiten Kryohallenteil in Sulzbach die neue HIV-Kryobank und die Sicherheitslabore der Stufe 3, die im Rahmen eines Projekts der Bill & Melinda Gates-Stiftung entstanden sind, nach nur einem Jahr Projekt- und Bauzeit in Betrieb genommen werden. Nun können die am AIDS-Programm der Gates Foundation beteiligten Wissenschaftler in aller Welt Blutproben mit dem Ziel der Entwicklung eines Impfstoffes wie in einer Bibliothek ablegen.

Im Jahre 2004 wurde die externe Fraunhofer IBMT-Arbeitsgruppe »Zell-differenzierung & Zelltechnologie« an der Universität zu Lübeck gegründet, die sich vor allem mit der medizinischen Nutzung von adulten Stammzellen beschäftigt. Über diese Kooperation mit der Universität zu Lübeck stieg das IBMT in die Stammzellforschung ein mit dem Ziel der Unterstützung der regenerativen Medizin und des Tissue Engineering. Die Arbeitsgruppe wird von Professor Dr. Charli Kruse geleitet und konnte am 08. November 2004 neue Räume im Multifunktionszentrum des Campus der Universität zu Lübeck beziehen. Im Laufe der letzten beiden Jahre konnte die Arbeitsgruppe eine beträchtliche Zahl von Stammzellisolationen und Zellklonen anlegen. Sie bilden eine der Grundsammlungen des IBMT. Im September 2006 wurde die angemietete Laborfläche aufgrund der ausgezeichneten Ergebnislage um zwei Räume erweitert. Im Jahr 2007 erfolgte die Entscheidung der Landesregierung Schleswig-Holsteins und der Fraunhofer-Gesellschaft zum Ausbau der Zweigstelle zu einer eigenständigen Fraunhofer-Einrichtung. Anfang 2008 wird die nunmehr gegründete Abteilung neue Räume auf dem Hochschulcampus beziehen.

## Einweihung des Institutsteils in Potsdam-Golm für die molekulare und zelluläre Biotechnologie »Technologieentwicklung für die Zukunft«

Der Neubau des Fraunhofer IBMT im Wissenschaftspark Golm wurde plangemäß nach zweijähriger Bauzeit am 09. Mai 2007 in einer feierlichen Veranstaltung eingeweiht. In großer Zahl nahmen Gäste aus Politik, Wirtschaft und Wissenschaft an der Feier teil, die mit der Eröffnung einer ersten Ausstellung der Skizzen- und Grafiksammlung des Instituts begann. Nach dem Empfang eröffnete der Direktor des IBMT, Prof. Dr. Günter Fuhr, die Einweihungsfeier. Als erster Redner hob Ministerpräsident Matthias Platzeck in seinem Grußwort die Bedeutung des Wissenschaftsparks Golm hervor, der zum größten Wissenschaftsstandort des Landes mit einem Gesamtinvestitionsvolumen von 225 Millionen € gewachsen ist und zurzeit 1 500 Beschäftigte und mehr als 6 000 Studierende beherbergt. Im Dank an Minister Georgi für die Bereitschaft zur Kooperation mit Brandenburg zitierte Platzeck einen ihm gegenüber geäußerten Ausspruch »Mit Berlin wollt ihr euch nicht zusammentun, dann ist es jetzt eben das Saarland«. Er zeigte sich zuversichtlich, dass die Forschung im High-Tech-Bereich der Bioanalytik, Bioelektronik und Biochiptechnologien vorangetrieben und die Vernetzung der Biotechnologie in der Region vertieft wird. Die Nähe der Max-Planck-Institute und der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Potsdam fördere zudem den wissenschaftlichen Austausch und ermögliche einen ertragreichen Technologietransfer.

Dr. Hanspeter Georgi, Minister für Wirtschaft und Arbeit des Saarlandes, beglückwünschte das Institut zu der gelungenen unverwechselbaren Architektur. »Zellteilung und Vernetzung« beschreibt seiner Ansicht nach die Entwicklung des IBMT in seinen verschiedenen Standorten u. a. in Brandenburg und Schleswig-Holstein. Das Hauptinstitut des Fraunhofer IBMT



Gebäudeansicht von Norden. Der Institutsbau wurde um 30 T€ kostengünstiger erstellt als geplant. Die Planungssumme pro Quadratmeter lag 25 % unter dem Wert des Hochschulbaus.



V.l.n.r.: Prof. Dr. Frank Bier (stellvertretender Institutsleiter des Fraunhofer IBMT am Standort Potsdam-Golm), Prof. Dr. Johanna Wanka (Ministerin für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg), Prof. Dr.-Ing. Hans-Jörg Bullinger (Präsident der Fraunhofer-Gesellschaft), Prof. Dr. Günter Fuhr (Institutsleiter des Fraunhofer IBMT), Herr Matthias Platzeck (Ministerpräsident des Landes Brandenburg), Prof. Dr. Klaus Gersonde (Altdirektor des Fraunhofer IBMT).

hat seinen Sitz in St. Ingbert, Saarland, aber die Verbindung mit Brandenburg bestand bereits seit Jahren durch eine in Bergholz-Rehbrücke angesiedelte Arbeitsgruppe. Die vor allem in Golm betriebene Biochip- und Zellbiotechnologie ist ein Forschungs- und Entwicklungsfeld, das weltweit Anerkennung findet und neben anderem im Großprojekt mit der Bill & Melinda Gates Foundation genutzt wird.

Beste Arbeitsbedingungen für die besten Wissenschaftler in einem kreativitätsfördernden Ambiente sind laut Prof. Dr. Hans-Jörg Bullinger, Präsident der Fraunhofer-Gesellschaft, Voraussetzung für erfolgreiche Spitzenforschung. Dem folgend setzte er mit seinen Vergleichen hohe Erwartungen in das Institut und seine Wissenschaftler, das er für gelungen und zukunftsweisend empfindet.



Symbolischer Eröffnungsakt durch Architekt Markus Hammes, Prof. Dr. Frank Bier, Prof. Dr. Hans-Jörg Bullinger, Dr. Hanspeter Georgi (Minister für Wirtschaft und Arbeit des Saarlandes) und Prof. Dr. Günter Fuhr.



Blick in das Biochipzentrum mit Automat zur Carrierherstellung.

In seinem Vortrag stellte der Direktor des IBMT, Prof. Dr. Günter Fuhr, die Entwicklung der seit 20 Jahren am Institut betriebenen Forschung vor. Beginnend mit Entwicklungen u. a. im Ultraschall und NMR (Kernresonanz-Spektroskopie) reicht das Spektrum des IBMT über Biochipdesign, Lasermedizin, Implantatentwicklung und Schneeforschung bis zur Kryotechnologie und zum Diagnostik-Mobil im Rahmen des Projekts der Bill & Melinda Gates Foundation. Zelluläre und mole-

kulare Biotechnologie, regenerative Medizin, adulte Stammzellen sind die Forschungsfelder, mit denen sich der Institutsteil in Potsdam-Golm zukünftig beschäftigen wird.

Den musikalischen Rahmen der Veranstaltung bildete das Ensemble der CAMERATA POTSDAM mit Werken von Georg Friedrich Händel, Avo Pärt und Franz Berwald. Im Anschluss an den symbolischen Eröffnungsakt durch Prof. Dr. Frank Bier, stellvertretender Institutsleiter, und Markus Hammes, hammerskrose architekten, konnten die Gäste Labore, Büros und Sonderräume sowie das mobile Kryolabor besichtigen.

Der Institutsneubau des IBMT, geplant und ausgeführt durch hammerskrose architekten (Stuttgart), steht in engem räumlichen Zusammenhang mit dem Fraunhofer-Institut für Angewandte Polymerforschung (IAP). Ein gemeinsamer Park um die bestehende Teichfläche, ergänzt durch einen neuen Kiefernhaun und eine Streuobstwiese, bildet die landschaftliche Mitte des Fraunhofer Campus. Die Landschaft und der Park stellen ein zentrales

gemeinsames Element für die beiden Fraunhofer-Institute dar. In engem Austausch mit dem Bauherrn und den Wissenschaftlern wurde eine zusammenfassende architektonische Gesamtkomposition für die vielfältigen, multidisziplinären Aktivitäten des Instituts entwickelt. Eine klare, übersichtliche Gliederung des dreibündigen Grundrisses, eine geometrisch reduzierte, zurückhaltende Form des Baukörpers, Funktionalität und vor allem Wirtschaftlichkeit waren die Leitlinien der Planung. Die Farbgebung des Gebäudes ist aus der örtlichen Situation heraus thematisiert und lehnt sich an die sandigen Böden und die klassizistische Architektur Brandenburgs an.

Das neue Gebäude mit der charakteristischen Fassadenform beherbergt seit dem Umzug Ende Oktober 2006 die Abteilungen »Zelluläre Biotechnologie & Biochips«, »Nanobiotechnologie & Nanomedizin«, »Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik« und »Kompetenzzentren Mentoring« sowie die Arbeitsgruppe »Biodatenbanken CRIP«. Am Institut werden eine Reihe innovativer Projekte bearbeitet; die neuen hochmodernen Labore sind zur Lösung der Aufgaben dank sparsamer und kostentruer Bauphase bestens ausgerüstet. Die Schwerpunkte liegen in der molekularen und zellulären Biotechnologie, der Biokompatibilitätsforschung, Sensorentwicklung mit Bezug zur Klinikproblematik und der Anpassung technischer Systeme an die biologischen Objekte. Das Haus bietet Platz für ca. 140 Mitarbeiter, ca. 85 sind bereits mit der Bearbeitung von 25 Projekten und Aufträgen beschäftigt.

Das Bauvorhaben in Höhe von 22,5 Mio. € wurde zu 50 % aus Mitteln der EU (Europäischer Fond zur regionalen Entwicklung, EFRE) getragen und zu je 25 % aus Mitteln der Bundesregierung (über das Bundesministerium für Bildung und Forschung) und des Landes Brandenburg kofinanziert.

# Neugestaltung der Außenanlage in St. Ingbert

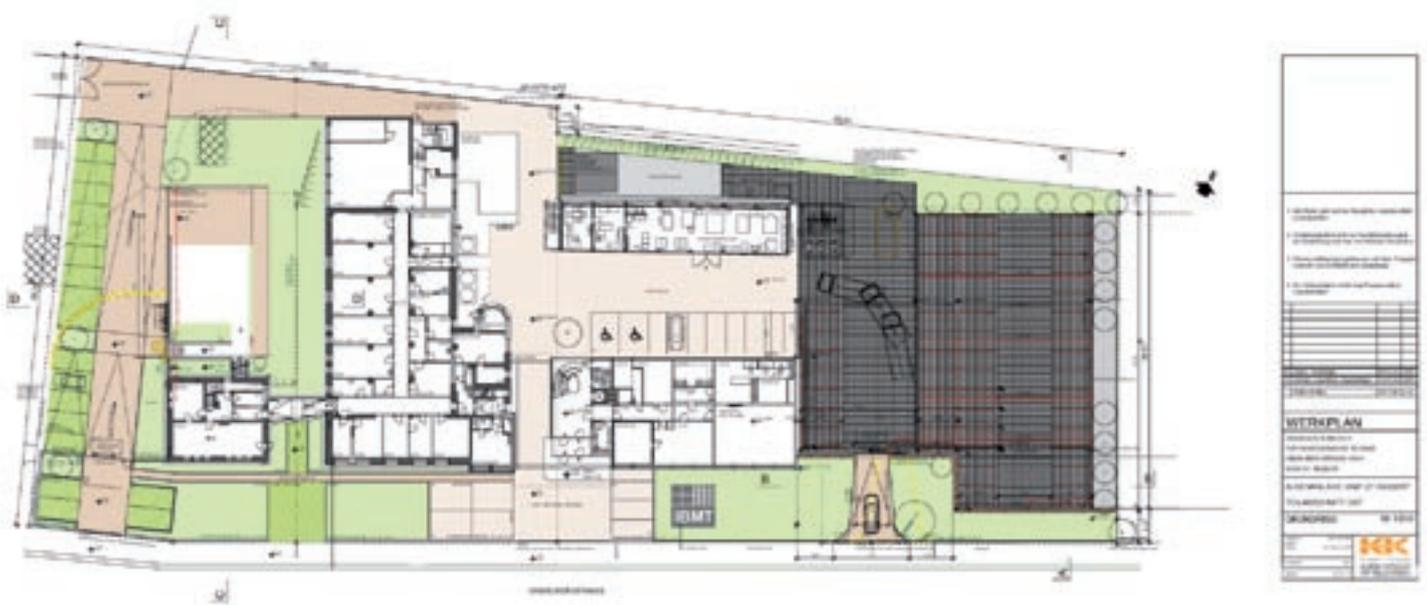


Abbildung 1: Aufsicht auf die geplante Außenanlage in St. Ingbert.



Erdaushub für das Ultraschall-Messbecken.



Betonboden für das Messbecken, eingelassen in die Sandsteinschichtlagen des Untergrunds.



Seitenwände des Beckens, mit schwarzer Schwingungsentkopplung.

Im Berichtsjahr wurde die Neugestaltung der Außenanlage am Standort des Hauptinstituts in St. Ingbert vorangetrieben. Der Plan der Außenanlage ist Abbildung 1 zu entnehmen.

Im Bereich hinter der Villa in der Ensheimer Straße 50 wurde der Erdaushub zur Errichtung eines Ultraschall-Messbeckens begonnen.



Weitere Impressionen des Baufortschritts.



# Kompetenzen und Anwendungen

	Miniaturisierung/Mikrostrukturierung (alternativer Materialien)	Dickschicht-/Dünnschicht-Sensoren (Hybride)	Ultraschall-Sensoren/-Systeme (1D/2D-Array-Technologie/Hardware/Software)	Medizin-Telematik (Sensorik/Kommunikations-/Informationstechnik)	Magnetische Resonanz (Mikroskopie, Spektroskopie, Imaging)	Multilokale Sensorik und Telekommunikation	In-line-Prozesskontrolle	Biosysteme/Biokompatibilität (Zell-/Tiermodelle)	Übergeordnete Systeme (Gesundheit, Umwelt)	Sensor-Fertigung (Entwicklung, Service)	Nanobiotechnologie	In-vitro-Zell- und -Gewebekultur	Immunologie und HIV-Repository
Bildgebende Systeme (Sonographie, NMR)	■		■	■	■		■		■	■	■	■	■
Monitor-Systeme (Volumenfluss, Vitalparameter)	■	■	■	■		■	■		■	■			
Prozessüberwachung (Luftschall, Fluidkontrolle)	■	■	■	■		■	■		■	■			■
Plattenwellen-Sensoren (Biosensoren, massensensitive Sensoren)	■	■		■		■	■	■	■	■			
Taktile Sensorik, Endosysteme (z. B. Endosensoren)	■	■		■	■				■	■			
NMR-Probenkopferwicklung (Hochfrequenzsysteme)	■				■		■		■	■			
Materialcharakterisierung (Polymere/Pharmaka/Kosmetika)	■		■	■	■		■	■				■	■
Bio-Interfaces (Wetware, neuronale Interfaces, Mikroimplantate)	■	■		■	■	■		■	■	■	■	■	■
Kryobiotechnologie	■			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Biochip-Technologien	■	■		■			■	■	■	■	■	■	■
Regenerative Medizin	■		■	■			■	■			■	■	
Lasermedizintechnik	■		■	■			■	■			■	■	
Unterwassersonartechnik	■	■	■				■		■		■		
Stammzellenforschung	■				■			■			■	■	■

Kompetenzmatrix.

■ In rascher Entwicklung begriffen. ■ Kernfelder des IBMT.

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse und praktischen Ergebnisse aus langjähriger Erfahrung in den Bereichen Mikrosysteme/Lasermedizin, Ultraschall und Magnetische Resonanz sowie die neuen Erfahrungen auf dem Gebiet der Sensorfertigung, (Nano)Biotechnologie, Biosysteme, Kryotechnologie, Biochip-Technik und Medizin-Telematik gewährleisten eine hohe Qualität der FuE-Leistungen und die flexible,

kunden- und problemorientierte Aufgabendefinition. Zahlreiche Referate, Publikationen und Patente dokumentieren die Qualifikation der Mitarbeiter und den modernen technischen Stand der Einrichtungen und Ausrüstungen des Instituts in all seinen Abteilungen. Im Jahre 2002 hat das IBMT begonnen, seine Patentpolitik zu reformieren und bietet nunmehr über die Kompe-

tenzzentren in Sulzbach mehr als 150 Patente zur Lizenzierung an. Im Jahre 2006 überstiegen die Patenteinnahmen die Ausgaben um etwa das Vierfache. Im Jahr 2007 wurde etwas mehr eingenommen als verausgabt. Acht Patente wurden lizenziert oder über Optionsverträge verwertet.

## Kuratorium



Blick in die 15. Kuratoriumssitzung des IBMT am 06. Dezember 2006 (von links nach rechts nach vorn zur Mitte: Dr. Erwin Klar, MinRat Dr. Ekkehard Warmuth, Dr. Martina Schraudner, Dr.-Ing. Harald Stallforth, Prof. Dr. Klaus Gersonde, Prof. Dr. Emmeran Gams, Prof. Dr. Volker Linneweber, Prof. Dr. Günter Fuhr, Vorsitzender Otmar Peter Schön, Prof. Dr. Michael Menger).

Das Kuratorium des IBMT besteht aus hochkarätigen Ärzten und Wissenschaftlern sowie Entscheidungsträgern aus Industrie und Wirtschaft, Politik, den Landesbehörden und der Universität. Es berät die Institutsleitung sowie den Vorstand und bewertet jährlich die Leistungen des Instituts.

Mitglieder des Kuratoriums sind:

Dr. Christian Ege, Staatssekretär, Ministerium für Wirtschaft und Arbeit des Saarlandes, Saarbrücken

Prof. Dr. Emmeran Gams, Direktor der Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Dr. Karsten Henco, CEO, U3 Pharma, Martinsried

Prof. Dr. Heinz Joachim Juhl, Geschäftsführer, Individumed GmbH, Hamburg

Prof. Dr. Michael Menger, Direktor, Abteilung für Chirurgische Forschung, Medizinische Fakultät, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Dipl.-Ing. Otmar Peter Schön (Vorsitzender), Geschäftsführender Gesellschafter, Fa. Hydac Technology GmbH, Sulzbach/Saar

Dr.-Ing. Harald Stallforth, Mitglied der Geschäftsleitung, Forschung & Entwicklung, Aesculap AG & Co. KG, Tuttlingen

MinRat Dr. Ekkehard Warmuth, Referatsleiter Biologische Forschung und Technologie, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin

Prof. Dr. Volker Linneweber, Präsident der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

Der Altdirektor, Professor Dr. Klaus Gersonde, ist Ehrenmitglied des Kuratoriums.

## HIV-Kryobank des Fraunhofer IBMT am Rande des G8-Gipfels vorgestellt



Prof. Dr. Günter Fuhr bei seinem Vortrag in Kühlungsborn.

Auf dem G8-Gipfel vom 06. bis 08. Juni 2007 in Heiligendamm diskutierten die Regierungschefs der großen Industrienationen über die wirtschaftliche und politische Situation in Afrika sowie den Klimawandel. Für den Kampf gegen Aids, Malaria und Tuber-

kulose in Afrika werden in den kommenden Jahren 60 Milliarden Dollar bereitgestellt. Neben dem Hauptgipfel in Heiligendamm fand parallel in Kühlungsborn organisiert von der Initiative »Deutschland – Land der Ideen«, eine zweitägige Veranstaltung statt, in der 22 hochkarätige Wissenschaftler aus aller Welt vor Journalisten Vorträge zu den Themen des G8-Gipfels hielten. Auf Einladung der Organisatoren dieses Experten-Begleitprogramms stellte Professor Fuhr das von der Bill & Melinda Gates Foundation finanzierte Projekt zur Errichtung einer HIV-Kryobank vor. In seinem Vortrag »The Virus Vault« erläuterte er das Konzept der »Global HIV Vaccine Research Cryobank« (GHRC), die als »Virus-Biblio-

thek« ein Kernelement zur Entwicklung eines Impfstoffs gegen Aids darstellt. Die in der Kryobank gesammelten und dokumentierten Proben (insbesondere von Frühinfizierten) und die sich daraus ergebenden wertvollen biologischen Daten werden essenzielle und standardisierte Hilfsmittel für Wissenschaftler in allen Vaccine-Entwicklungsgruppen weltweit sein.

Weitere Vorträge präsentierten Projekte aus den Bereichen Umwelt, Medizin, Wirtschaft und Finanzen. Für die rund 3 000 akkreditierten Journalisten boten die Vorträge fundierte Hintergrundinformationen zu den aktuellen Diskussionen der G8-Themen. Auch wurde das hohe Engagement der Fraunhofer-Gesellschaft deutlich.



HIV-Kryoröhrchen mit Barcodelabel, RFID, elektronischem Memory Chip (Fraunhofer IBMT-Kryotechnologie).

## Internationaler Workshop am Fraunhofer-Institut in St. Ingbert 2nd Workshop on Advanced Multiphoton and Fluorescence Lifetime Imaging Techniques, 13.-15. Juni 2007 und Innovationstag, 15. Juni 2007

### Workshop

Angespornt durch den großen Erfolg im letzten Jahr wurde der Workshop on Advanced Multiphoton and Fluorescence Lifetime Imaging Techniques im Jahr 2007 zum zweiten Mal am Institut durchgeführt. Zum Thema moderne optische Mikroskopiertechniken brachte der dreitägige Workshop ein internationales und interdisziplinäres Fachpublikum zusammen. Technologiefortschritte (Ultrakurzpuls-Lasersysteme, zeitaufgelöste Messungen, lasergestützte Materialbearbeitung) wurden ebenso vorgestellt und diskutiert wie wissenschaftliche Anwendungen in den Bereichen der medizinischen Diagnostik, dem *Molecular Sensing und Bio-Imaging*. Rund hundert Teilnehmer aus Forschung und Wirtschaft folgten der Einladung zum Workshop durch die Organisatoren Professor Dr. Karsten König (IBMT) und Dr. Wolfgang Becker (Becker und Hickl GmbH) an das IBMT. Die Koordination erfolgte durch Dr. Martin Stark (IBMT).

Neben einem dichten Vortragsprogramm waren Labordemonstrationen in zehn Stationen eingerichtet worden, die von Experten betreut und vorgestellt wurden. Dort konnten sich die Teilnehmer beim Experiment über Techniken und Methoden informieren und teils selbst Hand anlegen. Die vorgestellten Stationen umfassten ein breites Spektrum an Themen wie beispielsweise *Multispectral Fluorescence Lifetime Imaging, In-vivo-Multiphoton Tomography on Human Skin, Sub-Micron Material Processing with Femtosecond Laser Pulses, Photoacoustic Imaging und Laser-Assisted Manipulation of Living Cells*.

Einen kulturellen Glanzpunkt setzte der Besuch der Völklinger Hütte als Weltkulturerbe mit anschließendem Konferenz-Dinner.



Blick in den Vortragsraum an der Universität des Saarlandes, Saarbrücken.

### Teilnehmer

Die Zusammensetzung des Fachpublikums zeigte, dass sowohl wissenschaftliche Einrichtungen (65 %) als auch Kliniken (15 %) sowie die industrielle Forschung und Entwicklung (20 %) mit dem Workshop erreicht wurden. Der Workshop sprach damit technologieorientierte Spezialisten ebenso an wie Anwender. Erfreulich hoch war der Anteil an Medizinern (über 10 %). Ein beachtlicher Anteil der Teilnehmer von 23 % kam aus dem Ausland. Das Saarland bewies hohe Attraktivität.

### Innovationstag

Die Labordemonstrationen waren zudem eingebettet in den Innovationstag am Institut für Biomedizinische Technik. Rund ein Dutzend Firmen nutzte die Gelegenheit, sich im anregenden Umfeld des Workshops über neue Entwicklungen, wissenschaftlichen Fortschritt und potenzielle Anwendungen zu informieren. Staatssekretär Dr. Christian Ege, stellvertretend für das Ministerium für Wirtschaft und Arbeit, sowie Professor Günter Fuhr, Direktor des IBMT, begrüßten die Gäste. Die Aktivitäten des regionalen

Netzwerks NanoBioNet wurden von Martin Monzel vorgestellt und Herr Daniel Schmitt stellte die Ziele und Erfolge des Europäischen Projekts *CellPROM* vor, das durch das IBMT koordiniert wird. In kurzen Vorträgen präsentierten Firmenvertreter ihre Beiträge und Visionen zum Thema des Workshops. Die Labordemonstrationen boten eine hervorragende Gelegenheit zu informativen Gesprächen und regten dazu an, mögliche Kooperationen auszuloten.

### Fazit

Gerade die Kombination aus Workshop und Innovationstag führte zu einer schöpferischen Atmosphäre und trug sicher zum großen Erfolg der Veranstaltung bei. Der Workshop wurde gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft; das Ministerium für Wirtschaft und Arbeit des Saarlandes beteiligte sich finanziell an der Durchführung des Innovationstages. Zudem unterstützten Firmen die beiden Veranstaltungen durch Geldspenden und Sachbeiträge.

## Ehemalige Vorstände und Institutsleiter der Fraunhofer-Gesellschaft zu Gast in Golm



Die Teilnehmer des EVI-Treffens vor dem Haupteingang des Fraunhofer IBMT.



Ein Teil der Gruppe nach der Besichtigung von Schloss Sanssouci auf der großen Freitreppe.

Der aufstrebende Wissenschaftspark in Golm und wohl vor allem der neue Institutsteil des Fraunhofer IBMT veranlassten die ehemaligen Vorstände und Institutsleiter sich Anfang Juli zu ihrem jährlichen Treffen in Golm einzufinden. Das Interesse spiegelte sich auch in der relativ hohen Teilnehmerzahl von über 50 Personen wider. Nach einer Stadtrundfahrt durch Potsdam mit einem historischen Bus wurden die Teilnehmer von Herrn Professor Fuhr und Herrn Dr. Fink (kommissarischer Institutsleiter Fraunhofer IAP) im IBMT begrüßt. Die Sitzung der ehemaligen Vorstände und Institutsleiter begann mit dem Bericht von Herrn Dr. Wiese

über die Aktivitäten der letzten 12 Monate. Er warb noch einmal für die Betreuung ausländischer Gastwissenschaftler durch die Pensionäre. Herr Dr. Deuster berichtete ausführlich über die Vergabe des Technologiepreises »Technik für den Menschen«, der aus Spenden der Gruppierung und Stiftern finanziert wird. Den ersten Technologiepreis 2005 erhielt Prof. Dr. Karsten König vom Fraunhofer IBMT in Würdigung seiner Arbeiten auf dem Gebiet der Nanochirurgie. Dr. Deuster informierte über die Tätigkeit des Preisgerichts und stellte die Preisträger 2007 vor: Dr. P. Eisner, Dr. K. Müller und C. Zacherl MSc vom IVV erhielten den Preis für das »Verfahren zur Herstellung fettarmer Wurstwaren mit verbessertem sensorischen Profil durch Proteinaufschluss bei niedrigen Temperaturen«.

Als Ortskundiger stellte Herr Professor Buller, Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft, in seinem Vortrag zunächst die Gemeinde Golm und den Wissenschaftspark in einem kurzen historischen Abriss vor und betonte vor allem das Wachstum und die Internationalität des Standortes. In seiner Funktion als Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft zog er eine positive Bilanz der Entwicklung der Fraunhofer-Gesellschaft mit wachsendem Forschungsvolumen

und neuen Forschungsprogrammen. Zudem stellte Herr Professor Buller die Planung für das neue Fraunhofer-Forum in Berlin-Mitte vor, das in der Hauptstadt als Kontakt zur Regierung, als Plattform und Repräsentanz dienen sowie die Fraunhofer Spitzenforschung sichtbar demonstrieren wird. Am Ende seiner Rede verwies er darauf, dass die ehemaligen Führungskräfte auch im Ruhestand dankenswerterweise noch aktiv Anteil an den Entwicklungen der Fraunhofer-Gesellschaft und ihrer Institute nehmen und somit die Erfahrungen der »Institutsleiter« nicht verloren sind, sondern den Nachfolgenden zugute kommen.

Am zweiten Tag besichtigten die Teilnehmer des EVI-Treffens das Fraunhofer IAP und das Fraunhofer IBMT. Nach einem Vortrag des Institutsleiters, Dr. Fink, folgte ein Rundgang durch das IAP, in dessen Verlauf neue Verfahren und Technologien vorgestellt wurden. Anschließend wechselte die Gruppe zum IBMT, wo Professor Fuhr die aktuellen Projekte präsentierte und anschließend die Teilnehmer das neue Gebäude mit den hochmodernen Laboren vom Technikum bis zur Bibliothek in Augenschein nehmen konnten. Zum Nachmittagsprogramm teilte sich die Gruppe zu einem geführten Spaziergang durch Schloss und Park Sanssouci sowie zu einer auf Initiative von Herrn Dr. Imbusch ermöglichten Besichtigung des Einsteinturms auf dem Telegraphenberg auf. Abgerundet wurde das Treffen am Samstag durch eine Schiffstour rund um Potsdam, hin zu den bekanntesten Schlössern Brandenburgs.

## 50 Jahre Saarland – Innovationsmeile beim Landesfest am 17.–19. August 2007

Am 23. Oktober 1955 lehnte die saarländische Bevölkerung das zwischen Frankreich und der Bundesrepublik Deutschland vereinbarte Europäische Statut mit 67,7 Prozent der Stimmen ab. Am 01. Januar 1957 kam es zur politischen Rückgliederung: Das Saarland wurde zehntes Bundesland der Bundesrepublik Deutschland; die wirtschaftliche Rückgliederung erfolgte am 06. Juli 1959. Aus Anlass des 50-jährigen Bestehens feierte das Saarland vom 17.–19. August 2007 sein bisher größtes Landesfest. Im Strukturwandel setzt das Saarland auf Innovation und entwickelt sich zu einem attraktiven Wirtschafts-, Technologie- und Forschungsstandort. Die Innovationsmeile unter dem Motto »Empower Science – Geniales Saarland« gab Einblicke in die saarländische Forschungs- und Wirtschaftslandschaft. Das Fraunhofer IBMT beteiligte sich im Außenbereich der Innovationsmeile mit dem Saar-LAB-Futur, einer mobilen Kryo- & Stammzell-Technologieplattform. Zellen und Gewebe sind die Rohstoffe der Biotechnologie und werden in vielfältiger Weise gebraucht. Die Proben werden oft nicht am Ort ihrer späteren Lagerung gewonnen. Jeder Transport mindert die Qualität der Bioproben. Um darauf flexibel reagieren zu können, hat das Fraunhofer IBMT eine mobile Transporteinheit zur Sammlung und Aufbereitung lebender Zellproben, z. B. Stammzellen, und Lagerung bei tiefen Temperaturen ( $< -150\text{ °C}$ ) entwickelt. Das Saar-LAB-Futur ist der Prototyp eines mobilen Labors der Zukunft. Darin werden neue Technologien in industrienaher Ausführung, wie z. B. erschütterungsfreie Inkubatoren und industrielle prozessoptimierte Kryoarbeitsplätze, mit einem speziellen Containeraufbau kombiniert. Somit kann der Transport der Proben in die saarländische Kryobank (siehe Artikel S. 90) in Sulzbach optimal und zeitnah erfolgen. Die Ausstellung erfreute sich



Das Kryomobil – mobile Kryo- & Stammzellplattform des Fraunhofer IBMT, ein Ergebnis im Rahmen eines Projekts des Saarländischen Wirtschafts- und Wissenschaftsministeriums.



Das saarländische Publikum wurde von zahlreichen Experimenten rund um den Kryotruck angezogen und informierte sich über die Forschungsarbeiten am IBMT.



eines regen Interesses aus der Bevölkerung, Groß und Klein informierte sich am IBMT Kryo-Truck über die Technologie und verfolgte aufmerksam die Publikumsdemonstrationen.

Die Ausstellung wurde flankiert von einer Forschungsshow, einem moderierten Bühnenprogramm, das an allen drei Festtagen verschiedene saarländische Gesprächspartner aus der Wirtschaft, der Forschungslandschaft und Politik zu Gast hatte. Herr Dr. Reinhard Karger, Leiter der Unternehmenskommunikation des Deutschen Forschungszentrums für Künstliche Intelligenz (DFKI), lud Herrn Professor Fuhr am 19. August zu einem Bühnengespräch auf dem Marktplatz ein, um im Dialog mit dem Publikum die Aktivitäten des IBMT zu diskutieren.



Dr. Reinhard Karger im Gespräch mit Professor Günter Fuhr auf den Straßen Saarbrückens im Rahmen der Forschungsshow am 19. August 2007.

## Tag der Offenen Türen im Wissenschaftspark Golm »Die forschen hier« – »Nein, die arbeiten hier auch richtig!«



Vortrag in der Bibliothek.



Messen mit Fluoreszenzlicht.



Besucherin am Mikroskop.



Algen sammeln von den Bäumen des Fraunhofer Campus mit Dr. Thomas Leya.



Kinder beim Pipettieren auf ein 10-Cent-Stück und beim Hieroglyphenschreiben.



Das Gespräch zwischen zwei Besuchern macht deutlich, welche Außenwirkung ein »Tag der Offenen Türen« haben kann. Am 01. September 2007 nahm der neue Institutsteil des Fraunhofer IBMT in Golm zum ersten Mal am »Tag der Offenen Türen« teil. Die Max-Planck-Institute, die beiden Fraunhofer-Institute und das GO:IN öffneten ihre Einrichtungen für die Golmer, Potsdamer und Berliner Bürger. Das Fraunhofer IBMT besuchten ca. 350 Personen, darunter viele Familien mit Kindern. In der vollbesetzten Bib-

liothek des IBMT hörten mehr als 60 Gäste den Vortrag von Prof. Dr. Frank Bier, der sich mit einem der kreativsten Forschungsgebiete des IBMT beschäftigte: »Die Welt der Zwerge – Nanobiotechnologie für die medizinische Diagnostik«.

An vier Stationen wurden in den Laboren Forschungsfelder vorgestellt und Experimente vorgeführt: Die Arbeitsgruppe von Dr. Nenad Gajovic-Eichmann zeigte, wie vielseitig Fluoreszenzlicht eingesetzt werden kann: Es macht

die Feinstrukturen innerhalb der Zelle sichtbar, hilft Krebs frühzeitig festzustellen, und lässt es sogar zu, einzelne Moleküle zu erkennen.

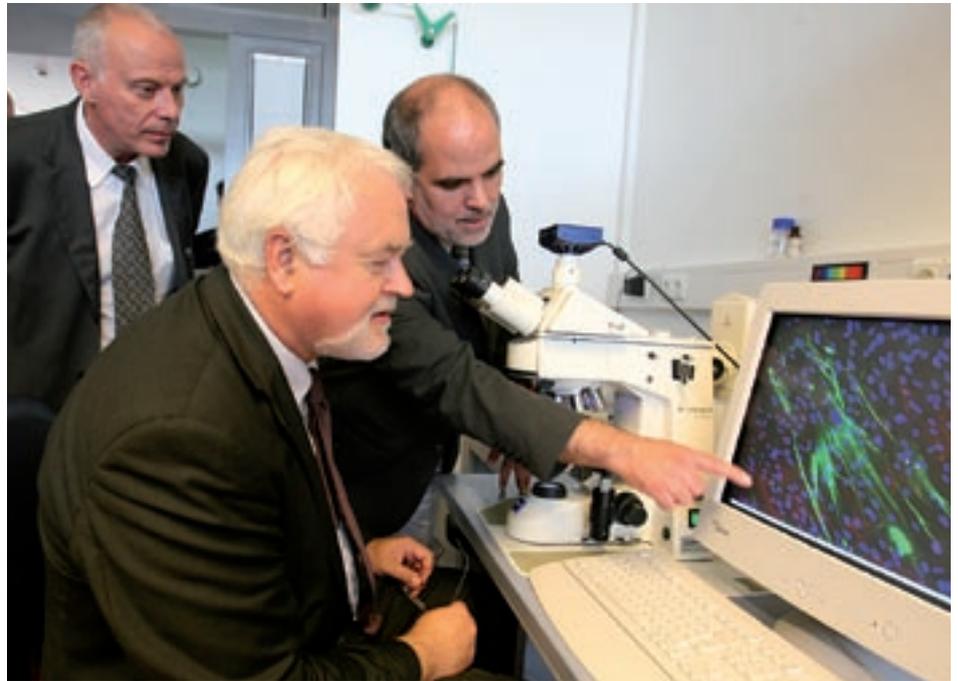
Flüssigkeitsgefüllte Mikrosysteme, dünner als ein Haar, präsentierte Dr. Magnus Jäger. Die Besucher konnten die Mikrochips, die in der modernen Biotechnologie und Medizin zunehmend eingesetzt werden, unter den Mikroskopen betrachten. Sie dienen der Zellhandhabung und Kultivierung. Mit Sherlock Holmes auf Spurensuche:

## Ministerpräsident Peter Harry Carstensen zu Besuch im Institutsteil Lübeck

Dr. Eva Ehrentreich-Förster erläuterte dem interessierten Publikum, dass mithilfe von Biochips oder auch Mikroarrays selbst geringe Spuren von Krankheitserregern oder Drogen nachgewiesen werden. Biochips enthalten auf engstem Raum eine große Zahl biologischer oder (bio)chemischer Nachweise. Über Muster lassen sich rasch Klassifizierungen und Analysen vornehmen. Anwendungsfelder sind die individuelle Diagnostik und das Umweltmonitoring.

Schneevalgen als extremophile Organismen der ewigen Schnee- und Gletscherfelder in den polaren und alpinen Gebieten unserer Erde zeigen interessante Anpassungsstrategien an ihr Leben in der Kälte, die sich auch industriell nutzen lassen. Einige dieser Strategien wurden von der Arbeitsgruppe um Dr. Thomas Leya anhand von Postern, Exponaten und Mitmach-Experimenten erläutert. So konnten die Gäste Algen sammeln und Kulturen anlegen.

Eigene Bereiche auf dem Wissenschaftscampus waren auf die zukünftigen Wissenschaftler ausgerichtet. Im IBMT half ein Eisbär in Anspielung auf die vielen Polarexpeditionen des Instituts Kindern beim Sammeln von Algen und Anlegen der Kulturen; zudem konnten sie mit Pipetten Lösungen in Gefäße überführen und somit einen Einblick in die tägliche Laborarbeit der Wissenschaftler gewinnen. Außer Konkurrenz fand eine Einführung in die altägyptische Schrift durch Frau Dr. Stephanie Schwarz, Assistentin der Institutsleitung, statt; die Kinder konnten schon nach kurzer Zeit ihren Namen in Hieroglyphen schreiben.



V.l.n.r.: Prof. Dr. Günter Fuhr, Institutsdirektor Fraunhofer IBMT, Peter Harry Carstensen, Ministerpräsident Schleswig-Holstein, Prof. Dr. Charli Kruse, Leiter der IBMT-Arbeitsgruppe Zelldifferenzierung & Zelltechnologie.

Am 06. September 2007 besuchte der schleswig-holsteinische Ministerpräsident Peter Harry Carstensen auf seiner Regionaltour Nord »Ministerpräsident Peter Harry Carstensen unterwegs in einem starken Land« die IBMT-Außenstelle in Lübeck. Bei dieser Gelegenheit informierte er sich über die neusten Forschungsergebnisse des IBMT-Institutsteils Lübeck, Arbeitsgruppe Zelldifferenzierung & Zelltechnologie, und ließ sich das Konzept für den weiteren Aufbau der Fraunhofer-Einrichtung in

Lübeck erläutern. In Begleitung des Ministerpräsidenten waren Vertreter des Landes, der Stadt (Bürgermeister Herr Bernd Saxe) und der Rektor der Universität zu Lübeck, Prof. Dr. Peter Dominiak. Die bisherigen Ergebnisse und das Konzept für den weiteren Auf- und Ausbau wurden vom Ministerpräsidenten und der Delegation mit sehr großem Interesse zur Kenntnis genommen.

## »CAVD«-Projekt der Bill & Melinda Gates-Stiftung und Inbetriebnahme der S3-Labore



Kick-off-Meeting des CAVD-Projektes in Seattle, Dezember 2006. In der Mitte Stifter Bill Gates mit einigen der Vaccine-Entwickler.

Nach zweistufiger positiver Evaluierung durch die Bill & Melinda Gates-Stiftung am 14. September 2007 wurde am Fraunhofer IBMT am Standort Sulzbach die weltweit erste Kryobank der Sicherheitsstufe S3, ein globales HIV-Cryorepository, offiziell in Betrieb genommen. Doch die Historie reicht weiter zurück:

Im Juni 2004 riefen die G8-Staaten auf ihrem Weltwirtschaftsgipfel in Sea Island (Georgia, USA) zu einer globalen Initiative auf, die der Entwicklung eines Impfstoffs gegen das Humane Immundefizienzvirus (HIV), des Erregers der Immunschwächekrankheit AIDS, dienen soll. Diese globale Initiative für einen HIV-Impfstoff (Collaboration for AIDS Vaccine Discovery – CAVD) hat Strategiepläne ausgearbeitet, die unter anderem den Aufbau koordinierter globaler Entwicklungszentren (einschließlich des Fraunhofer IBMT-Konsortiums) für einen HIV-Impfstoff zum Ziel haben. Diese Aktivitäten werden seit 2006 durch ein von der Bill & Melinda Gates-Stiftung ausgeschriebenes

Programm finanziell flankiert und unterstützt.

Die Bill & Melinda Gates-Stiftung ist derzeit die weltweit größte private Stiftung und fördert Programme zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten, insbesondere Tuberkulose, HIV und Malaria. Das Evaluationsverfahren wählt Projekte aus, die sich durch besondere Anwendungsnähe und einen globalen medizinischen Nutzen, insbesondere für Entwicklungsländer, auszeichnen.

Diese globale Aktivität gilt unter Experten als ein wichtiger Baustein bei der Entwicklung eines HIV-Impfstoffs. In diesem Programm erhielt 2006 das internationale Konsortium unter Koordination des Fraunhofer-Instituts für Biomedizinische Technik (IBMT) den Zuschlag zur Entwicklung und Installation einer der modernsten globalen HIV-Kryobanken (Global HIV Vaccine Research Cryobank – GHRC). Partner in dem Projekt sind namhafte Einrichtungen aus Europa und den USA wie der

Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Genf, das National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) in London, das San Raffaele Scientific Institute (DIBIT) in Mailand, die Universität Lund, die Universität des Saarlandes sowie die Universität von Washington und die National Institutes of Health (NIH). Dem Konsortium steht in dem zunächst für drei Jahre angelegten Projekt ein Budget von etwas mehr als neun Millionen Dollar zur Verfügung, davon 7,5 Millionen US\$ Zuwendung von der Gates-Stiftung und weiterhin deutsche Kofinanzierungen durch die Fraunhofer-Gesellschaft und durch das Wirtschafts- und Forschungsministerium des Saarlandes.

Das Projekt geht auf langjährige Vorarbeiten zurück, einerseits die Arbeiten des WHO-UNAIDS-kooordinierten HIV-Netzwerkes und andererseits die Entwicklungen der Fraunhofer-Gesellschaft im Bereich der Kryotechnologien.

Die Bekämpfung des HI-Virus stellt nach wie vor ein ungelöstes Problem dar. Ein Impfstoff existiert trotz jahrzehntelanger Forschung immer noch nicht. Dies liegt unter anderem an der ausgeprägten Anpassungsfähigkeit dieser Viren, deren Wandlungsfähigkeit mittlerweile zur Verbreitung zahlreicher Virusvarianten auf der Welt geführt hat, und ihrer Vermehrung gerade in den Zellen des Immunsystems der Infizierten. Die jüngst erschienene Merck-Studie zeigt, dass gegenwärtig kein Impfstoff in Sicht ist. Virensammlungen stellen deshalb ein unabdingbares Instrument für die Forschung und Impfstoffentwicklung dar.

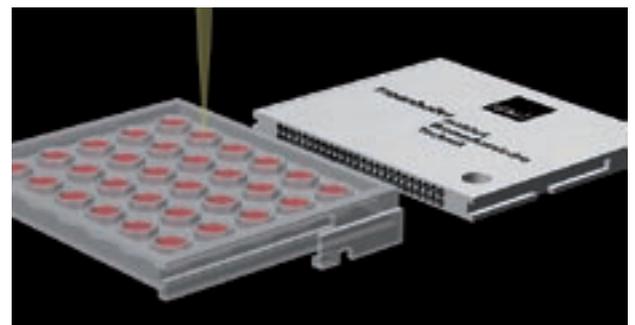
Diese immer wertvoller und umfangreicher werdenden Virensammlungen sind zurzeit stark dezentral verteilt und technologisch unzureichend standardisiert. Der Vorstoß des internationalen Konsortiums ist es nun, in kürzester Zeit eine zentrale HIV-Bank in Form einer beispielgebenden, modernen

Kryobank zu konzipieren und zu errichten. In dieser HIV-Bank sollen Viren und Zellen des Immunsystems sowie andere daraus abgeleitete Reagenzien bei Temperaturen des flüssigen Stickstoffs perfekt konserviert werden und sind jederzeit abrufbar.

Charakteristisch für die Fraunhofer-Technologieplattform ist beispielsweise, dass die biologischen Proben in kleinsten geschlossenen Substraten abgelegt werden, die die Entnahme einzelner Probenanteile bei tiefsten Temperaturen erlauben. Der Vorteil dieser im Rahmen von Mikrosystemtechnik- und Nanobiotechnologie-Projekten des BMBF entwickelten Verfahren ist, dass der Rest der wertvollen Probe kalt und damit sicher aufbewahrt bleibt. Ein weiteres Glied in der Kette der Kryobank-Entwicklungen bilden tieftemperaturtaugliche elektronische Speicherchips, die fest mit der Probe verbunden sind. Sie lassen sich auch noch bei  $-180\text{ °C}$ , also in einer eiskalten Kryowelt, wie sie vergleichsweise auf dem Planeten Neptun anzutreffen wäre, lesen und beschreiben. Auch das eine Entwicklung, die nicht nur für Kryobanken, sondern auch für die Raumfahrt bedeutungsvoll ist. In den Kryotanks liegen damit unverwechselbar mit jeder Probe verbunden noch einmal die Informationen der zentralen Datenbank portionsweise dezentral vor. Eine falsch abgelegte Probe würde z. B. durch die permanente Kommunikation der zentralen Datenbank mit den tiefkalten Chips in den 2 m hohen Kryobehältern automatisch erkannt und korrigiert werden. Diese Technologie setzt Standards nicht nur für die HIV-Ablage. Sie ist zugleich ein Kernelement des gerade beginnenden Zellbankings im Zusammenhang mit Stammzellen und deren Nutzung für die regenerative Medizin. Die Fraunhofer-Forscher haben derzeit weltweit in diesem Feld der zukünftigen Biotechnologie und Medizin eine beachtlichen Vorlauf.



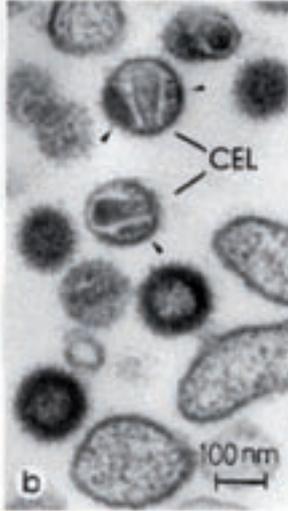
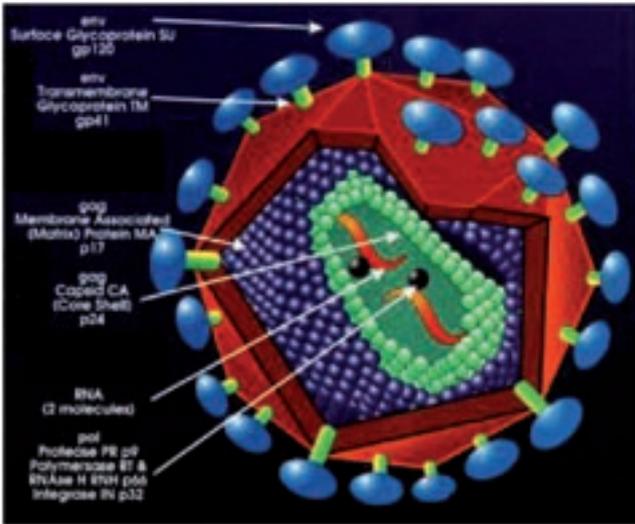
Außenansicht der Kryobank in Sulzbach.



Kryosubstrat mit integriertem Datenchip (hier separiert dargestellt).



Tieftemperaturtaugliche Elektronik in flüssigem Stickstoff.



HIV-Virus.



Blick in die S3-Sicherheitslabore des CAVD-Projektes der Bill & Melinda Gates Foundation in der Kryohalle in Sulzbach.



Die vom saarländischen Wirtschaftsministerium unterstützte und seit zwei Jahren im Erprobungslauf befindliche Kryoforschungs- und Demonstrationsbank des Fraunhofer IBMT in Sulzbach (Saar) mit industrieller Skalierung und Automatisierungspotenzial hat die Anwendungsnähe der Forschung eindrucksvoll belegt. Unter der Koordination des Fraunhofer IBMT, des Direktors Prof. Dr. Günter Fuhr und des Virologen und Immunologen Priv.-Doz. Dr. Hagen von Briesen in enger Zusammenarbeit mit den 7 internationalen Partnern, wurde nun die Installation der HIV-Kryobank als erste Kryobank der Sicherheitsstufe S3 abgeschlossen. Dass diese von der ersten Planung bis zur ersten Nutzung in nur einem Jahr erfolgte, ist bemerkenswert.

In dem Projekt wird jedoch nicht nur eine einzigartige Virenbank aufgebaut, vielmehr ist geplant, daneben unterschiedlichste für die Impfstoffforschung benötigte und daraus entwickelte Reagenzien in der Bank abzulegen, die für eine umfassende virologische und immunologische Charakterisierung zur Verfügung stehen und die Basis für die weitere Entwicklung von Impfstoffen und auch neuer Therapien darstellen. Auf die Proben und daraus gewonnenen wichtigen biologischen Primärdaten für die Bioinformatik können dann Wissenschaftler aus aller Welt zugreifen.

#### Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr. Hagen von Briesen  
 Telefon +49 (0) 6894/980-286  
[hagen.briesen@ibmt.fraunhofer.de](mailto:hagen.briesen@ibmt.fraunhofer.de)

## Zukunftsfeld Nanobiotechnologie CellPROM – Integriertes Projekt der Europäischen Union

Das 6. Forschungsrahmenprogramm der Europäischen Union setzt neue Förderinstrumente ein, um die Entwicklung und Verwertung zukunftsweisender Technologien im europäischen Forschungsraum zusätzlich zu den bewährten Instrumenten wie STREP- und CRAFT-Projekten zu stimulieren. Ein solches neues Instrument sind die Integrierten Projekte, in denen zahlreiche Partner aus den Ideenschmieden Europas gemeinsam an einem innovativen Großprojekt arbeiten. *CellPROM* – das mit einem Gesamtvolumen von 27 Mio. € größte Integrierte Projekt im Themenbereich Nanobiotechnologie – vereint für vier Jahre 26 akademische und industrielle Partner aus 12 Ländern unter der Leitung von Prof. Dr. Günter Fuhr und wird durch das Fraunhofer IBMT koordiniert. Die Kurzbezeichnung *CellPROM* steht für »Cell PROgramming by nanoscaled devices«. Projektziel ist die oberflächenunterstützte Differenzierung von Zellen im großtechnischen Maßstab, wozu künstliche makromolekulare Landschaften nach dem Vorbild der Zelloberflächen auf nanotechnologischem Wege entwickelt und erprobt werden sollen. In Ergänzung zu löslichen Faktoren, wie Differenzierungs- und Wachstumsfaktoren, unterstützen sie auf biologische Weise die Differenzierung von Zellen über multiple Oberflächenkontakte. Diese makromolekularen Landschaften (*NanoScapes*) imitieren dabei Funktionen, die im Gewebe und Körper über die Oberflächenkontakte von Zellen zu Matrixelementen und Nachbarzellen ausgeübt werden. Der Ansatz soll eine technische Lücke schließen bei einer Minimierung unerwünschter Nebenwirkungen der In-vitro-Zellprägung. Die Beherrschung dieser Prozesse im industriellen Maßstab ist die Voraussetzung für die Erschließung wichtiger Anwendungsfelder in den Bereichen Biotechnologie, Medizin, Pharmazie und Technologieentwicklung. Mit dem Projekt *CellPROM* wurde interdisziplinäres Neuland betreten und ein Beitrag zur Entwicklung nanoskopischer

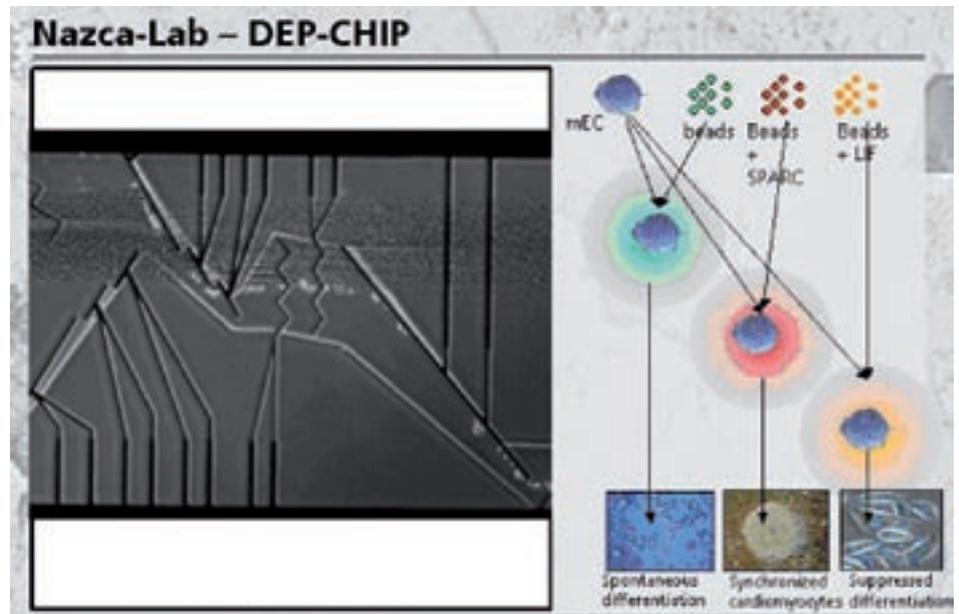


Abbildung 1: Differenzierungsstudien zum proof-of-concept des Gerätesystems an Maus-Stammzellen. Bild links: Kanal mit Hochfrequenzablenkelektrode für Zellen im Mikroskopbild. Parallel nebeneinander werden drei Lösungen eingeströmt (von links nach rechts); oben: Strom mit Stammzellen, Mitte: Lösungsstrom mit funktionalisierten Nanoteilchen für die Induktion der Differenzierung, unten: KultivierungsLösungsstrom.

Im oberen Lösungsstrom werden Stammzellen eingeströmt, mittels hochfrequenter Kraftfelder durch einen Strom von Nanopartikeln geführt, an deren Oberfläche sich Faktoren für die gezielte Differenzierung befinden und mit diesen beladen. Sie gelangen dann in die saubere Kulturlösung und werden zur Kultur in Mikrowellplatten abgelegt. Rechts ist gezeigt, dass je nach Verwendung verschiedener Typen funktionalisierter Beads andere Differenzierungen induziert werden. Als schlagkräftiges Beispiel werden embryonale Zellen der Maus über SPARC (Protein, die cardiogene Differenzierung induzierend) zu schlagenden und synchronisierten Herzmuskelzellen, über Beads mit LIF zu reinen Stammzellen und über Beads mit Serum zur spontanen Differenzierung geführt. Das System arbeitet hochparallel und im Hochdurchsatz.

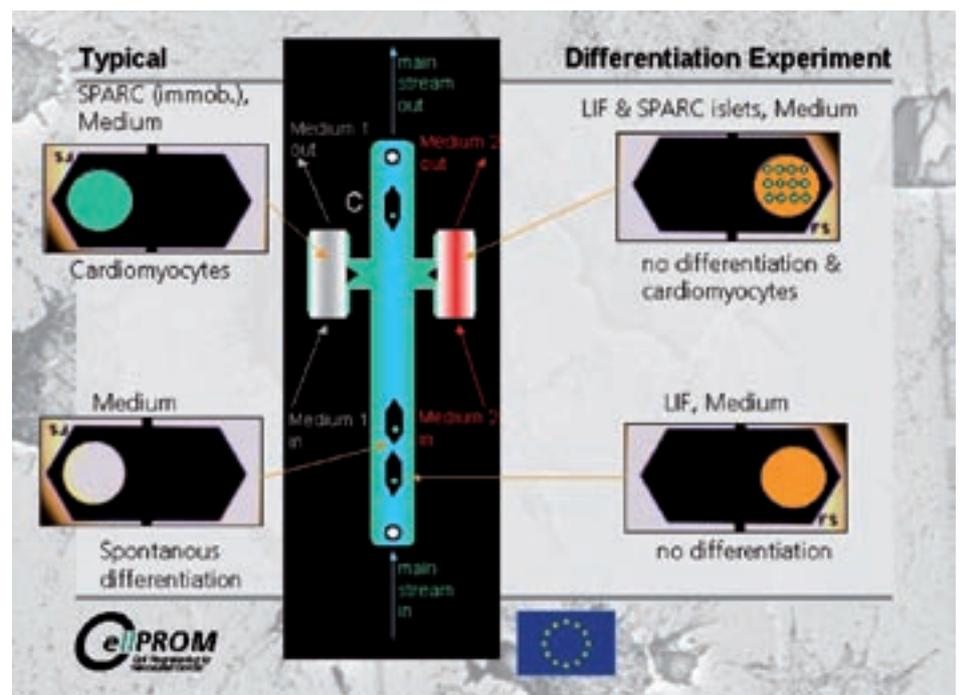


Abbildung 2: Differenzierungsstudie an Maus-Stammzellen. Analoges Versuchsablauf wie in Abbildung 1, hier allerdings mit Faktoren, die auf der Oberfläche von Mikrocarriern funktional immobilisiert wurden.



Abbildung 3: Experimentalplatz zur Erprobung der optischen und fluidischen Komponenten des MagLab.



Abbildung 4: »NazcaLab«: Mikrosystemtechnische Realisierung eines Stammzell-Differenzierungsautomaten unter Vermeidung jedweder artifizierlicher Oberflächenberührungen mittels Hochfrequenzfeldern.



Abbildung 5: Uta Faure, Europäische Kommission, und Dr. Michel Dard, externer Evaluator, während des Assessment Meetings im Gespräch mit Daniel Schmitt.

Werkzeuge für die Zellhandhabung im Rahmen der Biotechnologie und regenerativen Medizin geleistet. Am Ende der Projektlaufzeit von vier Jahren sollen funktionsfähige Module stehen, in denen die technischen Lösungen und biologischen Verfahrensschritte demonstriert werden können, die dann als Ausgangspunkt für die Entwicklung zur Serienreife sowie für die Konzeption von Folgeanwendungen dienen können, deren Gesamtheit die Bedeutung des Standortes Europa im Zukunftsmarkt Nanobiotechnologie wesentlich stärken wird.

Es wurde weitaus mehr erreicht: Zwei unterschiedliche Konzepte zur Handhabung der Zellen wurden im Projektverlauf entwickelt und umgesetzt: Eines der Konzepte basiert auf magnetmanipulierten Targets und erlaubt es, mittels flacher, miniaturisierter Trägersubstrate adhärenz Zellen zu manipulieren. Beiträge zu diesem Thema finden sich in den ausgewählten Forschungsergebnissen der Abteilung Nanobiotechnologie & Nanomedizin sowie der Arbeitsgruppe Computerunterstützte Simulationen. Ein alternativer Ansatz, basiert auf einem fluidischen Lab-On-Chip-Konzept, in dem Zellen berührungslos handhabbar sind. Da das Fraunhofer IBMT neben der Rolle als Koordinator auch die des Systemintegrators innehat, entstehen die entsprechenden Geräte zurzeit im *CellPROM*-Applikationslabor in St. Ingbert.

Das Projekt ist in 2007 in sein entscheidendes viertes und letztes Projektjahr eingetreten. Vom 05.–07. März 2007 fand in Oeiras, Portugal, das letzte Assessment Meeting statt, bevor Ende Februar 2008 das Abschlusstreffen am Fraunhofer IBMT in St. Ingbert/Saarbrücken das formale Ende des Projektes markieren wird. Die erzielten Ergebnisse, insbesondere die biologischen Zellexperimente und die Integration technologischer Prototypen wurden in allen Punkten sehr positiv bewertet (Abbildung 5). Statt Grund-

modulen, die in späteren Projekten zu Gerätesystemen für die In-vitro-Kultur und -Differenzierung zusammengestellt werden können, konnten zwei vollständige funktionsfähige Prototypen entwickelt und aufgebaut werden. Sie befinden sich zudem derzeit in der Testung. Die daran durchgeführten Differenzierungsstudien an Maus-Stammzellen sind in Abbildung 1 und 2 schematisch dargestellt.

An dem Projekt arbeiten Firmen wie Evotec Technologies/PerkinElmer (Deutschland), Leister Process Technologies (Schweiz), GeSIM (Deutschland), Sysmelec (Schweiz), Eurogentec (Belgien), Silex (Schweden), AMO, Eurice und tp21 (Deutschland) sowie institutionelle Einrichtungen wie das Royal Institute of Technology (Schweden), das Institute of Experimental Biology and Technology (Portugal), das Institut Pasteur (Frankreich), das Institut für Spektrochemie und Angewandte Spektroskopie, das Institut für Neue Materialien, das Georg-Speyer-Haus und das Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie (Deutschland), die Universitäten von Lausanne (Schweiz), Barcelona (Spanien), Saarbrücken (Deutschland), Wien (Österreich), Kaiserslautern (Deutschland), Pavia (Italien), Ljubljana (Slowenien), Tel-Aviv (Israel) und Vilnius (Litauen) in einer ansonsten kaum zu findenden Kooperation zusammen.

Die Koordination derartiger Großprojekte stellt neben den wissenschaftlichen Inhalten eine Herausforderung dar und erfordert neue Instrumente des Managements. Das Fraunhofer IBMT hat im Rahmen dieses Projektes wertvolle Erfahrungen gesammelt und wird bei der Bewältigung dieser Aufgabe durch die Einbettung in den Fraunhofer-Verbund Life Sciences und die Nutzung der Verwaltung der Fraunhofer-Gesellschaft unterstützt.



Abbildung 6: Die Teilnehmer des dritten *CellPROM* Annual Meetings.



Abbildung 7: Dr. Ralf Kemkemer vom Max-Planck-Institut für Metallforschung in Stuttgart bei seinem Eröffnungsvortrag zur *CellPROM* Summer School 2007.

Zusätzlich zu den bereits genannten Aufgaben hat das Fraunhofer IBMT in 2007 auch die jährliche *CellPROM* Summer School durchgeführt. Nach Barcelona (Spanien) und Wien (Österreich) in den Jahren 2005 und 2006 trafen sich vom 24.–26. September 2007 18 Studenten und Nachwuchswissenschaftler der *CellPROM* Partner in St. Ingbert. Unter dem Motto »*CellPROM*-Technologie für Insider« wurden in Vorträgen und Experimenten die im Rahmen des Projekts entwickelten Kerntechnologien vermittelt und den Teilnehmern die Möglichkeit gegeben, den momentanen Entwicklungsstand der Geräte »eigenhändig« zu erfahren. Neben den 15 Referenten aus dem Konsortium sprach auch Dr. Ralf Kemkemer vom Max-Planck-Institut für Metallforschung in Stuttgart über seine gemeinsam mit Professor Joachim Spatz erzielten Resultate auf dem Gebiet der mechanosensorischen Interaktion von Zellen mit nanostrukturierten Oberflächen (siehe Abbildung 7). Die nachfolgenden Abbildungen 8 und 9 zeigen weiter Impressionen der Veranstaltung, die von den insgesamt 40 Teilnehmern sehr positiv aufgenommen wurde.



Abbildung 8: Die Teilnehmer der *CellPROM* Summer School mit ihren Instruktoren vom Fraunhofer IBMT am Fraunhofer IBMT.



Abbildung 9: Experimentelle Einführung in die Handhabung des MagnaLab.

#### Kontakt

Dipl.-Phys. Daniel Schmitt  
 Telefon: +49 (0) 6894/980-120  
[daniel.schmitt@ibmt.fraunhofer.de](mailto:daniel.schmitt@ibmt.fraunhofer.de)



# Das Forschungs- und Dienstleistungsangebot



Blick in den Reinraum  
des Fraunhofer IBMT am  
Standort St. Ingbert.

- Institutsspezifische Angebote zur Vertragsforschung
- Verträge und Patentvereinbarungen
- Kunden
- Produktkatalog
- Kontakt und weitere Informationen

## Institutsspezifische Angebote zur Vertragsforschung

### **Arbeitsweise:**

FuE-Projekte werden in Phasen erfolgsorientiert ausgeführt, beginnend mit einer technischen Marktstudie, daraus abgeleitet die Machbarkeitsstudie, über die Prototypentwicklung und den Feldtest (klinische Studie) bis hin zur Entwicklung von kostenoptimierten Fertigungstechniken und Technologieentwicklungen. Zur Service-Fertigung von Sensoren und Mikrosystemen können Firmen benannt werden.

### **Praxisbezug:**

Die Bearbeitung der Projekte am Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) erfolgt in enger Abstimmung mit dem jeweiligen Kunden, um den größtmöglichen Praxisbezug herzustellen. Die Kundennähe ist ein Charakteristikum und eine wichtige Voraussetzung, um den Bedürfnissen des Marktes aus der Grundlagenforschung heraus gerecht zu werden.

### **Flexibilität:**

Die konkrete Form, die Ausrichtung und der Umfang der Projektarbeiten richten sich nach den Anforderungen und Vorstellungen des Kunden oder Auftraggebers.

### **Synergie:**

Die Einordnung in die Forschungsstrategie der Fraunhofer-Gesellschaft mit ihren 56 Instituten und den im Jahre 2001 gegründeten Life Sciences-Verbund der fünf Fraunhofer-Institute (IBMT, IGB, IME, ITEM und IZI) schafft Synergie-Effekte. Fachkenntnisse aus unterschiedlichsten Forschungsfeldern können in Kooperationen genutzt werden und erlauben eine kompetente Bearbeitung auch multidisziplinärer Fragestellungen. Durch Kooperationsverträge werden für IBMT-Kunden vollständige Wertschöpfungsketten angeboten.

### **Qualität:**

Liefertreue und Zuverlässigkeit prägen die Arbeiten des Fraunhofer-Instituts für Biomedizinische Technik. Die Erstellung eines Pflichtenheftes in Zusammenarbeit mit dem Kunden gewährleistet die inhaltlich korrekt abgestimmte und zeitlich angemessene Bearbeitung der Projekte.

### **Preiswürdigkeit:**

Forschungs- und Entwicklungsaufträge werden auf Selbstkostenbasis durchgeführt. Das IBMT ist als Institut der Fraunhofer-Gesellschaft eine gemeinnützige Einrichtung und finanziert die notwendige anwendungsorientierte Forschung und Vorlauftforschung weitgehend unter Mitwirkung öffentlicher Auftraggeber.

### **FuE-Ergebnis:**

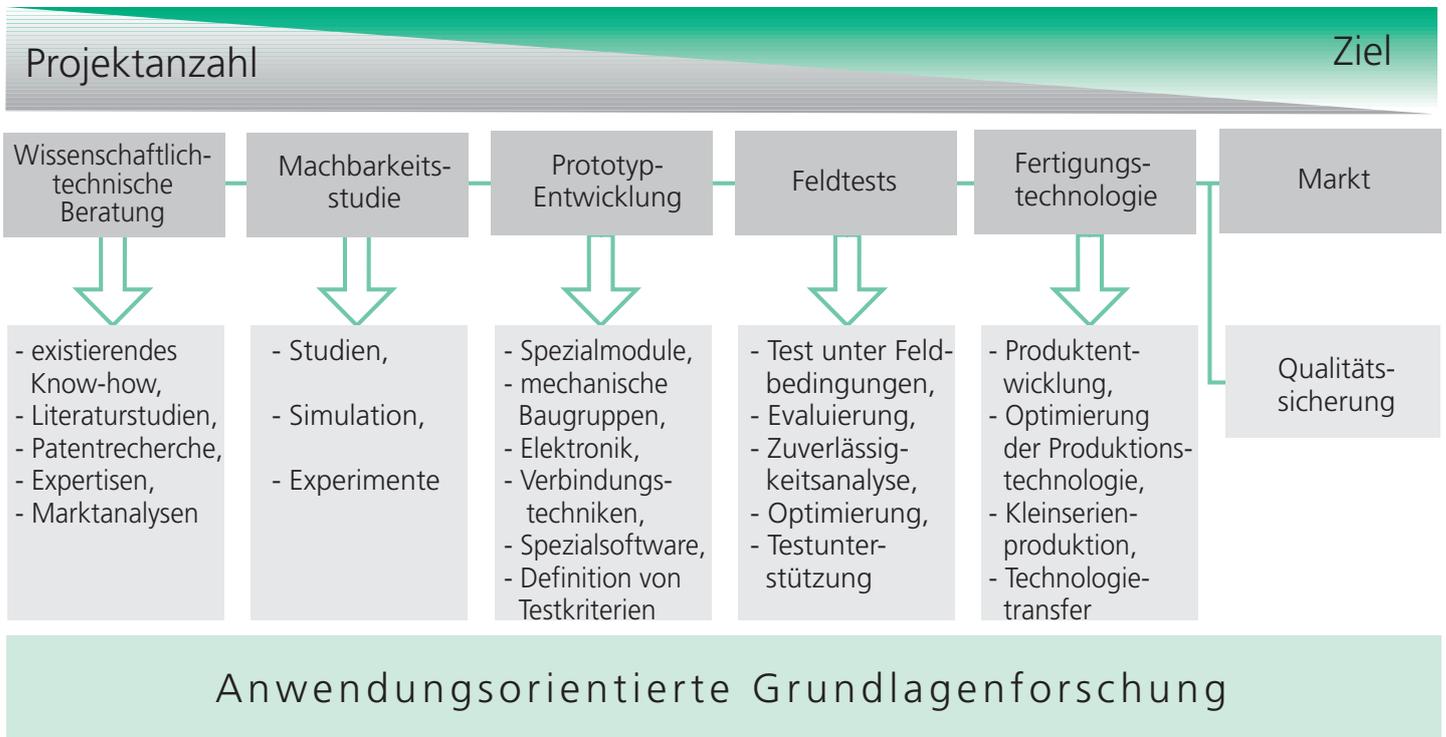
Nach erfolgter Bearbeitung eines FuE-Auftrages wird dem Kunden das Ergebnis zur Verfügung gestellt.

### **Vertraulichkeit:**

Anfragen werden auf Wunsch des Kunden absolut vertraulich behandelt.

### **Phasenmodell:**

Die Projektarbeit erfolgt im Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik wie folgt: Am Beginn eines Projekts steht eine wissenschaftlich-technische Beratung. Hierbei können anhand des existierenden Know-how sowie mittels Literatur-, Patent- und Marktrecherchen die möglichen Probleme des Projekts aufbereitet und das Projektrisiko



Risikominimierte Produktentwicklung.

abgeschätzt werden. Darauf folgt eine Machbarkeitsstudie, die das Projekt spezifiziert und den Aufwand beurteilt. Eine Laborprototyp-Entwicklung dient dem praktischen Funktionsnachweis in Form eines Demonstrators. Diese Phase mündet in die Feldprototyp-Entwicklung, an deren Ende umfangreiche Tests stehen. Das Redesign, die Technologieoptimierung, die Kleinserienfertigung und der Technologie-Transfer sind Elemente der Produktionsvorbereitung. Begleitend leistet das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik auch Hilfestellung bei Marketing und Qualitätssicherung. Dies steht im Dienste des Produktionsanlaufes und der Risikominimierung im Rahmen der Fertigung. Der Kunde hat die Möglichkeit, seinen Auftrag entsprechend die-

sen Phasen ein- und aufzuteilen und am Ende jeder einzelnen Stufe neu zu entscheiden, ob es sich für ihn lohnt, in die nächste Phase einzutreten. Dieses Kriterium erleichtert dem Kunden wie auch dem IBMT die Auftragsvergabe bzw. -annahme und führt zu überschaubaren, kalkulierbaren Projektzeiten und Projektkosten.

## Kunden

Neben Auftraggebern aus dem biomedizinischen und medizintechnischen Bereich sowie der Biotechnologie gehören auch Auftraggeber anderer Industriesparten (Umwelttechnik, Chemie, Pharmazie, Materialtechnik, Kfz-Technik, Hydraulik, Maschinenbau, Anlagenbau, Sensor-Systeme) zu den Kunden des Fraunhofer-Instituts für Biomedizinische Technik. Das IBMT arbeitet seit seiner Gründung mit Unternehmen unterschiedlicher Größen zusammen.

## Verträge und Patentvereinbarungen

### Vertragsabschluss:

Faire und verlässliche Vertragsbedingungen für den Kunden sind das oberste Gebot. Dabei werden die Wissenschaftler und Ingenieure von einer erfahrenen Vertragsabteilung innerhalb der Fraunhofer-Gesellschaft unterstützt.

### Nutzungsrechte:

Über die Nutzungsrechte an den in der Auftragsbearbeitung entstandenen Patenten verfügt allein der Kunde. Nach den Wünschen des Kunden werden individuelle Vereinbarungen getroffen. Das IBMT wird durch mehr als fünf renommierte Patentanwaltskanzleien vertreten.

### Koordination:

Das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik ist erfahren in der Koor-

dination komplexer Verbundvorhaben und übergeordneter Leitprojekte. In diesem Zusammenhang werden administrative und koordinative Aufgaben übernommen und eine gute Kommunikation zwischen den Projektpartnern im Verbund sichergestellt, um Reibungsverluste zu minimieren.

### Schulungen:

Als Dienstleistung für den Kunden bietet das IBMT auch die Schulung von Mitarbeitern im Hinblick auf die Einführung neuer Verfahren und Technologien an. Diese kann direkt vor Ort im Betrieb des Kunden erfolgen.

### Qualitätssicherung:

Die Wissenschaftler und Entwicklungsingenieure des Fraunhofer-Instituts für Biomedizinische Technik arbeiten nach den Regeln des modernen Projektma-

agements. Die Projekte und Arbeiten unterliegen einer sorgfältigen und permanenten Überprüfung nach Zeit und Kosten und sind auf einen erfolgreichen Projektabschluss hin ausgerichtet. Computerunterstütztes Projekt-Controlling begleitet jeden Einzelauftrag.

### Fördermöglichkeiten:

Die Fraunhofer-Gesellschaft hilft dem Kunden dabei, alle Möglichkeiten der Projektförderung auszuschöpfen. Eine langjährige Erfahrung bei der Beantragung von Fördermitteln der Europäischen Union, des Bundesministeriums für Bildung und Forschung BMBF oder anderer Zuwendungsgeber unterstützt den Kunden in Fragen der Finanzierung von Forschungsprojekten.



Mit Retinsäure differenzierte neuronale Zellen.

## Produktkatalog

Das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik bietet seinen Partnern neue Produkte, Technologien und Verfahren an, auch für die Herstellung, Vermarktung oder Verwertung von Patenten und Lizenzen. In diesem Zusammenhang ist auf die Kompetenzmatrix und den folgenden Produktkatalog hinzuweisen.

Produkt	Markt	Ansprechpartner im Institut
In-vitro-Gewebe-basierte Biosensoren zum Test der physiologischen Wirkung von Substanzen	Pharmazie, Medizin, Medizintechnik, Umweltüberwachung	Dr. Hagen Thielecke Tel.: +49 (0) 6894/980-162
Katheter-Sensorik zur mikro-anatomischen Untersuchung von Gefäßen	Medizin, Medizintechnik	Dr. Hagen Thielecke Tel.: +49 (0) 6894/980-162
Zellkulturmodelle der Blut-Hirn-Schranke (BBB)	Medizin, Biotechnologie, Pharmazie	Priv.-Doz. Dr. Hagen von Briesen Tel.: +49 (0) 6894/980-286
Textilintegrierbare und flexible Elektroden zur trockenen Ableitung neurophysiologischer Signale	Klinische Medizin, Home Care, Gesundheitswesen, Life Style	Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann Tel.: +49 (0) 6894/980-401
Impedanzanalyse-System zum Monitoren von Elektrodenimpedanzen	Klinische Medizin, Forschungslabore mit elektrophysiologischer Ausrichtung	Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann Tel.: +49 (0) 6894/980-401
Stimulationsgenerator zur Stimulation von Nervengewebe	Klinische Medizin, Forschungslabore mit elektrophysiologischer Ausrichtung	Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann Tel.: +49 (0) 6894/980-401
Implantierbare Elektroden zur Stimulation und Ableitung von Nervensignalen, verschiedene Designs nach Applikationsanforderung	Klinische Medizin, Forschungslabore mit elektrophysiologischer Ausrichtung	Dr. Klaus Peter Koch Tel.: +49 (0) 6894/980-404
PaDok® – Sichere Kommunikation und fallbasierte Netzakte im Gesundheitssystem	Medizin, Gesundheitswesen, Telematik	Dipl.-Phys. Bertram Bresser Tel.: +49 (0) 6894/980-206
TOPCARE – Home Care und Telemedizinplattform	Medizin, Gesundheitswesen, Telematik, Home Care	Dipl.-Inform. Stephan Kiefer Tel.: +49 (0) 6894/980-156
Durchfluss-Sensoren	Medizin, Lebensmittelindustrie, Chemie, Umweltprüfung	Dr. Thomas Velten Tel.: +49 (0) 6894/980-301
Modul für transkutane drahtlose Kommunikation	Medizin	Dr. Oliver Scholz Tel.: +49 (0) 6894/980-157
NMR-Probenköpfe für Spektroskopie und Mikroimaging mit Spulendurchmesser von 2 mm bis 40 mm, angepasst an entsprechende Untersuchungsobjekte	Medizin, Materialforschung, Biomedizin-Technik, Umwelt, Lebensmittel, Chemie- und Kosmetikindustrie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
State-of-the-Art-Gradientenspulen für NMR-Mikroimaging, z. B. 200 G/cm Gradientensysteme in x,y,z-Richtung und Zeiten für die Messbereitschaft beginnend bei 50 Mikrosekunden	Industrie und Forschungslabore mit NMR/MRI-Ausrüstung	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
NMR-Spulen für medizinische Ganzkörper-Tomographen, z. B. Lungen-Spule für MRI am klinischen Gerät für (polarisiertes) Helium und/oder Xenon	Klinische Medizin	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Minimal-invasive NMR-Technik, z. B. NMR-Spulen in Verbindung mit endoskopischen Eingriffen	Klinische Medizin	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Magnetische Resonanz-Positionierungssysteme für medizinische Eingriffe	Online MRI-gestützte Operationen, Klinische Medizin	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Kurse für NMR-Spektroskopie und Mikroimaging	Pharma-, Life- und Material-Science-Industrie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Bildverarbeitende Software	Medizin, Materialwissenschaft	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Labelfreie elektrische Einzelzellcharakterisierung	Medizin, Biotechnologie	Dr. Magnus Jäger Tel.: +49 (0) 331/58187-305
Mikrofluidische Durchfluss- und Injektionssysteme für geringe Probenvolumina	Diagnostik	Dr. Magnus Jäger Tel.: +49 (0) 331/58187-305
Elektrofusion mit zwei oder mehr Ausgangszellen	Medizin, Pharmazie	Dr. Magnus Jäger Tel.: +49 (0) 331/58187-305

Mikrofilter, schaltbare Nano- und Mikropartikelaggregation	Medizin, Biotechnologie	Dr. Magnus Jäger Tel.: +49 (0) 331/58187-305
Chipbasiertes Sortieren von Zellpopulationen	Medizin, Pharmazie	Dr. Magnus Jäger Tel.: +49 (0) 331/58187-305
Charakterisierung der Zelladhäsion auf funktionalisierten Oberflächen	Pharmazie	Dr. Magnus Jäger Tel.: +49 (0) 331/58187-305
Einzelzell-Analyse im fluidischen System Biotechnologie	Krebsforschung, klinische Diagnostik,	Dr. Andreas Lankenau Tel.: +49 (0) 331/58187-303
Beeinflussungsfreie Charakterisierung von Zellzuständen mittels Zellspuranalytik	Biotechnologie, Stammzellforschung	Dr. Andreas Lankenau Tel.: +49 (0) 331/58187-303
Mikro-Kontakt-Stempeln von Biomolekülen und beschichteten Partikeln	Biotechnologie, Stammzellforschung	Dr. Andreas Lankenau Tel.: +49 (0) 331/58187-303
Sub- $\mu$ m Abbildungen mittels paralleler Fluoreszenz-, Rasterkraft- und Reflexionskontrast-Mikroskopie (IFM, AFM, IRM)	Biotechnologie	Dr. Andreas Lankenau Tel.: +49 (0) 331/58187-303
Algenkultursammlung psychrophiler Mikroalgen (CCCrysto)	Reinigungsmittel-, Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie	Dr. Thomas Leya Tel.: +49 (0) 331/58187-304
Algenrohmaterial aus kundenspezifischer Anzucht	Reinigungsmittel-, Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie	Dr. Thomas Leya Tel.: +49 (0) 331/58187-304
DNA, RNA, cDNA für Downstream- prozesse	Reinigungsmittel-, Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie	Dr. Thomas Leya Tel.: +49 (0) 331/58187-304
Immunosensor-Analysator für automatische kompetitive Immunoassays	Biotechnologie, Pharma, Umweltanalytik	Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann Tel. +49 (0) 331/58187-204
Software für Zellerkennung und -analyse	Biotechnologie, Pharma, Medizin	Dr. Daniel Rapoport Tel. +49 (0) 451/2903-210
Primärzellen mit Stammzeleigenschaften verschiedener Vertebraten	Biotechnologie, Tierzucht Veterinärmedizin	Dr. Charli Kruse Tel. +49 (0) 451/2903-210
Eukaryontische zelluläre Testsysteme	Pharma, Kosmetikindustrie, Medizin	Dr. Sandra Danner Tel. +49 (0) 451/2903-210

## Kontakt und weitere Informationen

Bitte rufen Sie uns an, wenn Sie Fragen haben, weitere Informationen oder ein konkretes Angebot wünschen. Publikationen und Broschüren senden wir Ihnen gerne zu. Besuchen Sie unsere Internetseiten:  
<http://www.ibmt.fraunhofer.de>.

Fraunhofer-Institut für  
Biomedizinische Technik IBMT  
Ensheimer Straße 48  
66386 St. Ingbert  
Telefon: +49 (0) 6894/980-0  
Fax: +49 (0) 6894/980-400

**Marketing/  
Öffentlichkeitsarbeit**  
Dipl.-Phys. Annette Maurer  
Telefon: +49 (0) 6894/980-102  
[info@ibmt.fraunhofer.de](mailto:info@ibmt.fraunhofer.de)



# Das Institut in Zahlen



Mitarbeiter der Institutsteile St. Ingbert und Sulzbach beim Betriebsausflug 2007 im Technikmuseum Speyer/Sinsheim.

- Mitarbeiterentwicklung
- Betriebshaushalt
- Vertragsforschung mit der Wirtschaft

## Mitarbeiterentwicklung

Im Jahr 2007 waren am Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT 213 wissenschaftliche, technische und verwaltende Mitarbeiter (inklusive Lehrstühle) sowie 32 studentische Hilfskräfte und 72 Praktikanten beschäftigt. Zusätzlich arbeiteten 15 Gastwissenschaftler längere Zeit im Institut.

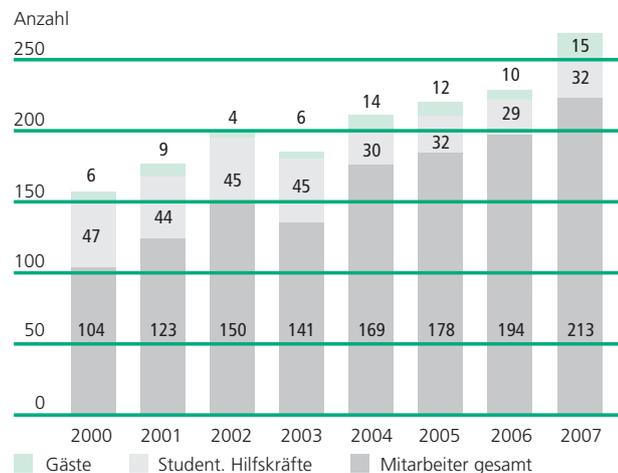
## Betriebshaushalt

Der voraussichtliche Betriebshaushalt 2007 wird 18,4 Mio. € betragen.

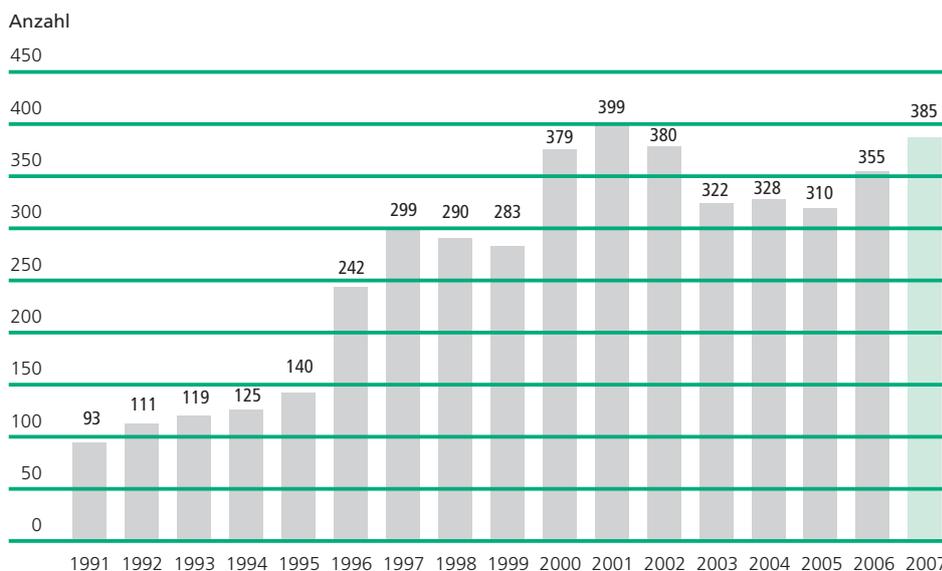
## Vertragsforschung mit der Wirtschaft

Projektarbeit steht im Vordergrund der Forschungsaktivitäten am Institut. Es war Ziel des Jahres 2007, die sehr große Zahl der Projekte in den Jahren 2000 bis 2002 zugunsten größerer Projekte zu verringern, die Zahl der Projekte aber weiter hoch und das Forschungsspektrum breit zu halten. Dies ist bei steigendem Gesamtprojektvolumen mit nunmehr 385 Projekten gelungen. Davon entfielen 120 Projekte auf industrielle Auftraggeber, das entspricht ca. 31 %.

Das Institut investierte mehr als 4 Mio. € in neue Geräte und Anlagen.



Personalentwicklung von 2000 bis 2007.



Projektentwicklung von 1991 bis 2007.

## Verwaltungsleitung

Bärbel Walter

Telefon: +49 (0) 6894/980-104

baerbel.walter@ibmt.fraunhofer.de





Die Gesellschaft umfasst zurzeit 56 Institute, die sich in acht thematischen Forschungsfeldern organisieren. Aufgrund der starken Interdisziplinarität im Bereich der Biotechnologie ist es ein gravierender Vorteil der Fraunhofer-Gesellschaft mit ihren Instituten und Verbänden, nahezu alle Technologiefelder aus Forschung und Industrie abdecken zu können. Zur optimalen Nutzung dieser Kompetenz durch unsere Auftraggeber sind deshalb im folgenden die Kerngebiete der Fraunhofer-Gesellschaft zusammengestellt.

### Gesamtkompetenz im Überblick

Forschung für die Praxis ist die zentrale Aufgabe der Fraunhofer-Gesellschaft. Die 1949 gegründete Forschungsorganisation betreibt anwendungsorientierte Forschung für die Wirtschaft und zum Vorteil der Gesellschaft. Vertragspartner und Auftraggeber sind Industrie- und Dienstleistungsunternehmen sowie die öffentliche Hand. Im Auftrag von Ministerien und Behörden des Bundes und der Länder werden zukunftsrelevante Forschungsprojekte durchgeführt, die zu Innovationen im öffentlichen Nachfragebereich und in der Wirtschaft beitragen.

Die Wirkung der angewandten Forschung geht über den direkten Nutzen für die Kunden hinaus: Mit ihrer Forschungs- und Entwicklungsarbeit

tragen die Fraunhofer-Institute zur Wettbewerbsfähigkeit der Region, Deutschlands und Europas bei. Sie fördern Innovationen, stärken die technologische Weiterentwicklung, verbessern die Akzeptanz moderner Technik und sorgen auch für Information und Weiterbildung des dringend benötigten wissenschaftlich-technischen Nachwuchses.

Ihren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern bietet die Fraunhofer-Gesellschaft die Möglichkeit zur fachlichen und persönlichen Entwicklung für anspruchsvolle Positionen in ihren Instituten, in anderen Bereichen der Wissenschaft, in Wirtschaft und Gesellschaft. Studentinnen und Studenten an Fraunhofer-Instituten eröffnen sich wegen der praxisnahen Ausbildung und Erfahrung hervorragende Einstiegs- und Entwicklungschancen in Unternehmen.

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt derzeit mehr als 80 Forschungseinrichtungen, davon 56 Institute, an 40 Standorten in ganz Deutschland. 12 500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, bearbeiten das jährliche Forschungsvolumen von 1,2 Milliarden €. Davon fallen mehr als 1 Milliarde € auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Zwei Drittel dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Nur ein Drittel wird von Bund und Ländern als Grundfinanzierung beigesteuert, damit die Institute Problemlösungen erarbeiten können, die erst in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden.



Joseph von Fraunhofer (1787–1826).

Niederlassungen in Europa, in den USA und in Asien sorgen für Kontakt zu den wichtigsten gegenwärtigen und zukünftigen Wissenschafts- und Wirtschaftsräumen.

Namensgeber der als gemeinnützig anerkannten Fraunhofer-Gesellschaft ist der Münchner Gelehrte Joseph von Fraunhofer (1787–1826), der als Forscher, Erfinder und Unternehmer gleichermaßen erfolgreich war.

## Forschungsfelder

Forschung und Entwicklung sind in der Fraunhofer-Gesellschaft in acht Institutsgruppen (Cluster) zusammengefasst:

- Werkstofftechnik/Bauteilverhalten
- Produktionstechnik/Fertigungstechnologie
- Informations- und Kommunikationstechnik
- Mikroelektronik/Mikrosystemtechnik
- Sensortechnik und -systeme
- Verfahrenstechnik
- Energie- und Bautechnik, Umwelt- und Gesundheitsforschung
- Technisch-ökonomische Studien/Informationsvermittlung

Zur Stärkung der Biowissenschaften wurde im Jahre 2001 der Life Science-Verbund, bestehend aus vier Gründerinstituten (IBMT, IGB, IME, ITEM) und dem im Aufbau befindlichen IZI installiert.

## Zielgruppen

Die Zielgruppen der Fraunhofer-Gesellschaft sind die Wirtschaft und die öffentliche Hand.

- Für Auftraggeber aus der Wirtschaft erarbeitet die Fraunhofer-Gesellschaft technische und organisatorische Problemlösungen bis zur Einsatzreife. Sind Systemlösungen gefragt, arbeiten mehrere Fraunhofer-Institute unter Führung und Koordination eines auftragnehmenden Institutes zusammen.

- Im Auftrag von Bund und Ländern werden strategische Forschungsprojekte durchgeführt. Sie dienen der Förderung von Schlüsseltechnologien und Innovationen auf Gebieten, die von besonderem öffentlichen Interesse sind, wie z. B. der Umweltschutz, die Energietechniken und die Gesundheitsvorsorge. Im Rahmen der Europäischen Union beteiligt sich die Fraunhofer-Gesellschaft an Technologieprogrammen, die der Steigerung der Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Wirtschaft dienen.

## Leistungsangebot

Die Fraunhofer-Gesellschaft bietet Forschung und Entwicklung in vielen Leistungsbereichen an:

- Produktoptimierung, Entwicklung von Prototypen, Optimierung von Verfahren und Entwicklung neuer Prozesse
- Einführungsunterstützung neuer betrieblicher Organisationsformen und Technologien durch
  - Erprobung in Demonstrationszentren mit modernster Geräteausstattung
  - Schulung der beteiligten Mitarbeiter vor Ort
  - Service-Leistungen auch nach Einführung neuer Verfahren und Produkte
- Technologieberatung durch
  - Machbarkeitsstudien
  - Marktbeobachtungen
  - Trendanalysen
  - Wirtschaftlichkeitsberechnungen
  - Förderberatung, insbesondere für den Mittelstand
- Prüfdienste und Erteilung von Prüfsiegeln
- Ausgründung von Firmen
- Beratung zu Firmenkonzepten
- Erarbeitung von Wirtschaftskonzepten

## Vorteile der Vertragsforschung

Durch die Zusammenarbeit aller Institute stehen den Auftraggebern der Fraunhofer-Gesellschaft zahlreiche Experten mit einem breiten Kompetenzspektrum zur Verfügung. Gemeinsame Qualitätsstandards und das professionelle Projektmanagement der Fraunhofer-Institute sorgen für verlässliche Ergebnisse der Forschungsaufträge. Modernste Laborausstattungen machen die Fraunhofer-Gesellschaft für Unternehmen aller Größen und Branchen attraktiv. Neben der Zuverlässigkeit einer starken Gemeinschaft sprechen auch wirtschaftliche Vorteile für die Zusammenarbeit, denn die kostenintensive Vorlaufforschung bringt die Fraunhofer-Gesellschaft bereits als Startkapital in die Partnerschaft ein.

# Ausgewählte Forschungsergebnisse und Anwendungen

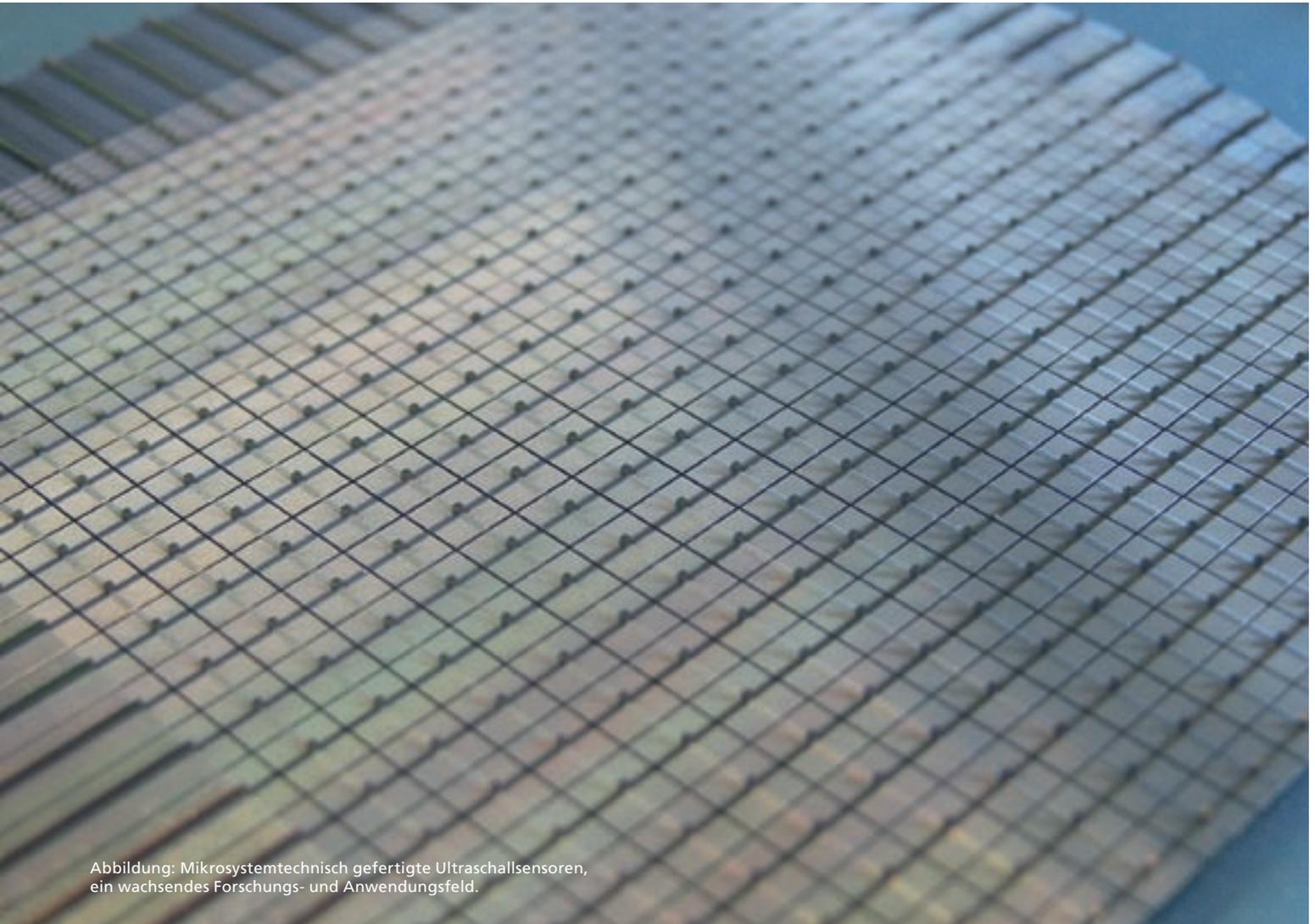


Abbildung: Mikrosystemtechnisch gefertigte Ultraschallsensoren, ein wachsendes Forschungs- und Anwendungsfeld.

- Mikrosysteme/Lasermedizin
- Miniaturisierte Systeme
- Magnetische Resonanz
- Ultraschall
- Telematik/Telemedizin
- Medizintechnik & Neuroprothetik
- Kryobiophysik & Kryotechnologie
- Kryoforschungsbank
- Biohybride Systeme
- Computerunterstützte Simulationen
- Zelldifferenzierung & Zelltechnologie

- Institutsteil Potsdam-Golm
- Biodatenbanken CRIP
- Zelluläre Biotechnologie & Biochips
- Nanobiotechnologie & Nanomedizin
- Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik
- Kompetenzzentren Mentoring

Kompetenzzentren Biomedizintechnik

# Mikrosysteme/Lasermedizin

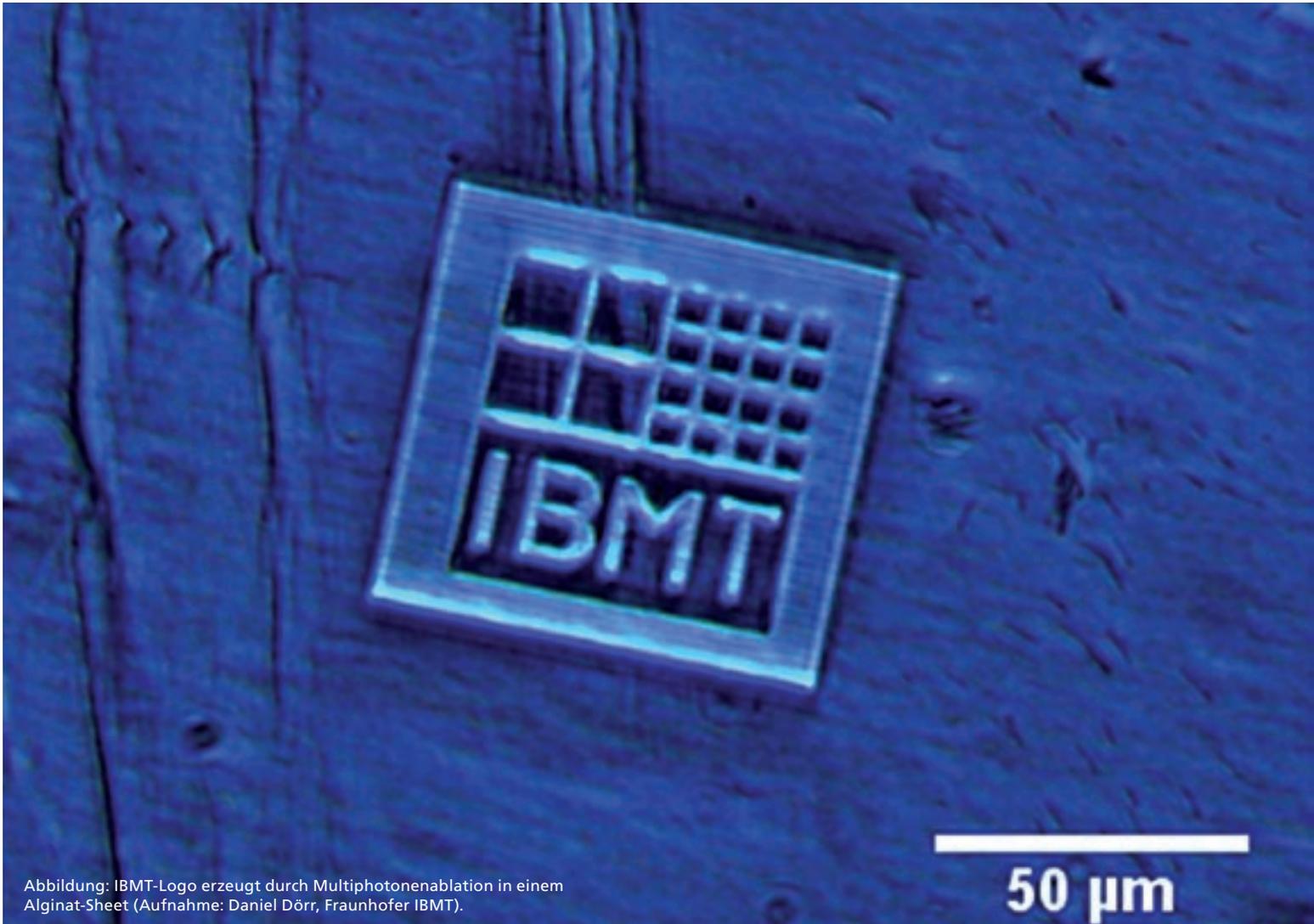


Abbildung: IBMT-Logo erzeugt durch Multiphotonenablation in einem Alginate-Sheet (Aufnahme: Daniel Dörr, Fraunhofer IBMT).

## Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Lasermedizin
- Funktionelle Optik

Projektbeispiel: Entwicklung eines flexiblen Multiphotonen-Endoskops

Ausstattung

Die Photolithographie als grundlegende Technologie in der Chipherstellung, der Mikrosensorik und Mikroaktuatorik sowie des Rapid Prototyping basiert auf der UV-Belichtung photosensitiver Polymere (Photolacke), die auf Siliziumwafern aufgebracht werden, und nachfolgender Ätztechnologie. Jährlich konnte eine Steigerung der Packungsdichte auf den Chips durch immer kleiner werdende belichtete Polymerbereiche erreicht werden. Da die Größe der Belichtungsspsots nach Abbe mit der Wellenlänge skaliert, kommen vor allem UV-Excimerlaser zum Einsatz. Derzeit wird die 90 nm-Technologie für die Herstellung des Pentium-4-Prozessors eingesetzt. Erstaunlicherweise können jedoch Sub-200-nm und sogar Sub-100-nm-Strukturen in Siliziumwafern und Photolacken auch mit Lasern größerer Wellenlänge im nahen infraroten (NIR) Spektralbereich erzielt werden. Diese Sub-Wellenlängen-Nanostrukturierung gelingt durch Multiphotonen-Effekte, die durch Verwendung hochaperturiger Fokussieroptiken innerhalb des Fokusbereiches hervorgerufen werden. Am IBMT werden ultrakompakte Turnkey-NIR-Femtosekunden-Laserpulse geringer Picojoule-Pulsenergie in Kombination mit Scanning-Mikroskopen genutzt, um SU-8-Photolack durch

einen Zweiphotonen-Effekt zu belichten. Eine präzise Belichtung des Photolacks in allen drei Raumkoordinaten wurde durch Variation der Fokusebene mittels piezogesteuerter Fokussieroptik mit einer Genauigkeit von 40 Nanometern innerhalb des Photolacks möglich. Dadurch wurde eine 3-D-Strukturierung und die Herstellung von Bulk-Strukturen möglich. Die Abbildung demonstriert ein Beispiel einer derartigen 3-D-Zweiphotonen-Polymerisation des auf einen Wafer aufgeschleuderten SU-8-Photolacks nach Belichtung mit 730 nm-Femtosekunden-Laserpulsen eines 80 MHz-Titan-Saphirlasers. Wird die Laserpulsenergie in den Bereich von wenigen Nanojoule erhöht, kann sogar eine direkte Nanostrukturierung (Laser-Writing) von Siliziumwafern ohne Nutzung von photochemischen Prozessen (Photopolymerisation) erzielt werden. Gegenwärtig wird die Bioverträglichkeit dieser Femtosekundenlaser erzeugten Nanostrukturen und deren Potenzial als Manipulationswerkzeug zur Beeinflussung von Einzelzellen und Zellclustern, insbesondere von Stammzellen, untersucht. Weitere Applikationsfelder dieser neuartigen Lasertechnologie zur Nanostrukturierung existieren im Bereich Tissue Engineering wie der Herstellung einer artifiziellen extrazellulären Matrix, der Bearbeitung von Prothesen, der Herstellung neuartiger optischer 3-D-Speicher, Wellenleitern, photonischer Kristalle und von Nanosystemen sowie im Bereich Rapid Prototyping.



---

#### **Ansprechpartner**

Prof. Dr. Karsten König  
Telefon: +49 (0) 6894/980-150  
karsten.koenig@ibmt.fraunhofer.de

Sekretariat:  
Frau Juliette Kieborz  
Telefon: +49 (0) 6894/980-151  
juliette.kieborz@ibmt.fraunhofer.de

## Lasermedizin und Funktionelle Optik



- Multiphotonen-Lasermikroskopie mittels Femtosekunden-Laser im Nahen Infrarot (NIR)
- optische Tomographie von Zellen und Geweben
- optische Melanom-Diagnostik
- Nanochirurgie innerhalb von Zellen und Geweben
- Mikrostrukturierung und Nanostrukturierung von Polymeren, Metallfilmen, Silizium
- Optical Trapping
- stationäre und zeitaufgelöste Fluoreszenzspektroskopie
- Fluoreszenz-Lifetime-Imaging (FLIM)
- Ramanspektroskopie
- AFM
- Elektronenmikroskopie
- Vitalitätstest
- Zellklonierungs-Assay
- ROS-Detektion
- Imaging von ECM-Strukturen (Elastin, Kollagen)
- Detektion pathogener Mikroorganismen
- Nachweis der Akkumulation von Nanopartikeln im Gewebe
- Nachweis von Nanopartikeln in Zellen
- Multiphotonen-akustische Mikroskopie
- Konzepte für die funktionelle optische Sensorik und Bildgebung



### Ansprechpartnerin Arbeitsgruppe Lasermedizin

Dr. Iris Riemann  
Telefon: +49 (0) 6894/980-190  
iris.riemann@ibmt.fraunhofer.de

### Ansprechpartner Arbeitsgruppe Funktionelle Optik

Dr. Frank Stracke  
Telefon: +49 (0) 6894/980-166  
frank.stracke@ibmt.fraunhofer.de

## Ausstattung

- Femtosekundenlaser (Ti:Saphir-Laser) MaiTai (710 nm – 990 nm, 80 MHz), Chameleon (720 nm – 930 nm, 90 MHz), Vitesse (800 nm, 80 MHz)
- Rubinlaser
- CO<sub>2</sub>-Laser
- modifiziertes konfokales Laserscanning-Mikroskop
- kompaktes Scanning-Mikroskop für die Nanochirurgie
- Multiphotonen-Laserscanning-Mikroskop mit Spectral-Imaging-Modul (Zeiss LSM510-Meta-NLO)
- Multiphotonen-Imaging-System Dermalinspect für die In-vivo-Untersuchung der Haut
- Autokorrelator
- Puls-Picker
- Frequenzverdoppler
- Strahlanalyse-System (Spiricon)
- Modul für die zeitkorrelierte Einzelphotonen-Zählung und Fluoreszenz-Lifetime-Imaging (FLIM)
- Laser Tweezer
- miniaturisierte Zellkammern für Langzeitstudien (Zellklonung-Assay)
- Tier-Operationsraum
- Zellkultur-Facility
- Fluoreszenzspektrometer Hitachi FL 4500
- Argon-Ionen-Laser
- Hardware-Korrelator ALV-5000

## Lasermmedizin

### Ausgangssituation

Die Abbildung der natürlichen Auto-fluoreszenz von Zellen und Geweben ohne die Zugabe von Farbstoffen eröffnet neue Wege zu einer nicht- oder nur minimal-invasiven Analyse, Diagnose und Therapie-Kontrolle von zellverändernden Krankheiten. Die dafür benötigte hohe zelluläre Auflösung wird durch eine Multiphotonen-Anregung mit einem Femtosekunden-gepulsten Laser im nahen Infrarot erreicht.

### Aufgabenstellung

Um diese minimal-invasive Methode um die Möglichkeit zu erweitern, innere Körperoberflächen/Gewebebestandteile oder schwer zu erreichende Stellen abbilden zu können, müssen die bislang recht großen optischen Bauteile drastisch verkleinert werden. Dies ist einerseits durch eine sehr kleine GRIN-Optik zu bewerkstelligen, die auf einem radialen Gradienten im Brechungsindex beruht. Durch neue Entwicklungen konnte die numerische Apertur bestimmter GRIN-Systeme in für Multiphotonen-Anwendungen interessante Bereiche gesteigert werden. In diesem vom BMBF geförderten Verbund-Projekt (No. 0313661 C) soll vom IBMT untersucht werden, inwieweit eine für hochauflösende Multiphotonen-Anregungen geeignete Optik verkleinert werden kann, um in ein Endoskop eingebracht werden zu können. Hierbei ist verstärkt darauf zu achten, dass die für ein flexibles Endoskop notwendige Faseroptik den Femtosekunden-Pulsen des Lasers keine nichtlineare Pulsverbreiterung aufprägt und die benötigten Wellenlängen des nahen Infrarots (hier: 750 nm – 850 nm) mit ausreichender Leistung weitergeleitet werden. In der letzten Zeit wurden viel versprechende Fasern, sogenannte photonische Kristallfasern, entwickelt, die den Vorgaben besonders gut entsprechen. Die äußerst schwache Eigenfluoreszenz von Zellen und Geweben

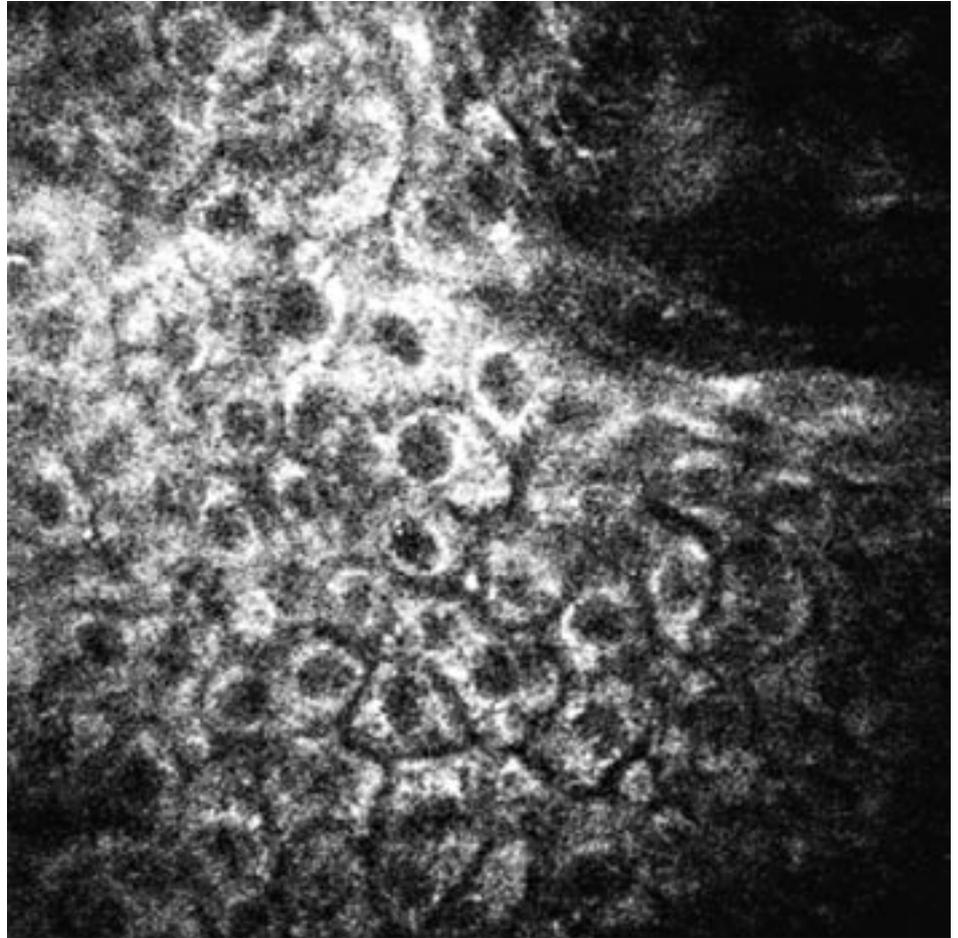


Abbildung 1: Multiphotonen-angeregte Autofluoreszenz von lebenden Zellen in der Haut, Stratum spinosum, aufgenommen mit hoher zellulärer Auflösung durch ein GRIN-Linsen-System (Aufnahme: Selma Schenkl und Iris Riemann, Fraunhofer IBMT).

wird ebenfalls durch eine Faser-Optik auf einen sehr empfindlichen Detektor geleitet werden. Um den Laserstrahl über die gewünschte Probe zu führen, müssen miniaturisierte Scannereinheiten ebenso wie die gewünschte Verschiebung in Z-Richtung geplant werden.

Das Projekt stellt hinsichtlich des optischen Designs und der gewünschten Anwendung eine große Herausforderung dar, was auch daran zu erkennen ist, dass es trotz des Trends zur Miniaturisierung im Augenblick noch keine flexiblen Multiphotonen-Endoskope mit zellulärer Auflösung der Autofluoreszenz auf dem Markt gibt.

### Ansprechpartnerin

Dr. Iris Riemann  
Telefon: +49 (0) 6894/980-190  
[iris.riemann@ibmt.fraunhofer.de](mailto:iris.riemann@ibmt.fraunhofer.de)

# Miniaturisierte Systeme



Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppe

– Miniaturisierte Systeme

Projektbeispiel: Medikamentendosiersystem für den Einsatz in der Mundhöhle

Ausstattung

Seit den Anfängen der Mikromechanik in den Siebziger Jahren haben Mikrotechnologien in zahlreiche Anwendungsgebiete Einzug gehalten. Hat sich die Mikromechanik ursprünglich auf Einzelkomponenten aus Silizium beschränkt, so kristallisierten sich schon in den Neunziger Jahren neue Trends heraus. Zum Einen konnte die Palette mikrostrukturierbarer Materialien stark erweitert werden. Ein Fokus der Forschungsaktivitäten lag auf kostengünstigen Polymermaterialien. Ein weiterer Trend führte weg von bloßen Mikrokomponenten, hin zu kompletten Mikrosystemen.

Die Arbeitsgruppe »Miniaturisierte Systeme« des IBMT hat beide Trends frühzeitig erkannt, aufgegriffen und ihr Know-how entsprechend ständig weiterentwickelt. Eine Richtung der Forschungsaktivitäten liegt im Bereich der Mikrofluidik für die medizinische Diagnostik. Hier muss die zu untersuchende Probe, beispielsweise Blut, einem Biochip zugeführt werden. Entsprechende Mikrofluidiksysteme sind in der Regel Einwegprodukte und unterliegen einem starken Preisdruck, um die Kosten pro Test gering zu halten. Zudem sind solche Systeme relativ groß, mit Abmessungen im Zentimeterbereich. Bei derart großflächigen Systemen sind weder Siliziumwafer noch die Verfahren der Silizium-Mikrotechnik wirtschaftlich einsetzbar. Etabliert hat sich hier das Spritzgießen von Polymermaterialien. Der Hauptnachteil des Spritzgießens liegt darin, dass es keinen Batchprozess darstellt. Jede Komponente wird einzeln gefertigt und daher bei allen Nachfolgeprozessen einzeln »angefasst«.

Aktuelle Forschungsarbeiten des IBMT greifen diesen Schwachpunkt auf, mit dem Ziel, Mikrofluidiksysteme auf großflächigen Foliensubstraten in einem Rolle-zu-Rolle-Verfahren herzustellen. Neben geringen Herstellkosten bietet dieses Verfahren außerdem einen größeren Durchsatz.

Der Systemgedanke tritt vor allem beim zweiten Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe zutage: Im Bereich der aktiven medizinischen Implantate kommen neben Mikrosensoren und -aktoren eine geeignete Elektronik, Energieversorgung und ggf. auch Kommunikation zum Einsatz. Die Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme verfügt über einen Reinraum der Klasse 100 und kann somit sowohl Mikrosensoren als auch -aktoren selbst herstellen. Langjährige Erfahrung auf dem Gebiet der Implantatelektronik gewährleistet die Optimierung von Elektronik hinsichtlich minimaler Leistungsaufnahme und geringem Platzbedarf. Für die Implantatkommunikation wird, abhängig von der jeweiligen Anwendung, die passende Technologie eingesetzt. Das Spektrum reicht von der Übertragung per Infrarotlicht über die induktive Einkopplung bis zur klassischen Funktechnik. Die Kombination unterschiedlicher Technologien ermöglicht die Einbindung externer Komponenten wie Patientenschnittstellen oder externer Steuergeräte in komplexe Systeme in der Rehabilitation oder im Home Care-Bereich bei der Patienten-Nachsorge.

Als biomedizinisches Institut deckt das IBMT jedoch nicht nur die technologische Seite ab, sondern kennt zudem die anwenderspezifischen Probleme und Anforderungen. Aspekte wie



Biokompatibilität und Konformität mit bestehenden Normen werden während des gesamten Entwicklungszyklus berücksichtigt. Außerdem schließt die Entwicklung medizinischer Implantate stets eine technische Dokumentation sowie eine Risikoanalyse ein. Dies ist eine notwendige Voraussetzung zur Zulassung für eine sich meist an die technische Entwicklung anschließende klinische Studie.

#### **Ansprechpartner**

Dr. Thomas Velten  
Telefon: +49 (0) 6894/980-301  
thomas.velten@ibmt.fraunhofer.de

## Miniaturisierte Systeme

- Miniaturisierte Systeme, ggf. mit drahtloser Ansteuerung/Datenakquisition
  - Sensorsysteme
  - Aktorsysteme
  - aktive medizinische Implantate
- Miniaturisierte Telemetriesysteme (nicht nur) für medizinische Anwendungen
  - induktive Übertragung
  - Infrarot-Telemetrie
  - Funktelemetrie
  - Herstellung von Mikrospulen
- Entwicklung von größenoptimierter Sensor-, Aktor- und Kommunikations-Elektronik
- Mikrosensoren
  - Massedurchflusssensoren mit integrierter Leitfähigkeitsmessung
  - Sensoren zum Messen von Filmdicken
  - taktile Sensoren (Endoskopie, Robotik)
- Mikrofluidik und Biozell-Handlingssysteme
  - Mikrofluidik-Systeme als fluidisches Interface zu Biosensoren und Biochips
  - Multidüsenstruktur zum parallelen Handling mehrerer Zellen
  - Mikro-Injektionschips für Zellinjektionen (Nadel + Pumpe auf einem Mikrochip)
- Aufbau- und Verbindungstechnik
  - Packaging von Bio-Analysechips
  - Packaging von Mikroimplantaten
  - Design und Fertigung ultradünner (5–10 µm), flexibler Printed Circuit Boards mit Leiterbahnbreite  $\geq 5 \mu\text{m}$
  - patentierte »MicroFlex-Verbindungstechnik« für flexible Printed Circuit Boards
  - Hybrid-integrierte Schichttechniken (Dickschicht-, Dünnschichttechnik)
- Dünnschichttechnik
  - Abscheiden stressarmer Siliziumnitrid-Schichten (PECVD)

- Abscheiden feuchteundurchlässiger Parylene-Schichten
- Abscheiden metallischer und dielektrischer Schichten (Aufdampfen, Sputtern)
- Mikrostrukturierung
  - 3-D-Rapid-Prototyping von SU-8-Photolack mittels Femtosekundenlaser (Auflösung: 300 nm)
  - Maskierung mittels Photolithographie
  - nasschemisches Ätzen
  - Reaktives Ionen-Ätzen (RIE)
  - Trockenätzen von Parylene und Polyimid
- Replikationstechnologien
  - Silikonabformung
  - rotatives Heißprägen von (fluidischen) Mikrostrukturen in großflächige, polymere Endlosfolien

### Ansprechpartner

Dr. Thomas Velten

Telefon: +49 (0) 6894/980-301

thomas.velten@ibmt.fraunhofer.de

## Ausstattung

- vollständige Photolithographie mit Resistprozessor und doppelseitigem Maskaligner für die Mikrostrukturierung
- Trockenätzanlage (RIE) für Siliziumwafer sowie auch für Kunststoffsubstrate
- Prozessanlage für anisotropes Ätzen von Silizium
- Laser zum Bohren und Schneiden (z. B. von Silizium oder Aluminiumoxid-Keramik)
- Aufbau- und Verbindungstechnologien (Die-Bonder, Ball-Wedge-Bonder, Wedge-Wedge-Bonder)
- anodischer Bonder
- Dünnschichtprozessanlagen (Sputtern, Aufdampfen, PECVD)
- Abscheideanlage für Parylene C
- Heißpräganlage
- Anlage für rotatives Heißprägen großflächiger Folien (Rolle zu Rolle)
- Folienlaminator
- Labor für Silikonabformen
- Hybrid-Laborlinie
- Design-Technik für Masken-Layout und Schaltungs-Layout
- 3-D-Laser-Profilometer
- Rasterelektronenmikroskop (REM, EDX)
- Rastersondenmikroskop (SPM, AFM)

## Miniaturisierte Systeme

### Ausgangssituation

Die Notwendigkeit einer regelmäßigen Einnahme von Tabletten oder Pillen kann nicht nur lästig sein, sondern geht oft einher mit mangelnder Patientencompliance durch schlechte Kooperation oder Vergesslichkeit. Hinzu kommen unerwünschte Nebenwirkungen durch Spitzen in der Wirkstoffkonzentration im Blutplasma. Eine weitere Schwierigkeit bei konventioneller, oraler Medikamenteneinnahme besteht darin, dass eine an den Patienten individuell angepasste tageszeitlich kontrollierbare Medikamentendosierung kaum möglich ist. Hier können automatische Medikamentendosiersysteme einen großen Vorteil bieten. Da aber die meisten in der Praxis verwendeten oder in der Literatur beschriebenen Systeme für eine Implantation gedacht sind, wird schnell klar, dass nur eine extrem eingeschränkte Patientengruppe – wie etwa Schmerzpatienten – für solche Systeme in Frage kommt. Im Gegensatz dazu bietet die Mundhöhle als möglicher Einsatzort für medizinische Geräte sehr große Vorteile: Eine aufwändige Operation zur Implantation entfällt und sie ist leicht zugänglich, um beispielsweise Wartungsarbeiten, wie Batteriewechsel oder das Wiederbefüllen mit Medikamenten, durchzuführen.

Das hier vorgestellte miniaturisierte Medikamentendosiersystem wurde zunächst für die Therapie von Suchtkranken konzipiert. Der verwendete Wirkstoff Naltrexon dient als Opiat-Antagonist und unterdrückt die Suchterscheinungen. Die Medikamentenabgabe erfolgt in definierten Portionen nach genau festgelegten Zeitintervallen. Die abgegebene Medikamentenmenge wie auch der Füllstand des Medikamentenreservoirs unterliegen einer ständigen Kontrolle. Alle Medikamentenabgabeparameter sind jederzeit durch eine drahtlose Kommunikation mit dem Medikamentendosiersystem änderbar. Dies geschieht mittels einer



Abbildung 1: Das INTELLIDRUG-Dosiersystem in einer ersten Erprobungsphase. Das spätere Design wird so flach sein, dass es auch bei einem vollständigen Gebiss eingesetzt werden kann.

Fernbedienung, die der Patient bei sich trägt.

### Projektbeschreibung

Im Rahmen des von der EU geförderten Forschungsprojekts INTELLIDRUG entwickelt das Fraunhofer IBMT zusammen mit 14 europäischen Partnern ein intelligentes Medikamentensystem, welches – im Gegensatz zu invasiv implantierten Medikamentendosiersystemen – in der Mundhöhle untergebracht ist. Das System bietet eine Alternative zur Behandlung von Suchtkranken und chronisch Kranken. Eine Gebiss(teil)-Prothese dient dazu, das Medikamentendosiersystem im Mundraum zu fixieren. Die Baugröße des Systems entspricht derzeit der Größe zweier Molaren. Neben dem im Mund angeordneten eigentlichen Medikamentendosiersystem existiert eine externe Fernbedienung, deren Form einem Mobiltelefon ähnelt. Das intra-orale Gerät besteht aus Medikamentenreservoir, Pumpmechanismus, Ventil, Sensoren, Steuerungselektronik, Batterien und schützendem Gehäuse.

Das Medikament befindet sich als Polymermatrix-Pille im Reservoir. Zwar ist aus technischer Sicht eine flüssige Medikamentenformulierung einfacher zu handhaben, allerdings müsste dann das Reservoir erheblich größer gestaltet sein. Eine semipermeable Membran an der Außenseite des Reservoirs lässt Wasser aus dem im Mund befindlichen Speichel durch einen osmotischen Prozess ein, das den Wirkstoff aus der Matrix langsam herauslöst. Durch Osmose baut sich ein Druck auf, der dazu verwendet wird, die nun vorliegende Medikamentenlösung durch den anschließenden Fluidkanal zu drücken. Mit Hilfe eines miniaturisierten »Normally-Closed-Ventils« und eines Sensors wird die Dosierung geregelt. Zur Bestimmung der Abgabemenge befinden sich hinter dem Ventil zwei Sensoren: Ein Massenfluss-Sensor zur Ermittlung der durchfließenden Flüssigkeitsmenge und ein Sensor zur Messung der in der Flüssigkeit gelösten Wirkstoffmenge. Der erste basiert auf dem Thermo-transfer-Verfahren mit zwei Thermo-Widerständen. Im zweiten Fall wird mit Hilfe einer

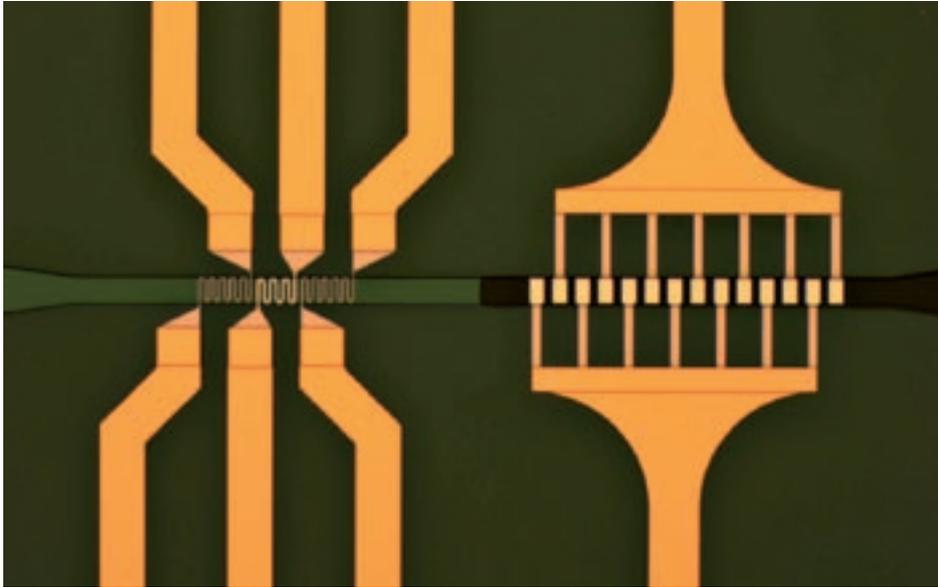


Abbildung 2: Detailbild des Sensorchips. Links: Heizer und zwei Thermowiderstände (Flusssensor). Rechts: Interdigitalstruktur des Konzentrationssensors. Die Strukturen beider Sensoren befinden sich in einem 50 µm breiten Mikrokanal.

Interdigitalstruktur die Impedanz der Lösung bei 32 kHz gemessen. Die Leitfähigkeit der Flüssigkeit ist proportional zur Konzentration des gelösten Medikaments. Beide Sensoren wurden zusammen auf einem Pyrex®-Substrat integriert. Dieser kombinierte Sensorchip bietet die Möglichkeit, die in der Flüssigkeit gelöste Wirkstoffmenge stets korrekt zu bestimmen und dabei auch Konzentrationsschwankungen zu berücksichtigen. Fällt die Konzentration unter einen vorher festgelegten Schwellenwert, ist davon auszugehen, dass die Medikamentenpille erschöpft ist und durch eine neue ersetzt werden muss. Das Ende des Kanals mündet in die Austrittsöffnung auf der bukkalen Seite, an der das Medikament schließlich an die Mundschleimhäute abgegeben wird. Eine Elektronik übernimmt die Steuerung des Geräts, wie etwa die regelmäßige Kontrolle der Abgabemenge sowie das Öffnen und Schließen des Ventils. Als Stromversorgung dienen zwei MAXELL-SR421SW-Knopfzellen. Zur Einstellung der Abgabemenge sowie der Abgabezeitpunkte dient eine drahtlose Infrarot-Schnittstelle. Sie ist so ausgelegt, dass

eine transkutane, bidirektionale Datenübermittlung möglich ist. Zur Programmierung des Geräts sowie zur Überprüfung der verbleibenden Füllmenge ist ein Herausnehmen des Geräts oder der Prothese also nicht notwendig. Das Gehäuse ist aus hochfestem bioverträglichem Implantatstahl gefertigt und so konzipiert, dass es den Kräften beim Kauen standhält. Zum Austausch der Batterien und zum Wiederbefüllen des Reservoirs mit Medikament kann der auf der lingualen Seite befindliche Deckel mit der semipermeablen Membran abgenommen werden. Das Reservoirvolumen ist mit etwa 300 mm<sup>3</sup> so bemessen, dass eine Wiederbefüllung erst nach 2 Wochen erforderlich wird. Die Batteriekapazität reicht je nach Messhäufigkeit zwischen 14 und 30 Tagen.

#### Projektpartner

- Fraunhofer IBMT, Deutschland
- Assuta Medical Center (Koordinator), Israel
- HSG-IMIT, Deutschland
- MT-Promedt-Consulting, Deutschland

- Charité Universitätsmedizin, Deutschland
- Valtronic Technologies SA, Schweiz
- Technische Universität Warschau, Portugal
- ASM, Portugal
- Universität Palermo, Italien
- Universität Neapel „Federico II“, Italien
- San-Carlos-Klinik, Spanien
- Relsoft Systems, Israel
- Bio Dar Ltd., Israel
- Anti-Drogen-Behörde, Israel

#### Aufgaben

Als Partner des Projekts INTELLIDRUG ist das Fraunhofer IBMT verantwortlich für die Entwicklung von Flusssensor, Konzentrationssensor, Elektronik und drahtloser Kommunikation. Alle Komponenten sind hinsichtlich Baugröße und Energieverbrauch zu optimieren. Außerdem müssen alle mit der Medikamentenlösung in direkten Kontakt tretenden Komponenten besonderen Ansprüchen hinsichtlich Bioverträglichkeit genügen. Ein weiterer zu beachtender Aspekt hinsichtlich der Zuverlässigkeit und Sicherheit des Medikamentendosiersystems ist die mechanische Robustheit aller Mikrokomponenten. Im Folgenden liegt der Schwerpunkt auf dem Mikro-Sensorchip, welcher sowohl den Fluss als auch den Konzentrationssensor enthält. Der Sensorchip wird von der Medikamentenflüssigkeit durchströmt. Daher sind bioverträgliche, vorzugsweise medizinisch zugelassene Materialien zu verwenden, um sicherzustellen, dass die Medikamentenflüssigkeit keine toxischen Substanzen aus dem Sensor herauslöst. Die Stromaufnahme der gesamten Sensorik soll im zeitlichen Mittel so gering wie möglich sein. Es ist nicht erforderlich, den Sensor dauerhaft zu betreiben, sodass kurzzeitig auch relativ große Ströme zulässig sind.

## Lösung

Die Hauptanforderungen des Flusssensors beziehen sich auf die Baugröße, die mechanische Robustheit sowie eine geringe Stromaufnahme. Der anvisierte Messbereich liegt bei 50  $\mu\text{l/h}$ , die geforderte Auflösung bei 2  $\mu\text{l/h}$  und der Sensormessfehler soll maximal  $\pm 10\%$  des vollen Messbereichs betragen.

Der entwickelte Sensor nutzt das Wärmetransferverfahren. Die Hauptkomponenten (Heizer und zwei Thermowiderstände) befinden sich in einem Mikrokanal. Der Mikrofluidikkanal besitzt eine Höhe von 15  $\mu\text{m}$  sowie eine Breite von 50  $\mu\text{m}$ . Sowohl der Heizerwiderstand als auch die Thermowiderstände sind mäanderförmig ausgeführt. Der Abstand zwischen Heizer und Thermowiderstand (Mitte-Mitte) beträgt jeweils 100  $\mu\text{m}$ . Die beschriebenen Strukturen sind in Abbildung 2 dargestellt. Eine wichtige Größe stellt die Antwortzeit des Sensors dar. Dies ist die minimale Heizzeit, nach der ein thermisches Gleichgewicht und somit ein stabiler Zustand erreicht ist. Der Heizer sollte folglich bei jeder Messung für mindestens diese Zeitdauer eingeschaltet sein. Da der Stromverbrauch des Heizers relativ hoch ist, sollte die Antwortzeit möglichst kurz sein, um den mittleren Stromverbrauch gering zu halten.

Wie oben erwähnt, dient die ermittelte Wirkstoffkonzentration als Indikator dafür, ob die Medikamentenpille erschöpft ist. Naltrexon ist eine ionische Substanz; die Leitfähigkeit der Medikamentenlösung ist folglich proportional zur Naltrexonkonzentration. Die Messung der Leitfähigkeit bzw. der Impedanz erfolgt mittels einer interdigitalen Elektrodenstruktur.

Beide Sensoren befinden sich auf einem gemeinsamen Sensorchip, der im Reinraum des IBMT prozessiert wurde. Als Ausgangsmaterial dienen

4"-Glaswafer (Pyrex 4470). Jeder Sensorchip ist aus zwei Teilen zusammengesetzt. Der untere Teilchip enthält die Widerstandsmäander sowie die interdigitale Elektrodenstruktur. Beide Strukturen bestehen aus 80 nm dickem Platin, welches mittels eines Lift-off-Prozesses strukturiert wurde. Die Metallstrukturen des Flusssensors sind zudem mit einer Schichtenfolge aus Siliziumnitrid und Siliziumdioxid passiviert. Alle elektrischen Zuleitungen sind mit 300 nm dickem Gold verstärkt, um deren elektrische Widerstände gering zu halten. Es ist zu erwähnen, dass sich Heizer und Thermowiderstände auf massivem Glas und nicht – wie bei fast allen aus der Literatur bekannten Mikroflusssensoren – auf einer dünnen Membran befinden. Dies trägt sehr zur mechanischen Robustheit des Sensorchips bei. Der Mikrokanal besteht aus fotolithographisch strukturiertem SU-8-Fotolack. Der obere Teilchip enthält zwei mittels Mikrosandstrahlen realisierte Löcher für die fluidische Zu- und Abführung der Medikamentenflüssigkeit. Das Verbinden beider Teilchips erfolgte mittels Kapillarkleben; der verwendete Kleber ist für die vorgesehene medizinische Anwendung zugelassen. Der resultierende Sensorchip hat Abmessungen von 5 mm x 3 mm x 1 mm und ist in Abbildung 3 dargestellt.

Erste Sensorchips sind ausführlich getestet und stehen für die geplante klinische Studie bereit. Innerhalb des Sensormessbereichs ist das Flusssensorsignal sehr linear (Abbildung 4). Die ermittelte Messgenauigkeit liegt bei  $\pm 5 \mu\text{l/h}$ . Die gemessene Antwortzeit des Sensors beträgt ca. 300 ms. Die Messergebnisse lassen deutlich erkennen, dass der Sensor problemlos zwischen den zwei gewählten Naltrexonkonzentrationen unterscheiden kann. Der eingestellte Fluss der Medikamentenlösung beeinflusst die Konzentrationsmessung praktisch nicht. Temperaturschwankungen, welche bei der geplanten Applikation relativ unwahrscheinlich sind, beeinflussen

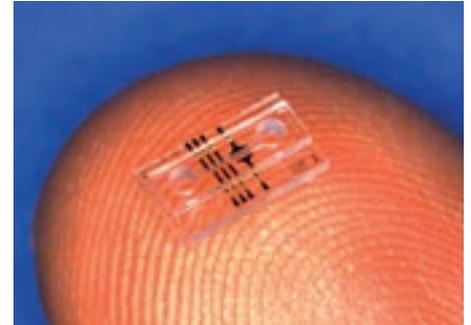


Abbildung 3: Sensorchip auf dem kleinen Finger. Die Abmessungen betragen 5 mm x 3 mm x 1 mm.

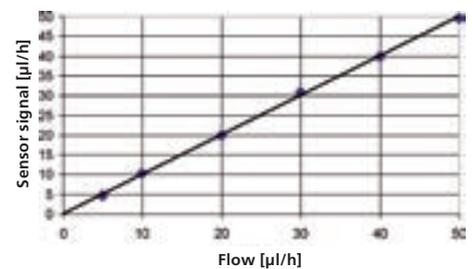


Abbildung 4: Signal des Flusssensors für verschiedene Flusswerte. Vor der Digitalisierung erfolgte eine Verstärkung der Rohsignale um den Faktor 18 000.

das Sensorsignal nur geringfügig. Wie erwartet sind die Kehrwerte der gemessenen Impedanz proportional zur Naltrexonkonzentration. Der Konzentrationssensor ist in der Lage Abweichungen der Medikamentenkonzentration vom Sättigungswert und somit das Ende der Pillenlebensdauer zu erkennen.

## Projektförderung

Das Projekt »IntelliDrug« (IST-FP6 Contract No 002243) wurde von der EU gefördert. Förderzeitraum: 01.01.2004 – 31.12.2007

## Ansprechpartner

Dr. Thomas Velten  
Telefon: +49 (0) 6894/980-301  
thomas.velten@ibmt.fraunhofer.de

# Magnetische Resonanz

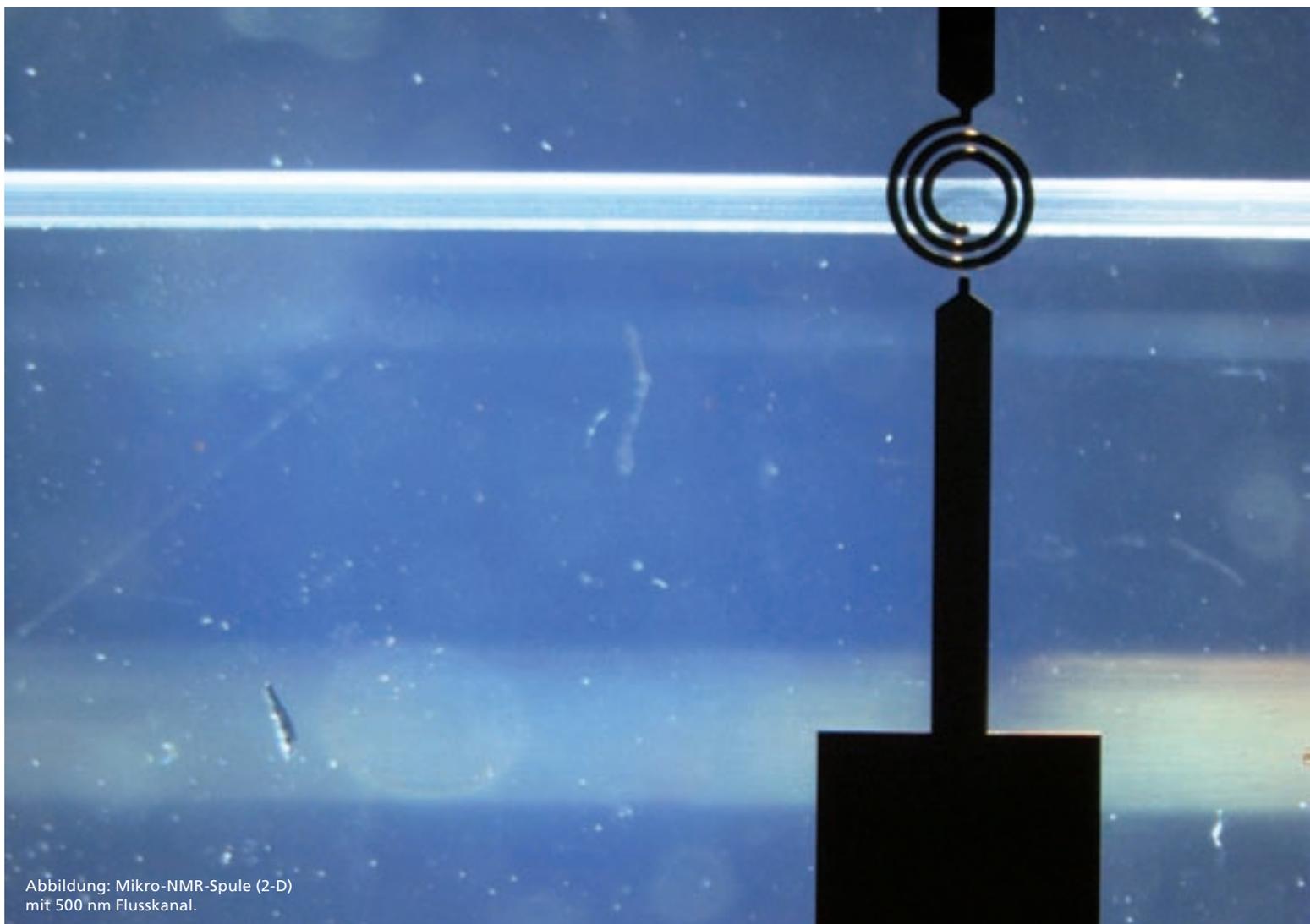


Abbildung: Mikro-NMR-Spule (2-D)  
mit 500 nm Flusskanal.

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppe

– Magnetische Resonanz

Projektbeispiel : Mikro-NMR-Spulen –  $\mu$ -NMR

Ausstattung

Was ist magnetische Resonanz? Atomkerne bestehen aus Protonen und Neutronen. Mit deren Eigenrotation (spin) werden durch die sich drehende Ladung magnetische Kerndipole erzeugt. Befindet sich das zu untersuchende Objekt in einem homogenen Magnetfeld und wird eine Hochfrequenz (10–1000 MHz) eingestrahlt, ergeben sich Resonanzen zwischen den Kerndipolen und dem hochfrequenten elektromagnetischen Feld. Dieser Effekt der magnetischen Resonanz hat sich unter seinem englischen Namen NMR (nuclear magnetic resonance) etabliert, der in der Medizin häufig einfach als Magnetische Resonanz bezeichnet wird. Die Methode ist nicht-invasiv. Die NMR erlaubt eine sehr genaue Bestimmung von Struktur und Dynamik der untersuchten Objekte und deren molekularen Assoziationen (z. B. selbstorganisierende Strukturen).

In der Bevölkerung ist insbesondere die medizinische Anwendung zur Herstellung von Querschnittsbildern bekannt. Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) bzw. MRI (magnetic resonance imaging) sind heute vertraute Begriffe. Die Methode an sich ist seit etwa 60 Jahren etabliert, jedoch gibt es immer wieder, insbesondere durch den Einsatz leistungsfähiger neuer Technologien, mathematischer Algorithmen und Computern, überraschende neue Einsatzgebiete und Anwendungen, an die bisher nicht gedacht wurde. Dies zeigt sich auch darin, dass für die NMR-Methode und die MRT bisher mehrere Nobelpreise vergeben wurden.

Die Wünsche der Anwender gehen heute u. a. in Richtung leistungsfähiger, mobiler tragbarer Geräte, die – zugeschnitten auf den Anwendungsbereich – Qualitäts- und Online-Prozesskontrolle ermöglichen.

Die Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz des Fraunhofer IBMT bietet Forschungs- und Entwicklungsleistungen in folgenden Schwerpunktfeldern an:

- NMR-Technologie (HF-Spulen, Probenköpfe, Gradientensysteme, Sonderfertigungen)
- NMR-Mikroimaging (MRI) und NMR-Spektroskopie, einschließlich »Magic Angle Spinning« zur Hochauflösung von Proben hoher Viskosität und Festkörpern
- Applikationen in Lebens- und Materialwissenschaft
- medizinische und andere Software-Lösungen für Bildbearbeitung (z. B. Hautkrebs-Früherkennung)
- CAD/CAM-Design für medizinische und andere Produkte
- Positioniersysteme für minimal-invasive klinische Operationen
- Magnetfeldmessungen von  $\mu\text{T}$  bis 10 T
- Consulting

Industrieaufträge werden derzeit z. B. im Bereich Medizintechnik, Bildbearbeitung, Luft- und Raumfahrt, Automobilindustrie, Lebensmittelindustrie, Agrarindustrie, Kunststoffindustrie, Tabakindustrie, Holzverarbeitung, pharmazeutische- und chemische Industrie bearbeitet. Darüber hinaus werden Studien und Expertisen für Bund, Länder und Gerichtsverfahren erstellt.



Die Ausrüstung der Arbeitsgruppe im Umfeld des IBMT erlaubt die effektive Inhouse-Entwicklung der Systemkomponenten, wie z. B. NMR-Spulen, Gradientensysteme, Applikationszusätze für den Kunden u. a. mehr.

#### **Ansprechpartner**

Priv.-Doz. Dr. Frank Volke  
 Telefon: +49 (0) 6894/980-405  
[frank.volke@ibmt.fraunhofer.de](mailto:frank.volke@ibmt.fraunhofer.de)

## Magnetische Resonanz

### Biomedizinische Forschung (NMR, FT-IR)

- Evaluierung von Wirkstoffen mit NMR-Spektroskopie und MR-Imaging
- NMR-Mikroimaging und MRI (Magnetresonanz-Tomographie)
- Formulierung von Wirkstoffen, Cremes, Gelen etc.
- Permeationsverhalten von Vesikeln, Drug Carriers und Zellen
- Wechselwirkung membranaktiver Pharmaka mit Modell- und Biomembranen
- Liposomen als Wirkstoffträger
- Charakterisierung (in vitro) von Zellbestandteilen und Stoffwechselaktivitäten in Zellen mit hochauflösenden Festkörper-NMR-Techniken
- molekulare Charakterisierung von Biomineralisierungsprozessen
- Alterungsprozesse in Gelen, Cremes etc.
- Hydratationseigenschaften von Biopolymeren und Werkstoffen
- Beschichtung von Oberflächen (Biokompatibilität)
- In-vitro- und In-vivo-Studien zur Wirkung von Cremes und Salben auf die Haut
- Untersuchung von Bioklebern
- Untersuchung von Biosensoren
- Zellen unter extremen Belastungen (z. B. Kryokonservierung, Kryoprotektion)
- Zell-Zell- und Zell-Oberflächen-Wechselwirkung
- Struktur und Dynamik von Biofilmen unter Flussbedingungen
- Bildanalyse mit der in der NMR-/MRI-Gruppe entwickelten Software: BodyScan®

### Materialforschung (NMR, FT-IR, AFM)

- molekulare Struktur und Dynamik in Polymeren und Biopolymeren
- Diffusionsverhalten von Flüssigkeiten in Polymeren
- NMR-Mikroimaging in Verbundmaterialien

- Quellfähigkeit von Polymeren und Biopolymeren
- Evaluierung von Filtermaterialien
- Evaluierung der Schutzwirkung von Wachsen

### NMR-Technologie

- nicht-invasive NMR-Fluss-Messungen mit hoher Auflösung, schnelle Bildgebungsverfahren für Online-Kontrolle, Flussverhalten an Oberflächen unterschiedlicher physiko-chemischer Eigenschaften (Biokompatibilität)
- schnelle 3-D-MR-Bildgebung auch für Festkörper
- NMR-Probenköpfe für Spektroskopie und Mikroimaging mit Spulendurchmesser von 2 mm bis 40 mm, angepasst an entsprechende Untersuchungsobjekte
- State-of-the-Art-Gradientenspulen für NMR-Mikroimaging, z. B. 200 G/cm-Gradientensysteme in x,y,z-Richtung und Zeiten für die Messbereitschaft, beginnend bei 50 µs
- NMR-Spulen für medizinische Ganzkörper-Tomographen, z. B. Lungen-Spule für MRI am klinischen Gerät für (polarisiertes) Helium und/oder Xenon
- minimal-invasive NMR-Technik, z. B. NMR-Spulen in Verbindung mit endoskopischen Eingriffen
- magnetische Resonanz-Positionierungssysteme für medizinische Eingriffe
- CAD-CAM für Lebens- und Materialwissenschaft

### Sonstiges:

- Consulting und Studien (Forschungseinrichtungen, Gerichte, Unternehmen, Behörden)
- Kurse für NMR-Spektroskopie und Mikroimaging (Industrie)

### Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr. Frank Volke  
Telefon: +49 (0) 6894/980-405  
frank.volke@ibmt.fraunhofer.de

## Ausstattung

- zwei 9,4 Tesla-Hochfeld-NMR-Spektrometer für Spektroskopie (Flüssigkeiten, Gele, Festkörper) und Mikroimaging (Auflösung bis 6 µm)
- schnelle MR-3-D-Bildgebung und nicht-invasive Flussmessungen
- hochauflösende MAS (Magic Angle Spinning)-NMR-Spektroskopie an viskosen Stoffen und Festkörpern in Verbindung mit mehrdimensionaler NMR
- Diffusionsmessungen (Selbstdiffusionskoeffizienten) bis 10–14 m<sup>2</sup>/s mit Pulsed-Field-Gradient-NMR
- CAD und CAM von NMR-Probenköpfen (bis 800 MHz) und magnetischen Feldgradienten-Einheiten (bis 500 G/cm) für Mikroimaging und Sonderanfertigungen für klinische MRT-Systeme
- CAD und CAM von MRI- und NMR-Zubehör, z. B. Positioniersysteme sowie andere Anwendungen
- 200 MHz-NMR-Spektrometer mit Zusatz für Festkörperhochauflösung (MAS)
- Zugang zu klinischen MRI-Scannern mit 0,5, 1,5 und 3,0 Tesla
- Zugang zu 600, 750 und 800 MHz widebore NMR-Spektroskopie inklusive Magic Angle Spinning (MAS)
- FT-IT-Spektrometer mit ATR-Zusatz für Spektroskopie an Grenzflächen
- medizinische Software (z. B. Hautkrebs-Früherkennung)
- HF-Messplatz und Magnetfeld-Messungen
- Fotofinder (TeachScreen)
- Gerät zur Magnetfeldmessung (3-D)

## Magnetische Resonanz

### Ausgangssituation

Die Medizin, die Zellbiologie und die Biotechnologie suchen verstärkt nach neuen, schnellen und zuverlässigen Bildgebungsverfahren und Methoden zur Auswertung der anfallenden Datenmengen. Dabei steht die nicht-invasive Beobachtung mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung in Korrelation mit morphologischen und biochemischen Veränderungen und Vorgängen im Untersuchungsobjekt zunehmend im Fokus der Grundlagen- und angewandten Forschung. Weiterhin sind Untersuchungen an Einzelzellen, Zellaggregationen (Tissue Engineering) für das Verständnis von z. B. Tumorbildung und Kontakthemmung bei Zell-Zell-Kontakt sowie der Einfluss äußerer Stressfaktoren auf Gewebe von besonderem Interesse. Die Lösung solcher komplexer Aufgaben erfordert eine innovative Herangehensweise, die sowohl die Technologien der Bildgebung als auch die Handhabung der Untersuchungsobjekte unmittelbar beinhaltet. Eine Möglichkeit, den Anforderungen gerecht zu werden, ist die Miniaturisierung der Spulensysteme. Der Einsatz von NMR/MRI-Technologie in technischen und medizinischen Anwendungen als zuverlässige, zerstörungsfreie, nicht-invasive Prüfmethode ist seit vielen Jahren etabliert. Sowohl im klinischen als auch im technischen Bereich werden dabei makroskopische Spulen (im Zentimeter-Bereich) verwendet. Miniaturisierte NMR-Spulen erlauben mikroskopische Auflösungen, die u. a. durch einen sehr guten Füllfaktor ermöglicht werden. Bisher wurde nicht versucht, solche Spulen mit MST-Verfahren herzustellen. Mit Hilfe der am IBMT vorhandenen Mikrosystemtechnik konnte die Größe von MRI/NMR-Spulen enorm verkleinert werden, ohne das Signal-

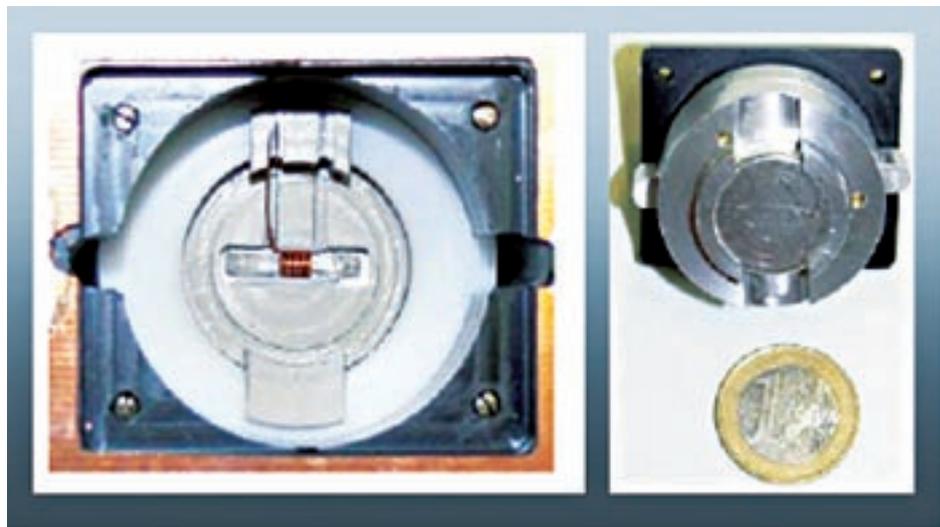


Abbildung 1: Handgroßes, transportables Mini-NMR-Permanentmagnet-System mit integrierter Zylinderspule (austauschbar). Die Abbildung zeigt im geöffneten System die Messprobenkammer mit miniaturisierter Hochfrequenzspule samt Probe (rechts). Links sieht man einen kleinen Permanentmagneten, der für die Homogenität des Magnetfelds der NMR-MRI-Untersuchungen sorgt.

Rausch-Verhältnis zu verschlechtern. Dadurch ergeben sich ganz neue Einsatzfelder, die unter anderem zu einem NMR-MRI-Lab-on-Chip-Gerät führen werden.

### Einzelergebnisse

Es wurden flache, quadratische Submikrometer-NMR/MRI-Spulen mit unterschiedlichen Windungszahlen mittels MST auf Quarz gebracht und ein Flusskanal für Objekte bis zu 600  $\mu$ m Durchmesser eingeprägt. Über Titan- und Gold-Sputtering wurden die Spulenstrukturen an den Träger verankert und die Anschlüsse verbunden, sodass eine Abstimmung des Schwingkreises auf verschiedene NMR-Frequenzen möglich ist.

Nach Entwicklung und Konstruktion der Miniatur-NMR/MRI-Spulen erfolgte konsequent die Entwicklung und Konstruktion eines stromfreien, nur mit Permanentmagneten funktionierenden NMR-Systems mit Spulen, die u. a. auch für Flussmessungen geeignet sind. Die Herausforderung bestand in der Erzeugung eines sehr homogenen

Magnetfelds im Bereich der zu untersuchenden Probe (Spule mit Probe). Vollkommen neu ist die Entwicklung eines handgroßen, transportablen Mini-NMR-Permanentmagnet-Systems, in dem neu entwickelte und die bereits beschriebenen Spulen implementiert worden sind. Dazu wurden spezielle Magnetringe zur Homogenisierung des Magnetfelds eingesetzt und das gesamte System berechnet (Optimierung), konstruiert und getestet. Eine Lab-on-Chip-Lösung konnte prototypisch umgesetzt werden und das Gerät steht zusammen mit den dazugehörigen MST-Spulen für zahlreiche Anwendungen (auch Online-Kontrollen) im Life- und Material-Science-Bereich zur Verfügung (siehe Abbildung 1). Diese Systeme wurden patentiert bzw. befinden sich im Patentierungsverfahren (F. Volke, M. Benecke, B. Manz; Magnetanordnung zur Erzeugung eines NMR-fähigen homogenen Permanentmagnetfeldes; D, PCT, F107R380PCT (Mai 2007)).

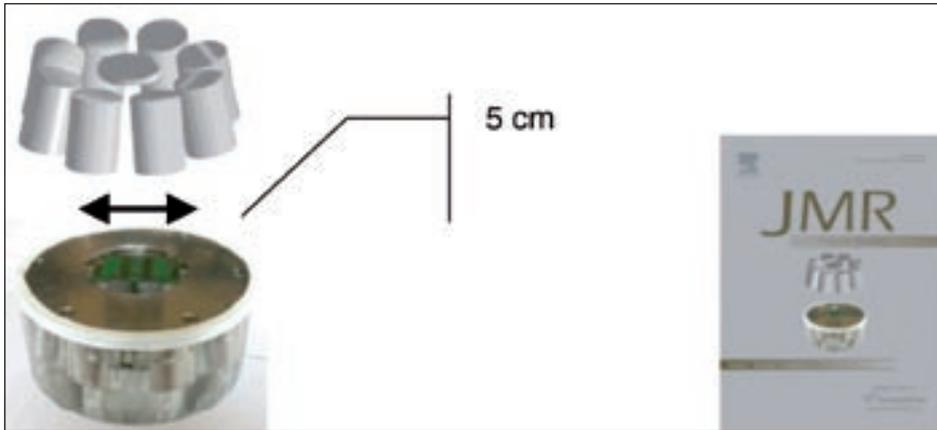


Abbildung 2: The NMR-MOLE ; B. Manz, A. Coy, R. Dykstra, C. D. Eccles, M. W. Hunter, B. J. Parkinson, P. T. Callaghan, »A mobile one-sided NMR sensor with a homogeneous magnetic field: the NMR-MOLE«, Journal of Magnetic Resonance 183, 25–31 (2006).

Die Miniaturisierung der Spulen führt zu einem sehr guten Füllfaktor, der das Signal-Rausch-Verhältnis günstig beeinflusst. Die prinzipielle Machbarkeit wurde gezeigt. Die Verwendbarkeit zur MR-Bildgebung ist eine zusätzliche Option zur Charakterisierung von Strukturen, der Dynamik und Morphologie biologischer Objekte und solcher aus der Materialforschung. Das avisierte langfristige Ziel – der Aufbau eines preisgünstigen Benchtop NMR/MRI-Geräts – wurde realisiert.

#### New Zealand MOLE

Abbildung 2 zeigt das transportable One-Side-Access-Gerät, das in einer Industriekooperation entwickelt und zur Marktreife gebracht wurde (Zusammenarbeit mit MAGRITEK, New Zealand, vgl. Publikation). Permanentmagnete (Zylinder) sind in einer Arrayanordnung so positioniert, dass die Erzeugung eines homogenen Magnetfelds im Fokus der Superposition aller Magnetfelder erfolgt. In

diesem Bereich wird die Probe positioniert, eingebracht in eine entsprechende Mini-NMR-Spule. Die ARRAY-Magneten werden in den in der Abbildung gezeigten Behälter fixiert (zur Unterdrückung von Bewegungs-Artefakten). Zum Größenvergleich würde etwa eine Kiwi-Frucht das Zentrum des Arrays abdecken. Das Ergebnis wurde im renommierten NMR-Journal »Journal of Magnetic Resonance« publiziert und auf der Titelseite gezeigt (B. Manz, A. Coy, R. Dykstra, C. D. Eccles, M. W. Hunter, B. J. Parkinson, P. T. Callaghan, »A mobile one-sided NMR sensor with a homogeneous magnetic field: the NMR-MOLE«, Journal of Magnetic Resonance 183, 25–31 (2006)).

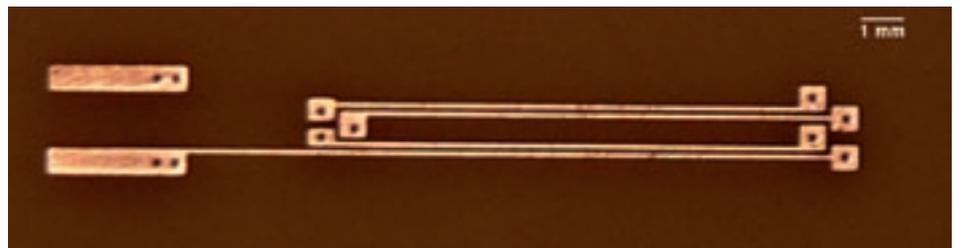
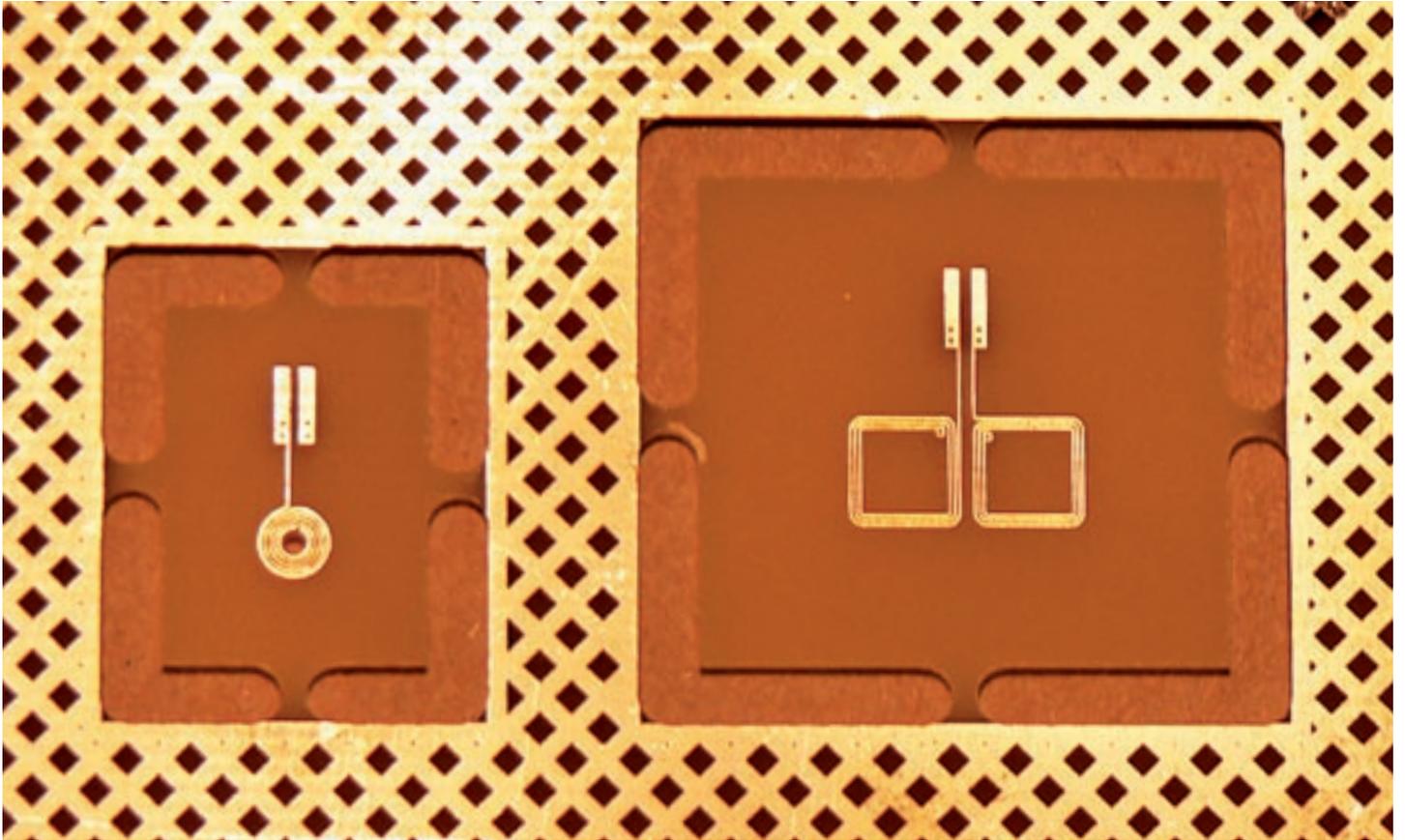
Das entsprechende Patent dazu stammt aus dem Jahr 2002: F. Volke, M. Benecke: Bildgebendes NMR-Verfahren sowie NMR-Vorrichtung, (102 24 192.9) 2002, Offenlegungsschrift 18.12.2003, DE 102 24 192; WO 03/102617 USA/Europa A1.

#### Verwertbarkeit der Ergebnisse

Der entscheidende Vorteil ist die Mobilität und leichte Handhabbarkeit der Geräte sowie der günstige Preis gegenüber kommerziellen NMR-Spektrometern. Insbesondere in der Online-Qualitätskontrolle (Lebensmittel-Industrie, Life-Science, Pharmaindustrie, chemische Industrie) werden diese Geräte von Kunden seit langem gewünscht, befinden sich jedoch bisher noch nicht in geeigneter Qualität auf dem Markt.

#### Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr. Frank Volke  
Telefon: +49 (0) 6894/980-405  
frank.volke@ibmt.fraunhofer.de



Eine Auswahl von am IBMT entworfenen Mikrospulen zur Integration in die in Abbildung 1 und 2 gezeigten Magnetsysteme. Das Design der Spule kann auf die jeweilige Probe und Anwendung zugeschnitten werden, was zur Verbesserung des Messsignals führt.

# Ultraschall

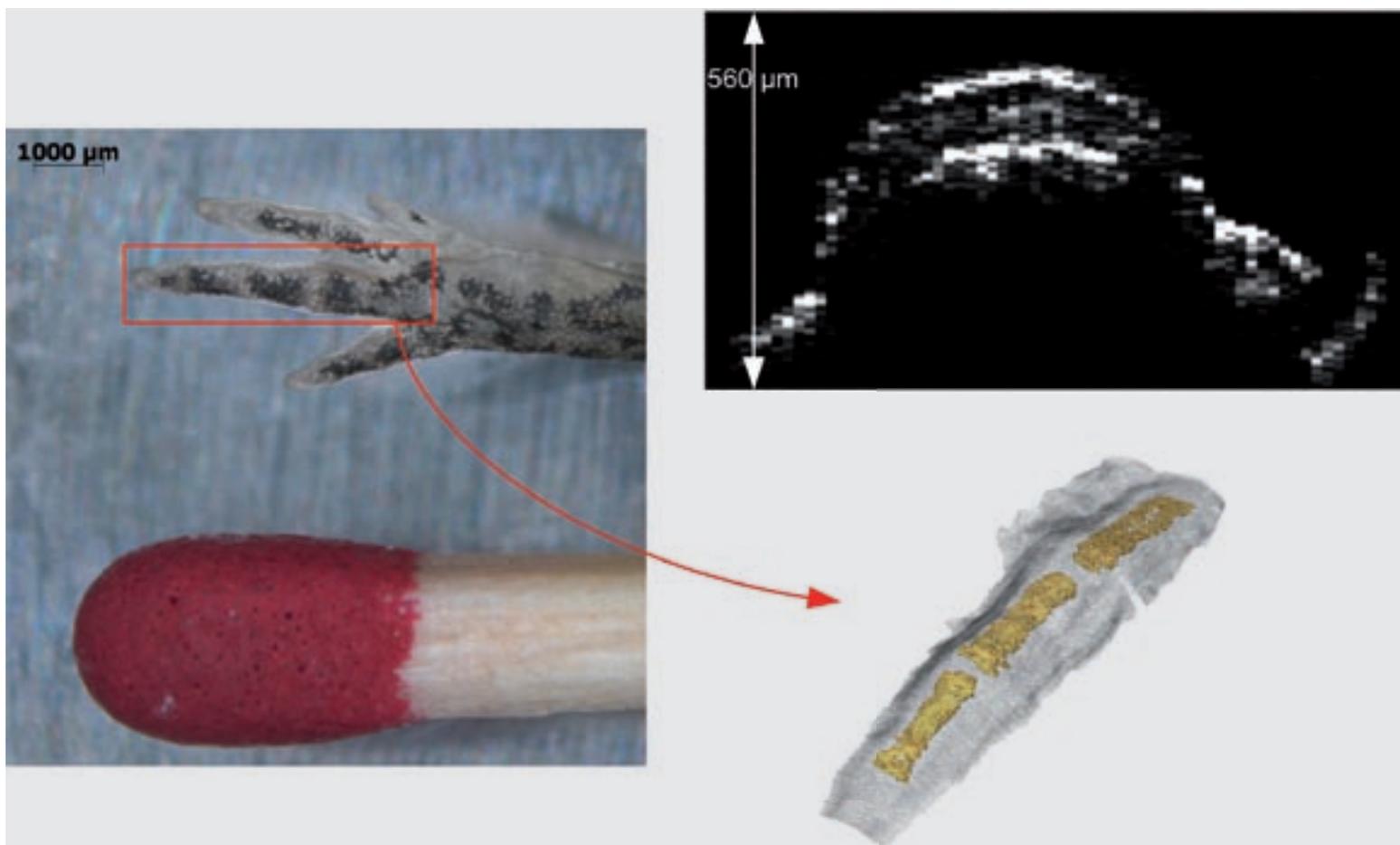


Abbildung: Optische und hochauflösende Ultraschallabbildung des Fußes eines Lurchs. Die nicht-invasive Bildgebung an Kleintieren ermöglicht die Vermeidung von invasiven Tierversuchen sowohl in der präklinischen Forschung zur Medikamentenentwicklung als auch bei der Toxizitätsbestimmung von Materialien.

## Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Aktive Materialien
- Piezosysteme & Fertigungstechnologie
- Ultraschall-Systementwicklung
- Biomedizinische Ultraschallforschung

Projektbeispiel: Ultraschall-Multimeter im Klärwerkseinsatz

Ausstattung

Der Nutzen und Wert einer Technologie wird durch die Bandbreite und Anzahl der möglichen Anwendungen bestimmt. Dabei gilt: je einfacher das Grundprinzip, desto erfolgreicher die Technologie. Der Einsatz mechanischer Wellen im hochfrequenten, nichthörbaren Bereich – Ultraschall – ist dafür ein überzeugendes Beispiel.

Im ausgehenden 19. Jahrhundert entdeckt, dauerte es, durch die benötigte, aber erst später entwickelte echtzeitfähige elektronische Signalverarbeitung bedingt, bis die Technologie zur heutigen Bedeutung reifte. Nach ersten, heutzutage gut etablierten Anwendungen als Sonar zur Ortung von Schiffen und Minen und zur Charakterisierung von Werkstoffen und Bauteilen im industriellen Bereich, dient Ultraschall seit über 50 Jahren zur mittlerweile am häufigsten verwendeten Bildgebungsmodalität für die medizinische Diagnostik. Routineuntersuchungen in verschiedensten medizinischen Gebieten, insbesondere der pränatalen Diagnostik werden erst durch die Nicht-Invasivität und die geringen Kosten dieser Technologie ermöglicht. Neben diesen Eigenschaften sorgt die Robustheit und Skalierbarkeit dieser Technologie für ein bis heute ständig steigendes Spektrum an Anwendungen. So können durch die Skalierung der Frequenz kleinste Strukturen wie einzelne biologische Zellen im Submikrometerbereich abgebildet und charakterisiert, geringste Probenmengen analysiert sowie Proben und Partikel bis in den Nanometerbereich schonend manipuliert werden. Durch eine Skalierung der Leistung können

in der chemischen und biotechnologischen Prozesstechnik durch Einbringen von Ultraschall Prozesse beeinflusst und beschleunigt werden und in der Medizin Krankheiten therapeutisch behandelt werden. Ein Trend für alle Anwendungen ist dabei der Einsatz immer höher integrierter, feiner auflösender Systeme und die Kombination unterschiedlicher sich ergänzender Technologien. So kann beispielsweise zum schonenden Umgang mit einzelnen Zellen in Lab-On-Chip-Systemen eine Kombination aus dielektrophoretischer und ultraschallbasierter Krafterzeugung verwendet werden. Im Bereich der molekularen Bildgebung werden Kombinationssysteme aus optischer Anregung, akustischer Detektion und molekularbiologisch aktivierter mikro- und nanoskaliger Kontrastmittel untersucht.

Die Abteilung Ultraschall bietet als größte Abteilung des Fraunhofer IBMT mit über 35 Mitarbeitern und 18-jähriger Erfahrung in vier Arbeitsgruppen die gesamte Kompetenz zur Lösung von medizinischen, biotechnologischen und technischen Aufgabenstellungen im Bereich Ultraschalltechnologie. Das Entwicklungsangebot reicht von Beratung und Machbarkeitsstudien über Labormuster und Prototypentwicklung bis hin zur zertifizierten Produktentwicklung und Evaluierung. Die Kompetenzen der Arbeitsgruppen erlauben die Inhouse-Entwicklung aller Systemkomponenten vom Ultraschall-Wandler mit speziell angepassten Materialeigenschaften über elektronische Systemkomponenten und Verfahren bis hin zur Sensorfertigung.



#### **Ansprechpartner**

Dr. Robert Lemor  
Telefon: +49 (0) 6894/980-225  
robert.lemor@ibmt.fraunhofer.de

Sekretariat:  
Frau Natalie Merker  
Telefon: +49 (0) 6894/980-201  
Fax: +49 (0) 6894/980-234  
natalie.merker@ibmt.fraunhofer.de

## Aktive Materialien

- Piezoelektrische Werkstoffe
- Nanocomposite-Werkstoffe
- Dünnschicht- und Dickschicht-Abscheidung
- Laserstrukturierung
- Mikrosystemtechnik

---

### Ansprechpartner

Dr. Frank Tiefensee  
Telefon: +49 (0) 6894/980-270  
frank.tiefensee@ibmt.fraunhofer.de

## Piezosysteme & Fertigungstechnologie

- Sensoren für die Abstands- und Durchflussmessung in Gasen und Flüssigkeiten
- Ultraschallsensoren für Sonderanwendungen und Umgebungen
- Sensoren für die Materialprüfung
- Sonarsensoren
- piezoelektrische Composites
- miniaturisierte Schallwandler
- katheterintegrierte Sensoren für die Medizintechnik
- bildgebende Multielementwandler (Arrays)
- Leistungsschallwandler
- Reinigungssysteme (z. B. Megaschallreinigung)
- Entwicklung von Fertigungsprozessen und Equipment
- Sensorfertigung und Qualitätssicherung
- Beratungen im Bereich Sensorentwicklung und -fertigung

---

### Ansprechpartner

Dipl.-Ing. Christian Degel  
Telefon: +49 (0) 6894/980-221  
oder +49 (0) 68947/9071-70  
christian.degel@ibmt.fraunhofer.de

## Ultraschall-Systementwicklung

- Analoge & digitale Schaltungsentwicklung
- Ultraschall-Einkanalsysteme
- Ultraschall-Mehrkanalsysteme
- Embedded Systems
- Ultraschall-Phased-Array-Systeme
- portable Systeme
- Leistungsschallsysteme
- Durchfluss-, Füllstands-, Abstands-Messsysteme

---

### Ansprechpartner

Dipl.-Ing. Peter Weber  
Telefon: +49 (0) 6894/980-227  
peter.weber@ibmt.fraunhofer.de

## Biomedizinische Ultraschallforschung

- Anwendungsspezifische Ultraschallforschung und -entwicklung
- Materialcharakterisierung
- Signalverarbeitung und Parameterextraktion
- Rekonstruktion und Visualisierung
- Navigation
- Therapiekontrolle
- Mikroskopie
- Manipulationssysteme
- hybride Bildgebungssysteme

---

### Ansprechpartner

Dr. Robert Lemor  
Telefon: +49 (0) 6894/980-225  
robert.lemor@ibmt.fraunhofer.de



## Ultraschall-Systementwicklung

Der nachfolgende Artikel ist in der Oktoberausgabe 2007 der Zeitschrift Wasser-Land-Boden (wlb), einem Fachjournal für die Wasser- und Umweltwirtschaft, unter der Rubrik »Wasser-/Abwassertechnik« erschienen. Das von Oliver Betz, Geschäftsführer der Fa. systec controls mit Sitz in Puchheim bei München, beschriebene Ultraschall-Multimeter deltawave wurde in der Abteilung Ultraschall am Fraunhofer IBMT zusammen mit Ingenieuren von systec entwickelt. Es zeichnet sich insbesondere durch sein modulares Konzept und die qualitativ hochgenaue, robuste Signalauswertung aus. Die Kooperation zwischen dem IBMT und systec controls wird zurzeit bei der Entwicklung neuer Systeme fortgesetzt. Die Arbeitsgruppe Piezosysteme & Fertigungstechnologie entwickelt und liefert für das deltawave Sensoren für die unterschiedlichsten Einsatzgebiete in Kläranlagen, Wasserkraftwerken und anderen industriellen Einrichtungen der Wasserwirtschaft.

### **Ultraschall-Multimeter im Klärwerkseinsatz – Die Pumpendrehzahl ist kein ausreichendes Durchflussindiz** Oliver Betz

Das Messen von Schlamm-Wasser-Gemischen in offenen Gerinnen ist alles andere als einfach, und die Pumpendrehzahl ist selbst bei fest eingestellter Frequenz kein zuverlässiger Gradmesser für die tatsächliche Durchflussmenge. Test zu Durchfluss- und Trübungsmessungen auf der modernen Kläranlage Geiselbullach mit dem Ultraschall-Multimeter »deltawave« zeigten nicht nur die Leistungsfähigkeit des neuen Messsystems, sondern brachten auch noch weiteren Erkenntnisgewinn.

Die Kläranlage des Amperverbands in Geiselbullach bei München ist eine der modernsten Anlagen Deutschlands.



Abbildung 1: Auf der Kläranlage Geiselbullach (Amperverband) wurde das Ultraschall-Multimeter getestet.

Das Management steht neuen Technologien aufgeschlossen gegenüber, mit dem Ziel, den Bürgern eine effiziente Leistung zu erbringen und so sorgsam wie nur möglich mit dem kostbaren Gut Wasser umzugehen. Schon 1986 ging man mit dem Betrieb von Festbettreaktoren als erster Anwender in Deutschland neue Wege. Vor sechs Jahren wurden neuronale Softsensoren zur Online-CSB-Messung (chemischer Sauerstoffbedarf) getestet. Bis Ende 2003 galt das Interesse dem FuE-Projekt des Bayerischen Landesamtes für Wasserwirtschaft »Arzneimittel in der Umwelt«, und seit Anfang 2004 begleiteten die Experten des Klärwerks umfangreiche Tests zur Durchfluss- und Trübungsmessung mit dem Ultraschallgerät »deltawave« von systec Controls. Im offenen Gerinne der Rezirkulationsleitung vom Aerobbecken zurück in das Anoxbecken galt es, die Leistungsfähigkeit des neuen Messsystems auf Herz und Nieren zu testen. Vorweg gleich eine wichtige Erkenntnis: Die

Pumpendrehzahl ist kein zuverlässiger Gradmesser für die tatsächliche Durchflussmenge.

Für Dipl.-Ing. Thilo Kopmann, Technischer Leiter und stellvertretender Geschäftsführer des Amperverbands, ist die Testinstallation des deltawave nichts Besonderes: »Schon immer waren wir offen für die Zusammenarbeit mit Forschungs- und Entwicklungseinrichtungen, mit Universitäten und Industrieunternehmen, um im Testbetrieb Anlagen zu prüfen. Wir haben ein Interesse, frühzeitig neue Entwicklungen kennenzulernen und, wenn für uns sinnvoll, davon zu profitieren. So eröffneten sich mit deltawave für uns Möglichkeiten zu genaueren Frachtbilanzen und damit für Optimierungsaufgaben hinsichtlich der Stickstoffbilanz. Das hilft uns, die zu leistende Abwasserabgabe zu reduzieren«.



Abbildung 2: An dieser Stelle im offenen Gerinne sind die Ultraschallsensoren an den Seitenwänden des Gerinnes diagonal gegenüberliegend installiert.

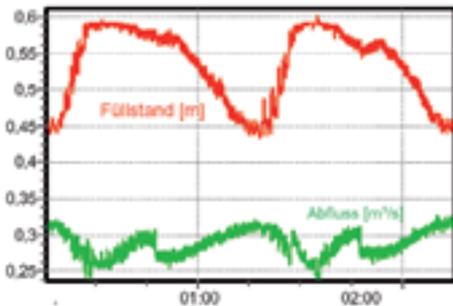


Abbildung 3: Gemessene Durchflussmenge in Relation zum Füllstand des Gerinnes.

Vergleichsmessung Durchfluss nach Pumpendrehzahl in % - Flügelradmessung		
Rezirkulationspumpe in %	Berechnung am WIN CC aus % Pumpleistung	Flügelrad-Messung in l/s
51%	200 l/s	180 l/s
54%	430 l/s	230 l/s
58%	470 l/s	270 l/s
63%	520 l/s	340 l/s
67%	550 l/s	440 l/s
70%	570 l/s	490 l/s
72%	600 l/s	530 l/s
77%	630 l/s	610 l/s
80%	660 l/s	644 l/s

Mit einem Einzugsgebiet von 265 km<sup>2</sup>, 500 km langen Kanälen und 53 Pumpwerken ist die Kläranlage des Amperverbands eines der großen Klärwerke in Bayern. 12 Millionen Kubikmeter Abwasser fließen jährlich über das ca. 500 Kilometer lange Kanalnetz zur Kläranlage. Die zulaufende Abwassermenge bei Trockenwetter schwankt zwischen ca. 200 l/s (ca. 7 Uhr morgens) und 600 l/s (ca. 12 Uhr mittags).

### Schlamm-Wasser-Gemisch im offenen Gerinne zuverlässig messen

Installiert ist die Testmessung in dem messtechnisch als anspruchsvoll zu bezeichnenden, 120 cm breiten und knapp 90 cm tiefen Rücklauf-Gerinne bei einem Feststoffgehalt von 6 bis 7 g/l. Schließlich hat man in der Vergangenheit keine allzu positiven Erfahrungen mit Messungen in offenen Gerinnen gemacht, die mit Schlamm-Wasser-Gemischen gefüllt sind. Venturi-Rinnen zeigten Fehlerquoten von z. B.  $\pm 50\%$ . Häufiger Messstellenausfall und ständiger Wartungsaufwand waren bei bislang für derartige Anwendungen genutzten Messsystemen gegeben.

### Beckenfüllstand ändert Pumpenleistung

Diese bislang nicht ausreichend gut gelöste Messaufgabe war auch der Grund, weshalb schon bei der Anlagenplanung im Rücklauf zunächst keine direkte Messung eingebaut wurde. Man wollte keinen Ärger und wählte Flügelrad-Stichprobenmessungen zur Prüfung der Durchflussmengen in Abhängigkeit von unterschiedlichen Pumpenfrequenzen. Letztlich nutzte man die Leistungskurven der Pumpen zur Regelung der Rezirkulationsmenge.

Heute weiß man dank deltaxwave, welche unterschiedlichen Leistungen die mit einer festeingestellten Frequenz arbeitenden Pumpen über einen 24-Stunden-Zeitraum erbringen können: Die bei Mediumstemperaturen zwischen 10 °C und 13 °C, maximal 18 °C bis 19 °C, geförderten Mengen hängen weit stärker als vermutet von den Druckunterschieden und damit von den (Ab-)Wasserstandshöhen in den unterschiedlichen Becken ab. Dieses Druckgefälle drückt sich in der Pumpenfrequenz nicht aus, führt jedoch zu vergleichsweise stark schwankenden Abflussmengen (siehe Grafik, Abbildung 3).

Die mit deltaxwave gemessene Durchflussmenge in Relation zum Niveau-stand des Rezirkulationsgerinnes zeigt deutlich, dass die Größen Pegelstand, Fließgeschwindigkeit und letztlich Abflussmenge keinen linearen Zusammenhang haben und damit die Aussage gilt: Die Pumpenleistung ist kein Maß für die im Rezirkulationsbecken abfließende Menge. Da die präzise Einhaltung bzw. Steuerung der Rezirkulationsmenge eine wichtige Größe für die Optimierung des Stickstoffabbaus ist, kommt der genauen Einhaltung der Durchflussmenge eine für die Anlageneffizienz und -wirtschaftlichkeit besondere Bedeutung zu.

Bei diesen Messungen wurde mit zwei Rezipumpen mit gleicher Drehzahl gleichzeitig gefördert; der Grund dafür ist, dass die beiden Belebungsbecken getrennt sind und jedes Becken von einer Pumpe bedient wird. Dabei ist eine Einschnürung im Gerinne zu beachten. Die Pumpen können nicht höher als 80 % fahren, da ansonsten die Gerinne überlaufen würden.

## deltawave hilft Abwasserabgabe einsparen

Klärwerker sollten den von der Drehzahl abgeleiteten Pumpenleistungsdaten nicht vertrauen. Um durch optimale Anlagensteuerung und die damit verbundene Optimierung des Stickstoffabbaus letztendlich Abwasserabgaben einzusparen, sind beispielsweise Rezykulationsbecken mit der richtigen/optimalen Flüssigkeitsmenge zu beschicken. deltaxwave stellt für diese Aufgabe zuverlässig die Messdaten zur Verfügung.

Diese Rücklaufmengen-Genauigkeitsproblematik gilt insbesondere für die vielen Anlagen, wo statt mit Pumpen mit Schneckenhebeanlagen gefördert wird. Hier mithilfe der Drehzahl einer solchen Anlage die Fördermenge zu bestimmen, ist mehr als fraglich. Es ist schwierig nachzuvollziehen, welche Menge zurückläuft und ob die tatsächlich gehobene Menge für den erforderlichen Rücklauf ausreicht.

## Vielfältige Einsatzmöglichkeiten

Denkbar ist natürlich nicht nur die Messung des Rücklaufschlammes, sondern auch die Frischschlamm-Mengenmessung. deltaxwave kann die Schlammführung wartungsfrei auch bei nachträglicher Installation ohne nennenswerten Einbauaufwand überwachen.

Das Ultraschall-Multimeter ließe sich natürlich nicht nur zur Messung im Rücklaufgerinne einsetzen. Dank der Möglichkeit, mit diesem Gerät auch die Trübung zu messen, ist die Fremdwasserbelastung z. B. durch Oberflächenwasser erfassbar. Damit wären sogar die Zuläufe der unterschiedlichen Verursacher bzw. Gemeinden nach der gegebenen Trübungsbelastung mess-

bar und, bei noch zu verifizierender Genauigkeit, auch abrechenbar. Neben den bereits genannten Anwendungen kann sich Thilo Kopmann mit deltaxwave auch Messungen im mit Stickstoff und Phosphor belasteten, trüben Filtratwasser vorstellen. Trübung misst der Amperverband im Infrarot-Absorptions-Streulichtverfahren, wozu das Wasser entgast werden muss und ein »Scheibenwischer« der »Blindheit« des optischen Systems vorbeugt. Ganz ohne Scheibenwischer käme deltaxwave aus. Aber ehe die Trübungs-Messreihen mit dem Ultraschallverfahren nicht abgeschlossen sind, bleibt es bei der »Vorstellung«. Nur so viel ist schon jetzt sicher: Das Messprinzip funktioniert im harten Alltagsinsatz auf der Kläranlage.

## »Costs of ownership« entscheiden

Bei Investitionsbetrachtungen auch für Messsysteme spielen für Thilo Kopmann nicht nur die Kosten der Anschaffung und Installation bzw. Inbetriebnahme eine Rolle. Wichtiger in der Langfristbetrachtung sind die »Costs of ownership«. Nur das langfristig wirtschaftlich einsetzbare Verfahren oder Gerät hat in Geiselbullach eine Chance.

»In Klärsystemen eingebaute Messgeräte müssen laufen, ohne Ausfall, ohne nennenswerten Wartungsaufwand. Wir waren gerade in einem Benchmark mit elf weiteren Kläranlagen und konnten feststellen, dass wir hervorragend abschneiden. Dies nicht zuletzt, weil bei uns auch die »Instandhaltung« absolut im Griff ist. Unsere Strategie macht Instandhaltung so gut es geht überflüssig. Ultraschall-Messsysteme passen vor diesem Hintergrund gut ins Konzept. Dadurch, dass eigene Fachleute des Amperverbands Gasmotoren,

Pumpen etc. selbst instand halten, statt teures Outsourcing in Anspruch zu nehmen, konnten wir in diesem Vergleich hervorragend abschneiden.«

Schon der Bau der für die Messstellen erforderlichen Düker kostete bei den zwei 800-mm-Leitungsquerschnitten im Zulauf und einem Querschnitt von 1 400 mm für den Ablauf richtig Geld. Dükerkosten von 5 000 bis 10 000 € sind die Regel; im rechteckigen Betonkanal werden schnell 15 000 bis 20 000 € erreicht, und wenn in Felsuntergrund tiefe Schächte zu graben sind, können die Kosten deutlich höher liegen. Aufwändig ist auch die monatliche Überprüfung der Nullpunkteinstellung der in Geiselbullach eingesetzten MID für die Einlauf- und Auslaufmessung, um die vom Gesetzgeber geforderte hohe Genauigkeit zu gewährleisten. Es sind vor allem Fettanteile, die sich auf den Sensoren benetzter Messsysteme ablagern, was mit der Zeit für ungenaue Messungen sorgt. Dipl.-Ing. Oliver Betz von systec Controls meint: »Mit deltaxwave ging's ohne Düker und natürlich auch ohne Reinigungs- oder verschleißbedingte Wartung. Die hohe Genauigkeit des Geräts ermöglicht sogar Turbinen-Abnahmemessungen gemäß IEC 60041. Erreicht werden, ohne Kalibrierung, in offenen Gerinnen besser als 1,5 % vom Messwert. In gefüllten Leitungen liegt die Genauigkeit bei < 0,4 % vom Messwert«. Zu dieser hohen Genauigkeit trägt die hochauflösende Kreuzkorrelation zur Erfassung der Laufzeitdifferenz des Ultraschallsignals mit einer Stabilität von besser +/- 30 ps (Picosekunden) ganz entscheidend bei. 30 ps entsprechen bei einer Pfadlänge von z. B. 1,5 m einer Fließgeschwindigkeit von nur ca. 0,03 mm/s oder 0,00003 m/s!



Abbildung 4: Abwassermeister Adam Feigel betreibt die Testmessungen.



Abbildung 5: Deltawave mit geöffnetem Gehäuse.



Abbildung 6: Im Vordergrund das Füllstandmesssystem zur Bestimmung der Pegelhöhe, diagonal dahinter (unter Wasser) die an einer Edelstahlschiene montierten Ultraschallsensoren zur Ermittlung der Durchflussmenge.

### Schnell installiert und wartungsfrei

Wie Adam Feigel, Abwassermeister in Geiselbullach weiß, war deltawave nicht nur vergleichsweise schnell und einfach installiert, sondern misst seit der Installation störungs- und wartungsfrei. Mitarbeiter von systeme Controls lesen lediglich einmal pro Woche die Messdaten für eigene FuE-Zwecke aus.

Das Ultraschallgerät funktioniert klaglos. Die einfache, übersichtliche Bedienung entspricht den Anforderungen an ein modernes Messsystem. Der Abwassermeister erinnert sich: »Meine Vergleichsmessungen mit Flügelradsystemen ergaben Abweichungen von +1 bis 2 %, die nach unseren Erfahrungen eher zu Lasten des Flügelrads gingen.« Das Messsystem arbeitet sowohl in gefüllten als auch in teilgefüllten Leitungen. Es lässt sich in der Energiewirtschaft, in Industrieparks und Großunternehmen mit eigenen (ab-) wassertechnischen Anlagen einsetzen.

### Zukunftssicher an veränderte Messaufgaben anzupassen

Der modulare Geräteaufbau erlaubt es, deltawave durch einfaches Einschleiben einer Steckkarte nach und nach um jeweils vier Messpfade auf bis zu 16 Messpfade aufzurüsten. Derart ausgestattet, kann das Gerät mit bis zu 16 Wandlerpaaren betrieben werden und im Multi-Channel-Betrieb kostengünstig vier unterschiedliche Messstellen

überwachen. Das modulare, galvanisch getrennte Multiprozessor-Konzept bewirkt, dass der Ausfall einer Komponente nicht zwangsläufig zum Ausfall des Gesamtsystems führt. Mit Linux als schnellem, stabilem Betriebssystem, offen für LAN-Betrieb und per I/O-Board an die Prozesswelt angepasst, arbeitet »deltawave« störungssicher. Dank der von systeme Controls entwickelten Dämpfungsstrategie »Smart damp« ist das System in der Lage, schlagartige Änderungen unverzüglich nachzuvollziehen. Die Ultraschallwandler sind aktuell für Ex Zone 2 lieferbar, das Zulassungsverfahren für den Einsatz in Zone 1 läuft gegenwärtig noch. Sogar der Betrieb fernab von Stromnetz und Datenleitung ist mit Solarenergie und Datenübertragung via Intra- oder Internet denkbar, eine funkgestützte Fernabfrage und -wartung ist in einem System im Kraftwerk Forbach im Schwarzwald seit Frühjahr 2007 im Einsatz.

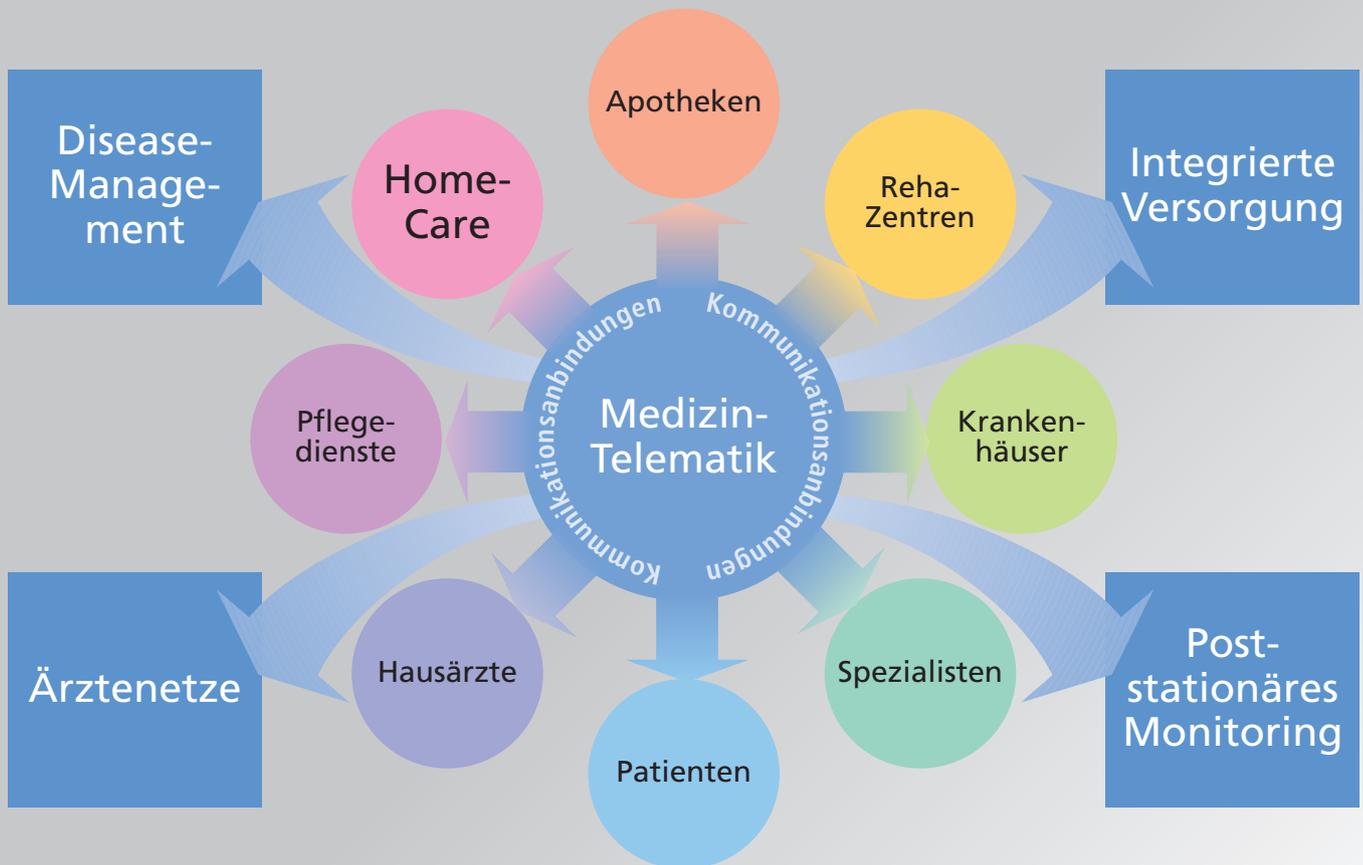
### Ansprechpartner

Dipl.-Ing. Peter Weber  
 Telefon: +49 (0) 6894/980-227  
 peter.weber@ibmt.fraunhofer.de

## Ultraschall

- Photolithographie, Maskaliner
- Sputteranlagen, PCD, PECVD, Reinraum
- Sinteröfen
- Präzisionsdosieranlagen
- Polarisator
- vollparametrische 3-D-CAD-Systeme (Pro/Engineer)
- Bauteilvorbereitung: Innenloch-Diamantkreissäge zum Direktschneiden von Präzisionsbauteilen, Vakuumrührgerät zu Vergusszwecken, Läppmaschine
- Verbindungstechnik/Sensortechnik: Lateral-Move-Klebesandwicher, Löt- und Bondtechnologie
- Fertigungsanlage für Ultraschallsensoren in kleiner und mittlerer Stückzahl
- CNC-Flachbettschleifmaschine (Ziersch & Baltrusch)
- Präzisionsläpp- und Poliermaschinen (Wolters)
- CNC-Universalfräsmaschine (Mikron UM 600); Arbeitsbereich (AB): 600 x 500 x 450 mm
- CNC-Werkzeugfräsmaschine (Korradi UW 10 CNC); AB: 500 x 300 x 400 mm
- CNC-Drehzentrum (Weiler DZ 32 CNC); Drehdurchmesser 100 mm, Drehlänge 150 mm, angetriebene Werkzeuge
- CNC-Universaldrehmaschine (Rael Meka RT 5, zyklengesteuert); Querverstellung 200 mm, Längsverstellung 600 mm, angetriebene Werkzeuge
- Drehmaschine (Colchester Master VS 3250), Drehdurchmesser 1–300 mm, Drehlänge 650 mm
- CNC-Hochpräzisions-Trenn- und Profilschleifmaschine (Berney T 38-4 CNC), AB: 160 x 220 x 120 mm, NC Rundtisch 360°, Schnittbreite min. ca. 20 µm
- CNC-Diamantkreissägen (Disco DAD 321)
- CNC-Mikro-Bohr-Fräs-Schleifmaschine (Kern), AB: 220 x 160 x 200 mm, schwenkbarer NC-Rundtisch, fünffachsig
- CNC-Laserschneid-Schweißeinrichtung (Haas); YAG-Laser mit variabler Optik, Schnittbreite 60–200 µm, Schneiden von Keramik, Metallen, Hohlkörpern und Blechen, Materialstärke 5 µm–2 mm
- konventionelle Bohr-Fräs-Drehmaschinen (inkl. Rundschleifeinrichtung)
- Bandsägevollautomat, Sägebereich 200 x 200 mm, Ablänggenauigkeit  $\pm 0,1$  mm
- Sandstrahlanlagen
- Gewindegewindeschneidautomat
- Motortafelschere
- Prüfstand für statische und dynamische Druckbelastbarkeit
- 5-Becken-Ultraschall-Reinigungsanlage
- Plasma-Reinigungsanlage
- Messtechnik: Pycnometer, 3-D-Schallfeld-Scanner, Impedanzmessplatz
- Kontaktwinkelmessgerät
- Rasterelektronenmikroskop
- Rastersondenmikroskope (AFM, STM, MFM)
- Spezialmesssoftware für den Entwicklungsbereich, Rauheitsmessplatz
- Laserinterferometermessplatz
- Impedanzvermessungsplatz
- Insertion-Loss-Messplatz
- Klimakammermessplatz
- Temperaturschock-Messplatz
- 3-Achsen-Messmikroskop inkl. Bildarchivierung und -verarbeitung
- Kryostatmessplatz für Sensorcharakterisierung und Zero-Flow-Messungen
- Strahlungsdruckwaage
- Schallfeldvermessungsplatz
- DSP- und Microcontroller-Entwicklungsumgebung (Mikrochip, Motorola)
- FPGA-Entwicklungsumgebung
- computerunterstützte Entwicklungsumgebung für Elektronikboards (ORCAD)
- Bestückungstechnik: SMD-Feinpitchbestückung
- Verbindungstechnik Elektronik: Mikrolötstation, Schwall-Lötanlage, Reflow-Lötanlage
- SPS-Entwicklungsplatz (Siemens S 6)
- Single- und Multichannel-Ultraschall-Systeme
- Phased-Array- und Linear-Array-/Ultraschall-Entwicklungssysteme
- Ultraschalluniversalmessplatz für industrielle Anwendungen (Beton, Stahl, Kunststoffe)
- 8-Kanal-Laufzeitdifferenz-Messsystem für Luftschallanwendungen
- Luftschall-Sensorik (3-D-Oberflächen-Scanner, Volumenbestimmung und Positionsdetektoren)
- Doppler-Systeme
- Durchflussmesstechnik: Labormessstände für Durchflüsse (Speckle Tracking, Laufzeitdifferenz; flüssig: 7 m/s, DN 50/100/200; Gas: variabel bis 30 m/s, DN 200)
- Zero-Flow-Messplatz
- Entwicklungssysteme für industrielle Bildverarbeitung (Lage, Position, OCR, Patternmatching)
- Ultraschall-Sensorsysteme für die Therapiekontrolle (minimal-invasive Chirurgie, laserinduzierte Thermotherapie)
- Ultraschall-Navigationssystem-Entwicklungsplattform – SonoPilot®
- optoakustisches Labor
- akustische Mikroskop-Systeme SASAM
- biologisches Labor, Zellkultur

# Telematik/Telemedizin



Übersichtsgrafik der Akteure im Bereich Gesundheitstelematik.

## Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Medizinische Netze
- Home Care

Projektbeispiel: *EurocryoDB* – Eine IT-Plattform für Biomaterialbanken

Ausstattung

Wie in vielen anderen Bereichen des öffentlichen Lebens durchdringen elektronische Geschäftsprozesse zunehmend auch das Gesundheitswesen. Bisher waren diese Prozesse in elektronischer Form weitgehend auf die inneren Abläufe der einzelnen Einrichtungen konzentriert. Diese Isolation aufzubrechen und den Fluss der Informationen zwischen den Einrichtungen zu fördern, war eine der Absichten bei der Einführung der elektronischen Gesundheitskarte (eGK) und der damit verbundenen Infrastruktur. Nachdem in den Jahren 2005 und 2006 das Gesundheitsministerium bemüht war, die planerischen Voraussetzungen für die Einführung der eGK zu schaffen, ist das Jahr 2007 das Jahr der ersten Tests. Hier, wie schon zuvor in den Planungs- und Spezifikationsphasen zeigt es sich, dass die Etablierung neuer Techniken in bereits eingespielten, sehr komplex organisierten Umgebungen ein schwieriges Unterfangen ist. Die zwangsläufig auftretenden Probleme und Friktionen sind immer dann erfolgversprechend anzugehen und zu lösen, wenn für die bestimmende Mehrheit der Betroffenen ein konkreter Vorteil zu erwarten ist.

Aus diesem Grund ist es für ein Institut der Auftragsforschung und -entwicklung eine essenzielle Vorbedingung, nicht nur die technischen Prozesse des adressierten Geschäftsbereichs zu kennen, sondern auch deren innere Organisations- und Erlösstruktur. Die Abteilung Telematik/Telemedizin des Fraunhofer IBMT hat diese wichtige Bedingung verinnerlicht und in ihr praktisches Handeln integriert, sodass

es möglich ist, die potenziellen Kunden in der ganzen Bandbreite ihres Bedarfs und ihrer Motivation anzusprechen. Die beiden Arbeitsbereiche der Telematik/Telemedizin, »Medizinische Netze« und »Home Care«, orientieren sich sowohl an den technischen und wissenschaftlichen Entwicklungen, messen deren Erforderlichkeit jedoch an den spezifisch medizinisch-pflegerischen Erfordernissen und dem Nutzen für den Anwender.

So treibt das Arbeitsgebiet »Home Care« sowohl die technische Entwicklung von Lösungen voran, die auf höchstem technischen Niveau der patientenorientierten Medizintechnik die Nutzbarkeit dieser Technik durch laienfreundliche Bedienung überhaupt erst möglich macht. Die komplexen Bedienungsabläufe werden so gekapselt und konfiguriert, dass auch unbedarfte oder kurzfristig angelegerte Nutzer, seien es Patienten oder deren Angehörige, gut mit den Geräten umgehen können. In diese Arbeiten fließen beispielsweise die neuesten Erkenntnisse des »ubiquitous computing« ein, die dann zusammen mit anderen Prinzipien zu einem »Ambient Assisted Living« der betroffenen Personen führen werden.

Es werden aber auch die Informationsflüsse und Entscheidungshilfen für die Fachleute weiterentwickelt. Mit Hilfe der durch das Monitoring in umfangreichen Maß verfügbaren Informationen über die betreuten Personen helfen Techniken des »semantischen Web« bei der Analyse und der Aufarbeitung des Wissens und bieten bessere Entscheidungsvorbereitungen, als es bisher möglich war.

Das Arbeitsgebiet »Medizinische Netze« adressiert mit seiner Plattform für medizinische Kommunikation PaDok  und den mit dieser Plattform verbundenen Diensten und Werkzeugen (z. B. ) eine seit Jahren steigende Kunden- und Interessentengruppe. Ursprünglich für den Einsatz



#### **Ansprechpartner**

Dipl.-Phys. Bertram Bresser  
Telefon: +49 (0) 6894/980-206  
bertram.bresser@ibmt.fraunhofer.de

Dipl.-Inform. Stephan Kiefer  
Telefon: +49 (0) 6894/980-156  
stephan.kiefer@ibmt.fraunhofer.de

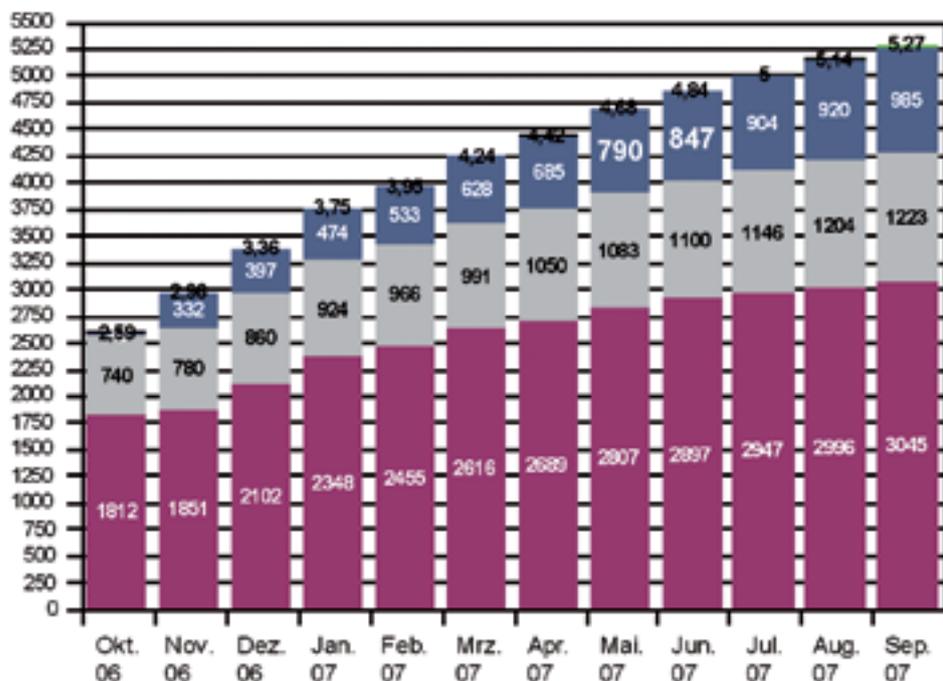


Abbildung 1: Nutzerregistrierungen der ersten drei KVen.

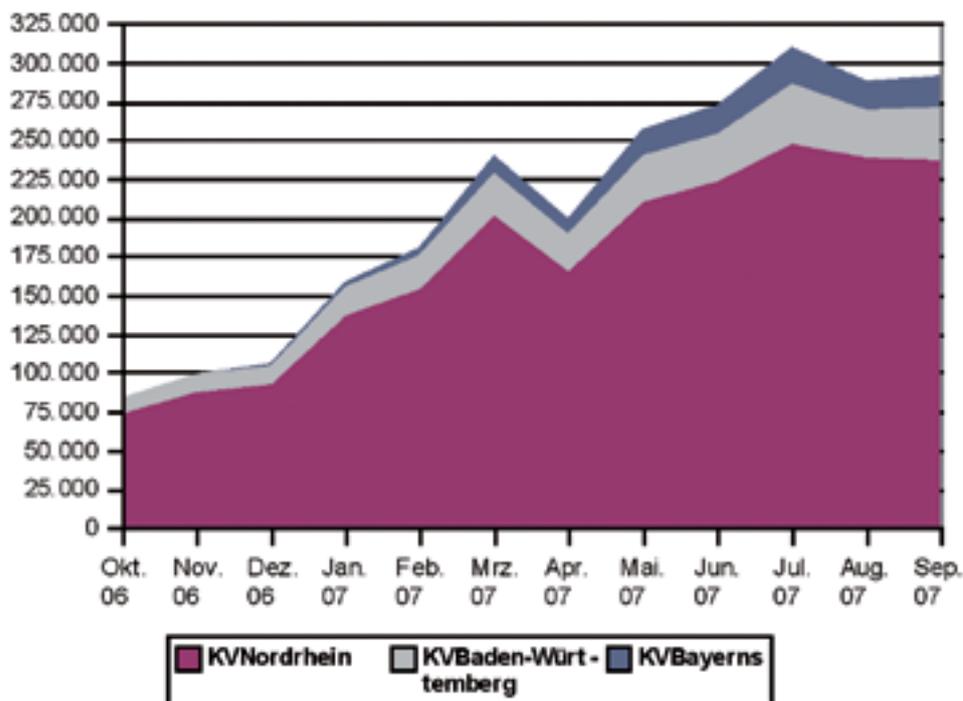


Abbildung 1: Nutzerregistrierungen der ersten drei KVen.

in integrierten Versorgungsnetzen entwickelt, dann von der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein eingesetzt, hat sich das System bis zum letzten Jahr in den drei größten KVen (Nordrhein, Baden-Württemberg und Bayern) etabliert. Nach erfolgreichen Verhandlungen über den Jahreswechsel ist das System inzwischen von der KBV (der Kassenärztlichen Bundesvereinigung) für den bundesweiten Einsatz lizenziert worden. Derzeit werden in 5 KVen Server für PaDok/D2D betrieben. Bis zum Ende des Jahres erwartet das IBMT den bundesweiten Einsatz. Die derzeit erst für die ersten drei KVen vorliegenden Statistiken zu den Dienstabonnenten und der realen Dienstenutzung zeigen den Erfolg des Systems. Wesentlich ist dabei die Akzeptanz und die Integration der Client-seitigen Schnittstelle des Systems in die Fach-Software der Ärzte und Krankenhäuser, die derzeit mehr als die Hälfte des gesamten deutschen Markts umfasst.

Dass der Dienst nicht nur durch Einschreibungen, sondern auch durch reale Nutzung erfolgreich ist, zeigt die folgende Nutzungsstatistik. Die aufgetragenen Zahlen sind nicht etwa mit Page-Hits von Web-Seiten vergleichbar, sondern repräsentieren jeweils einen abgeschlossenen Geschäftsvorgang wie beispielsweise das Abliefern eines Unfallberichts (gegebenenfalls mit mehreren signierten Dokumenten und Anhängen) bei der Berufsgenossenschaft. Am Verlauf der Aktivitäten ist inzwischen bereits der Einfluss der Schulferien zu erkennen.

Die nächsten Schritte der Entwicklung werden die Integration des neuen elektronischen Heilberufsausweises und die Einbindung in die Infrastruktur der entstehenden deutschen Telematikplattform für das Gesundheitswesen sein.

## Medizinische Netze

### Produkte:

- PaDok® – Sichere Kommunikation und fallbasierte Netzakte im Gesundheitssystem

### Angewandte Forschung und Entwicklung:

- Lösungen zur Vernetzung von Dienstleistern des Gesundheitswesens
- elektronische patientenbegleitende Dokumentation und elektronische Fall-(Patienten)akte
- Konzepte zum Datenschutz und zur Datensicherheit in der Medizin
- Einbindung von Praxis- und Klinik-Informationssystemen, Haus-Basisstationen und medizinischen Geräten in medizinische Kommunikationsnetzwerke
- medizinische Standards (DICOM 3.0, HL7, xDT, ICD10, XML, CDA etc.)
- elektronisches Disease-Management

### Service:

- Vernetzung von Dienstleistern des Gesundheitswesens mit der Gesundheitstelematiklösung PaDok®
- Datensicherheitsgutachten

### Ansprechpartner

Dipl.-Phys. Bertram Bresser  
Telefon: +49 (0) 6894/980-206  
bertram.bresser@ibmt.fraunhofer.de

## Home Care

### Produkte:

- TOPCARE – Die Home-Care- und Telemedizinplattform
- eurocryoDB – Probenmanagement- und Biobankinformationssystem

### Angewandte Forschung und Entwicklung:

- Telemedizinlösungen für die häusliche und mobile Gesundheitsversorgung von Risikopatienten, älteren und behinderten Menschen
- Telemedizinlösungen für unterversorgte, ländliche Regionen und Epidemiologie
- gesundheitliche Präventionssysteme
- Geronto-Sensorik und Systeme für „Ambient Assisted Living“
- smarte vernetzte medizinische Geräte und intelligente Umgebungen
- Asset-Management und Tracking
- medizinische Standards (HL7, POCT1A, ICD10, XML, CDISK etc.)
- eLearning-Umgebungen für die Primärversorgung
- semantische Integration von biomedizinischen Datenbanken
- integrierte IT-Werkzeuge für klinische und epidemiologische Studien
- Informationssysteme für Biobanken

### Service:

- Piloterprobung von neuen Home Care- und Telemedizinischen Diensten auf Basis der TOPCARE-Plattform des IBMT

### Ansprechpartner Home Care

Dipl.-Inform. Stephan Kiefer  
Telefon: +49 (0) 6894/980-156  
stephan.kiefer@ibmt.fraunhofer.de

## Ausstattung

- Hardwareplattformen, neben Standard-PCs vor allem HP, SUN, DELL und SGI-Rechner (Arbeitsplatzrechner und Server)
- Video-Conferencing-Systeme verschiedener Bandbreite und Qualität für unterschiedliche Einsatzgebiete
- Geräte zum Monitoring von Vitalparametern, auch online
- Kommunikationseinrichtungen zum drahtlosen kontinuierlichen Patienten-Monitoring
- Softwarewerkzeuge zur Generierung von Präsentationen, auch online
- Mikrocontroller-Entwicklungsplätze
- Softwareentwicklungswerkzeuge für Java, Datenbanken (Oracle, SQL-Server), C/C++

## Home Care

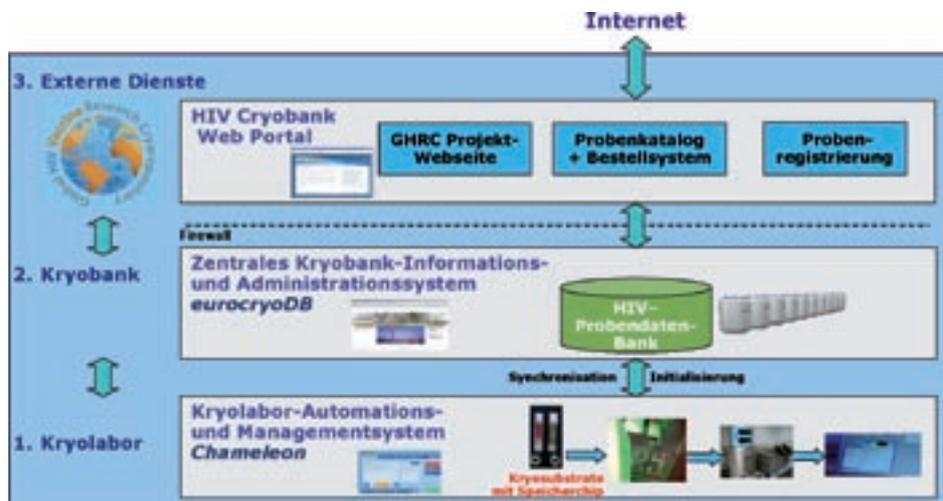


Abbildung 1: IT-Infrastruktur der HIV-Kryobank mit ihren drei verzahnten, autonomen Informationssystemen für Kryolabor, Kryobank und externe Geschäftsprozesse.

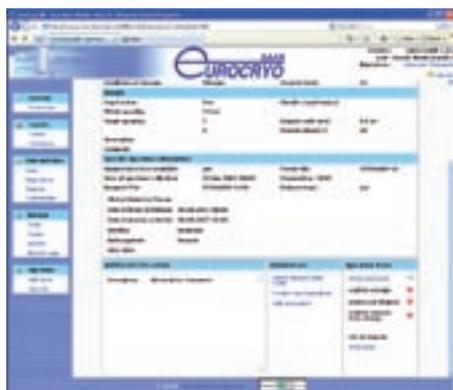


Abbildung 2: Benutzerschnittstelle von *eurocryoDB* und *eurocryoPortal*.



Abbildung 3: Kryotanks mit Panel-PC und *eurocryoDB*-Applikation.

## Ausgangssituation

Die systematische Kryokonservierung von biologischen Materialien und die Anlage entsprechender Sammlungen in Kryobiobanken ist von besonderer Bedeutung für die industrielle Biotechnologie und die biomedizinische Forschung, etwa bei Stammzellen für die regenerative Medizin, in der Krebsforschung oder zur Impfstoffentwicklung bei Infektionskrankheiten. Das IBMT betreibt in Sulzbach (Saar) eine Kryoforschungs- und -demonstrationsbank mit industrieller Skalierung, in der eine zukunftsweisende Kryotechnologieplattform entwickelt und eingesetzt wird sowie wertvolle Lebendproben-sammlungen angelegt wurden. So baut das IBMT finanziert von der Bill & Melinda Gates Foundation eine weltweit verfügbare HIV-Probenbank für die HIV-Impfstoffforschung auf. Biomaterialbanken benötigen heutzutage eine moderne IT-Infrastruktur, die die interne Probenlogistik und Probenverwaltung effizient unterstützt, die Dienste der Biobank für Kunden und Partner bereitstellt und sie mit weiteren Ressourcen vernetzt.

## Aufgabe

Für die von der Gates-Stiftung geförderte, weltweite Forschungsinitiative zur Entwicklung eines HIV-Impfstoffs entsteht am IBMT eine globale HIV-Kryobank mit zukunftsweisender Labor- und Kryolagerorganisation zur beschleunigten HIV-Impfstoffentwicklung. Für diese globale HIV-Kryobank war eine entsprechende IT-Plattform zu entwickeln, die die Anlage, Verwal-

tung und globale Bereitstellung von für die Impfstoffforschung relevanten Biomaterialien mit den sie charakterisierenden forschungsrelevanten Daten unterstützt und dabei die innovativen Möglichkeiten der am IBMT entwickelten HIV-Kryotechnologie zur Geltung bringt. Die Kryotechnologie des Fraunhofer IBMT beinhaltet unter anderem Kryosubstrate mit integriertem Speicherchip für Probanden und Proben-Workflows sowie intelligente Kryotanks.

## Lösung

Für die HIV-Kryobank wurde eine IT-Infrastruktur aus drei unabhängigen, aufeinander abgestimmten und gekoppelten Informationssystemen entwickelt, die die Probenlogistik in der Kryobank mit ihren externen elektronischen Geschäftsprozessen managen und die Probenpräparation im Kryolabor steuern. Das von der Abteilung »Kryobiophysik & Kryotechnologie« konzipierte Automationssystem *Chameleon* steuert die Probenpräparation im Kryolabor mittels elektronischer, Labor-unabhängiger Workflow-Definitionen, die zusammen mit den Probanden auf einem intelligenten Probensubstrat mit integriertem Datenträger gehalten werden, das später mit der Probe kryokonserviert wird. Dabei erhält *Chameleon* die initialen Probenstammdaten und den ausgewählten Probenpräparations-Workflow über eine Webservice-Schnittstelle vom zentralen Kryobankinformations- und Administrationssystem *eurocryoDB*. *eurocryoDB* ist ein web-basiertes Informationssystem zur

logistischen Verwaltung von Proben in den Kryotanks und zur Unterstützung der Arbeitsabläufe und Geschäftsprozesse innerhalb der Kryobank. Es unterstützt den Proben-Workflow von der Erfassung der Probe über die Probeneinlagerung in Kryotanks in unterschiedlichsten Substrattypen bis zur Entnahme von Probenaliquoten. Für die Einlagerung schlägt das System freie Plätze in Türmen und Tanks vor oder es überprüft und verwendet vom Anwender ausgesuchte Lagerplätze. Ferner erlaubt es die getrennte Verwaltung unterschiedlicher Probenbestände in Form von separaten Probenlagern. Damit ist *eurocryoDB* nicht auf die HIV-Probenverwaltung beschränkt. Für jedes Probenlager können eigene Benutzergruppen angelegt und Rechte individuell entsprechend der Aufgaben eines Anwenders in der Kryobank vergeben werden.

Charakteristische Daten zur Probe und zu ihrem Spender werden vom Anwender im Browser erfasst. Auch können externe Dateien wie etwa Bildmaterialien unter den Probanden mit abgespeichert werden und ein Probandenblatt angelegt werden. Alle diese Daten werden als XML-Datei für den Probandenträger zur Verfügung gestellt, der, im Substrat integriert, zusammen mit der Probe kryokonserviert wird. Der Zugriff auf das Informationssystem erfolgt mittels Webbrowser über eine gesicherte Verbindung und entsprechende Zugangskontrolle. Über spezielle Panel-PCs kann direkt am Kryotank auf die Datenbank zugegriffen werden.

Ein drittes Informationssystem, das *eurocryoPortal*, stellt externe Dienste der Kryobank im Internet bereit. So können HIV-Forschergruppen in einem elektronischen Probenkatalog nach speziell für ihre Impfstoffforschung relevanten Proben der HIV-Kryobank suchen und über das Portal bestellen. Ebenso können sie eigene Proben, die sie der Kryobank für die weltweite Impfstoffforschung zur Verfügung stellen wollen im Portal anmelden. Das Portal führt zudem automatisch einen Abgleich von Bestellaufträgen, Probenanmeldungen und Probenbestand mit *eurocryoDB* über eine Webservice-Schnittstelle durch.

## Potenzial

Mit *eurocryoDB* und *eurocryoPortal* wurden zwei unabhängige, koppelbare Informationssysteme entwickelt, die die Probenlogistik und Verwaltung sowie die externen Geschäftsprozesse von Biomaterialbanken steuern. In ihrer Ausprägung für die Globale HIV-Probenbank unterstützen sie den Biomaterialfluss zwischen HIV-Forschungsgruppen mit dem Ziel der Beschleunigung der Impfstoffforschung gegen HIV. Eine neue Qualität der Probenpräparation entsteht mit *Chameleon*, dem Laborautomationssystem für das Kryolabor, das *eurocryoDB* nahtlos integriert.

## Ansprechpartner

Dipl.-Inform. Stephan Kiefer  
Telefon: +49 (0) 6894/980-156  
stephan.kiefer@ibmt.fraunhofer.de

# Medizintechnik & Neuroprothetik



Abbildung: Bild von Messplatz Fahrsimulator.

## Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Neuromonitoring
- Neuroprothetik

Projektbeispiel: Kontinuierliches intraoperatives Nervenmonitoring als mikrotechnologisches Navigationsinstrument

## Ausstattung

Der Forschungsgegenstand der Abteilung Medizintechnik & Neuroprothetik ist die Entwicklung und Anwendung von intelligenten invasiven und nicht-invasiven Schnittstellen zum biologischen System. Insbesondere stehen die Schnittstellen zum Nervensystem und ihre Nutzung für die Stimulation neuronaler Strukturen und die Erfassung bioelektrischer Potenziale im Fokus. Die dafür erforderlichen Hard- und Softwarekomponenten werden im Institut entwickelt und gefertigt. Dabei reicht das Spektrum von miniaturisierten, implantierbaren Elektroden über Monitoringsysteme einschließlich Signalverarbeitung bis hin zur Applikation. Alle erforderlichen technologischen Voraussetzungen wie zum Beispiel Reinraum, Plasmaanlage, Parylenbeschichtung, Elektrodencharakterisierung, Simulationsumgebung und medizintechnische Laborräume, einschließlich Fahrsimulator, medizinische Geräte, Signalanalyse usw. sind in der Abteilung vorhanden.

Das Neuromonitoring nutzt insbesondere elektrische Aktivitäten neuronaler und myogener Strukturen für diagnostische Aussagen und für die Kontrolle eingeleiteter therapeutischer Maßnahmen. Die Elektroenzephalographie (EEG), Elektromyographie (EMG) und die evozierten Potenziale (EP) gehören zu diesen Methoden. Der Fokus der Arbeitsgruppe Neuromonitoring liegt in der erforderlichen Gerätetechnik und Methodik der messtechnischen Erfassung. Einbezogen werden auch Vitalparameter, die durch neuronale Strukturen beeinflussbar sind (wie z. B. Temperatur, Blutdruck, Atmung, Augenbewegungen, Hautleitwert

usw.). Damit ergeben sich Fragestellungen im Bereich der Sensorik, Signalverarbeitung, Datenübertragung und Signalanalyse. Ein weiterer Ansatz liegt bei Einbeziehung geeigneter Stimulatoren für den Aufbau von Closed-Loop-Systemen.

Neuroprothesen werden mit dem Ziel eingesetzt, eine vorhandene neuronale Funktionsstörung mit einem motorischen oder sensorischen Hintergrund möglichst zu kompensieren. Dabei stimulieren sie mit elektrischen Reizen myogene und neuronale Strukturen im peripheren, spinalen, zentralen oder zunehmend im vegetativen Nervensystem. Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate sowie Implantate zur Tiefenhirnstimulation, beispielsweise bei Querschnittgelähmten und Patienten nach Schlaganfall, sind ein weiteres wichtiges Anwendungsfeld. Für die Therapie von chronischen Schmerzen und Inkontinenz mittels Neuromodulation werden immer häufiger implantierbare Elektrostimulatoren eingesetzt. Die Kernkompetenz auf dem Gebiet der Neuroprothetik ist die Entwicklung und Fertigung implantierbarer Mikroelektroden.

Die Abteilung Medizintechnik & Neuroprothetik sieht in der verstärkten Einbindung von kognitiven Systemen in die Forschungsarbeiten einen weiteren Schritt zur Entwicklung intelligenter Implantate. Insbesondere für moderne Monitoringsysteme, z. B. beim intraoperativen Monitoring oder beim Monitoring älterer Menschen in ihrer häuslichen Umgebung, werden immer stärker kognitive technische Systeme eingesetzt.



#### **Ansprechpartner**

Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann  
Telefon: +49 (0) 6894/980-401  
klaus.hoffmann@ibmt.fraunhofer.de

Sekretariat:  
Frau Sonja Pontius  
Telefon: +49 (0) 6894/980-402  
sonja.pontius@ibmt.fraunhofer.de

## Neuroprothetik & Neuromonitoring

- Ableitung von Nerven- und Muskel-signalen
- Untersuchung von Implantatmaterialien unter physiologischen Bedingungen und beschleunigter Alterung
- Entwicklung von Biotelemetrie zur Ansteuerung von Implantaten
- Entwicklung von Stimulationsmustern zur Blasenstimulation
- Entwicklung von Ableitsystemen zur Untersuchung der Darmmotilität
- Untersuchungen zur Charakterisierung von Mikroelektroden
- Design von Manschettenelektroden (Cuff-Elektroden)
- Design von Epimysialelektroden
- Entwicklung von externen Elektrostimulatoren
- Untersuchungen zur funktionellen Elektrostimulation an peripheren Nerven
- Parametrisierung von Stimulations- und Ableitsystemen für Greifprothesen
- Entwicklung von implantierbaren Stimulatoren
- Implantattechnologie für unterschiedliche Anwendungsbereiche
- Kapselungsmethoden für Mikroimplantate
- Untersuchungsmethoden für Kapselungsmaterialien
- Maskendesign für 2-D- und 3-D-Mikroelektroden
- Fertigung von Mikroelektroden
- Fertigung von Mikroimplantaten mit integrierter Elektronik
- Neuromodulation zur selektiven Nervenstimulation
- Entwicklung von Neuroprothesen
- Kapselung mit Parylen
- Mikrosysteme auf Polyimidbasis
- Retina-Stimulatoren
- Design von Siebelektroden mit Führungssystem
- Fertigen von Silikonimplantaten für die Neuroprothetik
- Entwicklung von Elektroden für Stand-Gang-Prothesen
- Mikroelektroden mit SU-8-Strukturierung
- Untersuchungen zu neuen organischen Elektrodenmaterialien

- Vorbereitung und Betreuung klinischer Studien
- technische Assistenz bei Implantation und Versuchen
- Untersuchungen der Materialeigenschaften von Oberflächenelektroden
- Untersuchungen zu Langzeitverhalten von Oberflächenelektroden
- Untersuchungen zur Usability bei komplexen Prozessen
- Erfassung und Analyse von Blickpfad und Fixationsdauer für unterschiedliche Anwendungen (z. B. während des Fahrens von Fahrzeugen, Werbung)

## Ausstattung

- Elektrodencharakterisierung
- Entwurfswerkzeuge zur Entwicklung von analogen und digitalen Schaltungen und Systemen für die physiologische Messtechnik und Elektrostimulation sowie für Testumgebungen zur Charakterisierung von miniaturisierten (Neuro-)Implantaten (OrCAD, Visual C++, LabWindows/CVI, Logikanalysator Philips PM 3585, Emulatorsysteme für 80C31, PIC- und 8051-Familie, PIC- und EPROM-Programmer, Digital-Oszilloskop HP 54504–400 MHz)
- Entwurfswerkzeuge zur Entwicklung von flexiblen Substraten mit integrierten Schaltkreisen
- Elektroden für Neuroimplantate (CAD: LASI, elektromechanische Simulation: FlexPDE)
- Fahrsimulator mit Eyetracking-System
- Forschungslabor Visuelles System
- Implantatfertigung
- Labor zur Assemblierung (Kleben, Löten, Schweißen) und Kapselung (Parylene, Silikon) von Elektroden, Kabeln und Implantaten; Herstellung von Gussformen
- Labormethoden der klinischen Neuropsychologie
- Messaufbauten zur nicht-invasiven Messung der Griffkraft und von Momenten an der unteren Extremität
- messtechnisches Labor
- Multikanal-Stimulator mit willkürlichen Pulsformen (strom-/spannungskonstant) zur Elektrostimulation und Mehrkanal-Ableitsystem für elektro-physiologische Fragestellungen
- PC-gesteuerter Messplatz für elektrische Impedanzspektroskopie (Solartron 1255B/1287)
- PC-gesteuerter Messplatz zur Charakterisierung der mechanischen Langzeitstabilität von Implantatmaterialien und -leitern unter physiologischen Bedingungen
- PC-gesteuerter Messplatz zur Charakterisierung von Isolationsschichten über die Aufnahme von Leckströmen bis in den Sub-Picoampere-Bereich in physiologischen Medien unter Umgebungstemperatur und beschleunigter Alterung (Keithley 617 E Elektrometer)
- PC-gesteuerter Messplatz zur Untersuchung von Feldverteilungen bei Mikroelektroden
- PC-gesteuerter Messplatz zur Untersuchung von Rauschgrößen an elektronischen Schaltungen und Systemen sowie an Elektroden in physiologischen Medien (FFT Servo Analyzer Advantest R 924 C, Spectrum Analyzer Advantest R 3361 C, Multimeter Keithley 199, Funktionsgeneratoren)
- PC-gesteuerter Messplatz zur Vermessung von organischen Halbleitern
- Pneumatischer Stimulator zur Untersuchung von sensorischen Nervensignalen
- Simulation
- Softwarelabor
- Zugriff auf Reinraum zur Fertigung und Assemblierung von Neuroimplantaten mit minimaler Strukturgröße von ca. 5 Mikrometern (Lithographie, Metallabscheidung, reaktives Ionenätzen, Polyimidofen, Parylen C-Abscheidung, Bonder)

# Projektbeispiel: Kontinuierliches intraoperatives Nervenmonitoring als mikrotechnologisches Navigationsinstrument

## Neuroprothetik

### Ausgangssituation

Bei vielen chirurgischen Eingriffen besteht die Gefahr der Schädigung von Nervengewebe. Mit bloßem Auge sind Nerven schwer erkennbar, denn sie gleichen in Struktur und Farbe dem Bindegewebe und den kleinen Blutgefäßen. Insbesondere bei einer zweiten oder dritten Operation können Nerven bis zur Unkenntlichkeit in Narbengewebe eingewachsen sein. Wird etwa bei Schilddrüsenoperationen der Stimmbandnerv beschädigt, drohen chronische Heiserkeit, Stimmlosigkeit und lebensbedrohliche Atemnot – gravierende Behinderungen, die zu sozialem Rückzug und je nach Beruf zu Berufsunfähigkeit führen können. In fast allen Fällen ist die Ursache eine Verletzung von Nerven mit Durchmessern von weniger als zwei Millimetern. Ähnlich riskant sind Eingriffe im kleinen Becken, wie sie bei Mastdarmoperationen durchgeführt werden: Hier drohen Störungen der Blasenentleerung und der Geschlechtsorgane.

Das Monitoring-System soll solche Verletzungen künftig verhindern und Alarm schlagen, sobald der Chirurg den Nerven zu nahe kommt oder sich das Nervengewebe zu stark erhitzt. Für diese Entwicklung bündeln Forscher ihre Kompetenzen: Neben dem Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT), der Universitätsklinik Mainz und dem Stuttgarter Robert-Bosch-Krankenhaus sind die Firmen Dr. Osypka GmbH, Reinhardt Microtech GmbH und Inomed Medizintechnik GmbH beteiligt. Das Projekt war einer der Gewinner beim Innovationswettbewerb zur Förderung der Medizintechnik 2006. Am Beispiel von Operationen der Schilddrüse und im

kleinen Becken entwickeln die Forscher flexible Elektroden, die die Nerven erstmals kontinuierlich überwachen und den Chirurgen rechtzeitig warnen. Bei konventionellen Systemen kann der Chirurg nur durch Unterbrechung des Operationsablaufs eine Überprüfung der Nervenleitung durchführen. Sind die Nerven erst geschädigt, können konventionelle Systeme den Ärzten lediglich eine Diagnose ermöglichen, um die nachfolgende Behandlung anzupassen.

In einem Pilotprojekt in der Robert-Bosch-Klinik in Stuttgart haben die Ärzte das Alarmsystem bei 55 Schilddrüsenoperationen getestet: Sie konnten zeigen, dass es prinzipiell möglich ist, den Stimmbandnerv kontinuierlich zu überwachen. Dazu haben die Forscher zwei Elektrodenpaare auf dem Tubus angebracht, der zur Beatmung des Patienten in seine Luftröhre gelegt wird – so stören sie den Chirurgen nicht. Eines der Elektrodenpaare stimuliert – von einer speziellen Software gesteuert – den Stimmbandnerv, der daraufhin den Stimmbandmuskel erregt. Das zweite Elektrodenpaar erfasst die Reaktion dieses Muskels, die von der Software sofort ausgewertet wird. Gegen Verrutschen der Elektroden und Fehler beim Anbringen ist das geplante System gefeit: Da die Elektroden eine Vielzahl an Kontakten haben, brauchen diese nicht präzise positioniert zu werden. Es reicht, sie ungefähr auf den Bereich zu setzen, in dem sich der Nerv befindet – die Software berechnet je nach Elektrodenposition, über welche der zahlreichen Kontakte der Nerv bestmöglich stimuliert wird.

### Projektförderung

BMBF-Projekt-Nr.: 045 - 119881  
(Projektträger DLR)  
Förderkennzeichen von BMBF/DLR: 01EZ0722  
Zeitraum: 01.09.2007–31.08.2010  
(3 Jahre)  
Titel: »Kontinuierliches intraoperatives Nervenmonitoring als mikrotechnologisches Navigationsinstrument«  
Sieger beim Innovationswettbewerb Medizintechnik 2006

### Projektkonsortium

IKONA: Kontinuierliches intraoperatives Nervenmonitoring als mikrotechnologisches Navigationsinstrument  
Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT, St. Ingbert  
Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH  
RBK, Stuttgart  
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz  
Klinikum, Mainz  
Inomed Medizintechnik GmbH,  
Teningen  
Dr. Osypka GmbH, Rheinfelden  
Reinhardt Microtech GmbH RMT, Ulm

### Projektleiter

Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann

### Ansprechpartner

Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann  
Telefon: +49 (0) 6894/980-401  
Fax: +49 (0) 6894/980-400  
klaus.hoffmann@ibmt.fraunhofer.de

# Kryobiophysik & Kryotechnologie



Abbildung: Vierfach abgesichertes Kryosubstrat des Fraunhofer IBMT: Barcode, Handbeschriftungsfeld, tieftemperaturtauglicher Speicherchip, RFID. (Foto: Bernd Müller)

## Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Kryoequipment & Kryorobotik
- Nachwuchsgruppe BMBF Kryonanobiotechnologie

Projektbeispiel: Oberflächenbasierte Kryokonservierung von medizinisch relevanten Zellen beim Einfrieren auf einer bioaktiven Gel-Matrix

## Ausstattung

Bisher ist die junge »Wissenschaft vom tiefkalten Leben« (eine wörtliche Übersetzung der griechischen Begriffe des Wortes »Kryobiologie«) vorwiegend mittels empirischer Methoden zu ihren Erfolgen bei der Konservierung von Zellen gekommen. Eine Begründung dafür liegt sicherlich in der Komplexität der Ursachen für die Schädigungen von Zellen, welche beim Einfrieren der Zellen und bei der Lagerung unter den Temperaturen des tiefkalten Stickstoffs (d. h. üblicherweise unter  $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) und beim Auftauen auftreten. Das empirische Auffinden geeigneter Einfrier- und Auftauraten und tolerierbarer Kryoprotektiva ist berechtigt, wenn eine ausreichende Menge der statistischen Gesamtheit eines Zell-Ensembles »überlebt«, wie es bei den meisten Zellkulturen der Fall ist. Das Verlassen der Empirie in der angewandten Kryobiologie hin zu einem systematischeren Vorgehen ist jedoch von fundamentaler Bedeutung für die erfolgreiche Anwendung in denjenigen Bereichen, in denen die einzelne Zelle und ihr Zustand an Bedeutung gewinnt, z. B. in der Stammzellforschung, der Therapie mit »programmierten« Zellen und in der regenerativen Medizin sowie nicht zuletzt auch beim nachhaltigen Umgang mit Bioressourcen durch Lebendkonservierung von Zellproben. Für ein systematisches und auf physikalisch-chemischem Verständnis basierendes Optimieren eines Kryokonservierungsvorgangs, d. h. einem Zyklus aus Einfrier-, Lager- und Auftauprozess, ist es notwendig, dass entsprechende Werkzeuge zur Verfügung stehen. Dieser Aufgabe stellt sich die Abteilung Kryobiophysik & Kryotechnologie mit ihren Arbeitsgruppen Kryoequipment & Kryorobotik und der BMBF-Nach-

wuchsguppe Kryonanobiotechnologie und entwickelt u. a. miniaturisierte Kryosubstrate aus verschiedensten Materialien und in unterschiedlichen Skalierungen, optimierte Einfrier- und Auftauautomaten, industrietaugliche Manipulationssysteme für kontaminationsfreien Zugriff auf kalte Proben und nicht zuletzt nanotechnologisch optimierte Oberflächen für die oberflächenbasierte Kryokonservierung. Diese Entwicklungen stellen die Basis eines künftigen Werkzeugkastens für eine systematisierte Kryobiophysik dar. Professor Heiko Zimmermann und seine Arbeitsgruppen erhielten vom Robert-Koch-Institut (Berlin) die Genehmigung Nr. 18 zur Einfuhr humaner embryonaler Stammzellen (Herstellung vor dem Stichtag 01. Januar 2002). Im Vergleich zu anderen Stammzellen sollen die Einfrier-/Auftauprotokolle dieser Zellen optimiert und standardisiert werden.

---

#### **Ansprechpartner**

Prof. Dr. Heiko Zimmermann  
Telefon: +49 (0) 6894/980-257  
heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de

Sekretariat:  
Frau Marcella Lombardo  
Telefon: +49 (0) 6894/980-257  
marcella.lombardo@ibmt.fraunhofer.de



## Kryobiophysik & Kryotechnologie

- Forschung und Entwicklung im Bereich Tieftemperatur-Biophysik und Kryobiotechnologie
- Entwicklung von Kryodisposables (Substrate, Heiz-/Kühlische, Mikroskope etc.)
- Entwicklung von Einfrierprozeduren für Einzelzellen, Zellverbände und Gewebe
- Entwicklung von Tieftemperaturelektronik-Messplätzen
- tieftemperaturtolerante und -optimierte digitale Speichersysteme
- Datenbankkonzeption für Probenbanken mit industrieller Skalierung
- Forschung und Entwicklung im Bereich chipbasiertes, adaptives Labor- und Workflowmanagement (»ChameleonLab«-Technologie)
- dynamische Infrarotthermographie
- Forschung und Entwicklung im Bereich mikrosystembasierte Kryokonservierung

### Ansprechpartner

Prof. Dr. Heiko Zimmermann  
Telefon: +49 (0) 6894/980-257  
heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de

## Kryoequipment & Kryorobotik

- Entwicklung von Kryoequipment (Substrate, Heiz-/Kühlische, Mikroskope etc.)
- Entwicklung von Automatisierungskonzepten für Kryobanken und Kryobehälter
- Spezialanfertigung von Kryoinfrastrukturelementen (z. B. »Intelligente« Transportbehälter, Installationen für die Probensicherheit)
- Tooldesign im Bereich Kryobiotechnologie
- Tieftemperatur-Imaging (Spezial-Video-Lösungen), Tieftemperatursensorik
- Forschung und Entwicklung im Bereich Kryorobotik
- Spezialentwicklung im Bereich Temperaturmessung (Tieftemperatur) und -steuerung
- Laborcontainerentwicklung und -bau

### Ansprechpartner

Dipl.-Phys. Uwe Schön  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-30  
uwe.schoen@ibmt.fraunhofer.de

## Nachwuchsgruppe »Kryonano-biotechnologie« des BMBF

- Forschung im Bereich des oberflächenbasierten Einfrierens von Zellen
- Forschung im Bereich nanostrukturunterstützter Kryokonservierung
- Entwicklung neuer Nanostrukturierungsmethoden
- Forschung im Bereich Hydrogel-Mikroverkapselung (2-D/3-D) und Zellprogrammierung für die Kryokonservierung

### Ansprechpartner

Prof. Dr. Heiko Zimmermann  
Telefon: +49 (0) 6894/980-257  
heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de



# Projektbeispiel: Oberflächenbasierte Kryokonservierung von medizinisch relevanten Zellen beim Einfrieren auf einer bioaktiven Gel-Matrix

## Kryobiophysik & Kryotechnologie

### Aufgabenstellung

Eine erfolgreiche Kryokonservierung von adhärenenten, medizinisch relevanten Zellen, wie z. B. dendritische Zellen, Stammzellen, Knorpelzellen, primäre Tumorzellen etc., ist eine neue, viel versprechende Strategie zur Ablage von Proben für den Aufbau moderner Kryobanken. Bei dieser Art der Kryokonservierung zeigen Zellen ein vergleichbares Verhalten wie in ihrer natürlichen Umgebung: Zelladhäsion, Kommunikation und Wechselwirkung mit den Nachbarzellen, Differenzierung, Zellproliferation, Produktion von Wachstumsfaktoren, Hormonen usw. Obwohl man isolierte Zellen sehr gut in Suspension kryokonservieren und aufbewahren kann, verlieren sie nach dem Auftauen oft ihre Adhäsions-, Migrations- und Ausbreitungsfähigkeit. Dies stellt in erster Linie ein besonderes Problem für humane Stammzellen, die Hoffnungsträger der zukünftigen Medizin, dar.

Von kryobiologischer Seite lassen sich adhärenente Zellen dagegen sehr schlecht konservieren. Beim adhärenenten Einfrieren liegen die Zellen als 2-D- (ausgebreitete Zellen auf einem Substrat, die mit anderen kontaktieren) statt als 3-D-System (Zellsuspension) vor, was den Wassertransport und die osmotische Wechselwirkung beeinflusst und massive extra- und intrazelluläre Eisbildung verursacht. Außerdem ist die Ausdehnung der Zellen und des Substrats, an dem die Zellen haften, während des Einfriervorgangs unterschiedlich. Dadurch werden »Scher-Effekte« hervorgerufen, durch die sich ganze Zellschichten von dem Substrat ablösen. Die Kryokonservierung von adhärenenten, embryonalen Stammzellen wird zusätzlich erschwert, da ein Multi-Komponenten-System vorliegt, bestehend aus einem Feeder-Layer und den Stammzell-Kolonien, die unterschiedliche Kryokonservierungsoptima besitzen.

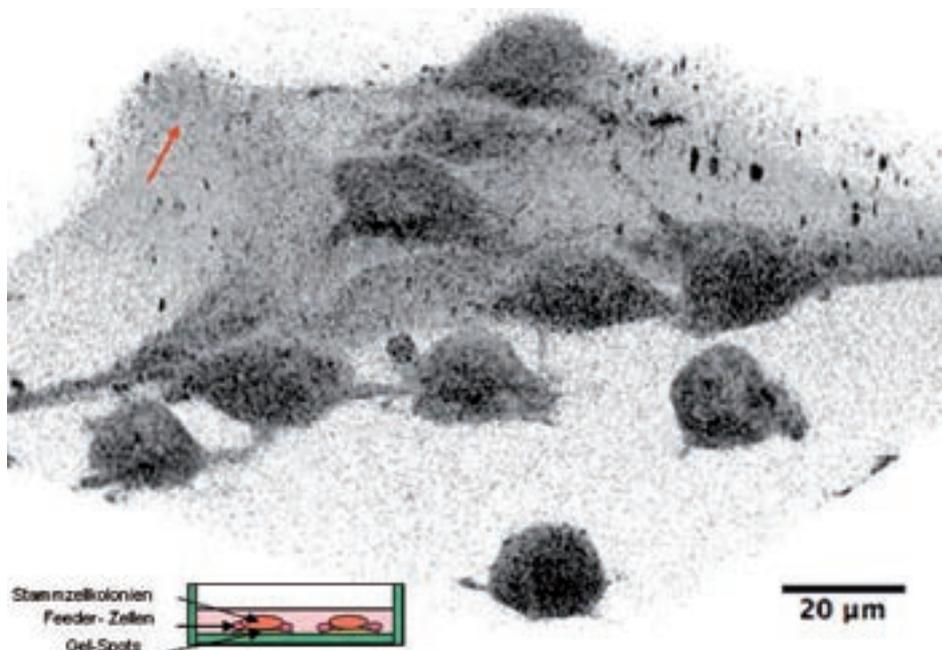


Abbildung 1: Multiphotonen-Laserscanning-Mikroskopie von L929-Zellen auf Gel-Spot. Einige Zellen sind in Gel getaucht (roter Pfeil). Unten links: schematische Darstellung von Versuchsdesign mit Stammzellen.

### Lösung

Eine Lösung dieses Problems besteht in einer elastischen Oberfläche, die sich beim Einfrieren mit den Zellen verändern (dehnen oder schrumpfen) kann. Zu diesem Zweck hat die Abteilung Kryobiophysik & Kryotechnologie nicht-adhäsive Oberflächen mit einer bioaktiven Gel-Matrix beschichtet und diese polymerisiert. Die Hauptbestandteile dieses ausgewählten Gels sind verschiedene netzbildende Fasern wie z. B. Kollagen, Laminin, Fibronectin usw., die nicht nur bei der Zelladhäsion eine wichtige Rolle spielen, sondern auch den Wassergehalt des Gewebes regulieren. Darüber hinaus wurde erwartet, dass dieses Gel einen Großteil des Wassers beim Einfrieren aufnimmt und schädliche, intrazelluläre Eisbildung verhindert. Gleichzeitig kann man bei verschiedenen Matrixprotein-Kompositionen die Adhäsions-Eigenschaft während der Kryokonservierung verbessern und in Form eines adhärenenten Chips als Kryokonservierungs-Substrat produzieren.

### Versuchsdesign

Gel-Spots wurden auf einer nicht-adhäsiven Oberfläche einer Plastikpetrischale platziert. Die Spots breiteten sich auf einen Durchmesser von 1 bis 2 mm aus und wurden anschließend polymerisiert. Mausfibroblasten oder humane embryonale Stammzell-Kolonien auf Feeder-Zellen wurden direkt auf den Spots angesetzt (siehe Schema in Abbildung 1, oben) und kultiviert. Vor dem Einfrieren wurden die Zellen erneut mit dem gleichen Gel oder mit Poly-L-Lysin (PLL) beschichtet und polymerisiert, ein Teil der Zellen wurde zur Kontrolle ohne eine zusätzliche Schicht belassen. Die Zellen wurden mit 10 % Kryoprotektor (DMSO) in Wachstumsmedium in einem Einfrier-automat von 4 °C bis auf -80 °C mit 1 °C/min eingefroren. Nach dem Auftauen im Wasserbad wurde die Vitalität sofort und nach 24 Stunden Kultivierung bestimmt. Die gleichen Proben wurden für Rasterelektronenmikro-

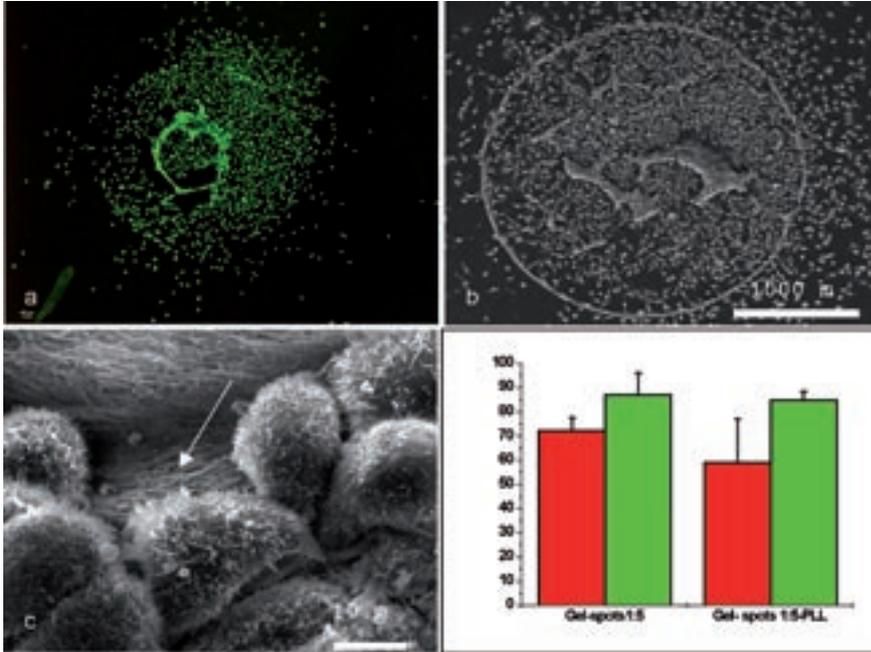


Abbildung 2: Kryokonservierung von L929-Zellen auf Gel-Spots: a- Fluoreszenz-Vitalitätstest 24 Stunden nach dem Auftauen. Grün gefärbt sind die vitale Zellen; b- Rasterelektronenmikroskopie (REM) von gleichem Spot; c- perfekte Genesung der Zellen nach Kryokonservierung (Mikrovilli-Relief der Oberfläche). Man sieht die sehr enge Bindung mit den Matrix-Fasern (Pfeile); d- Vitalität mehr als 70 % direkt nach dem Auftauen (rote Balken) und mehr als 80 % 24 Stunden später (grüne Balken) zeigten L929-Zellen bei Kryokonservierung auf Gel-Spots.

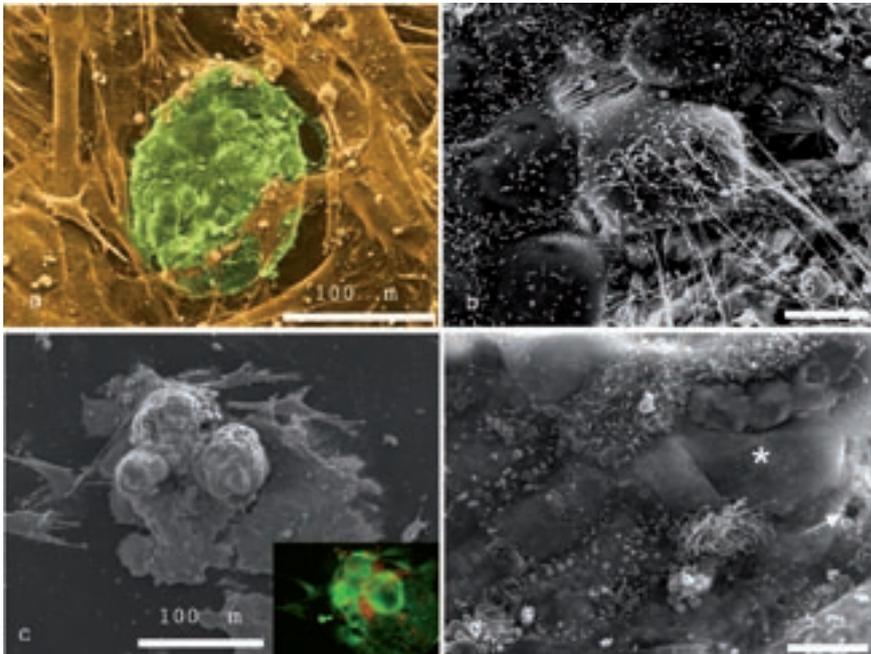


Abbildung 3: REM-Aufnahme von humanen Stammzellen: a, b- Kontrolle (Zusammenarbeit mit Uni Köln, Prof. Dr. J. Hescheler). Typische Stammzellkolonien (a, grün) in der Umgebung von Feeder-Zellen (a, braun). Die einzelnen Stammzellen sind mit den Mikrovilli bedeckt (b). c und d- Kryokonservierung auf dem Gel-Spot. Die Stammzellen bleiben nach dem Auftauen adhärent zu Gel-Spot (c) und zeigen mehr als 70 % Vitalität (c, rechts unten; grüne Färbung im Fluoreszenzaufnahme). Nur minimale Schädigung von Eiskristallen (d, Pfeile) sieht man sofort nach dem Auftauen; glatte Oberfläche von einigen Zellen zeigt eine Tief-Temperatur-Stressreaktion (d, Stern).

skopie (REM) vorbereitet und mikroskopiert. Die Gel-Spots wurden mit einem Multiphotonen-Laserscanning-Mikroskop untersucht (siehe Abbildung 1).

## Ergebnisse und Ausblick

1. Zellkultivierung und Kryokonservierung von Fibroblasten auf Gel-Spots mit und ohne zusätzliche Gel- oder Poly-L-Lysin-Beschichtung vor dem Einfrieren führten zu guten Ergebnissen nach der Kryokonservierung (Abbildung 2): Die Zellen waren adhären und zeigten Vitalitäten von mehr als 70 % direkt nach dem Auftauen und mehr als 80 % 24 Stunden später.
2. Erste gute Ergebnisse der Kryokonservierung von embryonalen Stammzellen (Abbildung 3) auf Gel-Spots (mehr als 70 % Vitalität) eröffnen die Perspektive, neue Strategien für das Screening und die Kryokonservierung von adhären Zellen für verschiedene therapeutische Ansätze zu entwickeln.

## Ansprechpartnerin

Dr. Alisa Katsen-Globa  
 Telefon: +49 (0) 06894/980-259  
 alisa.katsen@ibmt.fraunhofer.de

## Kryobiophysik & Kryotechnologie

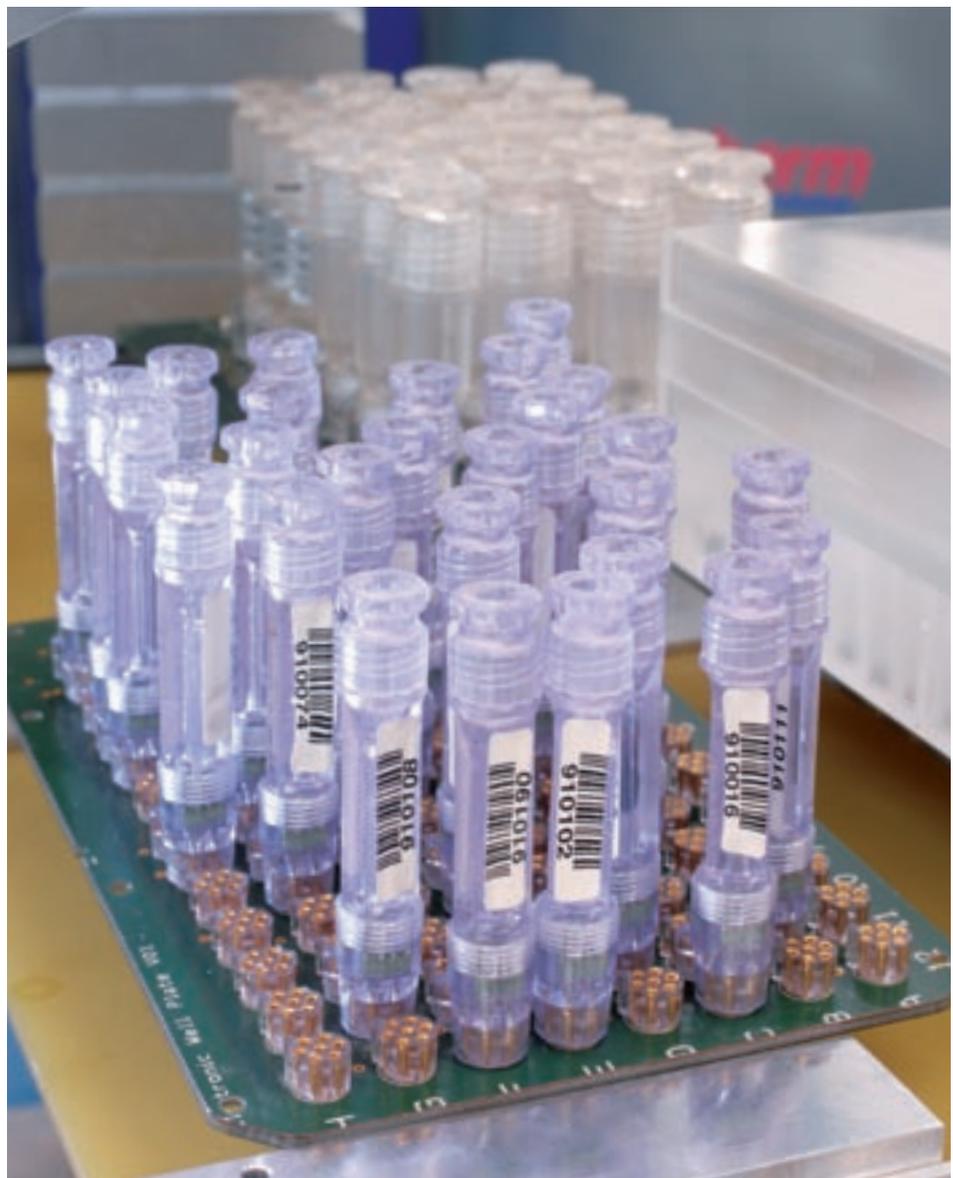
- Tieftemperatur-Lagersysteme (bis  $-196\text{ °C}$ ) mit medizinischer Zulassung
- modifizierte, programmierbare Einfrierautomaten für biologische, materialwissenschaftliche und elektronische Applikationen
- zellbiologisches Labor
- modifizierte Forschungsmikroskope
- invertiertes Kryomikroskop (Eigenentwicklung, Peltier-basiert)
- kombiniertes Reflexions-/Rasterkraftmikroskop für Messungen biologischer Objekte in wässriger Umgebung
- Test-Equipment (digital/analog) für Tieftemperatur-Elektronik
- Tieftemperatur-Messkammer für Elektronik-/Materialtests
- Thermographiesystem (Temperaturmessbereich  $-20\text{ °C}$  bis  $250\text{ °C}$ )
- Mikropipettiersystem/Automatisierungsplattform
- »ChameleonLab«-basiertes Labormanagement
- Hochgeschwindigkeitskameranystem für mikrotropfenbasiertes Einfrieren

## Kryoequipment & Kryorobotik

- Computergesteuerte Einfrier-Automaten (Eigenentwicklungen)
- Kryotank-Entnahmesysteme
- Probenhandling Schleusensysteme
- Kaltgasgeräte
- Kryotransportbehälter (Eigenentwicklungen)
- 20-Kanal-Kryo-Temperaturmesssysteme
- Kryoroboter zum Probenhandling
- $\text{LN}_2$ -Füllstands-Ultraschall-Messsysteme

## Nachwuchsgruppe »Kryonano-biotechnologie« des BMBF

- Mikroverkapselungsanlage (Crystal-Gun-Prinzip)
- »Freezing-Spin-Coater« für das Frieren ultradünner Schichten (Eigenentwicklung)
- Infrarotlasersystem für das hochlokalisierte und hochdefinierte Erwärmen dünner Schichten (geplant)



Im Tiefkühlschrank elektronisch ansteuerbare Substrate mit Barcode und jeweils einem elektronischen Speicherchip.

# Kryoforschungs- und -demonstrationsbank



Abbildung: Nach nur einjähriger Planungs- und Bauzeit eröffneter Labortrakt der Sicherheitsstufe 3 in der Kryoforschungsbank in Sulzbach. (Foto: Bernd Müller)

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppe

– Kryoforschungs- und -demonstrationsbank

Projektbeispiel: Baufortschritt Biologisches Labor Sicherheitsstufe S3

Ausstattung

Die Kryoforschungs- und -demonstrationsbank »eurocryo SAAR« bietet externen Kunden aus Forschung, Kliniken und Industrie wie auch den Abteilungen und Arbeitsgruppen des IBMT einen Dienstleistungskatalog im Bereich der Kryolagerung von biologischen Proben an. In Zusammenarbeit mit der Abteilung »Kryobiophysik & Kryotechnologie« umfasst dieser Katalog folgende Themengruppen:

- Erarbeitung von Einfrierprotokollen
- Entwicklung von Kryoequipment und Kryoautomatisierungstools
- Erprobung von Technologie und Gerätesystemen
- Lagerung von Backup-Proben
- Behälterfürsorge für Sammlungen
- Unterstützung beim Aufbau eigener Kryobanken (Planung, Konstruktion, Baubegleitung, Betriebsbegleitung)
- Projektbegleitung

Insbesondere die Begleitung kundenspezifischer Projekte im Umfeld der Kryotechnologie und die Beratung beim Aufbau kundeneigener Kryobanken gehören zu den Kernkompetenzen der Arbeitsgruppe Kryobank und haben sich im letzten Jahr sehr gut entwickelt.

Die Kryoforschungs- und -demonstrationsbank des Fraunhofer IBMT ist nach wie vor eine der modernsten und am besten überwachten Kryobanken der Welt.

Die vollautomatische Stickstoffzufuhr, die mehrfach redundanten Überwachungssysteme, eine unterbrechungsfreie Stromversorgung und eine Netzersatzanlage, vollelektronische Personen- und Zugangüberwachung mit Alarmweiterleitung und Videoaufzeichnung, all diese Komponenten gewähren die maximal mögliche Sicherheit für die eingelagerten Proben.

Im fünften Jahr ihres Bestehens wurde die Kryoforschungs- und -demonstrationsbank um ein Sicherheitslabor der Stufe 3 mit integrierter Kryobank erweitert. Diese Maßnahme ermöglicht es, nunmehr Forschung an Organismen entsprechender Einstufung nach der Biostoffverordnung oder dem Gentechnikgesetz durchzuführen und diese auch zu lagern. Der gesamte Labortrakt kann als umgekehrter Reinraum angesehen werden. Dies bedeutet, dass während der Durchführung entsprechend bei den Behörden angemeldeter Forschungsprojekte ein steter Unterdruck herrscht. Dieser Unterdruck bewirkt, zusammen mit unzähligen weiteren Maßnahmen, wie der flächenbündigen Versiegelung aller Spalte und Öffnungen, dass nichts – auch nicht das kleinste Partikel – aus dem Labor in die umgebende Halle gelangen kann. Die Räume werden über sogenannte HEPA-Filter (high efficiency particulate air filter) be- und entlüftet. Abfälle aus dem Labor werden in einem Durchreicheautoklav bei Überdruck und 120 °C mit Dampf sterilisiert. Als erstes großes Projekt in diesen Räumlichkeiten wird das von der Bill & Melinda Gates-Stiftung geförderte integrierte Projekt GHRC (Global HIV Vaccine Research Cryorepository) durchgeführt, über das bereits an anderer Stelle berichtet wurde.



**Ansprechpartner Kryoforschungs- und -demonstrationsbank**  
Dr. Frank Obergrießer  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-90  
frank.obergriesser@ibmt.fraunhofer.de

Sekretariat:  
Frau Kerstin Knobe  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-40  
kerstin.knobe@ibmt.fraunhofer.de

## Kryoforschungs- und -demonstrationsbank

- Einlagerung von biologischem Material zu Forschungszwecken
- Erprobung von kundenspezifisch entwickeltem Kryoequipment (Substrate, Heiz-/Kühltsche, Mikroskope etc.)
- Erprobung von Kryoprozeduren
- Kryoprototypenbanken
- Erprobung von Kryobankkonzepten
- Entwicklung und Validierung von Kryodatenbanken
- Beratung bei der Erstellung kundeneigener Kryobanken von der Raumgestaltung über Gerätelisten bis hin zu spezifischen Software-Lösungen

### Ansprechpartner

Dr. Frank Obergrießer

Telefon: +49 (0) 6897/9071-90

frank.obergriesser@ibmt.fraunhofer.de

## Ausstattung

- superisolierte Kryo-Lagerbehälter für die Lagerung von biologischen Proben in der Gasphase des flüssigen Stickstoffs (Lagertemperatur unter  $-150\text{ °C}$ ; Netto-Lagervolumen aktuell rund 25 000 Liter)
- Ultratiefkühltruhen für die Lagerung von biologischen Proben (Lagertemperatur  $-80\text{ °C}$ ; Netto-Lagervolumen aktuell rund 4 000 Liter)
- mobiles Zelllabor mit Kryoeinheit zur Verarbeitung, Konservierung und zum Transport von biologischen Proben
- Sicherheitslabore der Stufe S2 und S3\*\*/S3 mit angegliederter Kryobank (Gesamtfläche rund 360 Quadratmeter)
- programmierbare Einfrierautomaten
- zellbiologische Labore bis zur Sicherheitsstufe S3
- Zellkulturmikroskope für Hellfeld, Phasenkontrast und variablen Reliefkontrast sowie Fluoreszenz
- Hochsicherheitscontainer
- Test- und Entwicklungsserver
- Vorratstank für 25 000 Liter Flüssigstickstoff
- Sterilwerkbanken
- $\text{CO}_2$ -Inkubatoren
- Netzersatzanlage 200 kVA
- unterbrechungsfreie Stromversorgung 15 kVA
- Datenbankserver mit RAID-Systemen
- Sauerstoffmangelüberwachung
- Einbruchmeldeanlage
- Videoüberwachung



Abbildung 1: Blick in das S3\*\*-Labor, den inneren Flur und die Schleuse. (Foto: Frank Obergrießer, Fraunhofer IBMT).



Abbildung 2: Zugang zum S3-Labor und Außenseite des Durchreicheautoklavs. (Foto: Frank Obergrießer, Fraunhofer IBMT).

## Kryoforschungs- und -demonstrationsbank



Abbildung 3: Baufortschritt des S3-Labors am 19. März 2007, 1 Monat nach Baubeginn. (Foto: Frank Obergrießer, Fraunhofer IBMT)

Mit dem Zuschlag der Bill & Melinda Gates Foundation im zweiten Quartal 2006, das Fraunhofer IBMT mit der Funktion des zentralen Kryolagers für die gesamte »HIV-Vaccine-Development-Initiative« zu betrauen, wurde der Startschuss für den weiteren Ausbau der Kryoforschungs- und -demonstrationsbank am Standort Sulzbach gegeben.

Wie bei allen öffentlichen Bauprojekten üblich, musste nach einer straffen und intensiven Planungsphase ein öffentliches Ausschreibungsverfahren durchlaufen werden. Die entsprechenden Zuschläge wurden im Dezember 2006 erteilt.

Die Bauarbeiten, der Einbau einer Laboreinheit der Sicherheitsstufe 3 in den vorhandenen, nicht ausgebauten hinteren Hallenteil der Kryobank, begannen Ende Januar 2007 mit dem Einbau von zusätzlichen Stahlträgern

zur Verstärkung und Aussteifung der vorhandenen Hallentragkonstruktion. Auch das Stahlgerippe der Brand-schutz-zelle (Klasse F90) für das eigentliche S3-Labor wurde bereits zu diesem Zeitpunkt errichtet. Im Anschluss wurden die Trockenbauarbeiten ausgeführt und es erfolgte der Einbau der Metall-Systemwände.

Das architektonische Konzept folgte der Idee, das gesamte Labor so transparent wie möglich zu gestalten, um einerseits den im Labor tätigen Mitarbeitern das oftmals vorhandene beklemmende Gefühl zu nehmen, wie es ansonsten durch die sicherheits-technischen Auflagen in Laboren der Sicherheitsstufe 3 auftreten kann, und andererseits den Besuchern des IBMT einen maximalen Einblick in die Arbeit eines Sicherheitslabors zu gestatten.

Der intensive tägliche Dialog zwischen dem Architekturbüro, dem Planungsin-genieur-büro, den ausführenden Unter-nehmen und dem IBMT ermöglichte einen überwiegend reibungsfreien Bauverlauf, sodass das Labor, mit all seinen S3-spezifischen Besonderheiten nach nur 5 Monaten Bauzeit seinen Betrieb aufnehmen konnte.

Sowohl die abnehmenden Behörden wie auch die Vertreter der Bill & Melinda Gates Foundation sprachen dem IBMT für diese besonders gelungene Ausführung eines S3-Labors ihre Anerkennung aus. Der S3-Labor-Kryotrakt kann als Beispiel für die Ausführung derartiger Labore angesehen werden. Somit kann das IBMT nicht nur mit seiner Kryobank, sondern auch mit dem neu errichteten S3-Labor als neuer europäischer Standard dienen. Auch die Installation von S4-Einheiten stellt für das IBMT kein Problem dar.

# Biohybride Systeme

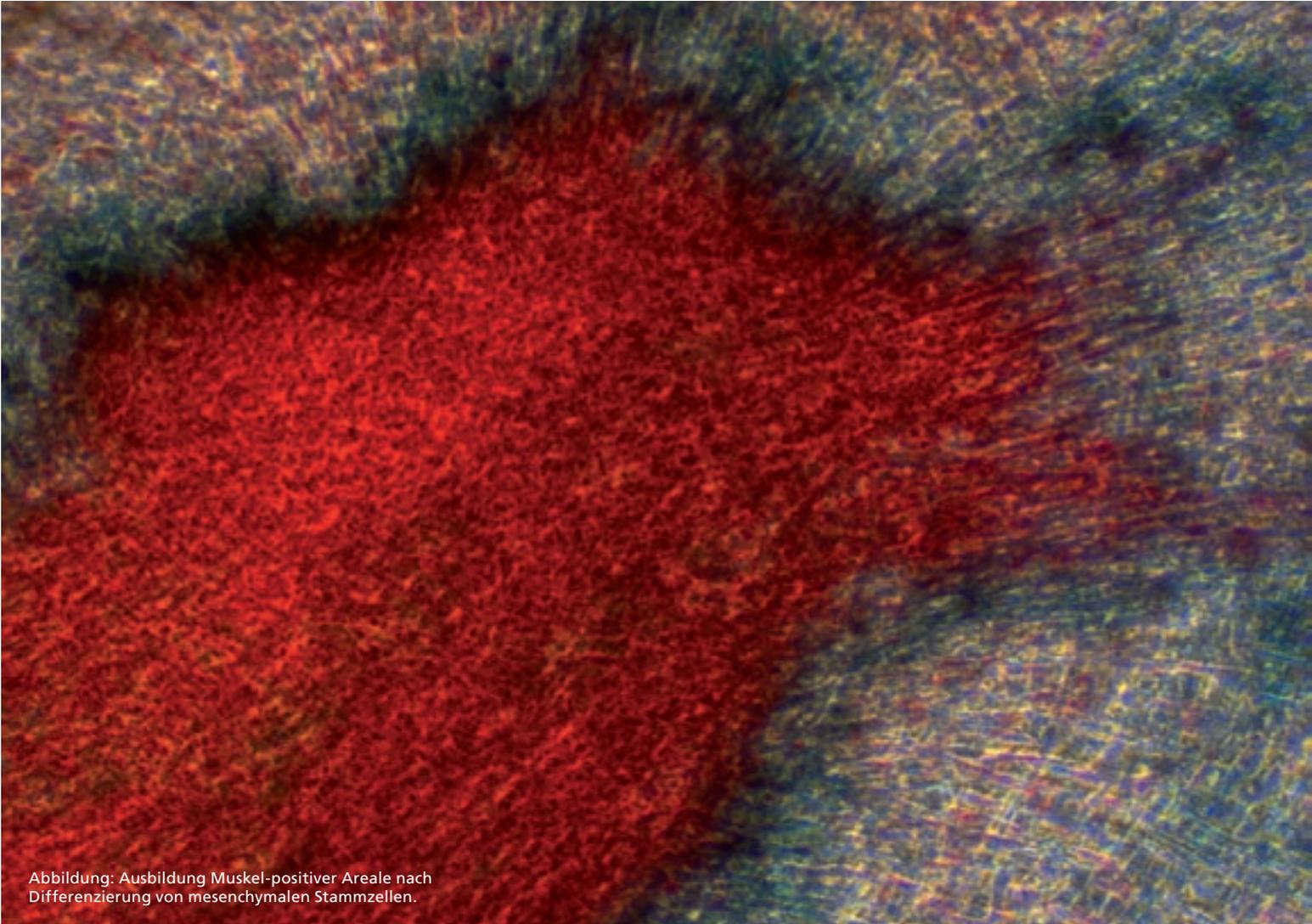


Abbildung: Ausbildung Muskel-positiver Areale nach Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen.

## Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Zell-basierte Sensorik & Biomonitoring
- Molekulares Zell- & Tissue-Engineering

Projektbeispiel: Gerichtete osteogene Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen in trägerfreien 3-D-Zellkulturen und zeitkontinuierliches Monitoring der osteogenen Stammzellendifferenzierung

## Ausstattung

Auf dem Gebiet der Genomsequenzierungstechnologien gab es in den letzten Jahren große Fortschritte. Experten schätzen, dass in drei Jahren für eine vollständige Genomsequenzierung ungefähr 20 000 Dollar zu bezahlen sind. Bereits heute laufen Forschungsvorhaben, deren Ziel das »1 000-Dollar-Genom« ist, also die vollständige Genomsequenzierung einer Zelle für 1 000 Dollar zu ermöglichen. Die Sequenzierung des humanen Genoms erzeugte großes Interesse und verstärkte die Erwartungen, dass der genetische Einblick in biologische Prozesse das Verständnis von Krankheitsursachen verbessert. Die Genomsequenz definiert jedoch nur eine Liste von Genen – die Funktion der enkodierten Proteine bleibt weitestgehend unverstanden. Um ein besseres Verständnis biologischer Krankheitsprozesse zu erreichen, werden nun Technologien benötigt, die es erlauben, die Proteinfunktion an lebenden Zellen zu analysieren. Die Abteilung Biohybride Systeme kombiniert lebende biologische mit technischen Nano- und Mikrosystemen zur Realisierung von neuen Ansätzen:

- für die In-vitro-Zellkultur,
- für zellbasierte Testsysteme und
- für die schonende Zellhandhabung und Bearbeitung.

Verbesserte In-vitro-Testverfahren werden beispielsweise für die Entwicklung von neuen Arzneimitteln, für die Entwicklung und Evaluierung von gen- und (stamm)zelltherapeutischen Ansätzen oder für die Bewertung der Toxizität von Chemikalien benötigt. Auf den oben genannten Gebieten ist die Abteilung Biohybride Systeme im Rahmen von internationalen und nationalen Forschungsprojekten tätig. Gegenwärtig beschäftigen sich auch mehrere Forschungsprojekte mit der

Wechselwirkung von Nanopartikeln und Nanostrukturen mit Zellen, um einerseits gezielt Wechselwirkungen für Wirkstofffreisetzung oder die In-vitro-Zellkultur zu nutzen, andererseits um ungewünschte Wechselwirkungen von technisch hergestellten Nanopartikeln zu erkennen.

Im Rahmen von Forschungs- und Entwicklungsaufträgen werden Unternehmen gegenwärtig auf den Gebieten Geräteentwicklung für die In-vitro-Zellcharakterisierung, Lebensmittelhygiene, medizinische Diagnostik und Überwachung von medizinischen Operationen unterstützt. Im Rahmen eines Projektes der Bill & Melinda-Gates-Stiftung zur Unterstützung der HIV-Impfstoffentwicklung erfolgte die Einrichtung eines Hochsicherheitslabors der Stufe S3. Dort können nun Blutproben aus aller Welt gesammelt, in Immunzellen und Plasma separiert, Viren gezüchtet und dies alles in der HIV-Kryobank archiviert werden.

#### **Ansprechpartner**

Dr. Hagen Thielecke  
 Telefon: +49 (0) 6894/980-162  
[hagen.thielecke@ibmt.fraunhofer.de](mailto:hagen.thielecke@ibmt.fraunhofer.de)

Sekretariat:  
 Frau Claudia Philipps  
 Telefon: +49 (0) 6894/980-143  
[claudia.philipps@ibmt.fraunhofer.de](mailto:claudia.philipps@ibmt.fraunhofer.de)

Priv.-Doz. Dr. Hagen von Briesen  
 Telefon: +49 (0) 6894/980-286  
[hagen.briesen@ibmt.fraunhofer.de](mailto:hagen.briesen@ibmt.fraunhofer.de)

Sekretariat:  
 Frau Sonja Akiu  
 Telefon: +49 (0) 6894/980-279  
[sonja.akiu@ibmt.fraunhofer.de](mailto:sonja.akiu@ibmt.fraunhofer.de)



## Zell-basierte Sensorik & Biomonitoring

- Zell- und gewebebasierte Biosensoren für den funktionellen Wirkstofftest sowie für die medizinische Diagnostik in den Bereichen Onkologie, Neurologie und Kardiologie
- elektrochemische Mikrosensoren und Methoden für das funktionelle, markierungsfreie Testen von Wirkstoffen, für das In-vivo-Monitoring und für die Bioprozesstechnik
- Bioimpedanzspektroskopie (in vitro und in vivo)
- Biointerfaces (z. B. implantierbare, geregelte Wirkstofffreisetzungsmodule)
- Sensorsysteme für die medizinische In-vivo-Diagnostik
- Sensorsysteme und Verfahren für toxikologische Untersuchungen im Umweltbereich
- Methodenentwicklung für die Detektion und das Monitoring von Nervengiften (z. B. biologische und chemische Kampfstoffe, Umwelttoxine, Lebensmittelgifte)
- Technologien für die schonende Charakterisierung, Bearbeitung und Handhabung von Einzelzellen
- Inline-Sensorik für die Lebensmittelindustrie und Bioprozesskontrolle
- Durchführung von theoretischen und experimentellen Studien auf den oben genannten Gebieten
- Geräteentwicklung für die Überwachung der Gewebefunktion bei medizinischen Operationen
- Geräteentwicklung für die Überwachung von Reinigungsvorgängen im Bereich Lebensmittelhygiene

### Ansprechpartner

Dr. Hagen Thielecke

Telefon: +49 (0) 6894/980-162

hagen.thielecke@ibmt.fraunhofer.de

## Molekulares Zell- & Tissue-Engineering

### Angewandte Forschung und Entwicklung:

- Zellkultur- und Zellaggregationsmodelle für Medizintechnik und Pharmaka-Untersuchung
- dreidimensionale, organotypische Zellkulturtechnik (Tumor-, Retinosphäroide (In-vitro-Retina), 3-D-Herzmuskelzellsphäroide)
- Modelle der Stammzellendifferenzierung
- In-vitro-Zellkulturmodell der Blut-Hirn-Schranke zur Bestimmung von Wirkstofftransport-Raten
- Entwicklung und präklinische Testung von Nanopartikeln zum gezielten Wirkstofftransport in verschiedene Target-Zellen

### Biokompatibilitätsprüfungen:

- Zytotoxizität von Biomaterialien und Medizingeräten gemäß Medizinprodukteprüfung nach ISO 10993 und EN 30993

### Virusicherheit:

- Virusvalidierung der Herstellungsverfahren von Arzneimitteln aus biologischen Quellen (z. B. Gerinnungsfaktoren, Immunglobuline, Impfstoffe, monoklonale Antikörper)
- virologische Prüfung von Zelllinien auf Viruskontaminationen (Zellbank-Charakterisierung)
- Nachweis von replikationskompetenten Retroviren und Adenoviren bei Gentherapieversuchen (RCR und RCA)

### Validierung von Mikrobiziden:

- gegen Viren (behüllt/unbehüllt)
- gegen Bakterien (Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, E. coli)
- gegen Pilze (Candida albicans, Aspergillus niger)

### Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr. Hagen von Briesen

Telefon: +49 (0) 6894/980-286

hagen.briesen@ibmt.fraunhofer.de

## Ausstattung

- Zellkulturlaboratorien (Gentechnik-Sicherheitsklasse S1 und S2) mit Schleusenbereich und separierten Medien-/Autoklavenräumen für jeweils 2 Laminar-Flow-Sterilarbeitsbänke der Klasse 2
- Genlaboratorien (Gentechnik-Sicherheitsklasse S1 und S2) mit 3 Laminar-Flow-Sterilarbeitsbänken der Klasse 1 und 2
- Durchlicht- und Auflichtmikroskope mit Phasen- und Differenzialinterferenzkontrast und Fluoreszenzeinrichtung
- Bildverarbeitungssystem inkl. 3-D-Videokamera
- Spektralphotometer für Mikrotiterplatten
- SNOM (optisches Nahfeldmikroskop)
- Axiphot-Fluoreszenzmikroskop mit Foto- & Digitalkameravorrichtung
- Bildverarbeitungssysteme inkl. 3-D-Videokamera
- Spektralphotometer für Mikrotiterplatten
- UV/VIS-Spektralphotometer
- automatisches Partikelmessgerät zur Bestimmung der Zellkonzentration und Zelldurchmesser (Multisizer II)
- Gefriermikrotom
- molekularbiologische Ausstattung (PCR-, Elektrophorese-Equipment etc.)
- Bioelektroniklabor (Gentechnik-Sicherheitsstufe S1)
- Impedanzmessplatz (elektrochemischer Messplatz) mit Solatron SI 1260, SI 1281, SI 1287, SI 1294
- elektrophysiologischer Messplatz mit Datenerfassungssystem
- Grass-Stimulator
- B-50-WI-Forschungsmikroskop mit Mikromanipulations-Einheit und Inkubationshaube
- Durchfluss-Zytometer (BD-FACSCalibur-System)
- Zellzählgerät (Typ CASY Model TT)

# Projektbeispiel: Gerichtete osteogene Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen in trägerfreien 3-D-Zellkulturen und zeitkontinuierliches Monitoring der osteogenen Stammzellendifferenzierung

## Zell-basierte Sensorik & Biomonitoring

### Ausgangssituation

Adulte Stammzellen haben in den letzten Jahren eine immer größere Bedeutung in der klinischen Therapie im Bereich von autologen und allogenen Transplantaten gewonnen. Ein Beispiel dafür sind mesenchymale Stammzellen (MSC), die unter anderem aus dem Knochenmark gewonnen werden. Zu den Anwendungen dieser Zellen gehören die Behandlung von kardiovaskulären Defekten, Leberzirrhose, Muskeldystrophie, Lungenfibrose, Rückenmarksverletzungen und die Rekonstruktion von Knorpel- und Knochengewebe. Insbesondere der Einsatz von MSC bei der Rekonstruktion von funktionalem Knochenmaterial für die orthopädische Chirurgie ist von besonderer Bedeutung, da häufig auftretende Erkrankungen des Knochenapparats wie Osteoporose und Arthritis, aber auch Traumata, Inflammation und verschiedene Krebserkrankungen oft einen massiven Verlust an Knochengewebe zur Folge haben.

Die zur Verfügung stehenden etablierten Verfahren zum Knochenersatz weisen jedoch Nachteile auf, aus denen ein dringender klinischer Bedarf an verbesserten Methoden resultiert, die in der Lage sind, die gegenwärtig eingesetzten Verfahren der autologen und allogenen Transplantation zu ergänzen bzw. ersetzen. Mesenchymale Stammzellen (MSC-Zellen), die überwiegend im Knochenmark gefunden werden, sind in der Lage in Knochenzellen (Osteozyten), Knorpelzellen (Chondrozyten), Fettzellen (Adipozyten) und Sehnenzellen (Tenozyten) zu differenzieren und besitzen daher ein beträchtliches therapeutisches Potenzial für das Tissue Engineering. Die invasiven Methoden zur Gewinnung von Zellen aus dem Knochenmark und

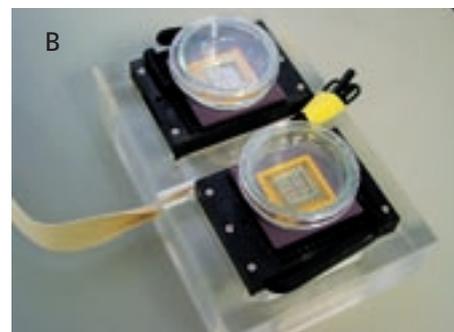
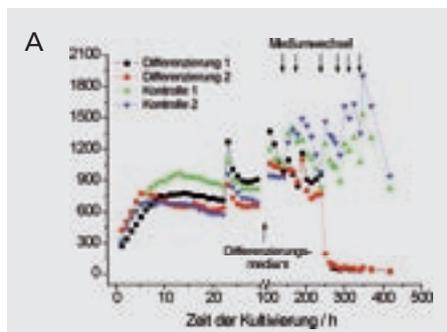


Abbildung 1: Überwachen der osteogenen Differenzierung von humanen mesenchymalen Stammzellen auf einem Chip. A) Frequenzunabhängiger Ersatzschaltbildparameter  $R_d$  in Abhängigkeit von der Kultivierungszeit. Für die Fälle der Differenzierung liegen die Werte für  $R_d$  unter 300 Ohm und für die Fälle der Kontrollen liegen die Werte für  $R_d$  über 800 Ohm. Die Streuungen in den Kontrollen sind auf Reaktionen der Zellen auf den Wechsel des Kulturmediums zurückzuführen. Die Unterschiede sind nach 100 h statistisch signifikant, nach 150 h ohne jede statistische Zusatzprüfung deutlich erkennbar. B) Fotografische Abbildung der Doppelchipeinheit. C) und D) Alkalische Phosphatasefärbung der Kontrollzellen (C) und der differenzierten Zelle 15 Tage nach osteogener Stimulation (D). Balken = 200  $\mu\text{m}$ .

die geringe Ausbeute an lebensfähigen Zellen haben jedoch die Identifizierung alternativer Gewebequellen für MSC-Zellen notwendig gemacht. Es gibt zunehmend Anhaltspunkte dafür, dass Nabelschnurblut eine Population seltener MSC-Zellen enthält, die sich in verschiedene Richtungen differenzieren lassen.

### Projektbeschreibung und Aufgabenstellung

Das Ziel dieses Forschungsvorhabens ist die Optimierung der Isolation und Expansion von MSC-Zellen aus humanem Nabelschnurblut (CB-MSC-Zellen). Das Differenzierungspotenzial der CB-MSC-Zellen wird mit besonderem Fokus auf die Osteogenese untersucht. Die CB-MSC-Zellen werden mit Hilfe verschiedener Untersuchungsmethoden charakterisiert und mit MSC-Zellen aus dem Knochenmark (BM-MSC-Zellen) sowie mit embryona-

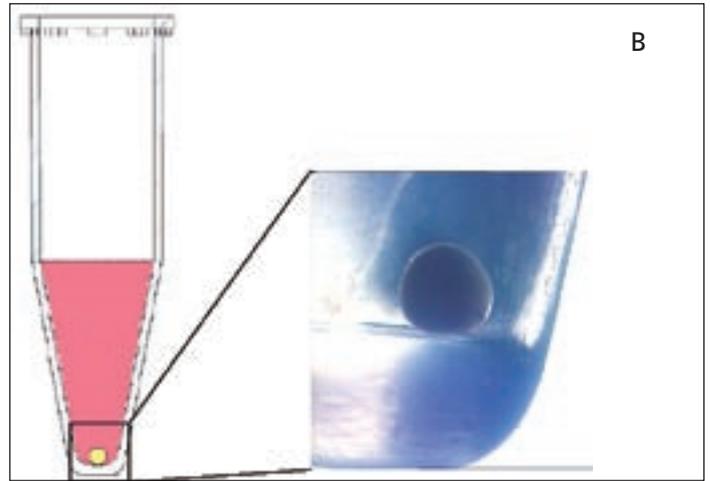


Abbildung 2: Generierung multizellulärer Stammzellsphäroide. A) Sphäroidformation von BM-MSCs mittels Rotationskultur/auf einer Rotationsplattform. Bar = 200  $\mu\text{m}$ . B) BM-MSC-Aggregate in konischen Reaktionsgefäßen aus Polypropylen.

len Stammzellen (ES-Zellen) verglichen. Das Forschungsvorhaben wird als Verbundprojekt des 6. EU-Forschungsrahmenprogramms durch ein Konsortium aus neun europäischen Gruppen (Forschungseinrichtungen und Unternehmen) bearbeitet. Das Fraunhofer IBMT entwickelt im Projekt Zellkultursysteme zur Generierung von 3-D-Zellkulturen sowie Mikrosysteme zur zerstörungs- und markierungsfreien Charakterisierung von Zellen und Zellverbänden. Mit Hilfe der entwickelten Mikrosysteme sollen am Fraunhofer IBMT CM-MSC-Zellen, BM-MSC-Zellen und ES-Zellen und deren Zellverbände vergleichend charakterisiert werden. In der ersten Projektphase sollten am IBMT Protokolle für die gerichtete osteogene Differenzierung in 3-D-Zellverbänden in vitro entwickelt werden. Weiterhin sollte demonstriert werden, dass sich die osteogene Differenzierung mit Hilfe der mikrochipbasierten Impedanzspektroskopie zerstörungsfrei und zeitkontinuierlich verfolgen lässt.

## Ergebnisse

Mit Hilfe einer doppelten Planarchip-einheit und mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark wurde demonstriert, dass sich die Impedanzspektroskopie eignet, um den Verlauf der osteogenen Differenzierung zeitkontinuierlich zu verfolgen. Die Doppelchipeinheit bestand aus einem Chip, auf dem die Zellen kultiviert wurden, und einem Chip, auf dem Stammzellen mit Zellkulturmedium ohne Differenzierungsfaktoren kultiviert wurden (Kontrolle). Die Induktion der osteogenen Differenzierung erfolgte mittels Dexamethasone, BMP-2, l-Ascorbinsäure and  $\beta$ -Glycerolphosphat. Während der Zellkultivierung und Differenzierung wurden zeitkontinuierlich die Impedanzspektren der Elektroden aufgenommen. Aus den Impedanzdaten wurden frequenzunabhängige Modellparameter berechnet. Der Modellparameter  $R_d$  fiel bei den Chips, auf den die Zellen differenziert wurden, nach 6

Tagen stark ab. Bei den Kontrollchips war keine Verringerung des Modellparameters  $R_d$  erkennbar. Nach 15 Tagen wurde das Impedanzmonitoring abgebrochen, um die osteogene Differenzierung mittels der Expression eines Markerproteins, der Alkaline Phosphatase (ALP), nachzuweisen. Die Zellen, bei denen der Abfall des Modellparameters auftrat, waren ALP-positiv, die Kontrollzellen waren ALP-negativ. Der Effekt der osteogenen Differenzierung auf die Impedanz zeigte sich bei Versuchen, in denen die Zelldichte und das Alter der Stammzellen variiert wurden. Infolge der fortschreitenden osteogenen Differenzierung kam es zu deutlichen Impedanzänderungen. Die vorgestellte Methode ist somit geeignet, um das zeitabhängige Differenzierungsverhalten verschiedener Zelltypen zu vergleichen.

Um Protokolle für die Erzeugung und Langzeitkultur von reproduzierbaren multizellulären Sphäroiden aus mesen-

chymalen Stammzellen zu erzeugen, wurden die folgenden Kultivierungsmethoden systematisch untersucht:

- Rotationskultur,
- Kultivierung in konischen Gefäßen,
- Kombination der zwei Kultivierungsmethoden »hängender Tropfen« und Rotationskultur.

Sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der Sphäroidformierung wurden bei der Kultivierung in konisch geformten Reaktionsgefäßen aus Polypropylen erzielt, in die eine definierte Ausgangszellzahl in die Gefäße gegeben wurde (Abbildung 2). Die Sphäroidformierung erfolgte innerhalb von zwei Tagen nach der Aussaat. Die Sphäroidbildungsrate war sehr hoch – fast in jedem Kulturgefäß wurde ein Sphäroid gebildet. Der Sphäroiddurchmesser ließ sich in Abhängigkeit von der Zelldichte im Bereich von 150 µm bis 300 µm variieren. Nach der Zellaggregation ließen sich die 3-D-Zellaggregate osteogen differenzieren. Die entwickelten Protokolle ermöglichen:

- die Erzeugung von multizellulären Sphäroiden gleicher Größe,
- die Erzeugung von großen (400 µm) Sphäroiden,
- eine Sphäroidbildung in fast 100 % der Kulturgefäße,
- die Kultivierung von Sphäroiden über einen Zeitraum von mehr als sechs Wochen.

## Projektdurchführung

Dipl.-Biochem. Cornelia Hildebrandt  
Dipl.-Ing. Sungbo Cho  
Dr. Hagen Thielecke

## Ansprechpartner

Dr. Hagen Thielecke  
Telefon: +49 (0) 6894/980-162  
Fax: +49 (0) 6894/980-400  
hagen.thielecke@ibmt.fraunhofer.de

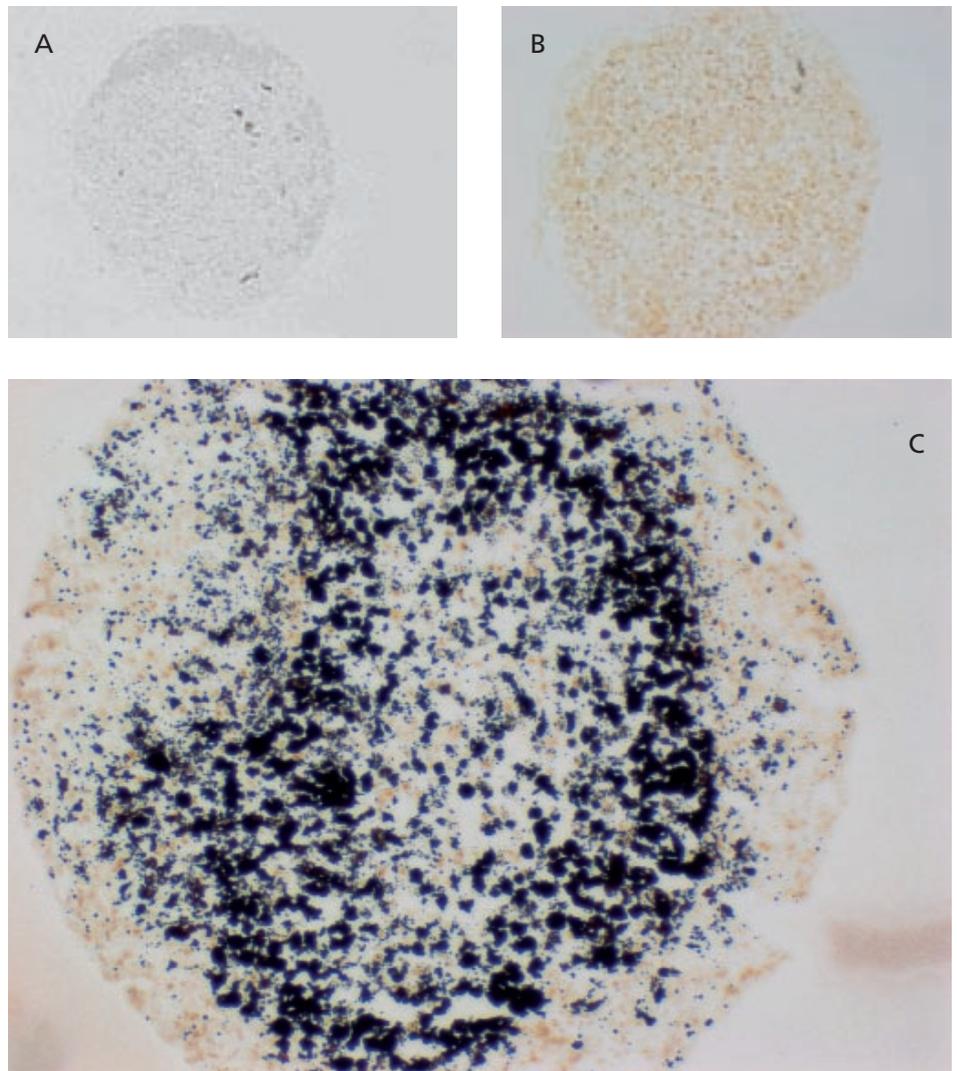


Abbildung 3: Nachweis von kalzifizierter extrazellulärer Knochenmatrix in BM-MSC-Sphäroiden anhand von Kryoschnitten mittels Kossa-Färbung. Die BM-MSC-Aggregate wurden in Polypropylen-Reaktionsgefäßen generiert und 28 Tage kultiviert. A) Sphäroide kultiviert mit Standardwachstumsmedium als Kontrolle, B) Sphäroide kultiviert mit osteogenem Medium mit Dexamethasone, l-Ascorbinsäure und β-Glycerolphosphat und C) Sphäroide kultiviert mit osteogenem Medium und einer zusätzlichen Stimulation mittels BMP-2. In den mit BMP-2 behandelten BM-MSC-Sphäroiden wurde kalzifizierte Knochenmatrix nachgewiesen, während die ohne BMP-2 kultivierten Sphäroide sowie die Kontrolle negativ waren. Linie = 100 µm.

# Computerunterstützte Simulationen

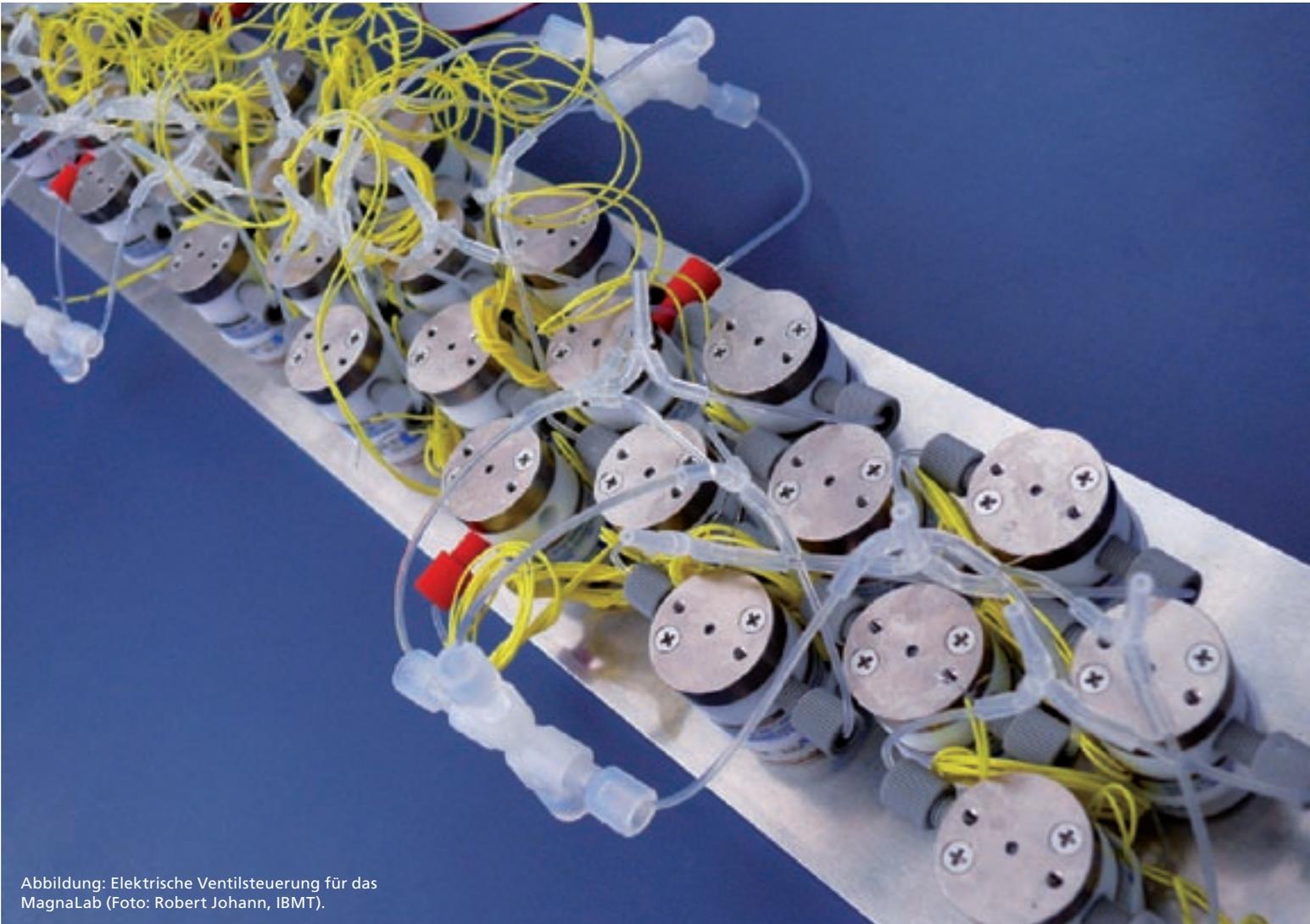


Abbildung: Elektrische Ventilsteuerung für das MagnaLab (Foto: Robert Johann, IBMT).

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppe

– Computerunterstützte Simulationen

Projektbeispiel: Fluidische Peripherie für das *CellPROM* MagnaLab –  
Ein automatisches Zelldifferenzierungssystem

Ausstattung

Hochleistungs-Desktop-Computer sowie eine immer breitere und bessere Ausstattung mit Software und Simulationsprogrammen verführen zur Euphorie im Bereich des computerunterstützten Designs und der Bauteiloptimierung: Man nehme Zeichnungen und Modelle, die nach Stand der Technik in 3-D-CAD-Programmen (CAD=Computer Aided Design) erstellt werden, überführe sie auf Knopfdruck in ein Berechnungsprogramm und in kürzester Zeit liegen Ergebnisse vor, anhand derer man die Qualität eines Entwurfs beurteilen und somit optimieren kann. Bei dem Versuch, hochkomplexe interdisziplinäre Modelle aus dem Bereich Mikrosystemtechnik, Biotechnologie und physikalische Messtechnik detailgetreu zu implementieren, stößt man jedoch recht schnell an die Grenzen dieses Automatismus.

Unterschiedliche Skalen machen dabei die meisten Probleme: Strukturen im Bereich Nanometer ( $10^{-9}$  m) sind relevant für die physikalisch-chemische Funktion und müssen mit hoher Ortsauflösung berechnet werden. Sie können aber nicht losgelöst von ihrer Umgebung betrachtet werden, die Peripherie liegt in der Größenordnung Mikrometer ( $10^{-6}$  m) bis zu mehreren Millimetern ( $10^{-3}$  m). Die Modellierung

und Berechnung erfordert damit mehr als eine automatische Übertragung von 3-D-Modellen in ein Simulationsprogramm. Eine nachvollziehbare Präsentation von Ergebnissen ist eine weitere Schwierigkeit. Es ist notwendig, das zu berechnende makroskopische Objekt mit seinem Wiedererkennungswert auf der einen und das zu optimierende Detail mit Abmessungen im Mikro- oder Nanometer-Bereich auf der anderen Seite zusammenzubringen.

Die Methode, die am Fraunhofer IBMT gepflegt wird, ist die sorgfältige Modellerstellung mit detaillierter Darstellung der relevanten Bereiche, problemorientierte Abstraktion der physikalischen Interaktionen auf das Notwendige und zielgruppenorientierte Präsentation der Ergebnisse unter Zuhilfenahme von 3-D-Animationen. Durch diese Art der Abstraktion ohne Verlust des Bezugs zum realen Objekt ist es möglich, umfangreiche Optimierungsaufgaben mit einem minimierten Aufwand an Ressourcen für den Auftraggeber transparent durchzuführen.

---

#### **Ansprechpartner**

Dipl.-Phys. Daniel Schmitt  
Telefon: +49 (0) 6894/980-120  
daniel.schmitt@ibmt.fraunhofer.de



## Computerunterstützte Simulationen

- Computerunterstützte Entwicklung und Test von Ultraschall-Wandlern
- Computerunterstützte Entwicklung von Ultraschall-Arrays
- Schallfeldberechnungen
- Optimierung von Ultraschall-Sensoren und -Systemen
- Computerunterstützte Entwicklung und Test von Gradientenspulen
- elektromagnetische Feldberechnungen
- Computerunterstützte Entwicklung und Test von MEMS
- Strömungsberechnungen
- gekoppelte Strömungs-Akustik-Berechnung
- Festigkeitsanalysen und -berechnungen
- FEM-basierte Bauteiloptimierung
- Simulation von Mikrofluidikbauelementen und -systemen
- Temperaturberechnungen
- 3-D-Konstruktion
- 3-D-Visualisierung und Animation in Biologie, Chemie, Physik, Medizin und Technik
- medizinische Bildverarbeitung und 3-D-Rekonstruktion

## Ausstattung

Hybride Rechnerumgebung unter UNIX/Linux und Windows mit den folgenden Softwaretools: ANSYS™ (FEM-Code), CFDRC™ (FEM-Code), Flotran™ (FEM-Code), ModuleF (FEM-Code), FlexPD (FEM-Code), ProEngineer™ (Standard CAD-Code), SolidWorks™ (Standard CAD-Code), AutoCAD™ (Standard CAD-Code), PiezoCad™ (Design von Ultraschallwandlern auf der Basis des KLM-Modells), Mathematica™, SCALP (Eigenentwicklung zur Berechnung der transienten Ausbreitung akustischer oder elektromagnetischer Wellen), LabView™ (Signalanalysecode) mit Vision Toolbox, 3D-Studio MAX™ (Visualisierung und Animation komplexer physikalischer und technischer Vorgänge), Evoluti (Eigenentwicklung zur Optimierung auf der Basis genetischer Algorithmen), AMIRA™ (3-D-Bildverarbeitung und Rekonstruktion), Acapella™ (Bildanalyse mikroskopischer Aufnahmen).

### Ansprechpartner

Dipl.-Phys. Daniel Schmitt  
Telefon: +49 (0) 6894/980-120  
daniel.schmitt@ibmt.fraunhofer.de

# Projektbeispiel: Fluidische Peripherie für das *CellPROM* MagnaLab – Ein automatisches Zelldifferenzierungssystem

## Computerunterstützte Simulationen

### Ausgangssituation

Im Integrierten Projekt *CellPROM* fällt dem Fraunhofer IBMT neben seiner Tätigkeit als Projektkoordinator auch die Rolle des Systemintegrators zu. Einzelkomponenten werden dabei entweder vom Fraunhofer IBMT oder anderen Projektpartnern entwickelt oder zugekauft. Im Rahmen des Projekts sollen daraus ein Gerätesystem zur Zelldifferenzierung und Technologien entwickelt und optimiert werden, um differenzierungsfähige Zellen – wie zum Beispiel adulte Stammzellen – *in vitro* gerichtet, kontrolliert und reproduzierbar in eine Vielzahl therapeutisch relevanter Ausgangszellen zu differenzieren.

Dazu müssen die notwendigen Bedingungen für eine erfolgreiche Zellkultur in einem Kultursystem über mehrere Wochen aufrecht erhalten werden. Neben der Einstellung von physiologischen Parametern wie Temperatur und pH-Wert betrifft dies technisch vor allem den Medienwechsel und die Beobachtung. In der Regel wird in der Zellkultur ein bis zweimal pro Woche das Kulturmedium gewechselt und damit neue Nährstoffe zugeführt, die Kultur selbst findet dabei in einem Brutschrank mit konstanter Temperatur und Kohlendioxid-Partialdruck statt.

### Aufgabenstellung

Im *CellPROM*-MagnaLab werden adhärente Zellen auf miniaturisierten Zell-Carriern in einer zentralen, fluidgefüllten Einheit kultiviert (Abbildung 1). Die Zell-Carrier sind auf 1 mm x 2 mm großen, dünnen (170 µm) Glasplättchen aufgebaut; diese sind sowohl biochemisch über entsprechend immobilisierte Wachstumsfaktoren als auch technologisch über entsprechende Magnet- und Gleitschichten funktionalisiert. Das Kanalsystem besitzt verschiedene, hydrodynamisch

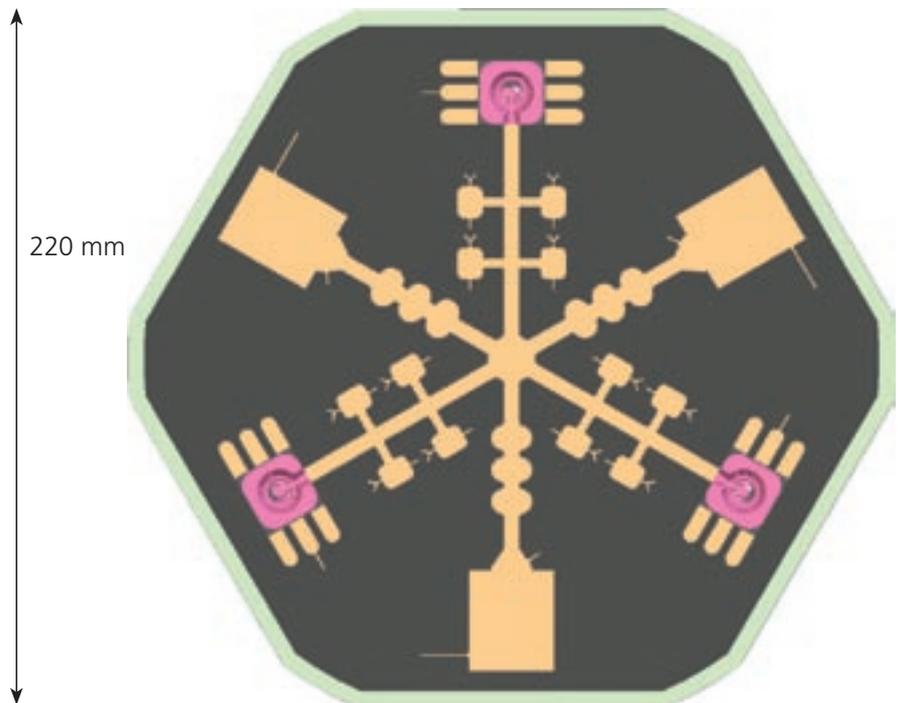


Abbildung 1: CAD-Darstellung der fluidischen Zentraleinheit des MagnaLab.

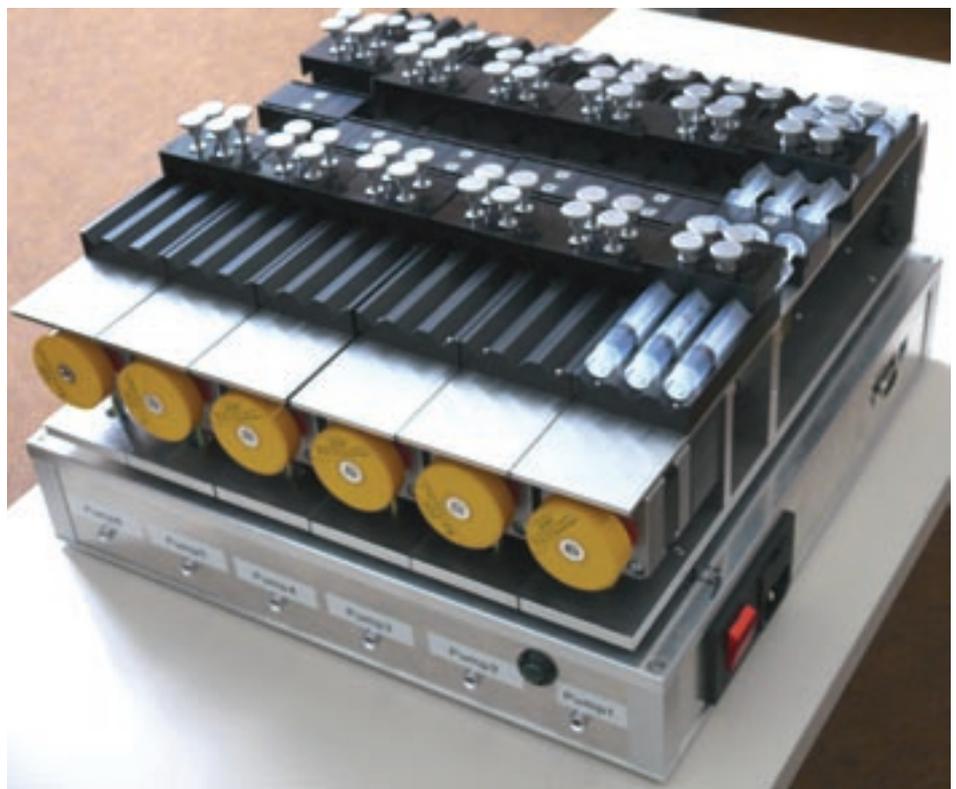


Abbildung 2: Sechskanaliges Spritzenpumpenmodul für die paarweise, einander entgegengesetzte Anordnung von jeweils bis zu sechs Spritzen (Push-Pull-Prinzip).



Abbildung 3: Sechszwanzig elektrisch angesteuerte Ventile zum variablen Umschalten des Flusses.

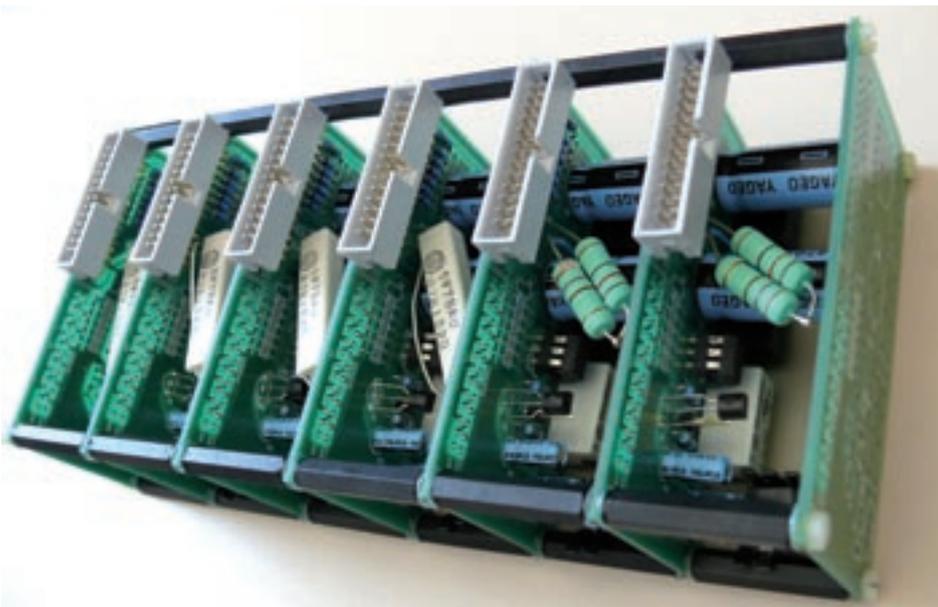


Abbildung 4: Optimierte Elektronik zur Ansteuerung der Ventile.

voneinander separierte Bereiche – so genannte Kulturkammern – und ermöglicht es daher, für verschiedene Zell-Carrier unterschiedliche Umgebungen hinsichtlich der gelösten Faktoren in einem Experiment einzustellen. Das MagnaLab hat in seiner momentanen Ausprägung drei Hauptkanäle, von denen jeder vier dieser Kulturkammern besitzt. Zusammen mit den zentralen Ein- und Ausgängen ergeben sich damit 15 fluidische Kanäle. Diese müssen über einen Zeitraum von mehreren Wochen kontinuierlich mit Zellkulturmedium versorgt werden. Gleichzeitig müssen die einzelnen fluidischen Kanäle flexibel geschaltet und blasenfrei betrieben werden können. Die Aufgaben der Arbeitsgruppe Computerunterstützte Simulationen lagen dabei sowohl im Design und Layout des fluidischen Chips als auch in Konzeption, Entwicklung und Implementation der fluidischen Peripherie.

### Lösung

Der fluidische Chip des MagnaLab wurde so ausgelegt, dass eine blasenfreie Befüllung möglich ist, frisches Zellkulturmedium an allen wichtigen Punkten zur Verfügung gestellt werden kann und eine einfache Installation der notwendigen Schläuche möglich ist. Dazu wurden an den drei radialen Hauptkanälen mit jeweils vier Kultivierungskammern insgesamt 45 Zu- und Abflüsse in den Deckel des Systems eingebracht, an die jeweils selbstabdichtend ein Schlauch angeschlossen werden kann. Am Anfang und Ende der Hauptkanäle können die Zell-Carrier durch entsprechende Anbauteile zu- und abgeführt werden.

Als Hauptkomponente der fluidischen Peripherie werden motorisierte, computergesteuerte Spritzenpumpen eingesetzt (Abbildung 2). Ein mechanischer Antrieb kann dabei eine oder mehrere Spritzen aufnehmen. Über

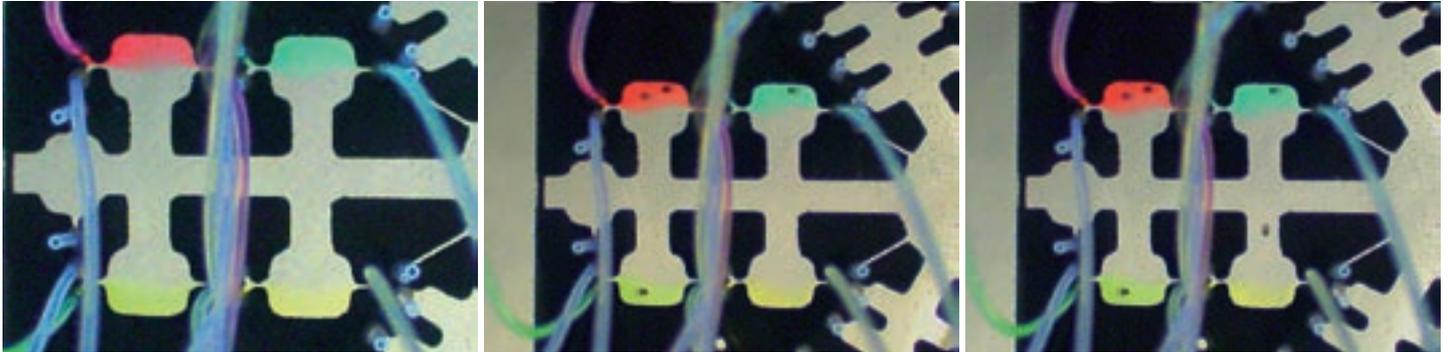


Abbildung 5: Die Versorgung der vier Kulturkammern mit Medium mit unterschiedlichen Supplementen wird durch verschieden eingefärbte Flüssigkeit simuliert. Von links nach rechts wird zunächst der Fluss eingeschaltet, stabilisiert und dann die Zell-Carrier in die Kulturkammern eingebracht.

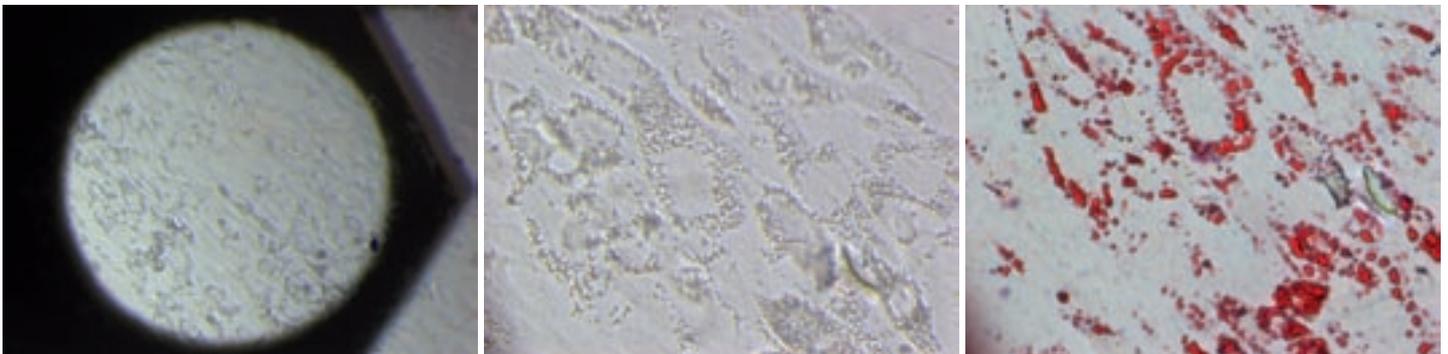


Abbildung 6: Mit von links nach rechts ansteigender Vergrößerung aufgenommene mikroskopische Aufnahmen aus dem MagnaLab. Gezeigt wird die adipogene Differenzierung adulter Stammzellen (CEsub2b) auf Carriern mit IGF-1 (insuline like growth factor) nach 20 Tagen im MagnaLab. Im rechten Bild sind die Fett-Vesikel mit einem Farbstoff (Oil-red-O) angefärbt.

eine paarweise, einander entgegengerichtete Anordnung wird ein kontinuierlicher Betrieb über Ziehen und Drücken ermöglicht. Ein sechskanaliges Modul (siehe Abbildung 2) wurde am Fraunhofer IBMT ausgelegt, konstruiert und aufgebaut. Zur Ansteuerung über USB wurde eine gedruckte elektronische Schaltung entwickelt und aufgebaut.

Gleichzeitig sind alle fluidischen Kanäle mit elektrischen Ventilen versehen (Abbildung 3). Damit ist es möglich, den Fluss entsprechend zu schalten und zum Beispiel am Umschalt- punkt der Spritzenpaare eine gleich bleibende Flussrichtung im Chip zu erhalten. Zur Ansteuerung wurde eine elektrische Kontrollschaltung für 24 Ventile aufgebaut (Abbildung 4). Durch

eine optimierte Auslegung hinsichtlich Umschalt- und Halteleistung ist diese Schaltung optimiert für den Langzeitbetrieb. Sowohl die Spritzenpumpen als auch die Ventile werden über eine gemeinsame Softwarelösung (Labview von National Instruments) angesteuert.

### Ergebnisse

Durch den Einsatz von eigenentwickelten und optimierten Spritzenpumpenmodulen in Kombination mit einer maßgeschneiderten softwarebasierten Pumpen- und Ventilsteuerung kann im MagnaLab in 12 Kultivierungskammern die fluidische Umgebung so eingestellt werden, dass Zellen mit unterschiedlichen Nährmedien und spezifischen Wachstumsfaktoren versorgt werden. In Abbildung 5 ist dies durch unter-

schiedlich gefärbtes Medium experimentell dargestellt. Dies stellt die technologische Basis für vergleichende Zelldifferenzierungsexperimente in einem geschlossenen System unter reproduzierbaren Randbedingungen dar.

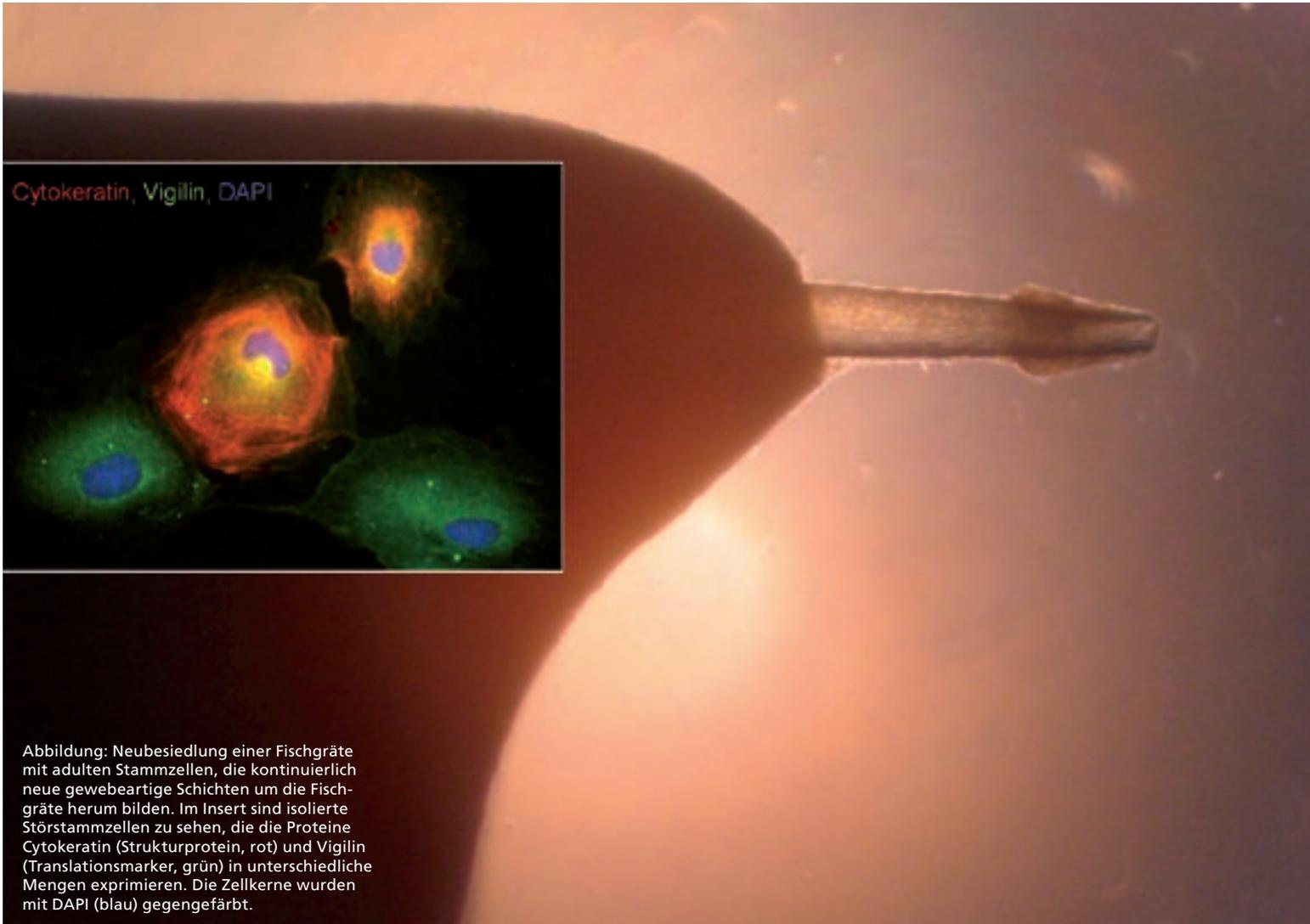
### Projektförderung

European Union, NMP-  
-CT2004-500039 (*CellPROM*)

### Ansprechpartner

Dr. Robert M. Johann  
Telefon: +49 (0) 6894/980-204  
robert.johann@ibmt.fraunhofer.de

# Zelldifferenzierung & Zelltechnologie



## Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Zelldifferenzierung
- Zelltechnologie
- Marine Zellkulturen

Projektbeispiel: Differenzierung glandulärer klonaler Stammzellen in Oozyten-ähnliche Zellen

## Ausstattung

Die Anzahl der postnatalen Gewebe, in denen Stamm- bzw. Progenitorzellen gefunden wurden, hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen. In vielen Geweben wurden Stammzellreservoirs, so genannte Nischen, nachgewiesen, die spezielle Bedingungen und Strukturen aufweisen, die zur Selbsterhaltung und Steuerung der Stammzellen notwendig sind. In der In-vitro-Kultur können diese Zellen in verschiedene spezialisierte Zelltypen differenzieren. Dabei ist besonders bemerkenswert, dass kürzlich auch die Anzahl der Stammzelltypen, denen pluripotente Eigenschaften zugeschrieben werden, zugenommen hat. Diese Zellen sind in der Lage, in Zelltypen der drei embryonalen Keimblätter zu differenzieren. Nach dem derzeitigen Wissensstand sind es mindestens vier Zellquellen, die über diese Eigenschaften verfügen: Knochenmarkstammzellen [4] Nabelschnurblutstammzellen [5], Stammzellen aus dem Hoden [6] und die von der Lübecker Arbeitsgruppe erstmalig beschriebenen glandulären Stammzellen [7].

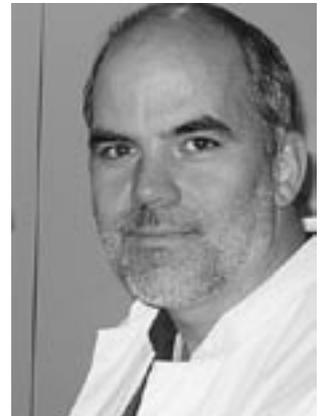
Die von der Arbeitsgruppe »Zell-differenzierung & Zelltechnologie« beschriebenen und untersuchten glandulären Stammzellen konnten vor allem in Kooperation mit der Klinik für Chirurgie und der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, gewonnen werden. Inzwischen liegen mehrere proliferierende Zellpopulationen aus dem exokrinen Gewebe des Pankreas sowie der Speicheldrüse vor. Die glandulären Stammzellen sind für die hier durchgeführten Untersuchungen von besonderem Interesse, da sie besondere Eigenschaften aufweisen.

---

#### **Ansprechpartner**

Prof. Dr. Charli Kruse  
Fraunhofer IBMT-Arbeitsgruppe Zell-differenzierung & Zelltechnologie  
an der Universität zu Lübeck  
MFC / ICL  
Maria-Goeppert-Straße 1  
23562 Lübeck  
Telefon: +49 (0) 451/2903-215  
Fax: +49 (0) 451/2901-213  
charli.kruse@ibmt.fraunhofer.de

Sekretariat:  
Frau Sabine Folchert  
Telefon: +49 (0) 451/2903-210  
sabine.folchert@ibmt.fraunhofer.de



---

#### **Ansprechpartner**

Dr. Daniel Rapoport  
Fraunhofer IBMT-Arbeitsgruppe Zell-differenzierung & Zelltechnologie  
an der Universität zu Lübeck  
MFC / ICL  
Maria-Goeppert-Straße 1  
23562 Lübeck  
Telefon: +49 (0) 451/2903-210  
Fax: +49 (0) 451/2901-213  
daniel.rapoport@ibmt.fraunhofer.de



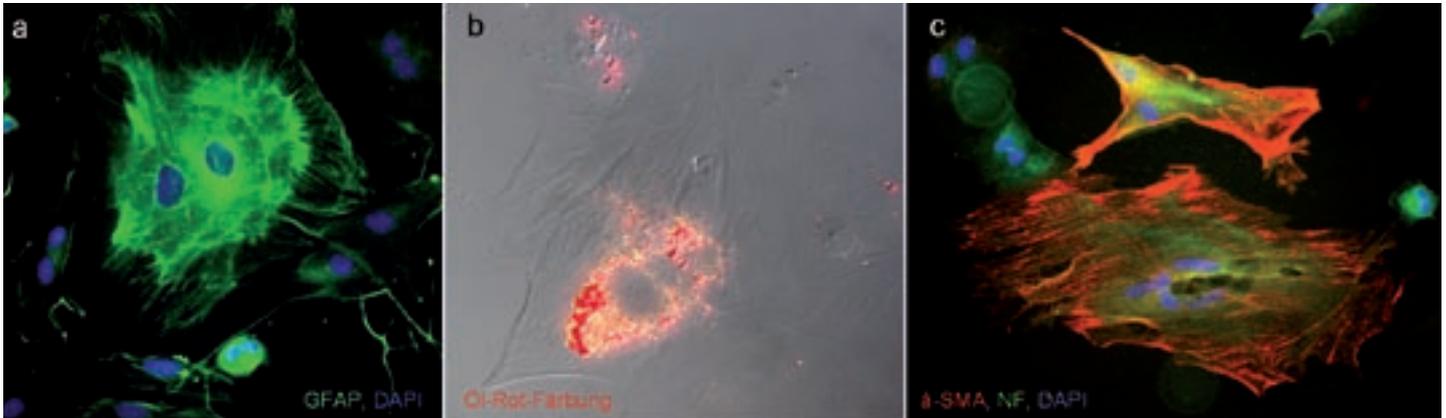


Abbildung 1: Aus der Kopfniere des Störs präparierte Zellen lassen sich über Monate in der Zellkultur halten und differenzieren in Zelltypen, die gliales fibrilläres Protein (a) und Öldrops (b) enthalten. Es konnten überdies primitive neuromuskuläre Zellaggregate beobachtet werden (c), die Muskelaktin (rot) und Neurofilamente (grün) enthalten.

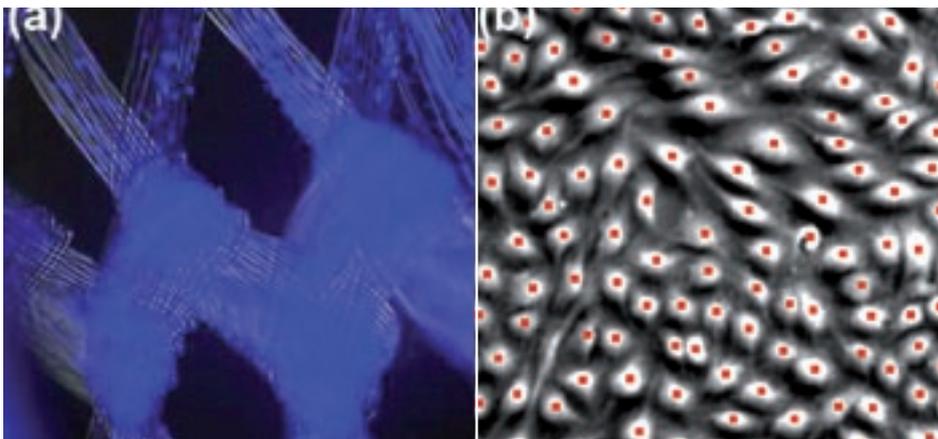


Abbildung 2: (a) Bewuchs von Vicryl®-Netzen mit Stammzellen aus Speicheldrüsen von Ziegen (Zellkerne blau gefärbt). Derartige Netze werden vom Körper binnen 100 Tagen abgebaut und können mittels der in ihnen gewachsenen, lebendigen Stammzellen die Regeneration von Infarktgewebe befördern. (b) Automatische Zellerkennung pankreatischer Stammzellen in der In-vitro-Kultur. Jede vom Computer erkannte Zelle wird automatisch mit einem roten Punkt versehen. Auf diese Weise lässt sich die Mikrokinetik des Zellwachstums online verfolgen.

Sie können einfach, schnell und in hoher Ausbeute isoliert werden. Die gewonnenen Stammzellpopulationen sind über lange Zeiträume kultivierbar (2 Jahre) und zeigen dabei viele Populationsverdopplungen (teilweise bis 450). Als zusätzliche Besonderheit haben diese Zellen die Fähigkeit zu dreidimensionalen Gewebekörpern zu aggregieren, die sich teilweise sogar als

Aggregate vermehren lassen. Außerdem sind die glandulären Stammzellen ohne Verlust ihrer Viabilität kryokonservierbar. Während der In-vitro-Kultur differenzieren die Zellen spontan in Zelltypen aller drei Keimblätter und sind somit pluripotent. Zusätzlich zur IBMT-Arbeitsgruppe werden diese interessanten Stammzellen auch in anderen renommierten Arbeitsgruppen weltweit untersucht.

Neben der Differenzierung von bis dahin »ruhenden« Stammzellen scheinen aber auch Prozesse der De- und Redifferenzierung für die hohe Plastizität adulter Zellen mitverantwortlich zu sein. Aus den bisherigen Ergebnissen wird deutlich, dass auch bei den Stammzellisolaten aus glandulärem Gewebe beide Prozesse eine wichtige Rolle spielen.

Neben humanen Stammzellen hat die Arbeitsgruppe eine von wenigen Stammzeleinrichtungen in der Welt erreichte Effizienz und Erfolgsrate bei der Isolierung von Stammzellen aus Tieren, vom Fisch bis zum Säuger und der Etablierung von Stammzell-In-vitro-Kulturen erreicht. In Zusammenarbeit mit dem Rostocker und dem Neunkircher Zoo wurde eine umfangreiche Stammzellsammlung seltener Tiere angelegt. Das IBMT stellt auf Anfrage und gegen Berechnung der Grundkosten diese Zellkulturen von verschiedenen Fischen, Löffler, Kranich, Huhn, Ratte, Maus, Ziege, Reh, Wildschwein, Watussirind, Guanaco, Hirsch und Meerkatze für Forschungszwecke zur Verfügung. Auch eine industrielle Nut-

## Zelldifferenzierung & Zelltechnologie

zung ist auf der Grundlage projektspezifischer Absprachen möglich.

Der Arbeitsgruppe ist es gelungen in Knochenfischen ein weiteres Organ zu identifizieren, aus dem Zellen mit Stammzeleigenschaften gewonnen werden konnten (Abbildung 1). Die Kopfniere übt in diesen Tieren die Funktion eines blutbildenden Organs aus. Aus diesem konnten ebenfalls wie aus exokrinen Drüsen Zellen gewonnen werden, die bereits über mehrere Monate in der Kultur gehalten werden und in verschiedene Zelltypen differenzieren können (Abbildung 1). Die ersten Fischzellen, die in der Arbeitsgruppe etabliert und untersucht werden, konnten in Zusammenarbeit mit der Landesforschungsanstalt für Landwirtschaft und Fischerei, Mecklenburg-Vorpommern, vom sibirischen Stör (*Acipenser baeri*) etabliert werden. Diese Zellen können für Zellkulturuntersuchungen verwendet werden, ohne dass sie bei 37 °C gehalten werden müssen, da sie auch bei Raumtemperatur ein gutes Wachstum zeigen. Mit diesen Zellen können einerseits Fischproteine und Makromoleküle in der Zellkultur hergestellt werden, andererseits können sie ebenfalls für Toxizitätstests verwendet werden. Damit konnten in der Arbeitsgruppe neben homoiothermen auch erstmals poikilotherme Zellkulturen über lange Zeiträume (bis jetzt 29 Passagen) für Zellkulturexperimente verwendet werden.

Weiterhin beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit dem Wachstumsverhalten adulter Stammzellen. Dabei werden einerseits neue Substrate bewachsen, um die Zellen einer technischen Nutzung zuzuführen (Abbildung 2a)), andererseits aber auch grundlegende

Untersuchungen zur Mikrokinetik des Zellwachstums auf herkömmlichen Zellkulturoberflächen durchgeführt (Abbildung 2b)). So gelang es, Stammzellen, die aus der Speicheldrüse einer Ziege gewonnen wurden, auf resorbierbaren Netzen zu kultivieren. Solche Netze sollen genutzt werden, um die lebendigen, proliferierenden adulten Stammzellen direkt an den Ort, an dem sie regenerativ wirken sollen, zu bringen und dort auch zu fixieren. Auf diese Weise ist ein schonender und effektiver Eintrag der Stammzellen, beispielsweise in das Gebiet eines Herzinfarktes möglich. Weiterhin wurde das Verständnis des In-vitro-Wachstums von Stammzellen durch die Einbeziehung computergestützter Zellbeobachtung vertieft. Mit einem vollautomatisierten Mikroskop, dessen Objektivtisch sich in einer Zellkulturkammer befindet, lassen sich Langzeitbeobachtungen der Zellen durchführen. Die Erkenntnisse aus diesen Experimenten können genutzt werden, um die spätere massive Expansion der Zellen in Zellreaktoren zu planen und aus der Mikro- eine Makrokinetik herzuleiten.

- Isolation und Differenzierung von humanen und tierischen adulten Stammzellen mit dem Ziel der Nutzbarmachung für die regenerative Medizin und Biotechnologie
- Primärzellisolate aus verschiedenen Spezies und verschiedenen exokrinen Geweben
- Klonierung von Zellen, Anlage von Zelllinien
- Induktion von Gewebesystemen aus tierischen und humanen Zellisolaten
- Entwicklung von Stammzelldifferenzierungsprozeduren
- immunologische Charakterisierung von Zellen
- Entwicklung neuer Tools und Gerätekomponenten für die Stammzellhandhabung
- Mikromanipulation von Zellen
- Kursangebote zur Zellmanipulation
- Zellkultivierungsaufgaben im Auftrag

### Ansprechpartner

Prof. Dr. Charli Kruse  
Fraunhofer IBMT-Arbeitsgruppe Zelldifferenzierung & Zelltechnologie  
an der Universität zu Lübeck  
MFC / ICL  
Maria-Goeppert-Straße 1  
23562 Lübeck  
Telefon: +49 (0) 451/2903-215  
Fax: +49 (0) 451/2901-213  
charli.kruse@ibmt.fraunhofer.de

## Zelldifferenzierung & Zelltechnologie

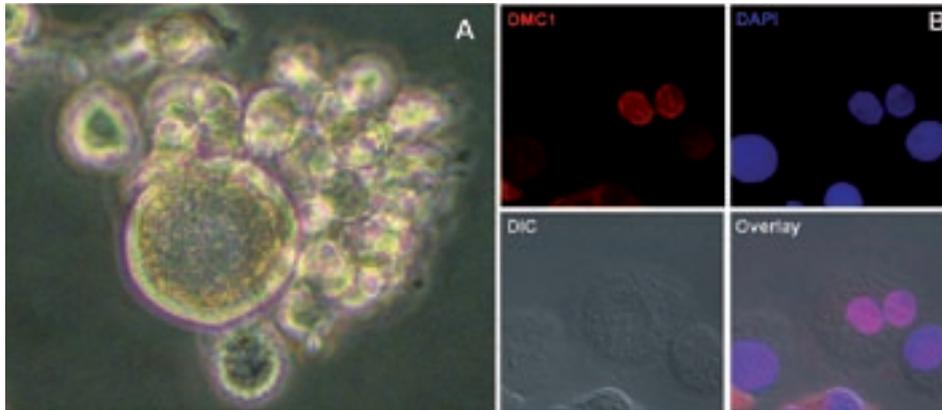


Abbildung 3: Klonale pankreatische Stammzell-Aggregate der Ratte produzieren Eizell-ähnliche Zellen. A: Eizell-ähnliche Zelle mit beginnender Follikelbildung. B: Immunzytochemischer Nachweis des Meiose-spezifischen DMC1-Proteins (rot). Kerne wurden mit DAPI angefärbt.



### Ansprechpartnerin

Dr. Sandra Danner  
Fraunhofer IBMT-Arbeitsgruppe Zelldifferenzierung & Zelltechnologie  
an der Universität zu Lübeck  
MFC / ICL  
Maria-Goeppert-Straße 1  
23562 Lübeck  
Telefon: +49 (0) 451/2903-210  
Fax: +49 (0) 451/2901-213  
sandra.danner@ibmt.fraunhofer.de

### Stand der Forschung (Situation)

Die inzwischen bekannte hohe Plastizität bestimmter adulter Stammzelltypen spiegelt sich auch darin wider, dass neben der Differenzierung zu Zelltypen aller drei Keimblätter sogar eine Differenzierung in Keimzell-ähnliche Zellen demonstriert wurde. Diese Eigenschaft besaßen bis dahin nur embryonale Stammzellen, für die eine In-vitro-Differenzierung in Keimzell-ähnliche Zellen gezeigt werden konnte. Ein ähnliches Differenzierungspotenzial konnte inzwischen auch bei in vitro kultivierten Stammzellen aus fetaler Schweinehaut und adulter Ziegenhaut dargestellt werden, bei denen differenzierte Zellen morphologische Ähnlichkeiten zu Eizellen aufwiesen und Eizell-spezifische Proteine produzierten. Noch überraschender sind kürzlich veröffentlichte Ergebnisse mit mesenchymalen Stammzellen der Maus, die womöglich ein existierendes Dogma der Reproduktionsbiologie in Frage stellen. Bisherige Lehrmeinung ist, dass Säuger-Weibchen mit einer abgezählten Reserve an Eizellen auf die Welt kommen, die mit einem bestimmten Lebensalter aufgebraucht ist.

Inzwischen existieren Hinweise, dass mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark die Ovarien von Mäuseweibchen neu besiedeln und den Eizellpool auffüllen können. Es konnte gezeigt werden, dass diese mesenchymalen Stammzellen eine Expression Keimzell-spezifischer Gene aufweisen und dass im Ovar Zellen existieren, die Meiose-Marker besitzen. Obwohl diese Ergebnisse kontrovers diskutiert werden, konnten weitere Arbeitsgruppen zeigen, dass mesenchymale Stammzellen sogar in männliche Keimzellen differenzieren können.

Insgesamt deuten diese Beobachtungen darauf hin, dass auch adulte Stammzellen ein intrinsisches Keimzellbildungspotenzial besitzen und damit zu Recht als pluripotent bezeichnet werden können. Die vom IBMT untersuchten pankreatischen Stammzellen demonstrieren ebenfalls diese beachtliche Plastizität, denn neben Zelltypen des Endo-, Meso- und Ektoderms finden sich während der In-vitro-Kultur von Pankreasstammzellen der Ratte auch Eizell-ähnliche Zellen.

### Differenzierung in Eizell-ähnliche Zellen

Die bisher beschriebenen pluripotenten Eigenschaften glandulärer Stammzellen können durch eine vor kurzem publizierte Studie noch erweitert werden. So konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass eine klonale Stammzelllinie der Ratte in der In-vitro-Kultur Eizell-ähnliche Zellen generiert. Ausgehend von einem in Suspension erzeugten mehrere Zentimeter großen, lebenden Gewebekörper konnte demonstriert werden, dass am Rand dieses Zellaggregats kontinuierlich sphäroide Zellen abgegeben werden, die anschließend in ihrem Durchmesser bis auf 100 µm anwachsen. Diese Eizell-ähnlichen

## Zelldifferenzierung & Zelltechnologie

Zellen wurden vereinzelt in größeren Zellaggregaten gefunden, die auf eine beginnende Follikelbildung hindeuten könnten (Abbildung 3A). Eine umfassende molekularbiologische und proteinbiochemische Analyse lieferte die Bestätigung für Zellen mit Eizell-Eigenschaften: Neben der morphologischen Ähnlichkeit mit Oozyten verschiedener Reifestadien konnte die Expression vieler Eizell-spezifischer Gene sowie das Vorhandensein einiger Meiose-spezifischer Proteine gezeigt werden (Abbildung 3B). Es ist somit anzunehmen, dass die untersuchten pankreatischen Stammzellen neben der Differenzierung in Zelltypen der drei embryonalen Keimblätter auch eine Entwicklungsrichtung einschlagen können, die zu Keimzellen führt.

### Potenzial

Auf Grund der hohen Brisanz der Ergebnisse wurden nach deren Bekanntwerden viele Kooperationen mit Partnern aus Deutschland und dem europäischen Ausland geknüpft. Dabei geht es darum, die Möglichkeiten, die diese neue Stammzellquelle bietet, konkreter auszuloten und ihre Nutzung in Medizin, Biotechnologie und Landwirtschaft zu überprüfen. Zu den Partnern gehören Arbeitsgruppen aus der Grundlagenforschung, der klinischen Forschung und verschiedene Industriepartner. Die IBMT-Arbeitsgruppe ist in Anbetracht des hohen biotechnologisch-medizinischen Potenzials der Ergebnisse in das Integrierte Projekt der Europäischen Union »CellPROM« einbezogen worden, dessen Ziel die definierte oberflächenbasierte Induktion der Differenzierung von Zellen ist, wofür bereits verschiedene Untersuchungen durchgeführt und belastbare Ergebnisse generiert wurden. Da die verwendete und patentierte Isolationsmethode für die Generierung von

Stammzellen aus allen Vertebraten verwendet werden kann, konnte die Arbeitsgruppe auf dieser Grundlage den Grundstock für eine Zellbank von Wild- und Zootieren mit dem Tierpark Hagenbeck dem Rostocker und dem Neunkircher Zoo aufbauen.

Die Bundesrepublik Deutschland besitzt nach wie vor das Potenzial eine Schlüsselposition in der Stammzellenforschung und der nachhaltigen Konservierung von Stammzellen einzunehmen. Es gilt diesen Vorsprung zu nutzen und durch gleichzeitige Verstärkung der Grundlagen- und Anwendungsforschung auszubauen.

Mit gewissem Stolz ist anzumerken, dass laut Mitteilung des Herausgebers der entsprechende Artikel in der Zeitschrift »Molecular Human Reproduction« im Jahre 2007 zu den meistzitierten und meistgelesenen Artikeln dieser Zeitschrift gehört:

»Derivation of oocyte-like cells from a clonal pancreatic stem cell line.«

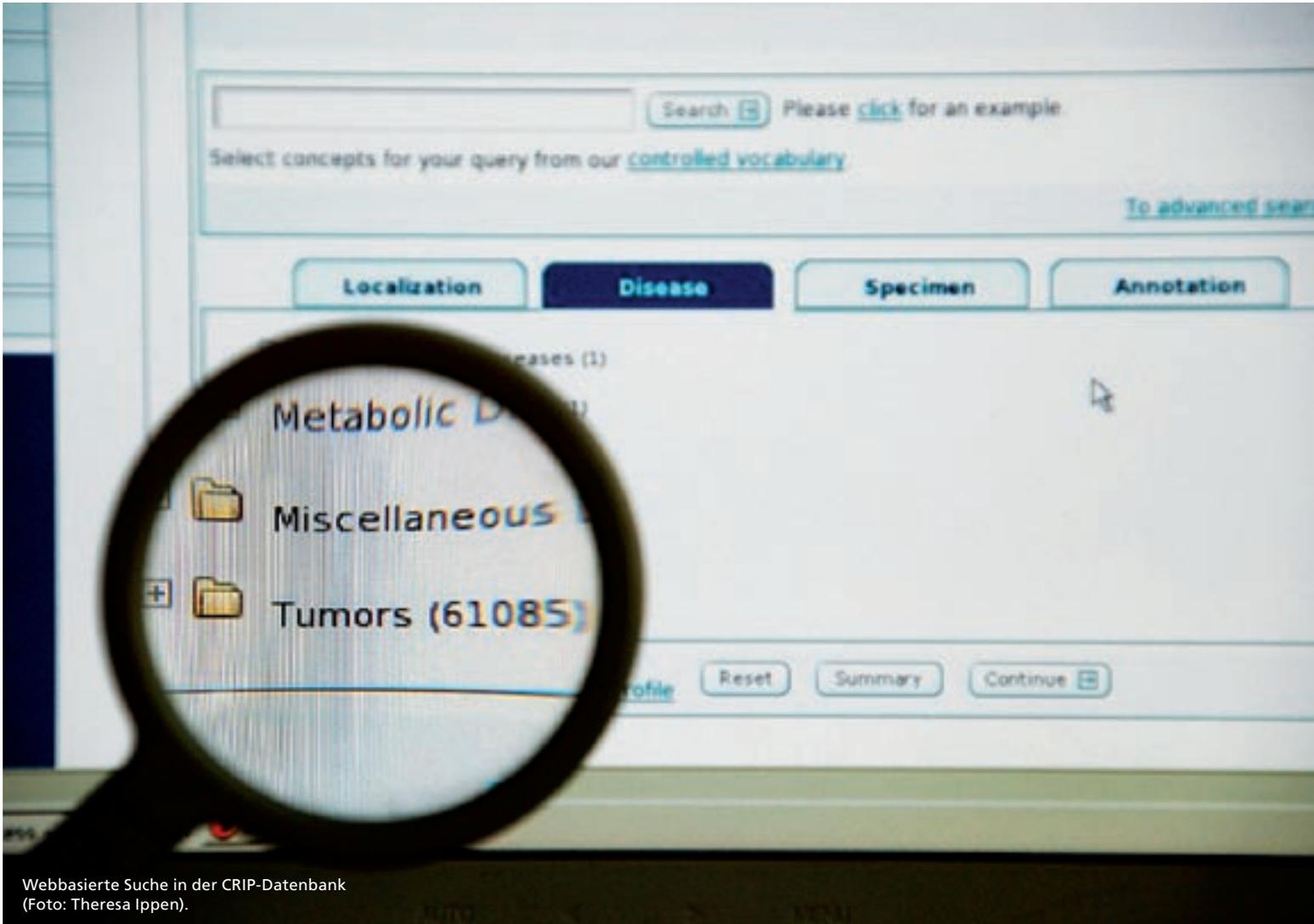
### Ansprechpartner

Prof. Dr. Charli Kruse  
Fraunhofer IBMT-Arbeitsgruppe Zell-  
differenzierung & Zelltechnologie  
an der Universität zu Lübeck  
MFC / ICL  
Maria-Goeppert-Straße 1  
23562 Lübeck  
Telefon: +49 (0) 451/2903-215  
Fax: +49 (0) 451/2901-213  
charli.kruse@ibmt.fraunhofer.de

Sekretariat:  
Frau Sabine Folchert  
Telefon: +49 (0) 451/2903-210  
sabine.folchert@ibmt.fraunhofer.de

- Ausrüstung zur Isolation und Anlage von beliebigen In-vitro-Kulturen
- Ausrüstung zur Etablierung von Fischzellkulturen
- Differenzierung und Analyse adulter Stammzellen
- Mikroinjektionstechnik
- Mikrodissektionstechnik
- Geräte zur Einzelzellcharakterisierung und Isolation von Zellen
- Durchflusszytometer mit Sortierfunktion
- RT-PCR und RT-PCR-Geräte
- Mikroskope mit Zeitrafferfunktion

# Institutsteil Potsdam-Golm Biodatenbanken/CRIP



Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppe

– Biodatenbanken/CRIP

Projektbeispiel: Central Research Infrastructure for molecular Pathology  
CRIP

Ausstattung

»Biobanken« sind Sammlungen biologischer Materialien und zugehöriger Daten. In medizinischen Biobanken großer Kliniken werden humane Körpersubstanzen (wie z. B. Blut, Gewebe) gesammelt, aufbereitet und mit fallbezogenen medizinischen Daten verknüpft. Proben und Daten zusammen werden – unter Wahrung des Selbstbestimmungsrechtes des Proben spenders<sup>1</sup> – langfristig auch für Forschungszwecke zur Verfügung gestellt.

Zur Erforschung multifaktorieller Erkrankungen und individualisierter Therapien werden immer größere Probenzahlen und Fallkohorten benötigt, die in einzelnen Kliniken gar nicht oder nur über einen sehr langen Zeitraum gesammelt werden könnten. Daher müssen insbesondere medizinische Biobanken zusätzlich über Biodatenbanken untereinander vernetzt werden. Voraussetzung dafür sind u. a. standardisierte Verfahren für Probenahme und -asservierung sowie ein Datenverbund, der den einschlägigen ethischen und rechtlichen Standards genügt.

Humane Gewebeproben sind von besonderer Bedeutung für die Forschung, denn an ihnen lassen sich sowohl lokal eingrenzbar Erkrankungen (wie z. B. Krebs oder Entzündun-

gen) als auch die organspezifische Ausprägung systemischer Erkrankungen untersuchen. Im Gegensatz zu anderen Körpersubstanzen wie Blut oder Serum sind Gewebeproben nicht reproduzierbar. Daher muss die Zusammenführung von Gewebebanken in Biodatenbanken – z. B. mit der »Central Research Infrastructure for molecular Pathology« (CRIP) – einen Engpass für die Forschung überwinden.



---

#### **Ansprechpartnerin**

Dr. Christina Schröder  
Institutsteil Potsdam-Golm  
Am Mühlberg 13  
14476 Potsdam-Golm  
Telefon: +49 (0) 331/58187-227  
christina.schroeder@ibmt.fraunhofer.de

#### **Sekretariat:**

Frau Antje Peukert  
Telefon: +49 (0) 331/58187-226  
antje.peukert@ibmt.fraunhofer.de

<sup>1</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in diesem Text die maskuline Form für beide Geschlechter verwendet.

## Biodatenbanken/CRIP

### Wir bieten Anwendern aus der Forschung ...

- Informationen über humane Gewebe-Ressourcen sämtlicher Krankheitsgebiete
- Zugang zu derzeit rund 6 Mio. humanen Gewebe-Proben und zugehörigen klinischen Daten
- regelmäßige Updates
- sichere ethische, rechtliche und datenschutzrechtliche Rahmenbedingungen sowie
- administrative Unterstützung bei der Vereinbarung von Forschungsprojekten

### ... und Kooperationspartnern / Betreibern von Gewebebanken

- Hard- und Software für ihre Inhouse-Forschungsdatenbank
- maßgeschneiderte Schnittstelle für den Daten-Export
- unentgeltliche Nutzung der CRIP für die eigene Forschung
- Unterstützung beim Einwerben von Drittmittelprojekten

### Ansprechpartnerin

Dr. Christina Schröder

Telefon: +49 (0) 331/58187-227

christina.schroeder@ibmt.fraunhofer.de

## Ausstattung

Redundante Client-Server-Umgebung unter Linux und Windows mit folgenden Softwaretools:

- PostgreSQL ORDBMS (objektrelationales Datenbankmanagementsystem)
- PgAdmin III (Verwaltungs- und Entwicklungsplattform für PostgreSQL)
- Apache 2 (Webserver inkl. SSL)
- Perl 5 (inkl. DBI, XML)
- WebGUI (Content-Management-System)
- MySQL 5 RDBMS (relationales Datenbankmanagementsystem)
- CRIP-Inhouse-Forschungsdatenbank (Eigenentwicklung für Import, Pseudonymisierung, Anonymisierung, Verwaltung und Export von Datensätzen)
- CRIP Integrations-Tools (Eigenentwicklungen zum Import, zur Verwaltung und Strukturierung von Datensätzen in der CRIP-Datenbank)
- CRIP-Search-Tool (Eigenentwicklung einer webbasierten Suchoberfläche)

## Biodatenbanken/CRIP



Abbildung 1: Gewebeprobe in der Pathologie (Foto: Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel, Charité).

### Situation

In der forschenden Pharma-Industrie werden seit der Sequenzierung des Humangenoms auf breiter Front Hochdurchsatz-Technologien eingesetzt, um Biomarker für die verschiedenen Krankheitsbilder und individualisierte Therapien aufzufinden. Grundlage und Voraussetzung für diese Arbeit sind Biobanken, die Körpersubstanzen von Patienten und gesunden Probanden, verknüpft mit den zugehörigen Daten, in großer Zahl für die Forschung zur Verfügung stellen können. Auch für die akademische Forschung sind Biobanken erforderlich, die »den Anfor-

derungen systembiologischer Ansätze in der Gesundheitsforschung, der Therapieentwicklung und der öffentlichen Gesundheitsvorsorge gerecht werden.«<sup>2</sup> Sowohl die akademische als auch die industrielle Forschung sind darauf angewiesen, große Probenkollektive zu untersuchen, um statistisch gesicherte Ergebnisse zu erzielen. Die erforderlichen Fallzahlen können häufig nicht von einem Klinikum allein bereitgestellt werden.

Humane Gewebeprobe sind von besonderer Bedeutung für die biomedizinische Forschung, weil sich an ihnen sowohl lokalisierte Erkrankungen

– wie z. B. Tumore – als auch organ-spezifische Auswirkungen systemischer Erkrankungen untersuchen lassen. Andererseits ist jede humane Gewebeprobe eine einzigartige, unersetzliche Ressource für die Forschung, die einzig und allein um des Patienten willen zur Diagnose oder im Rahmen einer therapeutisch indizierten Operation entnommen werden darf. Kliniken und ihre Institute für Pathologie sammeln diese Materialien für die Forschung, aber auch für spätere diagnostische Vergleichsuntersuchungen. Daher können und dürfen diese dezentralen klinischen Sammlungen aus ethischen und rechtlichen Gründen nicht

<sup>2</sup> [www.bioresource-med.at](http://www.bioresource-med.at)

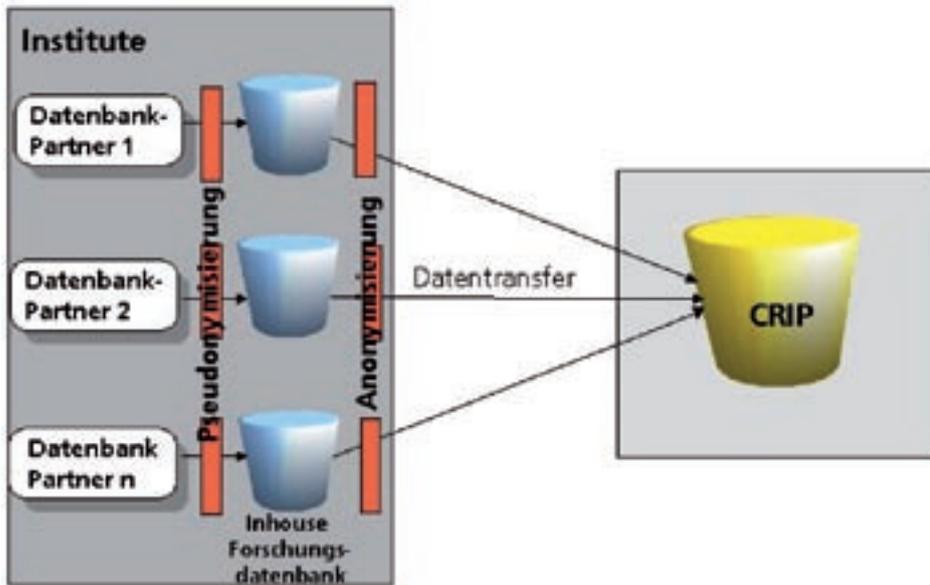
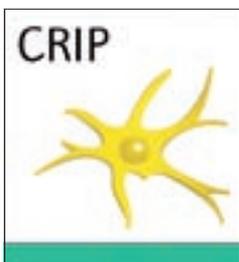


Abbildung 3: CRIP-Datenfluss.

zentral zusammengeführt werden. Für die Forschung gilt es, sie virtuell zu vereinigen, indem man sie mit einer gemeinsamen Infrastruktur vernetzt und ihre Standards harmonisiert.

Obwohl bereits Vorarbeiten für eine paneuropäische »Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure« (BBMRI)<sup>3</sup> anlaufen, war in Deutschland bis 2006 die Vernetzung der zahlreichen, von herausragender Expertise in der Pathologie getragenen lokalen Gewebekbanken an den über 30 Universitätskliniken nicht in nennenswertem Maße gelungen. Das RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH hat daher im Oktober 2006 die »Central Research Infrastructure for molecular Pathology« (CRIP) vorgestellt. CRIP wurde im Sommer 2007 ans Fraunhofer IBMT transferiert.



## Projekt

CRIP vernetzt Gewebekbanken und erleichtert Forschern die Kooperation bei Humangewebe-basierten Forschungsprojekten. Die Proben lagern in den Kliniken teils in Paraffin eingebettet (FFPE<sup>4</sup>; Abbildung 1), teils kryokonserviert. Sie sind in einer integrativen Datenbank erfasst und unter <http://www.crip.fraunhofer.de> über eine webbasierte, benutzerfreundliche Suchoberfläche zugänglich. Die Suche in der Datenbank steht registrierten Nutzern aus der akademischen und industriellen Forschung gleichermaßen gebührenfrei offen und gewährt ihnen den Überblick, wie viele Fälle für eine spezifische Fragestellung insgesamt zur Verfügung stehen. Als Suchergebnis erhält der Nutzer eine Liste anonymisierter Fall-Pools, anhand deren er entscheiden kann, ob ein geplantes Forschungsprojekt durchführbar sein wird oder nicht. Mit anderen Worten: CRIP liefert statistische Informationen über anonymisierte, forschungsrelevante medizinische Daten und Proben, die in den Partnerinstituten zur Verfügung stehen. Möchte der Nutzer ein Forschungsprojekt starten, so sendet ihm CRIP (und jetzt gegen eine Gebühr) die Kontaktdaten und Projektvorschläge des oder der Partner, die Daten zu dem vom Nutzer ausgewählten Pool beigetragen haben, unterstützt den Abschluss des Projektvertrags und steht auf Wunsch für das Projektmanagement bereit. Für Förderer und Partner der CRIP entfällt die Bearbeitungsgebühr für CRIP-Projektanfragen. Falls erforderlich, annotieren die CRIP-Partner die für ein Projekt ausgewählten Proben mit zusätzlichen klinischen Daten, die dann zugleich für weitere Projekte zur Verfügung stehen.

Die CRIP-Partner geben ihre internen SOPs bekannt und haben sich schriftlich verpflichtet, bei prospektiven Projekten gemeinsame SOPs einzuhalten. Auf diese Weise bildet CRIP die Basis für die Standardisierung der Prozesse in den Partnerinstituten. Die Expertise des IBMT in der Kryotechnologie wird hierzu ebenfalls entscheidend beitragen. Die importierten Datenformate entsprechen bereits einem gemeinsamen Standard, der auch im Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN)<sup>5</sup> verwendet und von der OECD<sup>6</sup> als »Minimum data set for tissues and isolated cells« vorgeschlagen wird. CRIP und seine Partner entsprechen sämtlichen ethischen, rechtlichen und datenschutzrechtlichen Anforderungen für den Umgang mit humanen Proben und den zugehörigen Daten. Ein unabhängiger, interdisziplinär besetzter Beirat begleitet die Arbeit von CRIP. Der Berliner Beauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit hat das CRIP-Konzept (Abbildung 3) in seinem Jahresbericht 2006<sup>7</sup> als beispielhaft herausgestellt.

## Partner

Von Anfang an waren die Charité Universitätsmedizin Berlin, Europas größtes Universitätsklinikum, und die Medizinische Universität Graz, die eine der größten Gewebebanken Europas betreibt, Datenbankpartner der CRIP. Weitere Partner kommen in Kürze hinzu.

CRIP wurde bereits 2004 vom früheren Förderverein Humangenomforschung und Biotechnologie e. V. initiiert und seit 2005 gefördert. Das CRIP-Konzept

wurde in enger Zusammenarbeit mit führenden deutschen und österreichischen Pathologen sowie Repräsentanten aus sieben forschenden Pharma-Unternehmen<sup>8</sup> entwickelt. Diese Unternehmen und das BMBF haben 2006 und 2007 Fördermittel für CRIP bereitgestellt.

## Potenzial

Je sicherer Standardisierung und Qualitätsmanagement der Probenasservierung in einer Gewebebank etabliert und je umfassender die Proben mit klinischen Daten annotiert sind, desto größer ist der wissenschaftliche und wirtschaftliche Wert, der sich im Rahmen von biomedizinischen Forschungsprojekten daraus erzielen lässt. Die qualitätskontrollierte klinische Annotation humaner Gewebeproben ist jedoch äußerst aufwändig und ad hoc für komplette Sammlungen nicht finanzierbar. Das CRIP-Konzept gestattet es, bestehende Gewebesammlungen schrittweise – Projekt für Projekt – zu annotieren und dabei zugleich die Infrastruktur für die Durchführung von Drittmittelprojekten aufzubauen. Auf der Basis gemeinsamer Standards wird es die bisher fragmentierten Sammlungen der Pathologie-Institute zu einer bislang in Europa einzigartigen vernetzten Forschungsinfrastruktur zusammenführen.

## Ansprechpartnerin

Dr. Christina Schröder  
Telefon: +49 (0) 331/58187-227  
christina.schroeder@ibmt.fraunhofer.de

<sup>3</sup> [www.biobanks.eu](http://www.biobanks.eu)

<sup>4</sup> formalin fixed paraffin embedded

<sup>5</sup> <http://www.science.ngfn.de/509.htm>

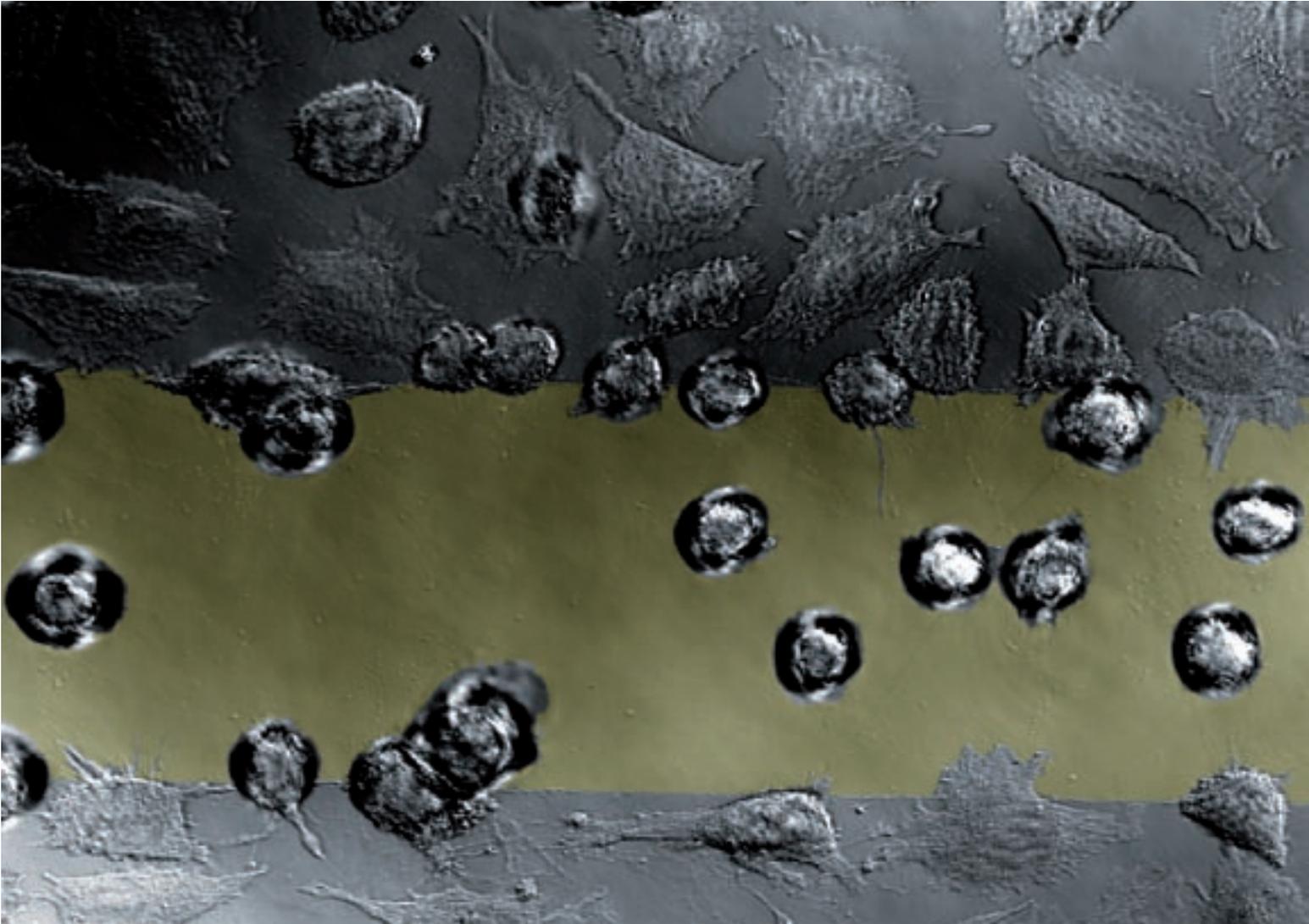
<sup>6</sup> <http://www.oecd.org/dataoecd/7/13/38777417.pdf>

<sup>7</sup> <http://www.datenschutz-berlin.de/infomat/dateien/jb/jb06.pdf>

<sup>8</sup> ALTANA Pharma AG, Bayer HealthCare AG, Boehringer Ingelheim Austria GmbH, Merck KGaA, Roche Diagnostics GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Schering AG.

# Institutsteil Potsdam-Golm

## Zelluläre Biotechnologie & Biochips



Fibroblasten auf einer mikrostrukturierten Oberfläche mit zelladhäsiven und zellabstoßenden Bereichen (gelb, Breite: 100 µm). Die gelb eingefärbten Bereiche der Struktur sind mit einem thermoresponsiven Polymer beschichtet, mit dem das Adhäsionsverhalten der Zellen gesteuert wird.

### Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Lab-On-Chip-Technologie
- Zell-Assay-Entwicklung
- Extremophilenforschung

Projektbeispiel: Zell-Assay-Entwicklung

Ausstattung

Zukünftig werden zellbasierte Diagnose- und Therapieansätze Schlüsselrollen in der Medizin und Biotechnologie einnehmen. Fortschritte in diesen Feldern werden jedoch erst zu erzielen sein, wenn Werkzeuge und Technologien zu Verfügung stehen, die es erlauben, einzelne Zellen schonend und reproduzierbar zu manipulieren und zu charakterisieren. In der Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips werden solche Werkzeuge entwickelt. Dabei gehen wir davon aus, dass für die geplanten medizinischen Anwendungen das Verhalten bzw. die Entwicklung der Zellen (z. B. Differenzierung) sehr genau gesteuert werden muss. Dies lässt sich nur erreichen, wenn man den Austausch von Informationen zwischen einer Zelle und ihrer Umgebung kontrollieren kann. Dieser Austausch kann sowohl durch biochemische wie auch mechanische Prozesse ausgelöst werden. Unsere Lösungen beruhen auf zwei Ansätzen: Mit Hilfe hochfrequenter elektromagnetischer Felder können einzelne Zellen mit hoher Präzision und Stabilität in Lab-On-Chip-Systemen berührungslos gehandhabt werden. Durch eine geschickte Kombination von Mikroelektroden und fluidischen Mikrokanälen lassen sich in den Chips wichtige Aufgaben erledigen: mikrometergenaue Positionierung und

Zusammenführung von Zellen und Zellclustern für die Mikroskopie, Sortieren verschiedener Zellpopulationen, Aktivierung von Zellen mittels funktionalisierter Mikropartikeln und Fusion von präzise ausgerichteten Zellpaaren. Beim zweiten Ansatz werden Systeme entwickelt, mit denen sich die Mikroumgebung von Zellen präzise einstellen lässt. Dadurch kann die Entwicklung von Zellen sehr viel gezielter gesteuert werden, als das bisher der Fall war. Dazu werden Mikrokanäle entwickelt, in denen sich Konzentrationsprofile von löslichen Signalmolekülen mit hoher lokaler Präzision erzeugen lassen. Um das Verhalten von adhären Zellen zu steuern, werden die Oberflächen dieser Mikrogeometrien mit molekularen und topographischen Merkmalen ausgerüstet. In diesem Zusammenhang werden die definierten Fließeigenschaften in Mikrokanälen für die Analyse der chemotaktischen Aktivität von Zellen genutzt. Durch das Aufbringen von schaltbaren Polymeren auf nanoskopisch strukturierten Oberflächen lassen sich die Adhäsionsbedingungen von Zellen einfach einstellen. Derzeit wird durch Kombination der beiden Ansätze eine Technologieplattform aufgebaut, mit der auf Einzelzellbasis die Entwicklung und Differenzierung insbesondere von Stammzellen reproduzierbar und präzise kontrolliert werden können.

Im Rahmen der Extremophilenforschung der Abteilung wird eine Bank von Schneeealgen aufgebaut, die als Quelle von Biomolekülen (Enzyme, Farbstoffe) für biotechnologische Anwendungen (z. B. Verfahrenstechnik) dient.



---

#### **Ansprechpartner**

Priv.-Doz. Dr. Claus Duschl  
Institutsteil Potsdam-Golm  
Am Mühlenberg 13  
14476 Potsdam-Golm  
Telefon: +49 (0) 331/58187-300  
claus.duschl@ibmt.fraunhofer.de

#### **Sekretariat:**

Frau Antje Peukert  
Telefon: +49 (0) 331/58187-301  
antje.peukert@ibmt.fraunhofer.de

## Lab-On-Chip-Technologie



Akkumulation und Detektion von Mikro- und Nanopartikeln in biologisch relevanten Suspensionen

- Design und Entwicklung mikrofluidischer Systeme (Chips, Peripherie, Detektion) in der Biotechnologie und Zellbiologie
- Entwurf und Aufbau chipbasierter Mikrosysteme für die zellverträgliche Injektion physiologischer Suspensionen in Mikrofluidiken, berührungsloses Handhaben einzelner oder weniger biologischer Objekte (Zellen, Bakterien, Viren) und gezielte Ablage zuvor charakterisierter Teilchen zur weiteren Kultivierung
- Mikrosysteme für die kontrollierte Translation und Rotation suspendierter Mikropartikel
- manuelles, halbautomatisches und automatisches Sortieren von Mikroobjekten (z. B. lebender Zellen) in kontinuierlichen Durchflusssystemen
- zentrifugationsfreies Waschen und Beladen lebender Zellen mit z. B. pharmazeutischen Agenzien in mikrofluidischen Durchflusssystemen
- dielektrische Charakterisierung komplexer Teilchen auf Einzelzellebene
- chipbasierte Elektromanipulation (z. B. Fusion) rarer Zellen (z. B. Stammzellen)
- Transport geringer Flüssigkeitsmengen durch chipintegrierte Mikropumpen
- Kombination dielektrischer Feldfallen und optischer Pinzetten zur simultanen Manipulation mehrerer Objekte und zur Charakterisierung von Wechselwirkungen (Bindungskräften) zwischen Teilchen
- optische Mikroskopie auf High-End-Niveau, z. B. hochlichtempfindliche Fluoreszenzmessungen
- numerische Kalkulation und Modellierung mit Hilfe der Finite-Elemente-Methode

- Einfluss elektrischer Wechselfelder (10 kHz bis 250 MHz) auf biologische Objekte
- zeitaufgelöste Untersuchung der Zelladhäsion auf funktionalisierten Oberflächen mittels Totalreflexionsmikroskopie (TIRFM)
- Charakterisierung der topographischen Struktur künstlicher und biogener Oberflächen mit Submikrometereauflösung mittels Rasterkraftmikroskopie (AFM) sowie Untersuchung mechanischer Eigenschaften auf der gleichen Längenskala mittels Mikroindentation
- Mikroprozessierung mittels UV-Laserablation
- Mikromanipulation einzelner Objekte mittels Kapillaraspiration
- Kultivierung von tierischen und Hefekulturen auf S1-Ebene vor und nach ihrer Manipulation in mikrofluidischen Chips

### Ansprechpartner

Dr. Magnus Sebastian Jäger  
Telefon: +49 (0) 331/58187-305  
magnus.jaeger@ibmt.fraunhofer.de

## Zell-Assay-Entwicklung

- Protein-Analyse mittels hochauflösender Immunfluoreszenz-Mikroskopie
- Pulse-Chase-Technik zur Untersuchung von Expressionskinetik
- zeitaufgelöste Charakterisierung molekularer Verschiebungen in der Zelle als Reaktion auf gegebene Manipulationen mittels Fluoreszenz-Time-Lapse- und TIRF-Time-Lapse-Mikroskopie
- Entwicklung von Mikro-Fluidik-Trägern für die hochauflösende Mikroskopie
- Krebsdiagnose durch Galvano- und Chemotaxis-Analyse
- beeinflussungsfreie Untersuchung von Einzelzellen durch Analyse zurückgelassener Zellspuren
- Entwurf und Aufbau von Oberflächen
- Entwicklung von Methoden zur Differenzierung von Stammzellen
- Schnelltest zur Bestimmung des chemotaktischen Potenzials
- Korrelation von Stadien der Tumorphysion mit molekularen Vorgängen während der chemotaktischen Zellbewegung
- schaltbare Oberflächen zur Kontrolle der Zelladhäsion
- Substrate für die Zellanalyse mit physiologisch aufgebauten Oberflächen
- Gestaltung von Oberflächentopografien durch  $\mu$ -CP von Mikro- und Nanopartikeln
- nanostrukturierte Goldoberflächen zur Kontrolle von Zellfunktionen
- Anbindung von Biomolekül-Thiolen auf Goldoberflächen
- Entwicklung mikrofluidischer Systeme
- Zeitraffer-Mikroskopie-Aufnahmen lebender Zellsysteme
- Mikromanipulation, Mikrodisektion (Eppendorf)
- Schulung externer Mitarbeiter zu diversen Methoden und Techniken

### Ansprechpartner

Dr. Andreas Lankenau  
Telefon: +49 (0) 331/58187-303  
andreas.lankenau@ibmt.fraunhofer.de

## Extremophilenforschung

- CCCr<sub>ryo</sub>:** Kultursammlung kryophiler und mesophiler Schnee-, Eis- und Bodenalgae aus polaren und alpinen Regionen der Erde (Schneeealgen)
- Entwicklung von Kultursystemen zur Massenanzucht carotinoidproduzierender Mikroalgen in Photobioreaktoranlagen
  - Auftragsanzucht von Algenmaterial unter definierten und/oder differenziellen Bedingungen (UV-Strahlung, Licht, Temperatur, Nährstoffe)
  - Lieferung von isolierter und gereinigter DNA und RNA für Downstream-Untersuchungen
  - Versand von Algenstämmen (auf Anfrage)
  - Forschung auf den Gebieten der Extremozyme (Differenzielle Transkriptanalysen; 2-D-SDS-PAGE) sowie der primären und sekundären Pflanzenmetabolite (Gefrierschutzsubstanzen, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Carotinoide, Astaxanthin)
  - Grundlagenforschung zur Systematik und Taxonomie kryophiler Süßwassermikroalgen
  - phylogenetische Analysen anhand der 18S rDNA- und ITS-Gensequenzen
  - populationsgenetische Untersuchungen zur bipolaren Verbreitung kryophiler Algen zur Unterstützung von Klimamodellen

### Ansprechpartner

Dr. Thomas Leya  
Telefon: +49 (0) 331/58187-304  
thomas.leya@ibmt.fraunhofer.de



## Zell-Assay-Entwicklung

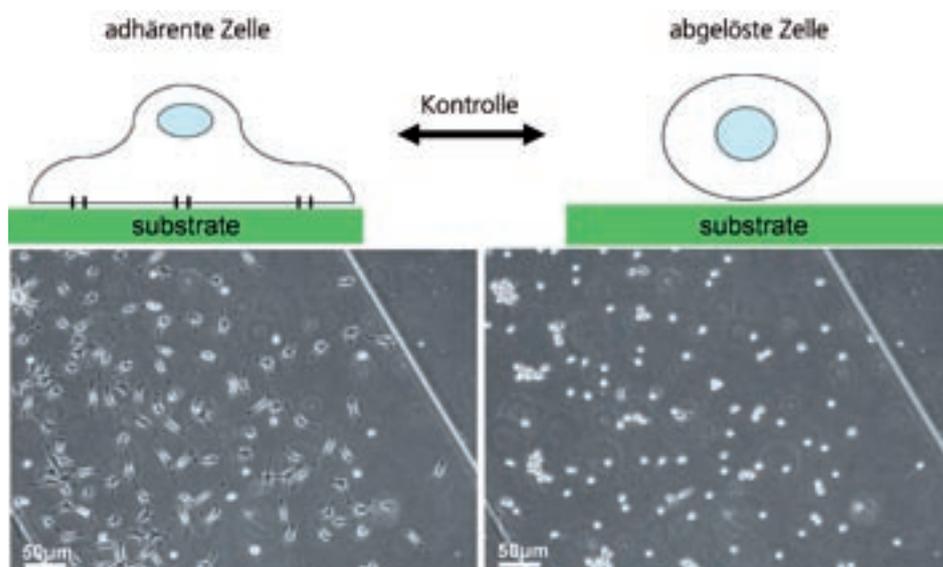


Abbildung 1: Lebende Fibroblasten-Zellen in einem Mikrokanal sind bei 37 °C adhären und zeigen die für sie übliche Morphologie (linkes Bild). Nach etwa 20 min Temperaturniedrigung auf 25 °C sind die Zellen abgerundet und nicht mehr auf dem Kanalboden verankert. Durch Anlegen eines Flusses können sie aus dem Kanal gespült werden (rechtes Bild).

### Ausgangssituation

Die meisten Methoden der heutigen Zellbiologie basieren immer noch auf Zellkulturtechniken aus den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts. Die Betrachtung großer und heterogener Zellpopulationen liefern keine exakten Informationen, die Kultivierung der Zellen mit artfremden Blutseren und proteinverdauenden Enzymen verzerren wichtige Erkenntnisse und schließlich sind Aussagen, die über Zellen gemacht werden, die auf Substraten aus Plastik oder Glas wachsen, in vielen Fällen nicht ohne Weiteres auf Zellen im lebenden Organismus übertragbar. Die jahrzehntelange Forschung mit diesen Limitierungen scheint immer weiter ausgereizt zu sein, sodass es Zeit ist, sich über völlig neuartige Ansätze Gedanken zu machen.

### Aufgabe

Ziel der Arbeitsgruppe »Zell-Assay-Entwicklung« ist die Entwicklung neuer Methoden und Technologien für verschiedene Bereiche der Zellbiologie. Im Fokus stehen dabei Ansätze, bei denen kleine Zahlen von Zellen oder Einzelzellen manipuliert und analysiert werden. Dabei kommt es darauf an, die exakte Mikroumgebung der Zellen kontrollieren zu können.

Ein Beispiel hierfür ist die kontrollierte Manipulation embryonaler wie adulter Stammzellen. Es ist bekannt, dass diese im Organismus in den meisten Fällen nur in ihrer physiologischen Mikro-Umgebung (»Nische«) voll funktionsfähig sind. Wir versuchen, solche Nischen durch gezielte Variation der fluidischen Parameter von Mikrokanälen sowie deren Oberflächeneigenschaften nachzubilden, um dann das Verhalten der Zellen direkt beobachten und schließlich steuern zu können. Diese Systeme lassen sich zudem hoch parallel in Biochips anordnen, sodass eine Reihe von Umgebungsparametern

simultan variiert werden kann. Auf diese Weise sollte der Einfluss einzelner Größen eines offenbar riesigen Parameterraums, der das Verhalten und insbesondere die Differenzierung von Zellen bestimmt, sehr viel effizienter und schneller erfasst werden können. Dieser Ansatz sollte auch helfen, diese Prozesse im Organismus, die dort experimentell kaum zugänglich sind, aufzuklären. So wird z. B. diskutiert, dass zumindest in einigen Fällen Krebs durch Verlust oder Veränderungen der zellulären Mikro-Umgebung entsteht. Von einer besseren Möglichkeit zur Untersuchung der initialen Vorgänge der Tumorgenese erwarten wir uns hier mehr Verständnis und damit neue Ansatzpunkte zur Bekämpfung diverser Krebsarten.

Die folgenden Projekte sind Beispiele von Bausteinen, die die Arbeitsgruppe entwickelt, um der natürlichen Mikro-Umgebung von Zellen in künstlichen Systemen näher zu kommen.

### Ansatz 1: Schaltbare Polymeroberflächen zur Adhäsionskontrolle

Ein bisher ungelöstes Problem der Zellkultur ist das Ablösen adhärenter Zellen, um deren Dichte zu vermindern oder um sie für Experimente einzusetzen. Bis heute geschieht dies üblicherweise, indem man die Zellen einige Minuten in einer Trypsin-Lösung inkubiert. Dieses meist aus dem Verdauungstrakt von Rindern gewonnene Enzym spaltet ohne besondere Spezifität alle Proteine, darunter auch jene, mit denen die Zelle an ihr Substrat bindet. Mit fortschreitender Verdauung verliert die Zelle deshalb ihre Adhäsion, rundet sich ab, bis sie schließlich durch Klopfen an das Zellkultur-Gefäß in Suspension übergeht und so entnommen werden kann. Nach Neutralisation der Trypsin-Aktivität kann dann in eine neue Kulturschale ausgesät werden oder diese steht für Experimente zur Verfügung. Es wird oft nicht berücksichtigt, dass es viele Stunden bis Tage

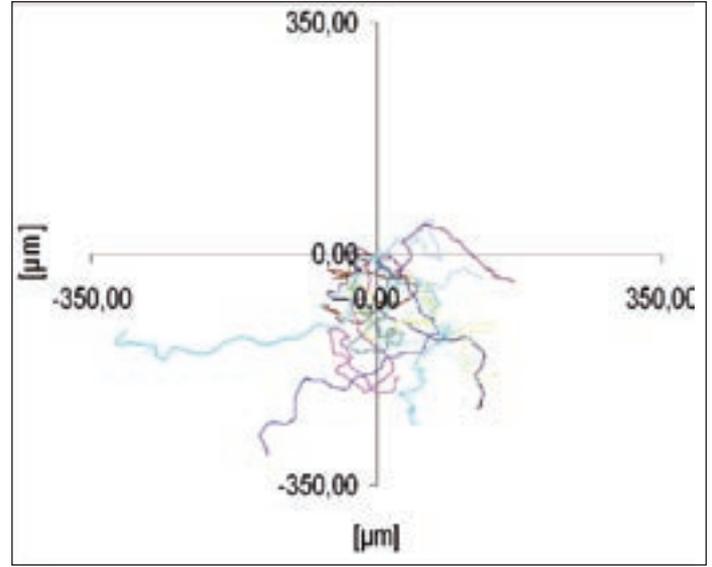
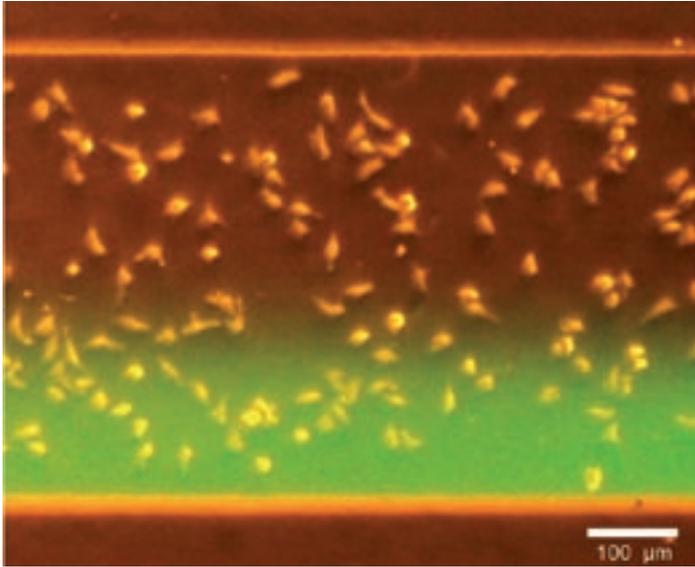


Abbildung 2: Durch Anlegen zweier paralleler laminarer Strömungen wird fluidisch ein Stoffgradient (grün) über dHL60-Zellen erzeugt (linkes Bild). Der Startpunkt aller Zellen wird zur Auswertung des Versuchs in den Ursprung eines Koordinatenkreuzes gelegt und die Migration über die Zeit (z. B. 90 min) in sogenannten Trajektorien aufgezeichnet (rechtes Bild). Im gezeigten Beispiel sind praktisch alle Zellen nach unten migriert, also chemotaxispositiv. Kanalbreite: 500  $\mu\text{m}$ , Höhe: 100  $\mu\text{m}$ .

braucht, bis die Zelle alle Proteine auf ihrer Oberfläche ersetzt hat, die durch die Trypsin-Behandlung zerstört wurden. Experimente, die von Oberflächenproteinen wie den zahlreichen Rezeptoren, Adhäsionsmolekülen oder Antigenen abhängen, können deshalb beträchtlich an Aussagekraft einbüßen. Da dies fast alle Bereiche der Medizin und Biotechnologie abdeckt, liegt es auf der Hand, wie dringend hier eine Alternative benötigt wird.

Eine spezielle Problematik ist die Entfernung adhärenter Zellen aus geschlossenen Chipsystemen und Mikrokanälen. Die Erfahrung zeigt, dass es hier besonders schwierig ist, wirklich alle Zellen aus dem System zu entfernen, ohne schwerste Schädigungen in Kauf zu nehmen. Es lag deshalb nahe, für die Einzelzell-Versuche in mikrofluidischen Systemen Lösungen zu finden.

Es gibt schaltbare Polymere (SP), die bei Temperaturänderungen ihre Geometrie verändern. Solche SP kann man aus zellfreundlichen und zellfeindlichen

Komponenten zusammensetzen und chemisch an Oberflächen für die Zellkultur binden. Bei den im Brutschrank üblichen 37 °C sind die Moleküle dann so angeordnet, dass die Zellen an die zellfreundlichen Anteile binden und sich genau so verhalten, wie man es von den üblichen Zellkultur-Gefäßen her kennt. Senkt man nun die Temperatur ab, auf z. B. 25 °C, verändert das SP seine Konformation und zeigt nun seine zellabstoßenden Anteile an der Oberfläche. Die Zellen können darauf nicht mehr binden und müssen sich von der Oberfläche ablösen, ohne Schädigungen ihrer Oberflächenproteine.

Ein solches Polymer wurde als Thiol-Derivat an Glassubstrate gebunden, die mit einem sehr dünnen Goldfilm (ca. 50 nm auf ca. 20 nm Titanbasis) beschichtet waren. Durch die besonders effektive und einfache Anbindungschemie von Thiolen an Gold konnte so eine maximale Schalteffektivität erreicht werden. Versuche mit Zellen im Mikrokanal zeigten, dass die Ablösung durch Temperaturänderung

sehr genau kontrolliert werden kann. Die gelösten Zellen konnten durch einfaches Anlegen eines Flusses aus dem System entfernt werden.

### Ansatz 2: Chemotaxis im Mikrokanal

Als Chemotaxis bezeichnet man die Bewegung von Organismen oder Zellen in Richtung eines Gradienten eines gelösten Stoffes, von dem sie angezogen oder auch abgestoßen werden. Bei Vertebraten gehört die Chemotaxis von Zellen zu den fundamentalen Vorgängen z. B. bei der Embryonalentwicklung, der Funktion des Immunsystems, der Wundheilung, aber auch bei der Metastasierung von Krebserkrankungen. Aus diesem Grund ist die Forschung an Chemotaxis ein großes Gebiet von enormer Wichtigkeit für viele Zweige der Medizin und Biotechnologie.

Es ist praktisch kaum möglich, die Migration von Zellen im lebenden Körper direkt zu beobachten, weshalb man auf In-vitro-Testsysteme angewiesen

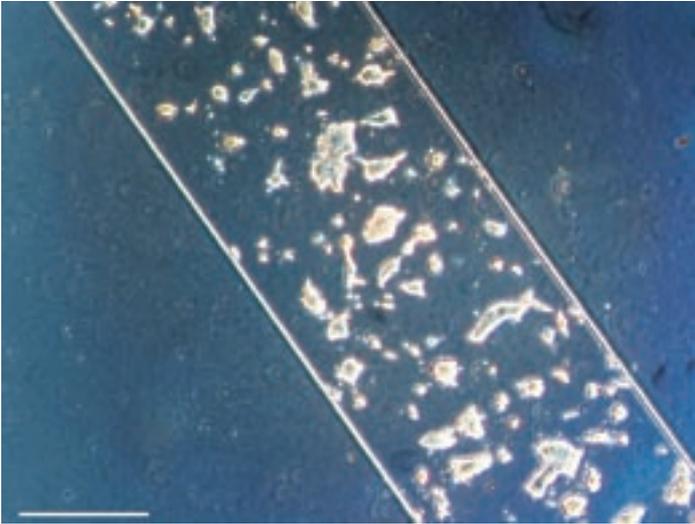


Abbildung 3: Embryonale Maus-Stammzellen wachsen ohne Feederzellen im Mikrokanal in den für sie typischen Kolonien. Maßbalken: 500 µm.

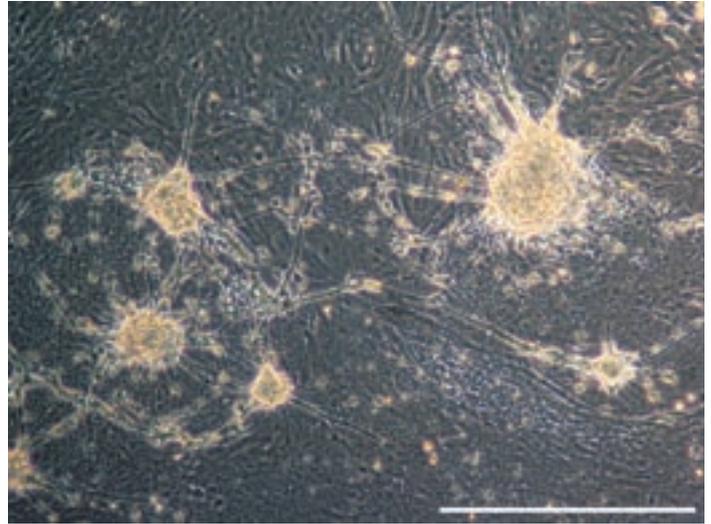


Abbildung 4: Zellen neuralen Phänotyps, entstanden nach Behandlung einer E14Tg2A-Kultur mit Retinolsäure. Maßbalken: 500 µm.

ist. Zur Untersuchung, ob und wie Zellen im Gradienten einer bestimmten Substanz zur Wanderung stimuliert werden, gibt es bis heute nur Testverfahren mit sehr eingeschränkter Aussagekraft.

Die Arbeitsgruppe Zell-Assay-Entwicklung hat einen neuen Ansatz zur Analyse der Chemotaxis adhärenter Zellen entwickelt, bei dem der stimulierende Gradient in einem Mikrokanal über der Zelle µm-genau positioniert werden kann. Die Steilheit und die Position des Konzentrationsprofils werden dabei ausschließlich durch die Diffusionskonstante der chemotaxisaktiven Substanz und die Fließgeschwindigkeiten der beiden laminaren Ströme bestimmt. Durch einfache optische Zugänglichkeit kann die Reaktion der Zelle mittels Zeitraffer-Videomikroskopie mit hoher Auflösung verfolgt werden kann. Mit diesem System ist die Arbeitsgruppe nun in der Lage, die chemotaktischen Eigenschaften von Zellen der Projektpartner schnell und präzise zu untersuchen.

### Ansatz 3: Stammzell-Differenzierung im Mikrokanal

Die Differenzierung von Stammzellen gehört zu den wichtigsten zellbiologischen Prozessen und ist von herausragender Bedeutung für biotechnologische und medizinische Anwendungen. Es ist bis heute aber noch nicht möglich, Stammzellen quantitativ *in vitro* zu differenzieren, um eine Reinkultur eines genau definierten Zelltyps zu erhalten, wie sie z. B. für Transplantationen in der Chirurgie notwendig wäre. Da bekannt ist, dass Zustand und Funktion von Stammzellen weitgehend von ihrer direkten Mikroumgebung bestimmt werden, versucht die Arbeitsgruppe, relevante Teile dieser sogenannten »Nischen« in Mikrosystemen künstlich herzustellen. Voraussetzung ist dabei, Stammzellen in mikrofluidischen Kanälen zu kultivieren. Dadurch kann man lokale Diffusion und somit Konzentrationen von löslichen Faktoren analysieren, kontrollieren und dann *in silico* modellieren. In ersten Versuchen gelang es bereits, Zellen der murinen embryonalen Stammzelllinie E14Tg2A

in einem Mikrokanal unter konstantem Fluss über mehrere Wochen lang zu kultivieren. Weiterhin war es möglich, durch Zugabe von Retinolsäure eine Differenzierung in Zellen neuraler Zuordnung unter diesen Bedingungen auszulösen.

Die bisher noch nicht geklärte Rolle von parakrinen Faktoren in der Zell-Zell-Kommunikation bei der Stammzell-Differenzierung kann nun unter den exakt einstellbaren Bedingungen der Mikrofluidik untersucht werden. Dadurch sollte es möglich sein, die existierenden Protokolle zur Herstellung bestimmter Zellarten deutlich zu verbessern.

#### Ansprechpartner

Dr. Andreas Lankenau  
 Institutsteil Potsdam-Golm  
 Am Mühlenberg 13  
 14476 Potsdam-Golm  
 Telefon: +49 (0) 331/58187-303  
 andreas.lankenau@ibmt.fraunhofer.de

## Lab-On-Chip-Technologie

- Mikrofluidik mit rechnergesteuerten Pumpensystemen
- Dielektrophorese mit rechnergesteuerten 32-Kanal-Generatoren für die Einzelzellmanipulation und Handhabung geringer Partikelzahlen in mikrofluidischen Chips
- Excimer-Laser-Ablationsanlage (Wellenlänge: 248 nm)
- Durchlicht- und Auflichtmikroskopie mit Hellfeld-, Phasenkontrast-, Fluoreszenz-, Polarisations- und Totalreflexionseinrichtung (TIRFM) sowie rechnergesteuerten und temperierten Objektischen und Zeitraffermöglichkeit
- Rasterkraftmikroskopie (AFM) mit simultaner Durchlicht- und Auflichteinrichtung für Hellfeld-, Totalreflexions- (TIRFM), Interferenzreflexions- (IRM) und Fluoreszenzmikroskopie
- abbildende Infrarotthermometrie
- CAD-Entwurfseinrichtung (AutoCAD, Solid Works)
- konfokales Rasterlasermikroskop mit 3-D-Bildverarbeitung (Imaris)
- numerische Kalkulationen mittels Finite-Elemente-Methode (FlexPDE)
- optische Pinzette (Laser Tweezers) mit kombiniertem UV-Laser zum Laserschneiden
- Gefrierpunktsmometrie

## Zell-Assay-Entwicklung

- 200 qm vollausgestatteter Zellzucht-Bereich
- konfokales Laser-Scanning-Mikroskop (Zeiss CLSM)
- vollautomatisierte Fluoreszenzmikroskope für Zeitrafferaufnahmen lebender Zellen (Olympus CellR)
- Mikromanipulation, Mikroinjektion, Mikrodisektion (Eppendorf)
- Histologie-Labor für Paraffinschnitte, Kryoschnitte, Vibratomschnitte, Färbungen etc. (Leica)
- Durchfluss-Zytometer (Becton D.)
- variables Mikrofluidik-Setup
- Raster-Kraft-Mikroskopie für biologische Anwendungen/Bio-AFM (JPK)
- Laser-Tweezer/optische Pinzette mit Laser-Mikrodisektion (Palm/Zeiss)
- Labor für Oberflächenchemie und -biochemie
- Multiskop für abbildende Ellipsometrie, Oberflächen-Plasmonenresonanz (Optrel)
- Bedampfungsanlage zur Herstellung dünner metallischer Schichten (Edwards)
- Excimer-Ablations-Laser zur Strukturierung von Substraten

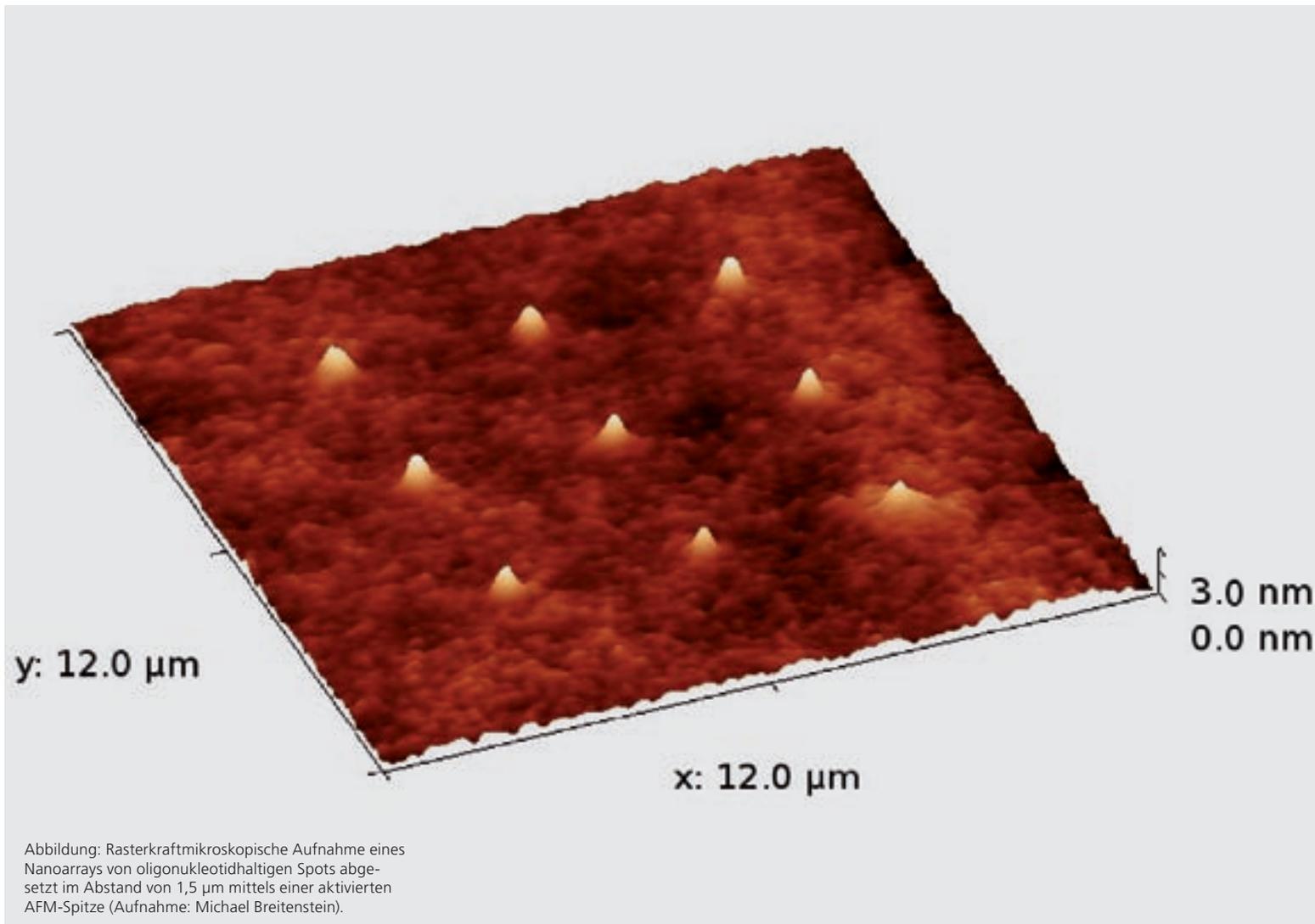
## Extremophilenforschung

- aufrechte und inverse Lichtmikroskope mit Differenzialinterferenzkontrast- (DIC), Hell-, Dunkelfeld- und Fluoreszenzeinrichtung sowie digitaler Bildverarbeitung
- konfokales Laserscanning Mikroskop (CLSM)
- Kryomikroskop mit digitaler Bildverarbeitung
- Nanoliter-Osmometer
- Casy-Zellzähler
- Zellkulturschränke ( $T = -15$  bis  $+40$  °C, Licht =  $0-400 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ )
- Kulturraum ( $T = -10$  bis  $+30$  °C, Licht =  $0-100 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ )
- Laborstrecken für Zellaufschluss, DNA- und RNA-Extraktion und -aufreinigung
- gentechnische Labore der Sicherheitsstufe S1
- Proteinlabor für Proteinisolierung, -reinigung und 1-D- und 2-D-SDS Gelelektrophorese
- PCR-Thermozykler, vertikale und horizontale Gelelektrophoreseeinheiten

Für weitere siehe auch Liste der Arbeitsgruppen »Lab-On-Chip-Technologie« und »Zell-Assay-Entwicklung« (s. o.).

# Institutsteil Potsdam-Golm

## Nanobiotechnologie & Nanomedizin



### Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Technische Molekularbiologie
- Biomolekulare Nanostrukturen
- Zellprogrammierung & Bioinformatik

Projektbeispiel: Biofunktionalisierte nanostrukturierte Oberflächen für die gezielte In-vitro-Differenzierung embryonaler Maus-Stammzellen

### Ausstattung

Die Größenskala zwischen Molekül und ganzer Zelle, der Bereich von einigen Nanometern bis zu wenigen Mikrometern, ist nicht nur für die Grundlagenforschung höchst interessant, entscheidet sich doch hier das Schicksal ob krank oder gesund. Auch die Biotechnologie lernt hier als Nanobiotechnologie an den Wurzeln einzugreifen. Dies kann mit den Methoden der Molekularbiologie, also im Wesentlichen enzymatisch und gentechnisch geschehen, aber auch über physikalische und chemische Nanostrukturierung können Einflüsse auf Zellprogramm und -entwicklung genommen werden. Schließlich wird mit dem Einsatz von Nanopartikeln der Medizin ein neuer Zugang zur Manipulation intrazellulärer Vorgänge eröffnet.

Die Aktivitäten in diesem Bereich, in denen das Fraunhofer IBMT in den vergangenen Jahren seine Expertisen entwickelt und geschärft hat, führte nun zur Bündelung dieser Kompetenz in der Abteilung Nanobiotechnologie und Nanomedizin.

Das Vordringen in kleinere Dimensionen endet beim einzelnen Molekül. In der medizinischen Analytik, z. B. bei der Bestimmung der Blutwerte, geht die Entwicklung hin zu immer kleineren Probenmengen. Dies hat nicht nur – im wahrsten Sinne des Wortes – spürbare Vorteile für den Patienten. In kleineren Volumina geschehen chemische Reaktionen schneller, sie verbrauchen weniger kostbares Probenmaterial und lassen sich leichter automatisieren. Der Traum eines Chemikers ist es schließlich, die verwendeten Mengen so weit zu verringern, dass sich Experimente mit wenigen, im Idealfall einzelnen Molekülen durchführen lassen. Für viele solcher Untersuchungen ist es notwendig, das Molekül

»festzuhalten«, nach der Analyse dann aber zu entlassen, um Platz für das nächste Molekül zu machen. Für Moleküle im Vakuum gibt es schon seit längerem solche Fallen, nicht jedoch für wässrige Lösungen und bei Raumtemperatur. Das sind die Bedingungen, die in der biomedizinischen Forschung erforderlich sind.

Durch Einsatz sehr kleiner und extrem spitzer »Nanoelektroden« ist es der Abteilung gelungen, eine solche Molekülfalle zu konstruieren. Mit den Nanoelektroden lassen sich bei Anlegen einer elektrischen Spannung in einem eng begrenzten Volumen sehr starke elektrische Felder erzeugen, die auf Grund ihrer räumlichen Verteilung auch ungeladene Moleküle anziehen. Wechsellspannungen im Radiowellenbereich um 1 MHz bewirken diese Anziehung, sodass im Wasser gelöste geladene Teilchen lediglich hin und her schwingen, während die Proteinmoleküle zu den Elektrodenspitzen wandern. Auf ähnlichen Grundlagen basierende »Lab-On-Chip«-Systeme, die lebende Zellen charakterisieren und sortieren, sind seit einigen Jahren am Markt eingeführt. Die Leistungsfähigkeit dieser Systeme ließe sich durch die beschriebene Möglichkeit, einzelne Moleküle allein durch elektrische Signale zu manipulieren, wesentlich steigern. Die automatisierte Synthese und Analyse einzelner Moleküle auf solchen weiterentwickelten Chips rückt damit in greifbare Nähe.

Neben der Manipulation einzelner Moleküle, die sich frei in der Lösung befinden, ist es für viele Anwendungen notwendig, wenige oder einzelne Moleküle an Oberflächen zu fixieren. Für den Aufbau auch komplexerer Strukturen in der Nanometerskala werden in dem Projekt »Nucleic Acid Based Nanostructures« (NUCAN) gemeinsam mit neun Partnern aus sieben Ländern und mit Unterstützung der Europäischen Union Nukleinsäuren als Konstruktionsmaterial untersucht.



In diesem Zusammenhang wird die technologische Basis für die Herstellung von sogenannten Nanoarrays mittels der Rasterkraft-Technologie (AFM) entwickelt. Kürzlich ist es der Abteilung gelungen, die für Mikroarrays etablierten Verfahren auf Glaträgern in den Nanomaßstab zu übertragen (siehe Abbildung).

#### **Ansprechpartner**

Prof. Dr. Frank F. Bier  
Institutsteil Potsdam-Golm  
Am Mühlenberg 13  
14476 Potsdam-Golm  
Telefon: +49 (0) 331/58187-200  
frank.bier@ibmt.fraunhofer.de

Sekretariat:  
Frau Kathi Grossmann  
Telefon: +49 (0) 331/58187-201  
kathi.grossmann@ibmt.fraunhofer.de

## Technische Molekularbiologie



- bioaktive Moleküle an immobilisierenden Oberflächen
- Strategien zur Selbstorganisation von Biomolekülen
- Übertragung einzelner biologischer und biochemischer Prozesse und deren Integration auf Oberflächen
- Übertragung der o. a. Prozesse aus einem In-vitro-System auf In-vivo-Systeme
- Konstruktion und Generierung multimerer Zinkfinger sowohl gentechnisch als auch aus synthetischen Zinkfingerpeptiden
- Modifikation von Zinkfingern als DNA-Sonden und für die Diagnostik
- Modifikation von Zinkfingern zu Transkriptionsfaktoren (synthetisch und als Fusionsprotein)
- Zinkfinger & Bakteriophagen als Therapie
- Nukleinsäurestrukturen (self assembly) auf Oberflächen
- biologische Prozesse an/auf Oberflächen (PCR, Transkription, Translation)
- SNP-Detektion auf Biochips
- Pathogen-Detektion auf Biochips

### Service:

- PCR-Analysen
- C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-Zinkfinger-Anwendungen (Strategie, Entwicklung, Konstruktion)
- Strategieentwicklung für die Biochipanalyse/-diagnostik
- Nukleinsäure-Tools (Stem-Loop, Hairpin, Grids etc.)
- Nukleinsäure-Templatedesign für In-vitro-Anwendungen
- alle Anwendungen der klassischen Molekularbiologie

### Ansprechpartner

Dr. Markus von Nickisch-Roseneck  
Telefon: +49 (0) 331/58187-207  
markus.nickisch@ibmt.fraunhofer.de

## Biomolekulare Nanostrukturen

### Angewandte Forschung & Entwicklung:

- hochaufgelöste laterale Strukturierung von Immobilisaten (»Nanostrukturen«)
- Aufbau 2- und 3-dimensionaler Nanostrukturen durch kontrollierte Selbstorganisation biologischer Makromoleküle (DNA, Proteine)
- direktes Drucken und Schreiben nanoskaliger Strukturen mittels Rasterkraftmikroskop und molekularer Tinte
- Etablierung der Nanotechnologie mit Biomolekülen; Einzelmolekülverankerung
- Entwicklung von Nanoarrays zur Einzelzelluntersuchung
- Impedanzspektroskopie an Biomolekülen
- räumliche Manipulation von Molekülen durch elektrische Wechselfelder (molekulare Dielektrophorese)

### Service:

- Fluoreszenzmikroskopie biologischer Zellen und an Einzelmolekülen
- Rasterkraftmikroskopie im Trockenen und Feuchten, an Zellen und Einzelmolekülen
- Beschichtungen (Aufdampfen, Sputtern), Plasmareinigung, Laserstrukturierung
- Schulungen zur Rasterkraft- und Fluoreszenzmikroskopie
- Opto-Elektronik-Entwicklung, Optimierung z. B. der Sensitivität oder der Kosten
- Rechner-Simulation elektronischer Anlogschaltungen
- Berechnung elektrischer Felder beliebiger dreidimensionaler Geometrie

### Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr. Ralph Hölzel  
Telefon: +49 (0) 331/58187-205  
ralph.hoelzel@ibmt.fraunhofer.de

## Zellprogrammierung & Bioinformatik

### Angewandte Forschung & Entwicklung:

- Entwicklung von Verfahren und Systemen zur gerichteten Zelldifferenzierung
- automatisierte Zellkultivierung und -differenzierung
- Einzelzellprozessierung
- Herstellung biofunktionalisierter Nanobeads und nanostrukturierter Oberflächen
- Design und Bioinformatik von Genexpressions Workflows
- RNA-Aufbereitung, Amplifikation, Labeling, Fragmentierung, Hybridisierung, Analyse
- Themenchips
- Datenbanken und LIMS-Systeme für komplette Microarray-Workflows (»NextArray«)
- DNA-Computing
- automatisierte Prozesskoordination in Life-Science-Wertschöpfungsketten
- Context-Awareness für Ambient Assisted Living (»Mitdenkende Umgebungen im pflegerischen Umfeld«)

### Service:

- Service-orientierte Middleware
- Softwareentwicklung (Webservices, Datenbanken, SOA, Semantische Netze)

### Ansprechpartner

Dipl.-Biol. Rothin Strehlow  
Telefon: +49 (0) 331/58187-206  
rothin.strehlow@ibmt.fraunhofer.de

## Technische Molekularbiologie

- PCR-Techniken (RT, Real Time, quantitativ, on-chip, in-situ, gradient)
- Laborausstattung zum Arbeiten mit gentechnisch veränderten Organismen (S1/S2), Zellkultur, Hefe-Labor, Bakterien-Labor
- RNA-Labor
- Elektrophorese (Agarose, Acrylamid)
- UV-vis-Spektralphotometer
- Gel-Imager
- Zentrifugen (gekühlt, Hochgeschwindigkeit, große und kleine Volumina, Ultrazentrifuge)
- Inkubatoren (pro- und eukaryontisch)
- Hybridisierapparaturen

## Biomolekulare Nanostrukturen

- optische Mikroskope (Fluoreszenz, DIC, Phasenkontrast, Dunkelfeld)
- konfokales Laserscanning-Mikroskop mit Fluoreszenzkorrelationsspektroskopie (FCS, Zeiss Confocor, ab 350 nm)
- hochsensitive CCD-Kameras mit Einzelphotonensensitivität
- Rasterkraftmikroskope (AFM, SNOM), z. T. klimatisiert
- Oberflächenlabor (Elektronenstrahlverdampfer, Spin-Coater, Sputtern, Plasma-Reinigung, CO<sub>2</sub>-Laserplotter)
- Oszilloskope und Spektrumanalysatoren bis 30 GHz bzw. 20 ps
- vektorieller Netzwerkanalysator bis 8 GHz
- Impedanz-Analysator
- Lock-in-Verstärker (nV-Bereich) bis 200 MHz
- Kapazitätsmessbrücke mit aF-Sensitivität (10<sup>-18</sup> F)

## Zellprogrammierung & Bioinformatik

- Zellkultur-Cluster
- Olympus IX 51, 71 und 81
- Gesim-Nanoplotter
- Tecan-Scanner
- Genepix professional 4200A
- Maui-Hybridisierungssystem

# Projektbeispiel: Biofunktionalisierte nanostrukturierte Oberflächen für die gezielte In-vitro-Differenzierung embryonaler Maus-Stammzellen

## Zellprogrammierung & Bioinformatik

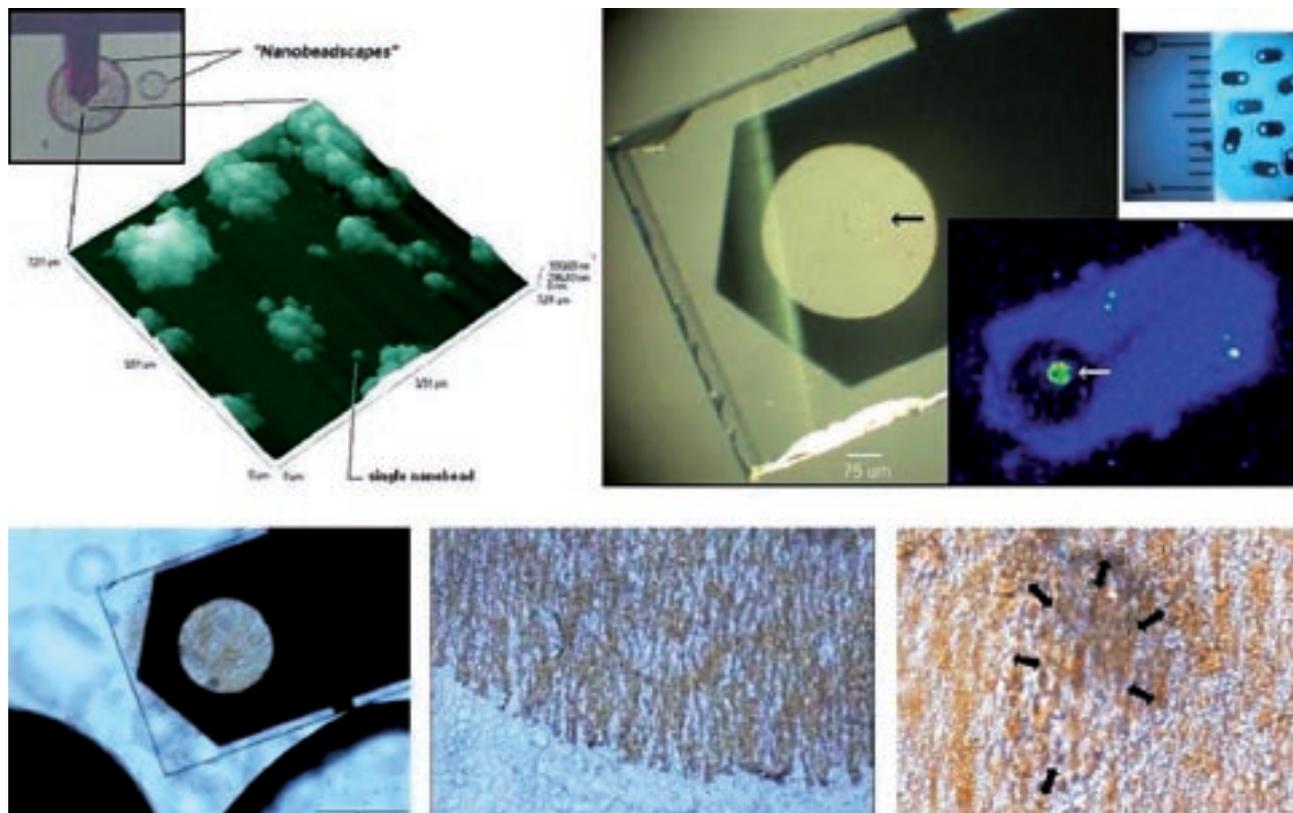


Abbildung 1: Funktionalisierte Nanobeadscapes auf Microcarriern induzieren bei embryonalen Maus-Stammzellen Bildung von schlagenden Herzmuskelzellen.

### Kontext

Für die regenerative Medizin – insbesondere in den Bereichen der »Zell- und Tissue Engineering«-basierten Therapien wie beispielsweise der Herzregenerierung – ist die kontrollierte und gerichtete Zelldifferenzierung embryonaler/adulter Stammzellen eine wesentliche Voraussetzung. Unerlässlich ist zudem die hinreichende morphologisch-physiologische Charakterisierung solcher Zellen. Entsprechende Technologien, die eine systematische und steuerbare In-vitro-Differenzierung unter kontrollierten Bedingungen in größerem Maßstab erlauben, werden derzeit im Rahmen des von der Europäischen Kommission geförderten Integrierten Projektes *CellPROM* »Cell Programming by nanoscaled devices« entwickelt.

Für die automatisierte In-vitro-Differenzierung von Stammzellen werden im Rahmen von *CellPROM* verschiedene Technologieansätze verfolgt. Neben anderen wurde eine Technologiekomponente des sogenannten MagnaLab entwickelt, die den Transport, die Kultivierung und optische Charakterisierung adhärenter Zellen in einem integrierten System ermöglichen soll. Diesem System liegt das Konzept magnetischer Microcarrier zugrunde, die den außen-gesteuerten Zelltransport per Elektromagneten ermöglichen (siehe dazu Beitrag Computerunterstützte Simulationen: Fluidische Peripherie für das MagnaLab, S. 103).

### Aufgabe

Auf welchen Wegen können Stammzellen angeregt werden, in einen gewünschten Zelltyp zu differenzieren? In-vivo erfolgen diese Determinierungen einer Zelle über komplexe Wechselwirkungen der Zellen mit dem umgebenden Medium. Dazu gehören sowohl Zell-Zell-Kontakte als auch die Kontakte der Zellen mit Molekülen der extrazellulären Matrix, Wachstumsfaktoren/Cytokinen und anderen Faktoren. Für den hier verfolgten Technologieansatz ist maßgebend, dass die Zelldifferenzierung überwiegend über Oberflächenkontakte induziert wird, die entsprechende Signalkaskaden innerhalb der Zellen auslösen.

Die Abteilung Nanobiotechnologie & Nanomedizin des Institutsteils Potsdam-Golm übernahm innerhalb des Projektes *CellPROM* für diesen Teilaspekt die Aufgabe, bioaktive nanostrukturierte Oberflächen auf Microcarriern herzustellen und erste gerichtete Differenzierungsexperimente mit der MagnaLab-Plattform durchzuführen.

## Ergebnisse

Die Umsetzung bioaktiver nanostrukturierter Oberflächen erfolgte mit Nanobeads (250 nm), die mit einem bekannten extrazellulären Matrixprotein, dem sogenannten SPARC (Secreted Protein that is Acidic and Rich in Cysteine), kovalent beschichtet wurden. Von diesem Protein ist bekannt, dass es, ausgehend von embryonalen Stammzellen, die frühe Cardiomyogenese fördert. Die so funktionalisierten Nanobeads wurden adsorptiv als sogenannte Nanobeadscapes (NBS) auf Glasoberflächen von Microcarriern aufgetragen.

In nachfolgenden Differenzierungsexperimenten konnte für eine embryonale Maus-Stammzelllinie (E14Tg2a) gezeigt werden, dass mit funktionalisierten Nanobeadscapes eine Differenzierung von Stammzellen in Cardiomyozyten induziert werden kann (siehe Abbildung 1).

Die Vorteile des MagnaLab-Konzeptes liegen darin, dass es als System für Zellexperimente hochvariabel einstellbar ist hinsichtlich der Trägeroberflächen, Prozessierungsorte und Medienzusammenstellung. Damit ermöglicht es Parallelexperimente unter gleichen Bedingungen und serielle Varianten in zeitlicher Abfolge. In weiteren Experimenten wurde dieses Potenzial in zweifacher Weise geprüft:

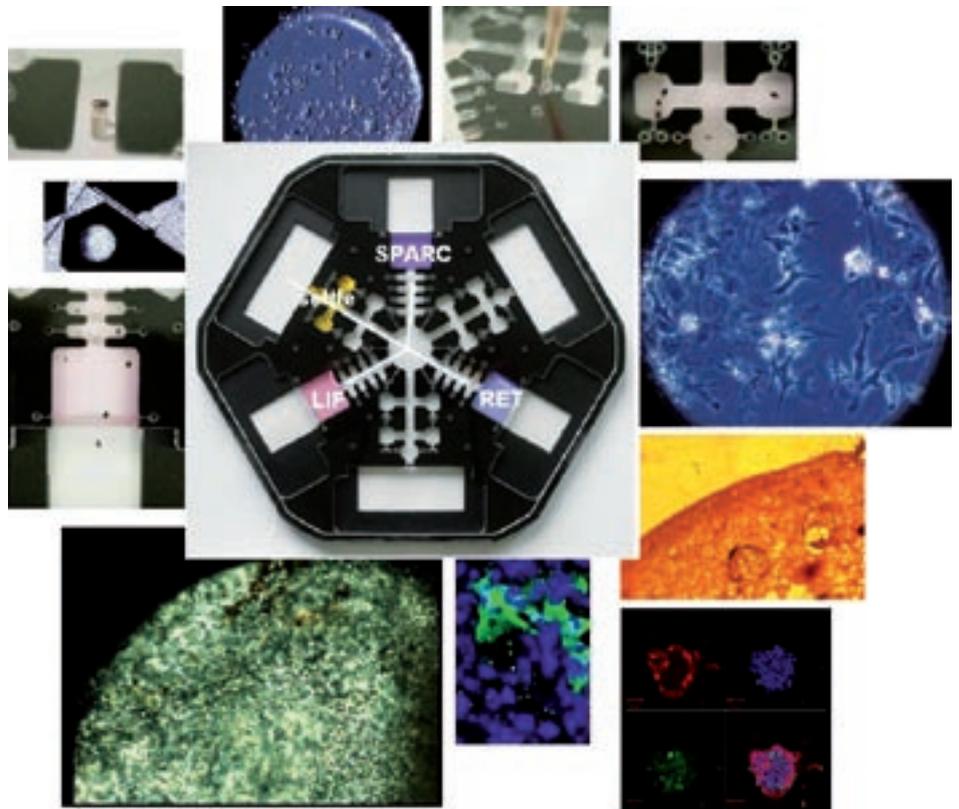


Abbildung 2: Biologische Anwendungsexperimente im *CellPROM* MagnaLab: Parallele Kultivierung und Zelldifferenzierung ohne Systemwechsel.

Die Variation der Trägeroberflächen (NBS) bei gleichbleibendem Medium und die Variation der Medien bei gleichbleibender Oberfläche (ohne NBS). Es war möglich, die parallele Manipulation in zwei Richtungen vorzunehmen: In die cardiomyogene Richtung (per SPARC) und in den Erhalt der Stammzeleigenschaften (per LIF); (siehe Abbildung 2). In laufenden Experimenten wird derzeit auch die neurogene Differenzierungsrichtung einbezogen.

Von der Zellbesiedlung über den Kompartiment- und Medienwechsel kann die Kultivierung ohne Systemwechsel erfolgen. Die mikroskopische »online«-Kontrolle liefert einen zusätzlichen Mehrwert für die morphologische und physiologische Charakterisierung

der Zellen. Damit ist das System ideal geeignet für systematische Untersuchungen von Stammzelldifferenzierungen und die kombinatorische Austestung von Differenzierungsfaktoren. Hierfür besteht aus Sicht der regenerativen Medizin und von Seiten der Grundlagenforschung noch außerordentlicher Bedarf.

### Ansprechpartner

Dipl.-Biol. Rothin Strehlow  
 Telefon: +49 (0) 331/58187-206  
 rothin.strehlow@ibmt.fraunhofer.de

# Institutsteil Potsdam-Golm

## Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik



Abbildung: Mitarbeiter Dirk Michel prüft ein Array mit Biochips in einem TopSpot-Gerät zur Herstellung von Mikroarrays (Foto: © Jan Woitas dpa/lbn 27.07.2005).

### Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Biosensorik
- Mikroarray- & Biochip-Technologie
- Laborautomation/Systemintegration
- Biochip-Kompetenzzentrum

Projektbeispiel: Low-Cost-Glasfaser-Immunsensor-Analysator

Ausstattung

Ein wichtiges Anwendungsgebiet der molekularen Bioanalytik ist heute die In-vitro-Diagnostik, welche die Basis der individualisierten Medizin bildet und damit ein wesentlicher Baustein der modernen Gesundheitsversorgung werden wird. Signifikante molekulare Merkmale von Genotyp und Phänotyp sowohl des Patienten als auch beispielsweise eines Krankheitserregers können ermittelt werden. Neben einer effektiveren und schonenderen Behandlung für den Patienten werden eine ganze Gruppe moderner Therapieansätze erst ermöglicht. Vorsorge, Früherkennung und Therapieoptimierung könnten Folgen sein, welche die Lebensqualität des Patienten erhöhen und gleichzeitig dazu beitragen, das Gesundheitssystem zu entlasten. Bis es soweit ist, sind noch viele Hürden zu nehmen: Zuverlässigkeit und Aussagekraft sind in jedem Einzelfall zu prüfen.

Die Technologie macht große Fortschritte und die Entwicklungen der Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik, z. B. für den Workflow vom Probenhandling kleinster Mengen bis hin zur Analyse mittels Biosensoren oder Biochips, tragen dazu bei. Durch Zusammenwirken verschiedener Pipettier- und Spotting-Roboter in einem Labor, die sich in Aufbau und Dispensierverfahren unterscheiden, wird die notwendige hohe Flexibilität erreicht. Neben der eigentlichen Gerätehardware stellen die Laborautomation und die steuernde Software über ihre Benutzerschnittstelle den Schlüssel für ein flexibles System dar. Bestehende Anlagen werden um Produktionsmerkmale und Möglichkeiten zum Qualitätsmanagement ergänzt. Die Arbeiten sind projektübergreifend und werden auf sehr unterschiedliche Träger angewendet. So werden Biochips in der Abteilung Molekulare Bioanalytik &

Bioelektronik bereits in hoher Qualität nicht nur auf Standard-Objektträger, sondern auch direkt auf Siliziumwafern, in Mikrotiterplatten, auf Membranen und auf vom Kunden speziell erzeugten Trägern hergestellt. Die zu spottenden Substanzen umfassen die gesamte Breite biologisch relevanter Moleküle, wie DNA-Oligomere, PCR-Produkte, Zellen, Peptide, Antikörper und andere Proteine sowie alle Arten »kleiner Moleküle«, die als potenzielle Wirkstoffe z. B. im Screening Verwendung finden.

Für die Prozessüberwachung und die Vor-Ort-Analytik werden bevorzugt Biosensoren eingesetzt, die sich durch ihre Robustheit und ihre Regenerierbarkeit auszeichnen. Da Biosensoren wie Biochips in ihrem Grundaufbau vergleichbar sind, kommen hier die Synergien der Arbeitsgruppen bestens zum Tragen.

Im Bereich der Software sind derzeit einzelne Bausteine eines Gesamtsystems zur Laborautomation fertiggestellt. Die direkte Geräteansteuerung, geräteübergreifende Kombination von Anlagen, Produktions- und Qualitätskontrolle und das Array-Design sind integrale Bestandteile der fortlaufenden Entwicklungsarbeiten.



---

#### **Ansprechpartnerin**

Dr. Eva Ehrentreich-Förster  
Institutsteil Potsdam-Golm  
Am Mühlenberg 13  
14476 Potsdam-Golm  
Telefon: +49 (0) 331/58187-203  
eva.ehrentreich@ibmt.fraunhofer.de

#### **Sekretariat:**

Frau Kathi Grossmann  
Telefon: +49 (0) 331/58187-201  
kathi.grossmann@ibmt.fraunhofer.de

## Biosensorik



### Angewandte Forschung & Entwicklung:

- Faseroptischer Low-Cost-Immuno-sensor-Analysator für automatische Progesteron-Bestimmung in Milch
- Lab-on-a-Chip-Immunoassays (elektrochemisch & Fluoreszenz)
- Speichel-Drogentest
- Immobilisierung von Proteinen durch Elektropolymerisation
- Oberflächenchemie und Immobilisierung von Biomolekülen (z. B. Antikörper auf stabilisierten Microbubbles => Ultraschall-Kontrastmittel)

### Service:

- Biacore™-Charakterisierung von Antikörpern (Affinität, Kinetik, Thermodynamik)
- fluoreszenzspektroskopische, UV-NIR- und elektrochemische Charakterisierung von Reagenzien und Biomolekülen
- Trockenreagenzien-Formulierung für Lab-on-a-Chip (z. B. Gel-Lyophilisierung)
- Stabilität von Biosensoren, Reagenzien und Präparationen (Klimakammer)
- Fluidik-Lösungen und Konstruktionen (3-D-CAD, Machbarkeitsstudien)

### Ansprechpartner

Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann  
Telefon: +49 (0) 331/58187-204  
nenad.gajovic@ibmt.fraunhofer.de

## Mikroarray- & Biochip-Technologie

### Angewandte Forschung & Entwicklung:

- chemische/biochemische Kopplung von biologischen Funktionsmolekülen an diverse Oberflächen, z. B. Glas- und Polymerchips, Mikrotiterplatten, Membranen
- laterale Strukturierung von Immobilisaten (Biochip-Design)
- DNA-Chip-Entwicklung
- Peptid-Chip-Entwicklung
- Antikörper-Mikroarrays
- Entwicklung von Fertigungstechniken für die Biochipherstellung
- SNP-Analyse mit dynamischem Mikroarray
- Enzymaktivität an immobilisierten Substraten
- chemische Arrays
- Softwareentwicklung
- Bioinformatik/Datenbanken

### Service:

- Assayentwicklung zur Miniaturisierung auf Biochips
- Fertigung von Test- und Kleinserien
- Anfertigung von Gutachten und Studien

### Technologie-Schulung:

- Workshop Biochip-Technologie
- Workshop Bioinformatik

### Ansprechpartnerin

Dr. Eva Ehrentreich-Förster  
Telefon: +49 (0) 331/58187-203  
eva.ehrentreich@ibmt.fraunhofer.de

## Laborautomation/ Systemintegration

### Angewandte Forschung & Entwicklung:

- Problemanalyse und Geräteentwicklung zur Automatisierung
- Entwicklung von Anwendungssoftware
- Analyse technischer Kommunikation und Schnittstellen
- Entwicklung von individueller Software und Softwaremodulen zur Bilderkennung, besonders im Bereich Zellkultur und Biochips/Spots
- Entwicklung und Anpassung von Software zur Kommunikation, Steuerung und Automatisierung
- Entwicklung und Erweiterung von Software zur herstellerübergreifenden Gerätekommunikation, zur Datenübertragung und zur technischen Zusammenarbeit
- Integration von Software in Labormanagement- und Datenbanksysteme
- Anforderungsanalyse mit der Erstellung von Zielgruppe und Benutzerprofil
- Rapid Prototyping von Software mit Interaktions- und Funktionsüberprüfung
- Usability-Test von Software

### Service:

- Entwicklung von Automatisierungslösungen
- Softwareentwicklung
- Anfertigung von Machbarkeitsstudien

### Ansprechpartner

Dipl.-Biol. Jörg Henkel  
Telefon: +49 (0) 331/58187-209  
joerg.henkel@ibmt.fraunhofer.de

## Biochip-Kompetenzzentrum

### Angewandte Forschung & Entwicklung:

- Herstellung von DNA- und Peptidchips im Kundenauftrag
- Spotten auf unterschiedliche Träger
- Qualitätskontrolle

### Ansprechpartnerin

Dr. Eva Ehrentreich-Förster  
Telefon: +49 (0) 331/58187-203  
eva.ehrentreich@ibmt.fraunhofer.de



## Biosensorik



Abbildung 1: Milchprogesteron-Analysator mit faseroptischem Immunsensor (Gemeinschaftsentwicklung Förster Technik GmbH (Engen) und Fraunhofer IBMT).

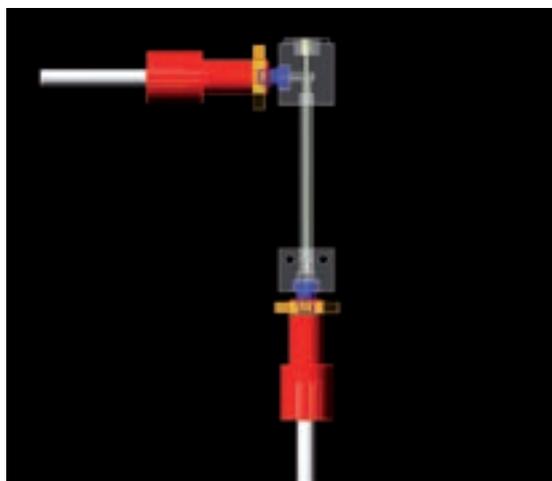


Abbildung 2: Milchprogesteron-Analysator mit faseroptischem Immunsensor (Gemeinschaftsentwicklung Förster Technik GmbH (Engen) und Fraunhofer IBMT).

### Ausgangssituation

In der Landwirtschaft, Lebensmittel- und Umweltanalytik werden zunehmend immunochemische Verfahren eingesetzt. Für diese Branchen werden besonders einfach handhabbare und preiswerte Gesamtlösungen benötigt. Speziell für diese Anwendungsfelder wurde am Fraunhofer IBMT in Kooperation mit der Fa. Förster-Technik GmbH (Engen) ein innovativer Immunsensor-Analysator entwickelt, der an vielfältige Aufgaben angepasst werden kann.

### Aufgabe und Potenzial

Grundlage des Systems ist ein Glasfaser-Immunsensor mit immobilisiertem Antigen, der erst nach mehr als 100 Messungen ausgetauscht werden muss. Ein neu entwickelter, extrem kostengünstiger Fotodioden-Fluoreszenzdetektor misst innerhalb weniger Sekunden kleinste Fluoreszenzsignale im Wellenlängenbereich von 400–800 nm. Damit wird es möglich, Bindungs- und Dissoziationereignisse an der Sensoroberfläche quasi in Echtzeit zu verfolgen. Der höhere Informationsgehalt im Vergleich zu einer bloßen Endpunktbestimmung erhöht die Prozesssicherheit und vereinfacht deutlich die Optimierung von Immunoassays. Die sichere Handhabung durch ungeübte Benutzer stellte eine besondere Herausforderung dar: So waren z. B. manuelle Pipettierschritte absolut tabu. Das komplette Fluid-Handling sollte automatisch im Gerät erfolgen. Die Lösung wurde schließlich in Form eines neuartigen Pipettierroboters gefunden, der Volumina von 0,25–1 ml mit hoher Wiederholgenauigkeit dosieren kann. Durch Verzicht auf Ventile wurde ein besonders gut zu reinigendes, wartungsfreies Fluid-Design realisiert. Auch nach monatelangen Messungen, bei denen Hunderte von Vollmilchpro-

# Ausstattung

## Biosensorik

ben verarbeitet wurden, war keine Verschmutzung des Systems zu bemerken. Der neu konstruierte Pipettierroboter mit gekoppelter XZ- und separater Y-Kinematik ist besonders preiswert zu fertigen und bietet eine ausreichende mechanische Stabilität für die Anwendung als portables Vor-Ort-System. Das Liquid-Handling-Modul wurde zum Patent angemeldet. Innovativ ist auch die Formulierung des Antikörpers, der als Trockenreagenz (»Gel-Lyophilisat«) in einem Reaktionsgefäß konfektioniert vorliegt. Der Messprozess erfordert nur die manuelle Bestückung des Geräts mit bis zu 12 Vollmilchproben, ebenso vielen Reaktionsgefäßen, zwei Gefäßen mit Kalibrierstandards und zwei Gefäßen mit Systemlösung bzw. Regenerierlösung. Der Messzyklus dauert ca. 20 min. pro Probe, was für quantitative Immunoassays einen sehr schnellen Wert darstellt. Durch parallele Abarbeitung der Proben lässt sich die Analysenzeit noch senken. Das besonders einfach zu bedienende Gerät soll zunächst für die quantitative Progesteronbestimmung in Kuhmilch kommerzialisiert werden.

### Ansprechpartner

Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann  
Telefon: +49 (0) 331/58187-204  
nenad.gajovic@ibmt.fraunhofer.de

- labelfreie Biosensoren (Biacore™ T100, Ellipsometer)
- faseroptischer Immunosensor-Analysator
- Flow-Cytometer
- UV-NIR-Spektralphotometer
- µL-UV-Vis-Spektralphotometer
- UV-Vis-spektroskopischer MTP-Reader
- Biolumineszenz/Fluoreszenz-MTP-Reader
- Ellipsometer, abbildendes Fluoreszenzmikroskop mit Low-Light-CCD-Kamera
- Fluoreszenzspektrometer
- elektrochemische Workstation (Amperometrie, CV, SWV, DPP, OCPT etc.)
- Lyophilisierapparat
- 8-Kanal-Liquid-Handling-Roboter
- Nanoliter-Mikrodispenser
- Klimakammer

## Mikroarray- & Biochip-Technologie

- HPLC
- Massenspektrometrie
- Tecan-Scanner
- Rastersondenmikroskopie (AFM, SNOM)
- PVD-Anlage (Plasma, Sputtering)
- Zellkultur
- UV-vis-Spektralphotometer
- Biolumineszenz
- FT-IR-Spektrometer
- Fluoreszenz-MTP-Reader

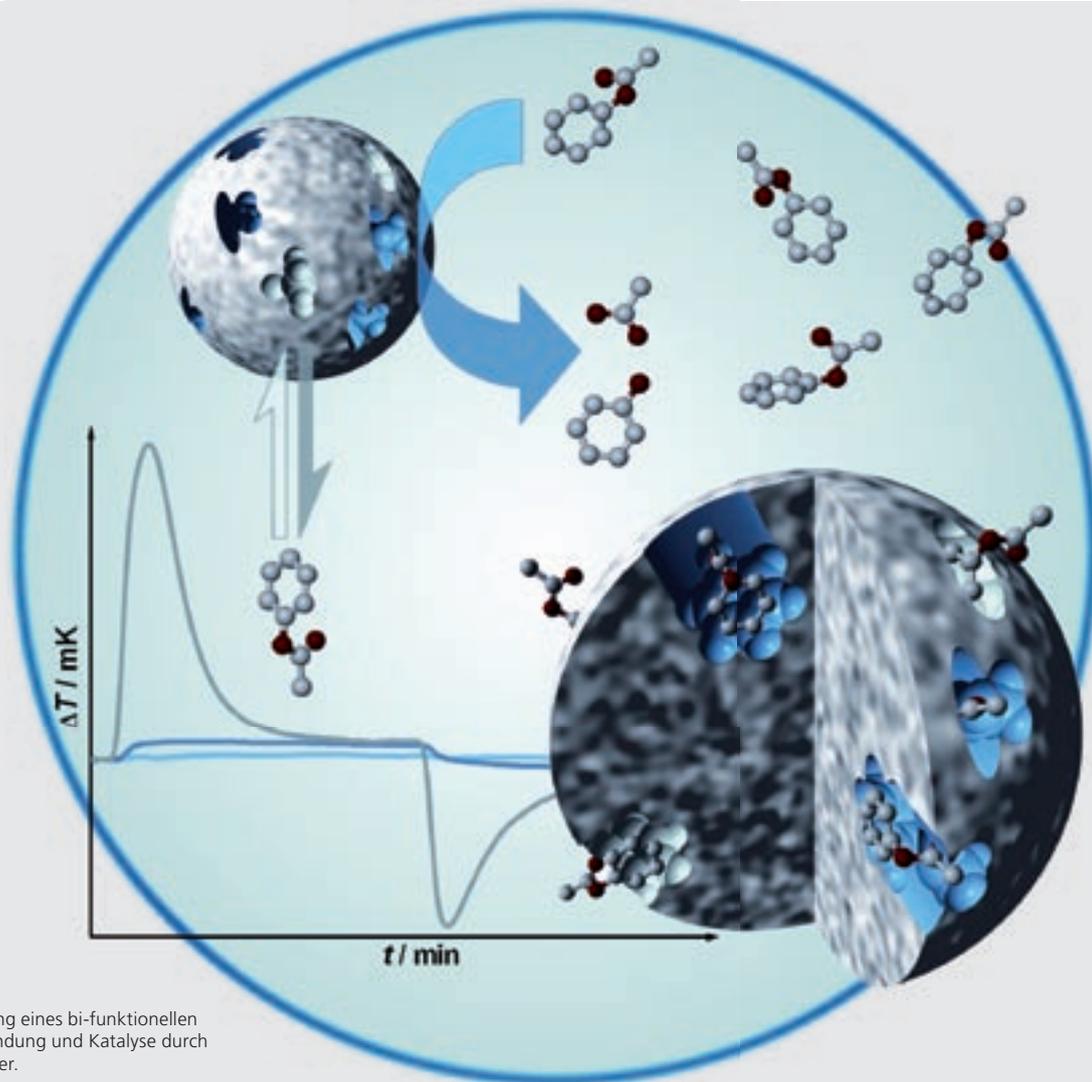
## Laborautomation/ Systemintegration

- robotisches Prozessierungssystem zur barrierefreien Hochskalierung von Durchsätzen
- diverse Softwareentwicklungsumgebungen und -tools

## Biochip-Kompetenzzentrum

- Biochip-Arrayer zur Herstellung von DNA- und Biochips (verschiedene Arrayer verfügbar, Kontakt und Non-Kontakt)
- Biochip-Scanner: Applied Precision »Arrayworx«
- Eigenentwicklung »FLOW« zur simultanen kinetischen Messung im Durchfluss

# Institutsteil Potsdam-Golm Kompetenzzentren Mentoring



Schematische Darstellung eines bi-funktionellen MIP mit Analyse von Bindung und Katalyse durch ein Durchflusskalorimeter.

## Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Zentrum für Innovationskompetenz/Center for Integrated Bioanalysis
- BMBF-Nachwuchsgruppe Biohybride Funktionssysteme

Projektbeispiel: Nachwuchsgruppe Biohybride Funktionssysteme auf supramolekularer Basis

## Ausstattung

---

**Ansprechpartner Zentrum für  
Innovationskompetenz/Center for  
Integrated Bioanalysis**

Heiko Andresen  
Institutsteil Potsdam-Golm  
Am Mühlberg 13  
14476 Potsdam-Golm  
Telefon: +49 (0) 331/58187-212  
heiko.andresen@ibmt.fraunhofer.de



Prof. Dr. Frank F. Bier  
Institutsteil Potsdam-Golm  
Am Mühlberg 13  
14476 Potsdam-Golm  
Telefon: +49 (0) 331/58187-200  
frank.bier@ibmt.fraunhofer.de



---

**Ansprechpartner BMBF-  
Nachwuchsgruppe Biohybride  
Funktionssysteme**

Dr. Martin Katterle  
Institutsteil Potsdam-Golm  
Am Mühlberg 13  
14476 Potsdam-Golm  
Telefon: +49 (0) 331/58187-503  
martin.katterle@ibmt.fraunhofer.de



## BMBF-Nachwuchsgruppe Biohybride Funktionssysteme

### Situation

Die Arbeitsgruppe Biohybride Funktionssysteme auf supramolekularer Basis am Fraunhofer IBMT in Potsdam-Golm arbeitet auf dem Gebiet der Nanobiotechnologie an der Schnittstelle zwischen Materialwissenschaften und bioanalytischer Chemie. Die Anwendung von modernsten Nanomaterialien für biosensorische Fragestellungen ist dabei von besonderem Interesse. Die Forschung konzentriert sich auf die zwei Untersuchungsschwerpunkte Biohybride Redoxsysteme und Bioanaloge Erkennungselemente, welche durch das Prinzip der molekularen Selbstorganisation miteinander verknüpft sind.

### Aufgaben und Potenzial

Der Themenschwerpunkt Biohybride Redoxsysteme beschäftigt sich mit der Entwicklung moderner Biosensoren. Hierbei sollen neue Lösungen für die funktionelle Verknüpfung von biologischem Erkennungselement und elektrochemischem Signalwandler (Transducer) gefunden werden. Dies beinhaltet auch die Optimierung der Immobilisierungsstrategien für die biologischen Reaktionssysteme auf der Elektrodenoberfläche. Hauptsächlich werden hierzu Redoxproteine mit eingebetteten Reaktionszentren eingesetzt, die direkt ohne Verwendung von frei diffundierenden Redoxmediatoren Elektronen mit der Sensorelektrode austauschen und somit als Erkennungselement für Biomarker fungieren können. Die Forschung zielt auf die Entwicklung von reagenzlosen elektrochemischen, zumeist amperometrischen Biosensoren, welche alle benötigten Komponenten in spezieller Anordnung für die biologische Erkennung, die biokatalytische Reaktion und die Signalübertragung enthalten

(Biosensor der dritten Generation). Die Entwicklung von schonenden Immobilisierungsstrategien ermöglicht den kontrollierten Aufbau von Sensoren mit komplexer Architektur ausschließlich auf der Elektrodenoberfläche. Dies erfordert elektrochemisch induzierte Abscheidungsverfahren unter Verwendung von leitfähigen Polymeren und die elektrolytische Abscheidung von redoxmodifizierten Polymeren. Ein zusätzlicher Ansatz basiert auf der Modifikation der Metallzentren der verwendeten Redoxproteine und erlaubt die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen enzymatischer Aktivität und elektrochemischen sowie spektroskopischen Charakteristika der neu geschaffenen Proteinkomplexe. Die so modifizierten Komponenten können innerhalb elektrochemischer Analysegeräte für analytische Fragestellungen angewendet werden oder der Untersuchung von biologischen Redoxprozessen im Nanometermaßstab dienen. Die gewonnenen Erkenntnisse können außerdem dazu beitragen, Reaktoren für elektroenzymatische Stoffumwandlungen zu entwerfen.

Der zweite Themenbereich beschäftigt sich mit der Entwicklung von Bioanalogen Erkennungselementen, also künstlichen Rezeptoren als Analoga für Antikörper und Enzyme, die in der modernen Diagnostik Anwendung finden können. Durch molekulares Prägen von Polymeren (molecularly imprinted polymers (MIPs)) mit innovativen Verfahren werden robuste Erkennungselemente und biomimetische Katalysatoren hergestellt. Neugenerierte, maßgeschneiderte und leicht polymerisierbare Monomere, welche stark und reversibel mit einer Molekülvorlage (template) assoziieren, erlauben die Ausbildung von selbstorganisierten Strukturen, welche durch Polymerisation mit einem Überschuss an Quervernetzern stabilisiert werden. Die vernetzten Polymere (MIPs) können nach Entfernung der ursprünglichen

Matrize diese dann mit hoher Affinität und Spezifität erneut binden. Dies führt somit zur Bildung von spezifischen Rezeptormaterialien für das ursprüngliche Vorlagemolekül oder analogen Molekülen sowie Katalysatoren. Die MIPs sind einfach und schnell zu synthetisieren, weisen eine ausgesprochen hohe Stabilität auf und finden dadurch mögliche Anwendung bei Stofftrennungen, in der analytischen Chemie, in der chemischen Technik bis zu chiralen Anwendungen, in der Therapeutik und bei der Katalyse. Die tatsächliche Anzahl von kommerziellen Anwendungen ist jedoch bislang gering. Hier lässt sich starkes Entwicklungspotenzial vermuten.

Zusätzlich zu diesen beiden Forschungsschwerpunkten beschäftigt sich die Gruppe mit Fragen zur Umwandlung und Speicherung von Solarenergie. Die Nanowissenschaften können auch hier einen Beitrag leisten. Zurzeit werden neue »Intelligente Materialien« (smart materials) untersucht, die eine photoinduzierte Ladungstrennung durch Anwendung eines Energiegradienten stabilisieren und nutzbar machen. Neue Ansätze liefern Systeme aus nanostrukturierten Komponenten, welche einen Selbstordnungsprozess durchlaufen und Selbstjustage- sowie Selbstreparaturmechanismen (einschließlich Fehlertoleranz) biologischer Systeme nachahmen können. Die Untersuchungen werden begleitet durch Aktivitäten im Bereich der Synthese von (Carbon)nanotubes (CNT), der Photochemie und der (Spektro)elektrochemie.

## Forschung und Entwicklung

- Entwicklung von elektrochemischen (meist amperometrischen) Biosensoren
- Entwicklung von molekular geprägten Polymeren (MIPs) für analytische Anwendungen und für Stofftrennungen (z. B. bei Dekontaminationen)
- Modifikation von Oberflächen verschiedener Materialien und Immobilisierung von Biomolekülen
- Synthese von chemischen Rezeptoren und fullerenbasierten Nanopartikeln
- Synthese von leitfähigen Polymeren, Polyelektrolyten und redoxaktiven Hydrogelen (pH- und temperatur-sensitiv)

## Dienstleistungen

- chemische und biochemische Bindungsstudien sowie enzymkinetische Untersuchungen mittels isothermer Titrationskalorimetrie (ITC, VP-ITC Microcal)
- Durchflusskalorimetrie (Thermistor, Chip-Kalorimeter)
- diverse elektrochemische Untersuchungstechniken (Voltammetrie, Amperometrie und Potentiometrie, normal und gepulst) einschließlich Impedanzspektroskopie (EIS)
- elektrochemisches Rastermikroskop (Scanning Electrochemical Microscope, SECM)
- HPLC (analytisch und präparativ, mit Streulichtdetektor, Kohlenhydratanalyse)

Die Gruppe wird finanziell unterstützt durch das BMBF (Projekt 0311993). Mentor der Nachwuchsgruppe ist Prof. Dr. F. W. Scheller, Gast und Seniorwissenschaftler am IBMT.

### Ansprechpartner

Dr. Martin Katterle  
Telefon. +49 (0) 331/58187-503  
martin.katterle@ibmt.fraunhofer.de

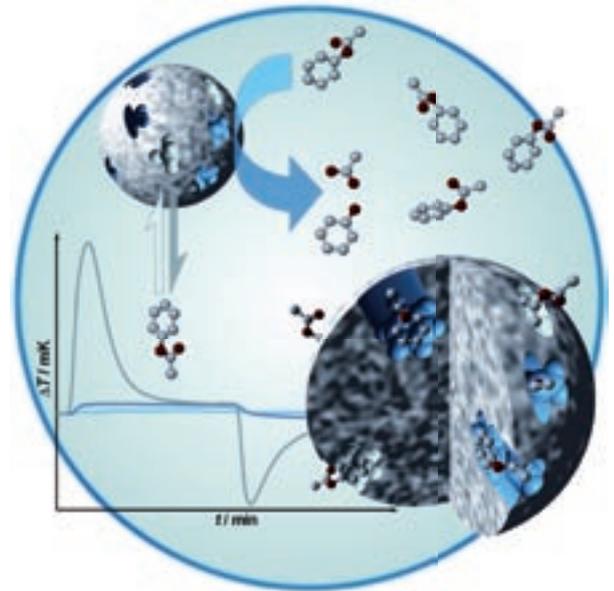


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines bi-funktionellen MIP mit Analyse von Bindung und Katalyse durch ein Durchflusskalorimeter.

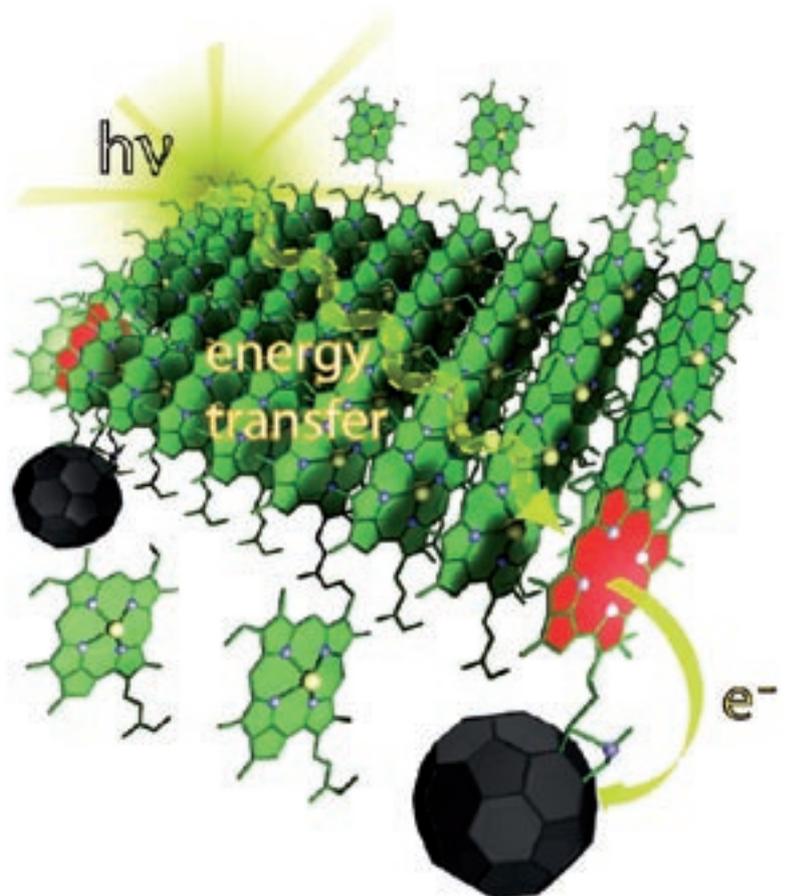


Abbildung 2: Organisation und Funktionsprinzip eines künstlichen supramolekularen Antennen-Reaktionszentren-Komplexes (schematische Darstellung).

# Projektbeispiel: Das Zentrum für Integrierte Bioanalyse – Die Entwicklung biomolekularer Intelligenz für eine neue Generation von Biosensoren

Zentrum für Innovationskompetenz/Center  
for Integrated Bioanalysis

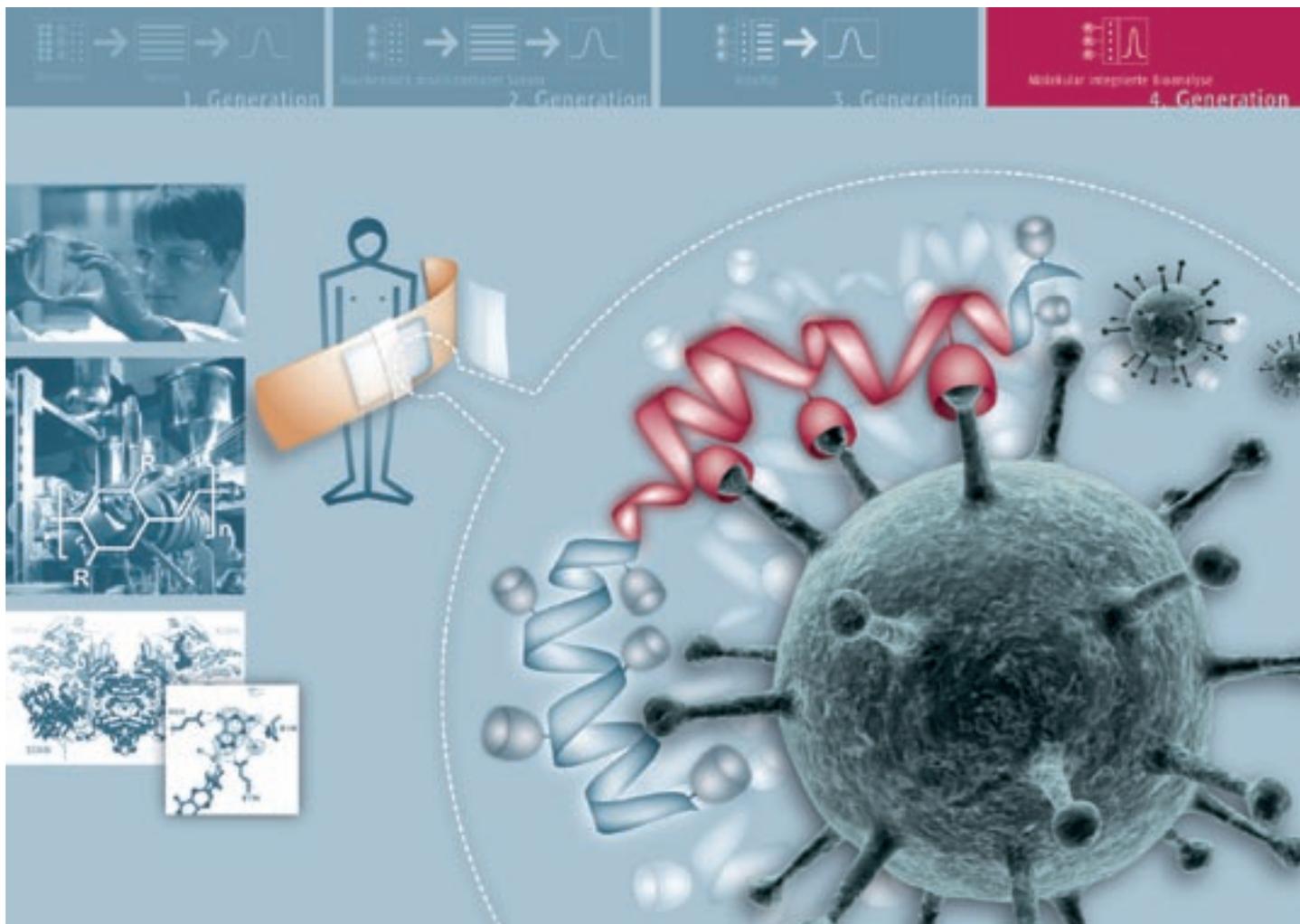


Abbildung 1: Im Brückenschlag zwischen Biowissenschaften und Materialwissenschaften werden im Zentrum für Integrierte Bioanalyse die Grundlagen intelligenter Moleküle und selbstschaltender supramolekularer Strukturen als Basis einer neuen Generation autonomer Diagnostiksysteme erforscht.



## Hintergrund

Das Fraunhofer IBMT mit seinem Institutsteil Potsdam-Golm nutzt die sich ergebenden Chancen zur Stärkung des Wissenschaftsstandorts Potsdam-Golm: In einer gemeinsamen Initiative mit den strategischen Partnern, dem Fraunhofer-Institut für Angewandte Polymerforschung IAP, der Universität Potsdam und dem Golmer Innovationszentrum GO:IN, wird ein Zentrum für Integrierte Bioanalyse konzipiert. Das Zentrum für Integrierte Bioanalyse ist eine von zwölf ausgewählten Initia-

tiven in den Neuen Ländern, die in der zweiten Förderrunde des Programms ein Strategiekonzept für den Aufbau eines Zentrums für Innovationskompetenz entwickeln. Überzeugt dieses Konzept, besteht die Möglichkeit, mit finanzieller Förderung mehrerer Nachwuchsforschungsgruppen ein international führendes Forschungszentrum für Biosensorik am Wissenschaftsstandort Potsdam-Golm zu etablieren.

Das BMBF fördert mit dem Programm »Zentren für Innovationskompetenz« im Rahmen der Initiative »Unternehmen Region« international leistungsstarke Forschungszentren, die sich schon in ihrer Grundlagenforschung an zukünftigen Hochtechnologiemärkten orientieren und die Basis schaffen für erfolgreiche Verfahrens- und Technologieinnovationen. Das Ziel ist die Etablierung von Spitzenforschung in den ostdeutschen Regionen, um langfristig wirtschaftlich erfolgreiche, international wettbewerbsfähige Cluster zu entwickeln.

Die demographische Entwicklung, ein wachsendes Gesundheitsbewusstsein innerhalb der Bevölkerung, Individualität, Lebensqualität und Mobilität stellen den Rahmen für neue entwicklungstechnische Herausforderungen im Diagnostikmarkt. Es entsteht ein steigender gesellschaftlicher und wirtschaftlicher Bedarf an flexibel einsetzbaren Nachweissystemen für die Erfassung biologischer und chemischer Messparameter, mit denen der Patient gesundheitsrelevante Kenngrößen in seiner häuslichen Umgebung auf einfache Weise und in Selbstbetreuung erfassen kann. Neue Technologien und intelligente Diagnostiksysteme für das umgebungsgestützte Leben adressie-

ren dabei die individuellen Bedürfnisse in Gesundheit, Homecare und Sicherheit und können zusätzlich helfen, die Kosten des öffentlichen Gesundheitswesens zu beherrschen.

Die Biosensorik hat sich zu einer Schlüsseltechnologie der klinischen Diagnostik und Umweltanalytik entwickelt und ist bereits in der Vergangenheit zu einem Erfolgsmodell dezentraler Gesundheitsmesstechnik und medizinischer Selbstkontrolle geworden. Die Leistungsanforderungen an zukünftige Biosensoren als intelligente Diagnostiksysteme sind mit den etablierten Konzepten der Biosensorik und Mikrosystemtechnik jedoch nicht mehr realisierbar. Der konkrete Bedarf in zivilen und gesellschaftsnützlichen Anwendungen ist mit zentralen Schlüsselanforderungen verbunden. Im Kern sind dies die Unabhängigkeit von Reagenzien, Unabhängigkeit von Elektronik und die Unabhängigkeit von geschultem Personal.

### Vision

Verfügbarkeit und Convenience werden wesentliche Kriterien für die Akzeptanz der Diagnostiksysteme sein. In Zukunft muss die Messtechnik daher in Gegenstände des täglichen Bedarfs integriert werden, z. B. Hygieneartikel und Textilien, und in dieser Umgebung ohne stromabhängige Elektronik funktionieren. Dazu muss die elektronische Logik der Messwertverarbeitung auf die molekulare Ebene verlagert werden. Um diese Höchststufe der Integration zu erreichen, wird im Zentrum für integrierte Bioanalyse abweichend zum Trend zur Miniaturisierung herkömmlicher technischer Komponenten ein neuartiger Ansatz verfolgt: die Entwicklung von Intelligenz auf molekularer Ebene – eine moderne Hightech-Strategie mit hohem Innovationspotenzial außerhalb der digitalen Revolution.

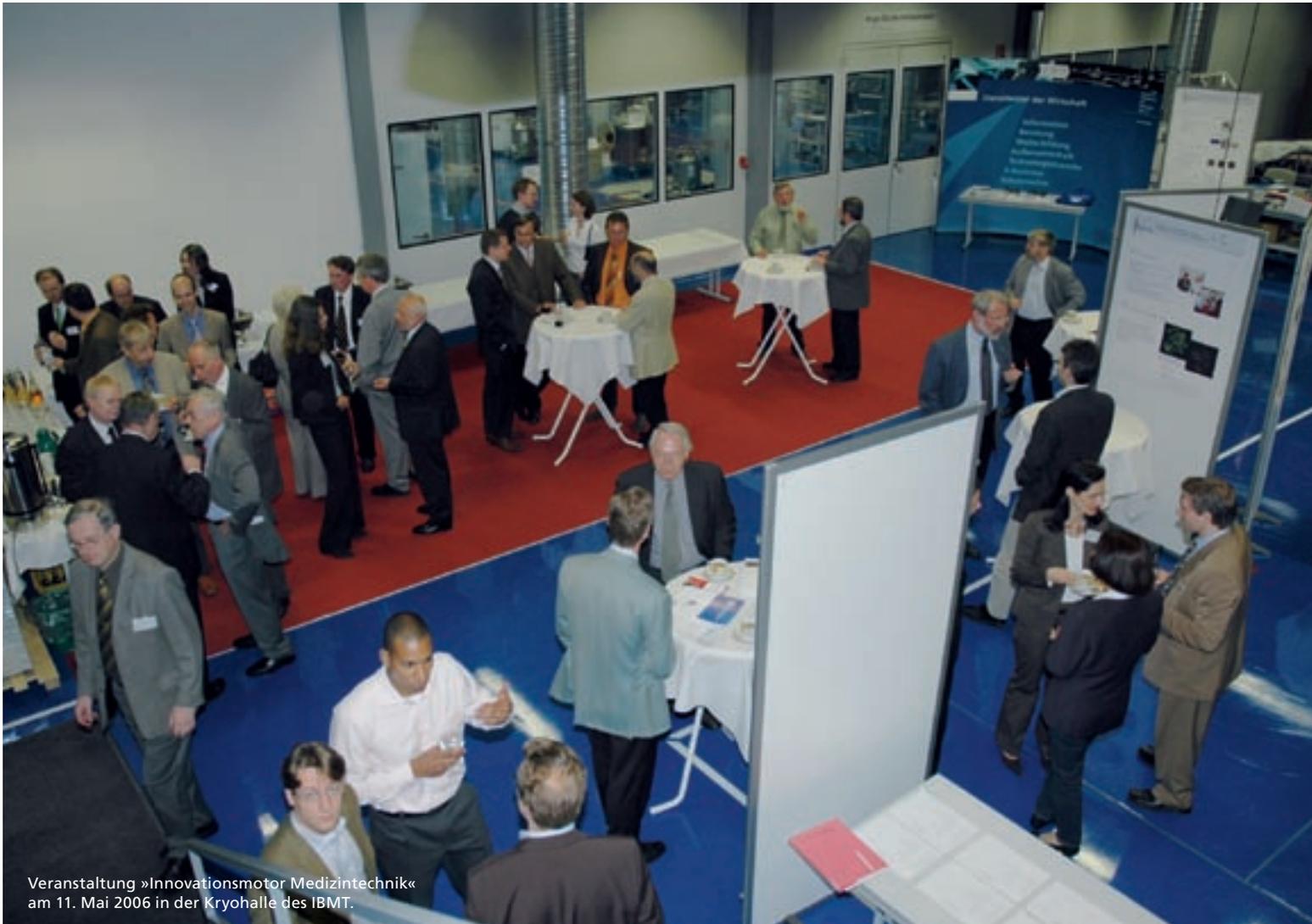
In Zusammenführung von Biowissenschaften und Materialwissenschaften werden die wissenschaftlichen und technologischen Grundlagen selbstschaltender Moleküle und supramolekularer Strukturen als Voraussetzung einer reagenzfreien Ein-Schritt-Diagnostik ohne externe Elektronik in autonomen Biosensoren erforscht. Das Zentrum bedient sich hierzu eines durch die Initiative bereitgestellten beispielhaften Potenzials biotechnologischer, molekularbiologischer und chemisch-synthetischer Ansätze, die in einer neuen Weise ganzheitlich und synergetisch eingesetzt werden. Biopolymere und synthetische Polymere werden co-entwickelt und für die Bedürfnisse einer Ein-Schritt-Analytik in Molekülen und Materialien maßgeschneidert, sodass Erkennungsvorgang und Signal-erzeugung unmittelbar sichtbar werden und eine zusätzliche elektronische Konvertierung entfallen kann.

### Ansprechpartner

Heiko Andresen  
Telefon: +49 (0) 331/58187-212  
heiko.andresen@ibmt.fraunhofer.de

Prof. Dr. Frank F. Bier  
Telefon: +49 (0) 331/58187-200  
frank.bier@ibmt.fraunhofer.de

# Kompetenzzentren Biomedizintechnik



## Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- European Center of Competence for Biomedical Microdevices (MEDICS)
- Medizintechnisches Kompetenzzentrum für Miniaturisierte Monitoring- und Interventionssysteme (MOTIV)
- Kompetenzzentrum CC-Nanochem
- European Network of Excellence Nano2Life

Projektbeispiel: Technologieberatung durch Experten

Ausstattung

Der Markt für Biomedizintechnik beläuft sich auf rund 180 Milliarden € jährlich, wird von den USA, Europa und Japan dominiert und zeichnet sich durch Stabilität mit konstanten Zuwachsraten aus. Trotz dieser offensichtlichen Attraktivität stellt sich der Markt für Biomedizintechnik als äußerst komplex und schwierig dar. Rund 10 000 medizintechnische Produktgruppen und 500 000 unterschiedliche Technologien unterstreichen dies eindrucksvoll. Im Spannungsfeld zwischen ständiger Verbesserung der Patientenversorgung bei zunehmender Kosteneinsparung, niedrigen Stückzahlen bei hohen Qualitätsanforderungen, langen Entwicklungszeiten bei zunehmender Innovationsgeschwindigkeit, aufwändigen Zulassungsregularien und starker Multidisziplinarität müssen insbesondere in Forschung und Entwicklung große Herausforderungen gemeistert werden.

Mikro-, Nano-, optische und Biotechnologien, aufgrund ihrer enormen Möglichkeiten oft als Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts bezeichnet, bieten großes Potenzial, um diesen komplexen Anforderungen zu begegnen. So ist in den letzten Jahren die Nutzung dieser neuen Technologien weit vorangeschritten: Die Kapselendoskopie in der Dünndarm-Diagnostik, die Nutzung von Nanopartikeln für die Behandlung von Patienten in der Tumor-Therapie sowie die Verbreitung von aktiven Implantaten zur Behandlung von Epilepsie oder Parkinson in der Rehabilitation sind nur einige Beispiele, die dies eindrucksvoll belegen.

Allein die Nutzung neuer Technologien ist noch kein Garant für die Entwicklung und Herstellung erfolgreicher biomedizintechnischer Produkte und Anwendungen. Vielmehr ist eine ständige Bewertung von Nutzen und Risiken notwendig. Dies ist nur durch ein interdisziplinäres Team von Experten zu bewerkstelligen.

Die Arbeitsgruppe »Kompetenzzentren Biomedizintechnik« am Fraunhofer IBMT ist spezialisiert auf neue Technologien im Anwendungsbereich der Biomedizintechnik. Sie unterstützt Mittelstand, Industrie, öffentliche Auftraggeber sowie Banken und Investoren bei der Lösung vielfältiger Fragestellungen.

**Ansprechpartner European Center of Competence for Biomedical Microdevices (MEDICS)**

Dipl.-Ing. Andreas Schneider  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-42  
andreas.schneider@medics-network.com

**Ansprechpartner Medizintechnisches Kompetenzzentrum für Miniaturisierte Monitoring- und Interventionssysteme (MOTIV)**

Dipl.-Biol. Jochen Schmidt  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-41  
jochen.schmidt@motiv-medtech.de

**Sprecher MOTIV**

Prof. Dr. Günter R. Fuhr  
Telefon: +49 (0) 6894/980-100  
guenter.fuhr@motiv-medtech.de

**Ansprechpartner Kompetenzzentrum Nanotechnologie (CC-Nano-Chem)**

Dipl.-Ing. Andreas Schneider  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-42  
andreas.schneider@ibmt.fraunhofer.de

**Ansprechpartner European Network of Excellence Nano2Life**

Dr. rer. nat., Dipl.-Biol.  
Meike Reimann-Zawadzki  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-43  
meike.reimann@ibmt.fraunhofer.de



## Kompetenzzentren Biomedizintechnik

- Mikro-, Nano-, optische und Biotechnologien für biomedizinische Anwendungen
- Technologieberatung
- Machbarkeitsstudien und Konzeptbewertung
- Technologie-, Patent- und Marktrecherchen
- Vermittlung industrieller und wissenschaftlicher Partner
- Beantragung, Finanzierung & Koordination von FuE-Projekten
- unabhängiges Projektmanagement
- Unterstützung bei Unternehmensgründungen
- Unterstützung bei Zulassungsfragen (MPG, MDD, FDA)
- Internet-Informationsdienstleistungen
- Workshops & Schulungen

---

### Ansprechpartner European Center of Competence for Biomedical Microdevices (MEDICS)

Dipl.-Ing. Andreas Schneider  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-42  
andreas.schneider@medics-network.com



---

### Ansprechpartner Medizintechnisches Kompetenzzentrum für Miniaturisierte Monitoring- und Interventionssysteme (MOTIV)

Dipl.-Biol. Jochen Schmidt  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-41  
jochen.schmidt@motiv-medtech.de



---

### Ansprechpartner Kompetenzzentrum Nanotechnologie (CC-NanoChem)

Dipl.-Ing. Andreas Schneider  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-42  
andreas.schneider@ibmt.fraunhofer.de



---

### Ansprechpartner European Network of Excellence Nano2Life

Dr. rer. nat., Dipl.-Biol.  
Meike Reimann-Zawadzki  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-43  
meike.reimann@ibmt.fraunhofer.de



## Projektbeispiel: Technologieberatung durch Experten

### Ausgangssituation

Der Stellenwert der Arbeitsgruppe »Biomedizinische Kompetenzzentren« und des Fraunhofer IBMT in der Biomedizintechnik wird durch die Ernennung zu den folgenden europäischen und nationalen Kompetenzzentren unterstrichen:

- Koordination des European Center of Competence for Biomedical Microdevices »MEDICS« im Auftrag der Europäischen Union: [www.medics-network.com](http://www.medics-network.com)
- Koordination des Kompetenzzentrums »MOTIV« – Miniaturisierte Monitoring- und Interventionssysteme im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung BMBF: [www.motiv-medtech.de](http://www.motiv-medtech.de)
- Übernahme der Nanobiotechnologie-Kompetenz im BMBF-Kompetenzzentrum für chemische Nanotechnologie »CC-NanoChem«: [www.cc-nanochem.de](http://www.cc-nanochem.de)

### Angebote

#### *Technologieberatung – Fragen Sie Experten*

Das multidisziplinäre Kernteam der Arbeitsgruppe »Kompetenzzentren Biomedizintechnik« am Fraunhofer IBMT besteht aus Biologen, Bionikern, Medizintechnikingenieuren und Wirtschaftswissenschaftlern. Darüber hinaus besteht Zugriff auf ein internationales Netzwerk von Spezialisten in unterschiedlichen Technologie- und Anwendungsbereichen.

Die Arbeitsgruppe bietet Dienstleistungen im Umfeld von Forschung und Entwicklung biomedizinischer Produkte und Anwendungen an. Neben Projektbeantragung, unabhängigem Projektmanagement, Vermittlung von Projektpartnern und Unterstützung in Zulassungsfragen stellt insbesondere die Technologieberatung eine wichtige Expertise der Kompetenzzentren dar.

Technologieberatung umfasst hierbei Machbarkeits- und Marktstudien, Konzeptbewertung und -beratung sowie technische Recherchen und Patentrecherchen.

Anhand einer Fallstudie werden Vorgehensweise und Ablauf eines Beratungsprojektes am Fraunhofer IBMT beispielhaft dargestellt.

#### *Fallstudie einer Technologieberatung im Auftrag eines Industriekunden*

Ziel der Technologieberatung ist die Unterstützung eines Industriekunden bei der Bewertung einer neu entwickelten Fertigungstechnologie und bei der Identifizierung möglicher Anwendungsfelder in der Biomedizintechnik.

Der Erstkontakt zum Industriekunden wurde durch einen Partner innerhalb des internationalen Netzwerks der Arbeitsgruppe »Kompetenzzentren Biomedizintechnik« hergestellt.

#### Monat 1:

Kontaktaufnahme des Kunden mit Mitarbeitern der Kompetenzzentren am Fraunhofer IBMT.

Erstes Treffen beim Kunden zur Diskussion der Problemstellung und Ziele sowie Möglichkeiten einer Unterstützung durch das Fraunhofer IBMT.

#### Monat 2:

Abschluss der Angebotserstellung. Das Angebot enthält die Punkte Ausarbeitung eines Beratungskonzeptes, Durchführung von Experteninterviews, Erstellung eines Ergebnisberichtes sowie Abschlusspräsentation mit Diskussion der Ergebnisse und der weiteren Schritte beim Auftraggeber.

#### Monat 3:

Auftragserteilung des Industriekunden und Auftragsbestätigung durch das Fraunhofer IBMT.

#### Monat 3–5:

Bearbeitung des Industrieauftrages. Die zu untersuchende Technologie wird in einer kurzen Präsentation, die

in Abstimmung mit dem Auftraggeber erarbeitet wurde, dargestellt und anschließend mit ausgewählten Experten unterschiedlicher Fachrichtungen diskutiert. Insgesamt werden 24 Experteninterviews durchgeführt. In den Experteninterviews werden die folgenden Punkte diskutiert und schriftlich fixiert:

- Bewertung der Stärken und Schwächen sowie Erarbeitung der Alleinstellungsmerkmale der Technologie.
- Diskussion möglicher Anwendungsfelder und deren Potenzial. Insgesamt werden über 20 verschiedene Anwendungsfelder in der Biomedizintechnik beleuchtet sowie mögliche Spin-offs nichtbiomedizinischer Art erarbeitet.
- Erörterung wesentlicher Industrieanbieter und Endkunden.
- Diskussion möglicher Zugangswege zu den angesprochenen Industriezweigen und Endkunden.

Die Inhalte der Expertenbefragung werden anschließend mit Recherchen sowie Sekundärliteratur untermauert. Im Endbericht werden alle Ergebnisse und Recherchen der Technologieberatung prägnant dargestellt sowie Empfehlungen zur weiteren Vorgehensweise abgegeben.

#### Monat 5:

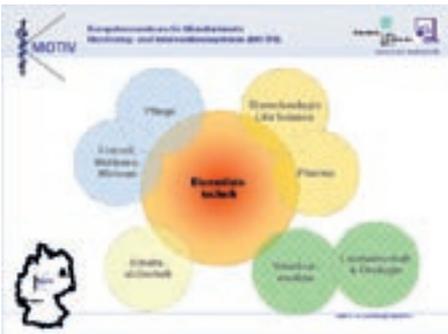
Abgabe des Ergebnisberichtes.

#### Monat 7:

Ergebnispräsentation beim Kunden mit anschließender Diskussion der Ergebnisse, der notwendigen Maßnahmen und der weiteren Vorgehensweise und Zusammenarbeit.

#### Monat 9:

Eingang des Folgeauftrags des Industriekunden.



**Ansprechpartner**  
 Dipl.-Ing. Andreas Schneider  
 Kompetenzzentren Biomedizintechnik  
 Industriestraße 5  
 66280 Sulzbach  
 Telefon: +49 (0) 6897/9071-42  
 andreas.schneider@ibmt.fraunhofer.de

## Ausstattung



Abbildung: Räumlichkeiten und Mitarbeiter der Kompetenzzentren des IBMT.

## Kompetenzzentren Biomedizintechnik

- interdisziplinäres Team bestehend aus Biomedizintechnik-, Wirtschaftsingenieuren und Biologen
- Europäisches Kompetenzzentrum MEDICS – Biomedizinische Mikroprodukte
- Kompetenzzentrum MOTIV – Miniaturisierte Monitoring- und Interventionssysteme
- Kompetenzzentrum CC-NanoChem – Chemische Nanomaterialien
- European Network of Excellence Nano2Life
- biomedizinische Datenbank
- biomedizinische Internet-Suchmaschine
- internationales Netzwerk von Lieferanten und Verbrauchern

# Faktenteil



IBMT auf dem Gemeinschaftsstand der Fraunhofer-Gesellschaft auf der MEDICA 2006 in Düsseldorf.

## Namen, Daten, Ereignisse

- Nationale/Internationale Gäste: Wissenschaftler, Stipendiaten, Gastdozenten
- Personalia
- Messe- und Veranstaltungsspiegel

## Wissenschaftliche Veröffentlichungen

- Diplom-/Master-/Bachelor-Arbeiten und Promotionen
- Publikationen/Vorträge
- Patente

## Nationale/Internationale Gäste: Wissenschaftler, Stipendiaten, Gastdozenten

### Gastwissenschaftler 2007

Prof. Dr. Viktor Pustovalov	Belarussian Institute for Systemanalytic, Minsk
Silvia Bossi	IMT Lucca, Italien
Pawel Maciejasz	Universität Warschau
Prashant Thathireddy	University of Utah, USA
Yuzuru Tanaka	Hokkaido University, Sapporo, Japan
Jun Fujima	Hokkaido University, Sapporo, Japan
Tim Schenkel	Universität des Saarlandes, Saarbrücken
Wei Li	China, Promotionsstipendium
Isabella Guido	TU Berlin, Promotionsstipendium
Dr. Wataru Watanabe	National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Japan

## Personalia

### Nicht nur in der Wissenschaft Spitze – Drillinge am IBMT

Am 06. Februar 2007 erblickten Karolin Marie (1075 g, 36 cm), Anja Belinda (1360 g, 38 cm) und Christian Valentin (1450 g, 41 cm) Lankenau in Berlin das Licht der Welt. Nach fünf Wochen auf der Frühchen-Intensivstation, ist der dreifache Nachwuchs im März zuhause angekommen. Kerstin und Andreas Lankenau, letzterer Leiter der Arbeitsgruppe Zell-Assay-Entwicklung im Institutsteil Potsdam-Golm, haben alle Hände voll zu tun und ihr Organisationstalent und ihre »Multi-Tasking«-Fähigkeit werden künftig nicht nur dienstlich unter Beweis gestellt. Wir gratulieren ganz herzlich und wünschen den Eltern und dem »IBMT-Nachwuchs« alles Gute!



Die Drillinge (v.l.n.r.: Karolin, Anja, Christian) der Familie Lankenau im Alter von 6 Wochen.

### Posterpreis im Bereich der Opto- akustischen Bildgebung

Im Rahmen der diesjährigen »Nano-Tech – Annual European Conference On Micro & Nanoscale Technologies for the Biosciences« in Montreux wurde Herr Marc Fournelle, Doktorand in der Abteilung Ultraschall des Fraunhofer IBMT in St. Ingbert, mit dem »BioAlps poster award for a research work with foreseeable industrial application« geehrt. Der aus einem Diplom und einem Scheck über 500 CHF bestehende Preis wurde für eine Arbeit auf dem Gebiet der Erforschung von Nanopartikeln als Kontrastmittel für die Optoakustische Bildgebung überreicht.



Übergabe des BioAlps Award an Herrn Marc Fournelle durch Herrn Prof. Dr. Günter Fuhr vor dem prämierten Poster zum Thema »Plasmonic Nanoparticles as contrast agent for enhancement of optoacoustic signal generation« .

## Messe- und Veranstaltungsspiegel

### Professor Fuhr wird zum Mitglied des IBEC International Scientific Committee berufen

Im Mai 2007 wurde Prof. Dr. Günter Fuhr durch Mr. Josep Huguet, Präsident des Board of Trustees des Institut de Bioenginyeria de Catalunya und Minister für Innovation, Universitäten und Unternehmen der regionalen Katalanischen Regierung, zum Mitglied des International Scientific Committee des IBEC (Institut de Bioenginyeria de Catalunya) benannt.

Erster D2D-Workshop 2007  
Koordination und Organisation  
11.01.2007, Düsseldorf

MEDTEC 2007 – Messe und Konferenz  
27.02.–01.03.2007, Stuttgart  
Koordination Fraunhofer Gemeinschaftsstand

Scientific Clinical Workshop Tissue Regeneration  
30.–31.03.2007, Rostock

ITEG 2007  
Koordination und Organisation des Messestandes der Fa. Intersystems  
17.–19.04.2007, Berlin

D2D-Anwenderkonferenz  
Organisation und Durchführung  
08.05.2007, Düsseldorf

Zweiter D2D-Workshop 2007  
Koordination und Organisation  
14.06.2007, Düsseldorf

2nd Workshop on Advanced Multiphoton and Fluorescence Lifetime Imaging 2007  
13.–15.06.2007, St. Ingbert und Universitätscampus Saarbrücken

EuroNanoForum 2007 Conference  
Düsseldorf  
Session Nanotechnology in Life Science and Medicine I  
19.06.2007, Düsseldorf

Veranstaltung des Lion's Club  
St. Ingbert  
25.06.2007

CellPROM Stem Cell Workshop  
10.–11.09.2007, Lübeck

CellPROM Summer School  
24.–26.09.2007, St. Ingbert/Sulzbach

Expopharm 2007  
Mitorganisation des Standes der Fa. ADV  
27.–30.09.2007, Düsseldorf

BIOTECHNICA 2007  
09.–11.10.2007, Hannover  
Fraunhofer Life Sciences Verbund, Halle 9, Stand E 29

3rd World Congress on Regenerative Medicine  
18.–20.10.2007, Leipzig

MEDICA 2007 – Weltforum der Medizin, Internationale Fachmesse mit Kongress  
14.–17.11.2007, Düsseldorf, Halle 10, Stand F05

MEDICA 2007 – Weltforum der Medizin, Internationale Fachmesse mit Kongress  
14.–17.11.2007, Düsseldorf, MEDICA MEDIA, Halle 16

NanoTech 2007  
14.–16.11.2007, Montreux

## Diplom-/Master-/Bachelor-Arbeiten und Promotionen 2007

Name	Hochschule//Fachbereich	Art der Qualifikation
Ihmig, Frank	Universität des Saarlandes, Mechatronik	Promotion
Impidjati	Universität des Saarlandes, Mechatronik	Promotion
Ramachandran, Anup	Universität des Saarlandes, Mechatronik	Promotion
Weiß, Eike	Universität des Saarlandes, Physik	Promotion
Felten, Maika	Humboldt-Universität zu Berlin, Physik	Promotion
Joos, Uta	Humboldt-Universität zu Berlin, Biochemie	Promotion
Andresen, Heiko	Universität Potsdam, Biochemie	Promotion
Höfner, Christian	FH Trier, Elektrotechnik	Diplom
Trümper, Tobias	Otto von Guericke-Universität Magdeburg	Diplom
Mauersberger, Iris	TU Dresden	Diplom
Dan, Li	Hochschule Anhalt	Diplom
Becker, Philipp	Universität des Saarlandes	Diplom
Halfer, Torben	FH Südwestfalen-Iserlohn	Diplom
Himbert, Dominik	HTW Saarland	Diplom
Ladwein, Thomas	HTW Saarland	Diplom
Bost, Wolfgang	Universität des Saarlandes	Diplom
Teschke, Till	Humboldt-Universität zu Berlin, Biologie	Diplom
Pawella, Lena	TU Berlin, Biotechnologie	Diplom
Zacke, Thomas	Humboldt-Universität zu Berlin, Biologie	Diplom
Breitenstein, Michael	Universität Potsdam, Biochemie	Diplom
Grießner, Matthias	Universität Potsdam, Biochemie	Diplom
Uhlig, Katja	Technische FH Wildau, Biosystemtechnik	Master
Schlachter, Constanze	Technische FH Wildau, Biosystemtechnik	Bachelor

In Summe wurden im Jahr 2007 am IBMT 7 Promotionen, 14 Diplomarbeiten, 1 Masterarbeit sowie 1 Bachelorarbeit abgeschlossen.

## 1. Artikel in Fachzeitschriften (print oder online), peer-reviewed

### Abteilung Mikrosysteme & Lasermedizin

#### Arbeitsgruppe Lasermedizin

CSAKI, A., GARWE, F., STEINBRÜCK, A., MAUBACH, G., FESTAG, G., WEISE, A., RIEMANN, I., KÖNIG, K., FRITZSCHE, W.: „A Parallel Approach for Subwavelength Molecular Surgery using Gene-specific Positioned Metal Nanoparticles as Laser Light Antennas“. *Nano Letters* 7 (2), 247–253 (2007)

EHLERS, A., RIEMANN, I., MARTIN, S., LE HARZIC, R., BARTELS, A., JANKE, C., KÖNIG, K.: „High (1GHz) Repetition Rate Compact Femtosecond Laser: A Powerful Multiphoton Tool for Nanomedicine and Nanobiotechnology“. *Journal of Applied Physics* 102, 014701 (2007)

EHLERS, A., RIEMANN, I., STARK, M., KÖNIG, K.: „Multiphoton Fluorescence Lifetime Imaging of Human Hair“. *Microscopy Research and Technique* 70 (2), 154–161 (2007)

KÖNIG, K., EHLERS, A., RIEMANN, I., SCHENKL, S., BÜCKLE, R., KAATZ, M.: „Clinical Two-Photon Microendoscopy“. *Microscopy Research and Technique* 70 (5), 398–402 (2007)

SCHENKE-LAYLAND, K., RIEMANN, I., DAMOUR, O., STOCK, U., KÖNIG, K.: „Two-Photon Microscopes and In Vivo Multiphoton Tomographs – Powerful Diagnostic Tools for Tissue Engineering and Drug Delivery“. *Advanced Drug Delivery Review* 58 (7), 878–896 (2006)

SCHENKE-LAYLAND, K., XIE, J., ANGELIS, E., STARCHER, B., WU, K., RIEMANN, I., MACLELLAN, W., HAMM-ALVAREZ, S.: „Increased Degradation of Extracellular Matrix Structures of Lacrimal Glands Implicated in the Pathogenesis of Sjögren’s Syndrome“. *Matrix Biology*, (in Druck)

SCHENKL, S., WEISS, E., STRACKE, F., SAUER, D., STARK, M., RIEMANN, I., LEMOR, R., KÖNIG, K.: „In Vivo Observation of Cells with a Combined High-resolution Multiphoton-Acoustic Scanning Microscope“. *Microscopy Research and Technique* 70 (5), 476–480 (2007)

STARK, M., MANZ, B., EHLERS, A., KÜPPERS, M., RIEMANN, I., VOLKE, F., SIEBERT, U., WESCHKE, W., KÖNIG, K.: „Multiparametric High-resolution Imaging of Barley Embryos by Multiphoton Microscopy and Magnetic Resonance Micro-Imaging“. *Microscopy Research and Technique* 70 (5), 426–432 (2007)

WANG, B.-G., RIEMANN, I., SCHUBERT, H., SCHWEITZER, D., KÖNIG, K., HALBHUBER, K.-J.: „Multiphoton Microscopy for Monitoring Intratissue Femtosecond Laser Surgery Effects“. *Lasers Surgery Medicine* 39 (6), 527–533 (2007)

#### Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme

KIM, S., KNOLL, T., SCHOLZ, O.: „Feasibility of Inductive Communication between Millimeter-sized Wireless Robots“. *IEEE Transactions on Robotics* 23 (3), 605–609 (2007)

SCHANZE, T., HESSE, L., LAU, C., GREVE, N., HABERER, W., KAMMER, S., DOERGE, T., RENTZOS, A., STIEGLITZ, S., Member, IEEE: „An Optically Powered Single-channel Stimulation Implant as Test System for Chronic Biocompatibility and Biostability of Miniaturized Retinal Vision Prostheses“. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 54 (6), 983–992 (2007)

#### Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz

LEE, S.-C., MIETCHEN, D., CHO, J.-H., KIM, Y.-S., KIM, C., HONG, K. S., LEE, C., KANG, D., LEE, W., CHEONG, C.: „In Vivo Magnetic Resonance Microscopy of Differentiation in *Xenopus Laevis* Embryos from the first Cleavage onwards“. *Differentiation* 75(1), 84–92 (2007)

MIETCHEN, D., ABERHAN, M., MANZ, B., HAMPE, O., MOHR, B., NEUMANN, C., VOLKE, F.: „Three-dimensional Magnetic Resonance Imaging of Fossils across Taxa“. *Biogeosciences*, reviewed online (August 2007), Veröffentlichung Oktober 2007

STARK, M., MANZ, B., EHLERS, A., KÜPPERS, M., RIEMANN, I., VOLKE, F., SIEBERT, U., WESCHKE, W., KÖNIG, K.: „Multiparametric High-resolution Imaging of Barley Embryos by Multiphoton Microscopy and Magnetic Resonance Micro-Imaging“. *Microscopy Research and Technique* 70, 426–432 (2007)

STARK, M., MANZ, B., RIEMANN, I., VOLKE, F., WESCHKE, W., KÖNIG, K.: „Multiphoton and Magnetic Resonance Imaging of Barley Embryos: Comparing Micro-Imaging Techniques across Scale and Parameter Barriers“. *SPIE-Proceedings* 6442 (2007)

STARK, M., MANZ, B., RIEMANN, I., VOLKE, F., WESCHKE, W., KÖNIG, K.: „Multiphoton and Magnetic Resonance Imaging of Barley Embryos: Comparing Micro-Imaging Techniques across Scale and Parameter Barriers“. *Multiphoton Microscopy in the Biomedical Sciences VII*, Editor(s): Ammasi Periasamy, Peter T. So, ISBN 9780819465559 (2007)

### Abteilung Ultraschall

WEISS, E. C., LEMOR, R. M., PILARCZYK, G., ANASTASIADIS, P., ZININ, P. V.: „Imaging of Focal Contacts of Chicken Heart Muscle Cells by High-frequency Acoustic Microscopy“. *Ultrasound in Med. & Biol.* 33 (7), 1320–1325 (2007)

WEISS, E. C., ANASTASIADIS, P., PILARCZYK, G., LEMOR, R. M., ZININ, P. V.: „Mechanical Properties of Single Cells by High-frequency Time-resolved Acoustic Microscopy“. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* (2007) (in Druck)

### Abteilung Telematik/Telemedizin

#### Arbeitsgruppe Home Care

WEILER, G., BROCHHAUSEN, M., GRAF, N., SCHERA, F., HOPPE, A., KIEFER, S.: „Ontology Based Data Management Systems for Post-genomic Clinical Trials within the Context of a European Grid Infrastructure for Cancer Research“. *Proceedings der 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society in Lyon (Frankreich)*, 23.–26.08.2007

### Abteilung Kryobiophysik & Kryotechnologie

MALPIQUE, R., KATSEN-GLOBA, A., CARRONDO, M. J. T., ZIMMERMANN, H., ALVES, P. M.: „Cryopreservation in Micro-Volumes: Impact upon Caco-2 Colon Adenocarcinoma Cells Proliferation and Differentiation“. *Biotechnology and Bioengineering*, VOL: 98, S. 155–166

ZIMMERMANN, H., EHRHART, F., ZIMMERMANN, D., MÜLLER, K., KATSEN-GLOBA, A., BEHRINGER, M., FEILEN, P. J., GESSNER, P., ZIMMERMANN, G., SHIRLEY, S. G., WEBER, M. M., METZE, J., ZIMMERMANN, U.: „Hydrogel-based Encapsulation of Biological Functional Tissue: Fundamentals, Technologies and Applications“. *Applied Physics A* (in Druck)

ZIMMERMANN, H., SHIRLEY, S. G., ZIMMERMANN, U.: „Alginat-based Encapsulation of Cells: Past, Present, and Future“. *Current Diabetes Reports*, VOL: 7, S. 314–320

ZIMMERMANN, H., WÄHLISCH, F., BAIER, C., WESTHOFF, M., REUSS, R., ZIMMERMANN, D., BEHRINGER, M., EHRHART, F., KATSEN-GLOBA, A., GIESE, C., MARX, U., SUKHORUKOV, V. L., VASQUEZ, J. A., JAKOB, P., SHIRLEY, S. G., ZIMMERMANN, U.: „Physical and Biological Properties of Barium Cross-linked Alginate Membranes“.  
Biomaterials, VOL: 28, 1327–1345

#### Abteilung Biohybride Systeme

BÜTH, H., BUTTIGIEG, P. L., OSTAFE, R., REHDE, M., DANNENMANN, S. R., SCHASCHKE, N., STARK, H., BOUKAMP, P., BRIX, K.: „Cathepsin B is essential for Regeneration of scratch-wounded Normal Human Epidermal Keratinocytes“.  
European Journal of Cell Biology, doi:10.1016/j.ejcb.2007.03.009 (2007) (in Druck)

CHO, S., BECKER, S., VON BRIESEN, H., THIELECKE, H.: „Impedance Monitoring of Herpes Simplex Virus-induced Cytopathic Effect in Vero Cells“.  
Sensors & Actuators B, 123, 978–982 (2007)

CHO, S., GORJUP, E., THIELECKE, H.: „Effect of Chloropyrifos on Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells to Adipocytes: Application of Electric Cell/Substrate Impedance Sensing“.  
Eingereicht, 2007

CHO, S., CASTELLARNAU, M., THIELECKE, H., SAMITIER, J.: „Electrical Impedance and Microcapillary: Analytical Tool to characterize the Cell Membrane Integrity“.  
Eingereicht, 2007

CHO, S., THIELECKE, H.: „Analysis of Single Cell Captured by Microcapillary Using Electrical Impedance and Coulter Theory“.  
Eingereicht, 2007

CHO, S., THIELECKE, H.: „Micro Hole-based Cell Chip with Impedance Spectroscopy“.  
Biosensors & Bioelectronics 22, 1764–1768 (2007)

CHO, S., THIELECKE, H.: „Electrical Characterization of Cell Behaviour on Microelectrode“.  
33 rd International Conference on Micro- and Nano Engineering 2007, p. 345, 2007

CHO, S., THIELECKE, H.: „Electrical Characterization of Human Mesenchymal Stem Cell Growth on Microelectrode“.  
Microelectronic Engineering (in Druck)

DE JUAN, B. S., VON BRIESEN, H., GELPERINA, S., KREUTER, J.: „Cytotoxicity of Doxorubicin bound to Poly(butyl cyanoacrylate) Nanoparticles in Rat Glioma Cell Lines using Different Assays“.  
Journal of Drug Targeting, 14, 614–622 (2006)

GLASER, T., BROSE, C., FRANCESCHINI, I., HAMANN, K., SMORODCHENKO, A., ZIPP, F., DUBOIS-DALCQ, M., BRÜSTLE, O.: „NCAM Polysialylation enhances the Sensitivity of ES Cell-derived Neural Precursors to Migration Guidance Cues“.  
Stem Cells, August 2007, eingereicht und angenommen

GORJUP, E., DANNER, S., ROTTER, N., HABERMANN, J., BRASSAT, U., BRUMMENDORF, T. H., WIEN, S., MEYERHANS, A., WOLLENBERG, B., KRUSE, C., VON BRIESEN, H.: „Stem Cell Isolation from Human Pancreas and Salivary Glands yields Similar Pluripotent Stem Cell Populations“.  
Journal of Cellular and Molecular Medicine, akzeptiert 13.07.2007

KAJAHN, J., GORJUP, E., TIEDE, S., VON BRIESEN, H., PAUS, R., KRUSE, C., DANNER, S.: „Skin-derived Human Adult Stem Cells surprisingly share Many Features with Human Pancreatic Stem Cells“.  
European Journal of Cell Biology (in Druck) (2007)

KUFLEITNER, J., HERMANN, J., VON BRIESEN, H., KREUTER, J.: „Nanoparticulate Systems for Brain Delivery of Oximes: First loading Studies“.  
Toxicology 233, 230–231 (2007)

LECLERC, C., BROSE, C., NOUZE, C. L. F., MAJLESSI, L., BECKER, S., VON BRIESEN, H., LO-MAN, R.: „Immobilized Cytokines as Biomaterials for Manufacturing Immune Cell-based Vaccines“.  
Journal of Biomedical Materials Research: Part A, 2007

STREITNER, I., GOLDHOFER, M., CHO, S., KINSCHERF, R., THIELECKE, H., METZ, R., GROBHOLZ, R., SÜSELBECK, T.: „Intravascular Electric Impedance Spectroscopy of Human Atherosclerotic Lesions using a New Impedance Catheter System“.  
Atherosclerotic supplements, Vol. 8 (1), p. 139 (2007)

#### Arbeitsgruppe Computerunterstützte Simulationen

JOHANN, R. M., BAITTO, C., RENAUD, P.: „Micropatterned Surfaces of PDMS as Growth Templates for HEK 293 Cells“.  
Biomedical Microdevices 9 (4), 475–485 (2007)

JOHANN, R. M., RENAUD, P.: „Microfluidic Patterning of Alginate Hydrogels“.  
Biointerphases 2 (2), 73–79 (2007)

#### Arbeitsgruppe Zelldifferenzierung & Zelltechnologie

DANNER, S., KAJAHN, J., GEISMANN, C., KLING, E., KRUSE, C.: „Derivation of Oocyte Like Cells from a Clonal Pancreatic Stem Cell Line“.  
Mol. Hum. Reprod. 13, 11–20 (2007)

GULDNER, N. W., KAJAHN, J., KLINGER, M., SIEVERS, H.-H., KRUSE, C.: „Autonomously Contracting Human Cardiomyocytes Generated from Adult Pancreatic Stem Cells and Enhanced in Cocultures with Myocardial Biopsies“.  
Artif. Org. 29, 1158–1166 (2006)

HILGENDORF, I., ASSMUTH, K., SPARMANN, G., EMMRICH, J., KRUSE, C.: „Enhanced Vigilin and Anionic Trypsinogen Expression in Experimental Chronic Pancreatitis“.  
Centr. Eur. J. Med. 2, 159–167 (2007)

KAJAHN, J., GORJUP, E., TIEDE, S., VON BRIESEN, H., PAUS, R., KRUSE, C., DANNER, S.: „Skin-Derived Human Adult Stem Cells Surprisingly share Many Features with Human Pancreatic Stem Cells“.  
Eur. J. Cell Biol. (in Druck)

RAPOPORT, D. H., ANJHEL, D. F., HEDICKE, G., MÖHWALD, H., VON KLITZING, R.: „Spatial Distribution of Polyelectrolytes in Thin Free-standing Aqueous Films Resolved with Fluorescence Spectroscopy“.  
J. Phys. Chem. 111, 5726–5734 (2007)

TIEDE, S., KLOEPFER, J. E., BODÓ, E., TIWARI, S., KRUSE, C., PAUS, R.: „Hair Follicle Stem Cells: Walking the Maze“.  
Eur. J. Cell Biol. (in Druck)

#### Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips

BÖTTCHER, M., JÄGER, M., KIRSCHBAUM, M., MÜLLER, T., SCHNELLE, T., DUSCHL, C.: „Gravitation-driven Stress-reduced Cell Handling“.  
Analytical and Bioanalytical Chemistry (eingereicht)

ERNST, O., LIESKE, A., JÄGER, M., LANKENAU, A., DUSCHL, C.: „Control of Cell Detachment in a Microfluidic Device using a Thermo-responsive Copolymer on a Gold Substrate“.  
Lab on Chip (in Druck)

FELTEN, M., STAROSKE, W., JÄGER, M., SCHWILLE, P., DUSCHL, C.: „Controlled Accumulation and Depletion of Nanoparticles in Suspensions through Electrohydrodynamically Induced Vortical Flows“.  
Lab on Chip (eingereicht)

LEYA, T., RAHN, A., LÜTZ, C., REMIAS, D.: „Response of Snow and Soil Algae to Light Stress by Changes in Pigment Composition and Applicational Aspects in Biotechnology“. *Journal of Phycology* (in Druck)

#### **Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik**

ANTWERPEN, M. H., SCHELLHASE, M., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., BIER, F., WITTE, W., NÜBEL, U.: „DNA Microarray for Detection of Antibiotic Resistance Determinants in *Bacillus Anthracis* and closely related *Bacillus Cereus*“. In *Molecular and Cellular Probes*, Vol. 21 (2007), No.2, pp.152–160

HOLLÄNDER, A., KRÖPKE, S., EHRENTREICH-FÖRSTER, E.: „Structured R2R Functionalisation of Polymer Film Surfaces by a Xenon Excimer Lamp“. In *Plasma Processes and Polymers* Volume 4 (2007), Issue S1, S 1052–1056

METZGER, W., GRENNER, N., MOTSCH, S. E., STREHLOW, R., POHLEMANN, T., OBERRINGER, M.: „Induction of Myofibroblastic Differentiation in vitro by covalently Immobilized Transforming Growth Factor- $\beta$ 1“. In *TISSUE ENGINEERING*, Volume 13, Number 11, 2007–09–19

NAGEL, T., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., SINGH, M., SCHMITT, K., BRANDENBURG, A., BERKA, A., BIER, F. F.: „Direct Detection of Tuberculosis Infection in Blood Serum using three Optical Label-free Approaches“. In *Sensors and Actuators B: Chemical* (eingereicht)

VON NICKISCH-ROSENEGK, M., MARSCHAN, X., BIER, F. F.: „Integration and Adaptation of RT-PCR of Surfaces-based Applications at Immobilized Oligonucleotides“. In *Biosensors and Bioelectronics*, Sonderband 08/2007

#### **Kompetenzzentren Mentoring**

##### **Arbeitsgruppe BMBF Nachwuchsgruppe Biohybride Funktionssysteme**

ATHIKOMRATTANAKUL, U., PROMPTMAS, C., KATTERLE, M., SCHILDE, U.: „Crystals of an Orthorhombic Polymorph of 2,4,6-triamino-1,3,5-triazin-1-ium Chloride“. *Acta Cryst. E*, 2007, 63, 2154–2156

KATTERLE, M., HOLZWARTH, A. R., PROKOHENKO, V. I., JESORKA, A.: „An Artificial Supramolecular Photosynthetic Unit“. *Chem. Phys. Lett.*, 2007, 447, 284

LETTAU, K., KATTERLE, M., WARSINKE, A., SCHELLER, F. W.: „Sequential Conversion by catalytically Active MIP and Immobilized Tyrosinase in a Thermistor“. *Biosens. Bioelectr.* 2007 (in Druck)

NAGEL, B., WARSINKE, A., KATTERLE, M.: „Enzyme Activity Control by Redoxpolymers“. *Langmuir*, 2007, 23(12); 6807–6811

RAJKUMAR, R., KATTERLE, M., WARSINKE, A., MÖHWALD, H., SCHELLER, F. W.: „Thermometric MIP-Sensor for Fructosyl Valine“. *Biosens. Bioelectr.* 2007 (in Druck)

RAJKUMAR, R., WARSINKE, A., MÖHWALD, H., SCHELLER, F. W., KATTERLE, M.: „Development of Fructosyl Valine Binding Polymers by Covalent Imprinting“. *Biosens. Bioelectr.* 2007, 22, 3318–3325

RAJKUMAR, R., WARSINKE, A., MÖHWALD, H., SCHELLER, F. W., KATTERLE, M.: „Thermometric Recognition of Fructose based on a Molecularly Imprinted Polymer“. *Anal. Bioanal.*, 2007 (eingereicht)

## 2. Artikel in Fachzeitschriften (print oder online), nicht peer-reviewed (oder scientific papers)

### Abteilung Mikrosysteme & Lasermedizin

#### Arbeitsgruppe Lasermedizin

EHLERS, A., SCHENKL, S., RIEMANN, I., MESSERSCHMIDT, B., KAATZ, M., BÜCKLE, R., KÖNIG, K.: „In vivo Multiphoton Endoscopy of Endogenous Skin Fluorophores“. SPIE-Proceedings 6442 (2007)

KÖNIG, K., EHLERS, A., RIEMANN, I., SCHENKL, S., MESSERSCHMIDT, B., BÜCKLE, R., LE HARZIC, R., ELSNER, P., KAATZ, M.: „Clinical In vivo Two-Photon Microendoscopy for Intradermal High-resolution Imaging with GRIN Optics“. SPIE-Proceedings 6442 (2007)

LE HARZIC, R., COLONNA, A., BÜCKLE, R., EHLERS, A., HADJUR, C., LEROY, F., FLAMENT, F., BAZIN, R., PIOT, B., RIEMANN, I., KÖNIG, K.: „In vivo Multiphoton Tomography: A Non-invasive Powerful Tool for Biochemical Investigation of Human Skin“. SPIE-Proceedings 6630 (2007)

LE HARZIC, R., WÜLLNER, C., BRUNEEL, D., DONITZKY, C., KÖNIG, K.: „Femtosecond Refractive Eye Surgery: Study of Laser Parameters for even more Efficiency und Safety“. SPIE-Proceedings 6632 (2007)

LE HARZIC, R., WÜLLNER, C., DONITZKY, C., KÖNIG, K.: „New Developments in Femtosecond Laser Corneal Refractive Surgery“. SPIE-Proceedings 6460 (2007)

MESSERSCHMIDT, B., KRAEPLIN, A., SCHENKL, S., RIEMANN, I., STARK, M., EHLERS, A., TCHERNOOK, A., LE HARZIC, R., KÖNIG, K.: „Novel Concept of GRIN Optical Systems for High-resolution Microendoscopy: Part 1. Physical Aspects“. SPIE-Proceedings 6432 (2007)

RIEMANN, I., STRACKE, F., UCHUGONOVA, A., MARTIN, S., BÜCKLE, R., KÖNIG, K.: „Optical Nano-Injection into Cells and 3D Stem Cell Clusters via a NIR Femtosecond Laser“. SPIE-Proceedings 6442 (2007)

RIEMANN, I., EHLERS, A., LE HARZIC, R., MARTIN, S., REIF, A., KÖNIG, K.: „In Vivo Multiphoton Tomography of Skin during Wound Healing and Scar Formation“. SPIE-Proceedings 6442 (2007)

RIEMANN, I., EHLERS, A., DILL-MÜLLER, D., MARTIN, S., KÖNIG, K.: „Multiphoton Tomography of Skin Tumors after ALA Application“. SPIE-Proceedings 6424 (2007)

SCHENKL, S., WEISS, E., STARK, M., STRACKE, F., RIEMANN, I., LEMOR, R., KÖNIG, K.: „Imaging Living Cells with a Combined High-resolution Multi-Photon-Acoustic Microscope“. SPIE-Proceedings 6437 (2007)

SCHENKL, S., EHLERS, A., RIEMANN, I., MESSERSCHMIDT, B., BÜCKLE, R., KÖNIG, K.: „Applications of Rigid and Flexible GRIN-Endoscopes“. SPIE-Proceedings 6433 (2007)

SCHENKL, S., EHLERS, A., LE HARZIC, R., STARK, M., RIEMANN, I., MESSERSCHMIDT, B., KAATZ, M., KÖNIG, K.: „Rigid and High NA Multiphoton Fluorescence GRIN-Endoscopes“. SPIE-Proceedings 6631 (2007)

STARK, M., DÖRR, D., EHLERS, A., SAUER, D., BÜCKLE, R., MARTIN, S., EHRHART, F., BAUNACH, J., KATSEN-GLOBA, A., ZIMMERMANN, H., KÖNIG, K.: „Multiphoton Imaging and Fluorescence Lifetime Studies on Unstained Cells and Tissue at Cryogenic Conditions“. SPIE-Proceedings 6628 (2007)

STARK, M., MANZ, B., RIEMANN, I., VOLKE, F., WESCHKE, W., KÖNIG, K.: „Multiphoton and Magnetic Resonance Imaging of Barley Embryos: Comparing Micro-Imaging Techniques across Sale and Parameter Barriers“. SPIE-Proceedings 6442 (2007)

STRACKE, F., SCHNEIDER, M., WEISS, B., LEHR, C.-M., SCHÄFER, U., KÖNIG, K.: „Multiphoton Microscopy for the Investigation of Transcutaneous Drug Delivery“. SPIE-Proceedings 6630 (2007)

UCHUGONOVA, A., RIEMANN, I., STRACKE, F., GORJUP, E., LE HARZIC, R., KÖNIG, K.: „The Influence of NIR Femtosecond Laser Radiation on the Viability of 3D Stem Cell Clusters and Tumor Spheroids“. SPIE-Proceedings 6442 (2007)

#### Abteilung Ultraschall

WEISS, E. C., ANASTASIADIS, P., LEMOR, R. M.: „Time-resolved Acoustic Microscopy, Dynamical Processes in Cell Biology“. G.I.T. Imaging & Microscopy 3, 65–67 (2007)

### Abteilung Telematik/Telemedizin

#### Arbeitsgruppe Home Care

ALI, S.: „Semantic Medical Devices Space: An Infrastructure for Ambient Intelligent Medical Devices“. <http://www.eurescom.de/message/message-Mar2007/Semantic-Medical-Devices-Space.asp>; EURESCOM m@ssage 1/2007 (2007)

KIEFER, S., HOFFMANN, K.-P., LORENZ, A., DESPANG, H. G., SCHMIDT, M., WEIGAND, C., NORGALL, T., COURONNÉ, R.: „senSAVE® – Ergebnisse eines Projektes zur Entwicklung einer modularen, mobilen Multiparameter-Monitoring-Plattform für Herz-Kreislauf-erkrankungen“. Proceedings „Mobiles Computing in der Medizin“, Shaker Verlag, S. 57–69 (2007)

WEILER, G., BROCHHAUSEN, M., GRAF, N., SCHERA, F., HOPPE, A., KIEFER, S.: „Ontology-based Data Management Systems for Post-genomic Clinical Trials within the Context of a European Grid Infrastructure for Cancer Research“. Proceedings der 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society in Lyon (Frankreich), 23.–26.08.2007

#### Abteilung Medizintechnik & Neuroprothetik

BOSSI, S., MENCIASSI, A., KOCH, K. P., HOFFMAN, K.-P., YOSHIDA, K., DARIO, P., MICERA, S.: „Shape Memory Alloy Microactuation of tf-LIFE's: Theoretical Study and Preliminary Results“. IEEE/Transactions on Biomedical Engineering 54 (6), 1115–20 (2007)

CITI, L., CARPANETO, J., YOSHIDA, K., HOFFMANN, K.-P., KOCH, K. P., DARIO, P., MICERA, S.: „On the Use of LIFE's to identify Neural Information: Towards a Neuro-controlled Prosthetic Hand“. Journal Neural Engineering (eingereicht)

GUIRAUD, D., STIEGLITZ, T., KOCH, K. P., DIVOUX, J.-L., RABISCHONG, P.: „An Implantable Neuroprosthesis for Standing and Walking in Paraplegia: 5-year Patient Follow-up“. Journal of Neural Engineering 3, 268–275, (2006)

HOFFMANN, K.-P., CARROZZA, M. C., MICERA, S., KOCH, K. P., YOSHIDA, K., RUFF, R.: „Die fühlende Handprothese – ein Projekt mit Zukunft“. Orthopädie-Technik 08/2007, S. 564–570

LAGO, N., YOSHIDA, K., KOCH, K. P., NAVARRO, X.: „Assessment of Biocompatibility of Chronically Implanted Polyimide and Platinum Intrafascicular Electrodes“. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 54, (2), 281–90 (2007)

RAMACHANDRAN, A., JUNK, M., KOCH, K. P., HOFFMANN, K.-P.: „A Study of Parylene C Polymer Deposition inside Microscale Gaps“. IEEE Journal of Advanced Packaging (eingereicht)

ULMER, C., SEIMER, A., KOCH, K. P., MOLNAR, V., MEYDING-LAMADÉ, U., THON, K.-P., LAMADÉ, W.: „True Continuous Monitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve – Results of the IKONE I Study“. SURGERY Vol. 16, (3), 149–154 (2007)

#### **Abteilung Kryobiophysik & Kryotechnologie**

EHRHART, F., GEPP, M. M., HOWITZ, S., ZIMMERMANN, H.: „Selective 2D Alginate Encapsulation of Adherent Cells for Regenerative Medicine with a Novel Nanoplotter“. Vortrag anlässlich des Leipziger Workshop 2007, Biotechnological-Biomedical Center (BBZ) in Dresden (Sachsen), 19.–21.04.2007

EHRHART, F.: „Investigation about Cryopreservation of Cells and Tissues“. Vortrag am IBET in Oeiras (Portugal), 25.04.2007

EHRHART, F., DÖRR, D., STARK, M., KÖNIG, K., ZIMMERMANN, H.: „Laser-assisted Processing of Cross-linked Alginate Hydrogel“. Vortrag anlässlich der LIM München 2007, Messe München in München (Bayern), 17.–22.06.2007

EHRHART, F., GEPP, M. M., HOWITZ, S., ZIMMERMANN, H.: „Generation of  $\mu$ -Hydrogel Spots for Cell Biology: A New Tool for Tissue Engineering and Stem Cell Culture“. Vortrag anlässlich des Mikrosystemtechnik-Kongresses, Congress Center Dresden in Dresden (Sachsen), 15.–17.10.2007

GEPP, M. M., EHRHART, F., BAUNACH, J. J. S., HOWITZ, S., ZIMMERMANN, H.: „Towards New Applications in Regenerative Medicine and Cell Culture with a Novel Alginate Plotter“. Vortrag anlässlich des BMT-Kongresses in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 26.–29.09.2007

MALPIQUE, R., EHRHART, F., KATSEN-GLOBA, A., CARRONDO, M., ALVES, P., ZIMMERMANN, H.: „Cryopreservation of Adherent Cells: Strategies to improve Cell Viability and Neuronal Differentiation after Thawing“. Vortrag anlässlich des ESACT 2007, 20th Meeting of the European Society in Dresden (Sachsen), 17.–20.06.2007

MEISER, I., SHIRLEY, S. G., BAUNACH, J. J. S., EHRHART, F., CLIMACO, M., ZIMMERMANN, H.: „Kinetic Masks: A New Approach and Device to Metering of Biologically Relevant Fluids“. Vortrag anlässlich des BMT-Kongresses in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 26.–29.09.2007

SCHULZ, J. C., BEIER, A. F. J., BAUNACH, J. J. S., EHRHART, F., ZIMMERMANN, H.: „Alginate-encapsulated Spheroids – A New Tumour Model for Optimization of Cryo-protocols“. Vortrag anlässlich des BMT-Kongresses in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 26.–29.09.2007

ZIMMERMANN, H.: „Verbesserte Methoden der Kryokonservierung in der Regenerativen Medizin“. Vortrag anlässlich der Ringvorlesung „Aspekte der Regenerativen Biologie und Medizin“, Crona Kliniken in Tübingen (Baden-Württemberg), 01.02.2007

ZIMMERMANN, H.: „Cryo-Nanobiotechnology: Improved Cryobanking for Regenerative Medicine using Micro- and Nanostructures“. Vortrag anlässlich der European BioPerspectives 2007 in Köln (Nordrhein-Westfalen), 30.05.–01.06.2007

ZIMMERMANN, H.: „Cryo-Nanobiotechnology: Nanotechnology for the Banking of Frozen Living Cells“. Vortrag anlässlich der Sustainability in Nanotechnology in Frankfurt (Hessen), 23.11.2007

ZIMMERMANN, H.: „Leben aus der Kälte: Neue Technologien und Anwendungen in der Kryobiotechnologie“. Vortrag anlässlich des Symposiums „Current topics in medical technologies“, Westfälische Wilhelms-Universität Münster in Münster (Nordrhein-Westfalen), 30.11.2007

#### **Abteilung Biohybride Systeme**

UCHUGONOVA, A., RIEMANN, I., STRACKE, F., GORJUP, E., LEHARZIC, R., KÖNIG, K.: „The Influence of NIR Femtosecond Laser Radiation on the Viability of 3D Stem Cell Clusters and Tumor Spheroids“. Multiphoton Microscopy in the Biomedical Science VII, Proc. of SPIE, Vol. 6442 (2007)

#### **Arbeitsgruppe Zelldifferenzierung & Zelltechnologie**

DANNER, S., KAJAHN, J., KRUSE, C.: „Glanduläre Stammzellen – Eine neue Quelle für Zellersatz-Therapien?“ Zeitschrift für Regenerative Medizin, 2. Jahrgang 1 (in Druck)

#### **Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik**

BIER, F. F., ANDRESEN, D.: „Technical Challenges in Hardware Development for Modern in vitro Diagnostics and the Point of Care Testing“. In BioTOPics, Journal of Biotechnologie in Berlin-Brandenburg, Issue 32, 14–15

SCHRÖDER, C.: „CRIP: Central Infrastructure of Networked Biobanks at Fraunhofer IBMT“. In BioTOPics, Journal of Biotechnologie in Berlin-Brandenburg, Issue 32, 18–19

#### **Kompetenzzentren Mentoring**

#### **Arbeitsgruppe BMBF Nachwuchsgruppe Biohybride Funktionssysteme**

RAJKUMAR, R., WARSINKE, A., KATTERLE, M., MÖHWALD, H., SCHELLER, F. W.: „Synthesis and Thermometric Application of a Molecularly Imprinted Polymer for Fructosyl Valine“. Tissue Engineering, 2007, 13, 889–890

### 3. Weitere Publikationen (u. a. Rezensionen, Lexikon-, Konferenzbeiträge, Vorträge, Abstracts, Poster), nicht peer-reviewed

FUHR, G. R.: „Bezüge zwischen Biophysik und Biotechnologie“.

Vortrag im Rahmen der Ringvorlesung „Biophysik im Überblick“ am Institut für Biologie der Humboldt-Universität zu Berlin in Berlin (Berlin), 24.01.2007

FUHR, G. R.: „Zellbiologische Forschung im Spannungsfeld zwischen Biotechnologie und Ethik“.

Vortrag auf Einladung der Deutsch-Französischen Gesellschaft in Saarbrücken (Saarland), 31.01.2007

FUHR, G. R.: „Vom Molekül zum Menschen – 20 Jahre Fraunhofer IBMT“.

Vortrag anlässlich der Einweihung des Fraunhofer IBMT Institutsteil Golm in Potsdam-Golm (Brandenburg), 09.05.2007

FUHR, G. R.: „The Virus Vault – Global HIV Vaccine Research Cryorepository – GHRC“.

Vortrag anlässlich des Experten-Begleitprogramms des G8-Gipfels in Heiligendamm/Kühlungsborn (Mecklenburg-Vorpommern), 06.06.2007

FUHR, G. R.: „Why do we need Nanotechnology-based Devices for Stem Cell Differentiation?“.

Vortrag anlässlich des EuroNanoForums 2007 in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 19.06.2007

FUHR, G. R.: „In vivo, in vitro – technisiertes Leben?“.

Vortrag auf Einladung der Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 18.07.2007

FUHR, G. R.: „In vivo – in vitro. Problems of in vitro Cell Differentiation“.

Kurs anlässlich der Summer School in Lübeck (Schleswig-Holstein), 10.09.2007

FUHR, G. R.: „Linking Biological Resources with Information: Miniaturised Systems“.

Vortrag anlässlich der International Conference of Culture Collections des DSMZ in Goslar (Niedersachsen), 08.–10.10.2007

FUHR, G. R.: „Technologische Perspektiven der Medizintechnik“.

Vortrag anlässlich des 20-jährigen Bestehens der Arbeitsgemeinschaft Medizintechnik (AGMT) in Lübeck (Schleswig-Holstein), 24.10.2007

FUHR, G. R.: „Organization of Future Cryobanking“.

Vortrag anlässlich der Beiratssitzung der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) in Braunschweig (Niedersachsen), 07.11.2007

FUHR, G. R.: „Surface-supported Cell Programming – A New Dimension to develop Nanomedicine and Cell Therapy“.

Vortrag anlässlich der Nanotechnologie-Konferenz in Braga (Portugal), 20.11.2007

FUHR, G. R.: „Biomaterialbanking“.

Vortrag anlässlich des OECD-Workshops in Paris (Frankreich), 13.12.2007

#### Abteilung Mikrosysteme & Lasermedizin

#### Arbeitsgruppe Lasermedizin

LE HARZIC, R., STARK, M., SCHUCK, H., BECKER, P., LAI, E., BRUNEEL, D., BAUERFELD, F., SAUER, D., VELTEN, T., KÖNIG, K.:

„Nanostructuring with Nanojoule Femtosecond Laser Pulses“.

Vortrag und Invited Paper anlässlich der Laser Precision Fabrication LPM in München (Bayern), 24.–28.04.2007

LE HARZIC, R., WÜLLNER, C., BRUNEEL, D., DONITZKY, C., KÖNIG, K.: „New Developments in Femtosecond Laser Corneal Refractive Surgery“.

Vortrag anlässlich der Internationalen WLT-Conference on Lasers in Manufacturing 2007 SPIE-Proceeding 6460 (2007)

LE HARZIC, R., BÜCKLE, R., COLONNA, A., HADJUR, C., LEROY, F., FLAMENT, F., BAZIN, R., PIOT, B., KOEHLER, M. J., ELSNER, P., KAATZ, M., KÖNIG, K.: „Multiphoton Tomograph DermalInspect®: Non-invasive Powerful Tool for in vivo Evaluation of the Human Skin Compounds and the Influence of Photoaging“.

Vortrag anlässlich des International Congress on Photonics in Europe, während des 16th Annual Meeting der Deutschen Gesellschaft für Lasermedizin DGLM in München (Bayern), 18.–20.06.2007

LE HARZIC, R., COLONNA, A., BÜCKLE, R., EHLERS, A., HADJUR, F., LEROY, F., FLAMENT, F., BAZIN, R., PIOT, B., RIEMANN, I., KÖNIG, K.: „In vivo Multiphoton Tomography: A non-invasive Powerful Tool for Biochemical Investigation of Human Skin“.

Vortrag anlässlich des International Congress on Photonics in Europe, European Conferences on Biomedical Optics (ECBO) in München (Bayern), 18.–22.06.2007

LE HARZIC, R., WÜLLNER, C., BRUNEEL, D., DONITZKY, C., KÖNIG, K.: „Femtosecond Refractive Eye Surgery: Study of Laser Parameters for even more Efficiency and Safety“.

Vortrag anlässlich des International Congress on Photonics in Europe, European Conferences on Biomedical Optics (ECBO) in München (Bayern), 18.–22.06.2007

LE HARZIC, R., WÜLLNER, C., DONITZKY, C., KÖNIG, K.: „New Developments in Femtosecond Laser Refractive Eye Surgery: Towards even more Efficiency and Safety“.

Vortrag anlässlich der 2nd International Conference on Femtosecond Lasers in Ophthalmology in Montreal (Kanada), 01.06.2007

STRACKE, F., SCHNEIDER, M., WEISS, B., LEHR, C.-M., SCHÄFER, U. F., KÖNIG, K.: „Multiphoton Microscopy for the Investigation of Transcutaneous Drug Delivery“.

Vortrag anlässlich des International Congress on Photonics in Europe, European Conferences on Biomedical Optics (ECBO) in München (Bayern), 18.–22.06.2007

#### Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme

CORRADI, P., RANZANI, L., SCHOLZ, O., DIEGUEZ, A., MENCIASSI, A., LASCHI, C., MARTINELLI, M., DARIO, P.: „Free-space Optical Communication in a Swarm of Microrobots“.

Vortrag anlässlich der 33rd European Conference and Exhibition on Optical Communication ECOC 2007 Proceedings (2007)

KIM, S., SCHOLZ, O.: „Evaluation and Optimization of Planar Microcoils Fabricated by Polyimide-based Electroplating for the Application of Implantable Telemetry Systems“.

Vortrag anlässlich der International Conference on Micro Electro, Opto, Mechanical Systems and Components 2003 Proceedings 379–386 (2007)

VELTEN, T., SCHOLZ, O., KNOLL, T., KOCH, T.: „Intelligent Drug Delivery Microsystem“.

Vortrag anlässlich des 10th European Workshop of the IEEE's CPMT and Computer Societies Systems Packaging Committee (TC-SP) in Como (Italien), 29.01.2007

VELTEN, T.: „Intelligent Teeth“.

Vortrag anlässlich des Workshops Implantable Sensors and Actuators in Wien (Österreich), 27.04.2007

VELTEN, T.: „Intelligente Zähne“.

Vortrag auf Einladung der Fachhochschule Südwestfalen in Iserlohn (Nordrhein-Westfalen), 22.05.2007

VELTEN, T., KNOLL, T., HABERER, W., KOCH, T., SCHOLZ, O.: „Biocompatible Flow Sensor with Integrated Solvent Concentration Measurement“.

Vortrag anlässlich der 14th International Conference on Solid-State Sensors and Actuators, Transducers 2007 in Lyon (Frankreich), 10.–14.06.2007 Proceedings 2341–2344 (2007)

VELTEN, T., SCHUCK, H., HABERER, W., BAUERFELD, F.: „Investigations on Reel-to-Reel Hot Embossing“.  
Vortrag anlässlich der 3rd International Conference on Multi-Material Micro Manufacture (4M) in Borovets (Bulgarien), 03.–05.10.2007  
Proceedings (2007)

SCHOLZ, O., VELTEN, T., GÖTTSCHE, T., SCHUMACHER, A.:  
„Medikamentendosiersystem für den Einsatz in der Mundhöhle“.  
Vortrag anlässlich der 41. Jahrestagung der DGBMT 2007  
Proceedings (2007)

SCHUCK, H., BAUERFELD, F., SAUER, D., LE HARZIC, R., VELTEN, T., RIEMANN, I., KÖNIG, K.: „Rapid Prototyping of 3D Micro-Nanostructures to explore Cell Behaviour“.  
Vortrag anlässlich der 3rd International Conference on Multi-Material Micro Manufacture (4M) in Borovets (Bulgarien), 03.–05.10.2007  
Proceedings (2007)

#### Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz

MANZ, B.: „From Molecular Structure to Macroscopic Function – Applications of MR in Biomedical Engineering“.  
Seminar gehalten vor der MRM-Gruppe am College of Engineering der Montana State University in Bozeman (USA), 27.06.2007

MANZ, B., BENECKE, M., VOLKE, F.: „Simple, Small and Low Cost Permanent Magnet Design to produce Homogeneous Magnetic Fields“.  
Vortrag anlässlich der 9th International Conference on Magnetic Resonance Microscopy and the 7th Colloquium on Mobile NMR in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 03.–07.09.2007

MANZ, B., VOLKE, F., HAESNER, M., GARNY, K., NEU, T. R., HORN, H.: „Measurement of Biofilm Detachment by Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy“.  
Vortrag anlässlich des Workshop on Biofilm Mechanics am College of Engineering der Montana State University in Bozeman (USA), 28.–30.06.2007.

MANZ, B., VOLKE, F., GARNY, K., HAESNER, M., NEU, T. R., HORN, H.: „Investigation of Biofilm Detachment using MR Microscopy and <sup>13</sup>C-MAS NMR Spectroscopy“.  
Vortrag anlässlich der 9th International Conference on Magnetic Resonance Microscopy and the 7th Colloquium on Mobile NMR in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 03.–07.09.2007

MIETCHEN, D., MANZ, B., VOLKE, F.: „Three-dimensional MR Microimaging of Fossils across Taxa“.  
Vortrag anlässlich der 9th International Conference on Magnetic Resonance Microscopy and the 7th Colloquium on Mobile NMR in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 03.–07.09.2007

MIETCHEN, D., MANZ, B., KEUPP, H., ABERHAN, M., HAMPE, O., MOHR, B., NEUMANN, C., VOLKE, F.: „Magnetic Resonance Imaging of Fossils.“  
Vortrag am Imperial College anlässlich des Symposiums on Computer Aided Visualisation in Paleontology in London (Großbritannien), 13.09.2007

NEU, T. R., MANZ, B., HORN, H.: „Biofilm Stability and Detachment“.  
Vortrag anlässlich der 4th ASM Conference on Biofilm in Quebec (Kanada), 25.–29.03.2007

PIELOT, R., WEIER, D., MANZ, B., VOLKE, F., WESCHKE, W., SEIFFERT, U.: „4D-Model of the Developing Barley Grain“.  
Vortrag in Teneriffa (Spanien), 03.–06.10.2007

VOLKE, F.  
Moderation anlässlich der 28 Annual Eino Nelson Conference, Session III: Regenerative Medicine im Hyatt Regency Coconut Point in Bonita Springs (USA), 01.–03.03.2007

VOLKE, F.: „Non-invasive Animal MRI“.  
Vortrag am Royal Veterinary College in London (Großbritannien), 10.05.2007 und anlässlich des NEMO-Projekttreffens in der Fondazione Bruno Kessler-IRST in Povo Trento (Italien), 06.–07.03.2007

#### Abteilung Ultraschall

ANASTASIADIS, P., WEISS, E. C., LEMOR, R. M.: „Time-resolved Acoustic Microscopy in Cell Biology“.  
Vortrag im Deutschen Krebsforschungszentrum, in Heidelberg (Baden-Württemberg), 25.05.2007

ANASTASIADIS, P., WEISS, E. C., LEMOR, R. M.: „Dynamical Processes in Cell Biology – Scanning Acoustic Microscopy“.  
Posterpräsentation anlässlich des 9th DGZ Young Scientist Meeting, in Münster (Nordrhein-Westfalen), 20.–21.09.2007

ANASTASIADIS, P., WEISS, E. C., LEMOR, R. M.: „Signaling Cascades in Development and Disease“.  
Vortrag anlässlich des 9th DGZ Young Scientist Meeting in Münster (Nordrhein-Westfalen), 20.–21.09.2007

ANASTASIADIS, P., WEISS, E. C., LEMOR, R. M.: „Quantitative Time-resolved Acoustic Microscopy in Dynamical Cell Processes“.  
Vortrag im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg (Baden-Württemberg), 02.10.2007

DEGEL, C., SCHUCK, H., KNOLL, T., BAUERFELD, F., HEINZ, M., BECKER, F. J., HABERER, W., FONFARA, H., ELLING, B., DANZ, R., LEMOR, R. M.: „Ultrasound-phased Array for Airborne Applications based on Cellular Polymer“.  
Vortrag anlässlich des IEEE International Ultrasonics Symposium in New York (USA), 28.–31.10.2007

FEDERSPIL, P. A., TRETBAR S. H., HENRICH D.: „Roboter-gestützte Navigation beim Fräsen an der lateralen Schädelbasis“.  
Vortrag anlässlich der 6. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Computer- und Roboter-Assistierte Chirurgie CURAC in Karlsruhe (Baden-Württemberg), 11.–13.10.2007

FOURNELLE, M., LEMOR, R. M.: „Generation of Pressure Transients on Nanoscaled Contrast Agents for Optoacoustic Imaging“.  
Poster anlässlich des Nano2life Annual Meeting in Saarbrücken (Saarland), 19.–21.03.2007

FOURNELLE, M., LEMOR, R. M.: „Transducer Optimization for Optoacoustic Imaging with Monte Carlo-based Simulation“.  
Vortrag anlässlich des International Congress on Ultrasonics in Wien (Österreich), 09.–12.04.2007

FOURNELLE, M., LEMOR, R. M.: „Enhancement of Optoacoustic Signal Generation using Nanoscaled Contrast Agents“.  
Vortrag anlässlich der 41. Jahrestagung der DGBMT – Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 26.–29.09.2007

FOURNELLE, M., LEMOR, R. M.: „Photoacoustic Imaging for the Detection of Targeted Nanoscaled Contrast Agents“.  
Poster anlässlich des Nano2life Scientific Meeting in Lund (Schweden), 22.–24.10.2007

FOURNELLE, M., MAASS, K., FONFARA, H., WELSCH, H.-J., HEWENER, H., GÜNTHER, C., LEMOR, R. M.: „Real-time Optoacoustic Imaging using Near-infrared Absorbing Gold Nanoshells for Contrast Enhancement“.  
Posterpräsentation anlässlich des IEEE International Ultrasonics Symposium in New York (USA), 28.–31.10.2007

FOURNELLE, M., STRACKE, F., LEMOR, R. M.: „Plasmonic Nanoparticles as Contrast Agent for Enhancement of Optoacoustic Signal Generation“. Poster anlässlich der Nanotech Conference in Montreux (Schweiz), 14.–16.11.2007

HEWENER, H. J., LEMOR, R. M.: „Deconvolution of Medical Ultrasound Data with Consideration of the Pressure Field, the Excitation Pulse and Focussing“. Vortrag anlässlich der 3. Remagener Physiktage mit dem 2. Workshop für Medizinische Robotik, Navigation und Visualisierung in Remagen (Rheinland-Pfalz), 07.–09.03.2007

HEWENER, H. J., LEMOR, R. M.: „Increasing the 3D Ultrasound Resolution using Improved Reconstruction Techniques of Freehand 3D US Data in Consideration of Ultrasound Beamforming Characteristics“. Vortrag anlässlich der 41. Jahrestagung der DGBMT – Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 26.–29.09.2007

JAKOB, A., WEISS, E. C., KNOLL, T., BAUERFELD, F., HERMANN, J., LEMOR, R. M.: „Silicon-based GHz Acoustic Lenses for Time-resolved Acoustic Microscopy“. Poster anlässlich des IEEE International Ultrasonics Symposium in New York (USA), 28.–31.10.2007

LEMOR, R. M., STARKE, F., BOST, W., KRATZ, K., SCHRÖTER, M., SÖNNICHSEN, C., HENKEL, A.: „Nanopolymere Kontrastmittel für die Photoakustik“. Vortrag anlässlich des 3. BMBF-Symposiums Nanobiotechnologie in Hannover (Niedersachsen), 09.–10.10.2007

LEMOR, R. M.: „Ultrasonic Technology for Imaging in Deep Sea“. Vortrag anlässlich der International Conference and Exhibition Maritime Technologies – InWaterTec in Kiel (Schleswig-Holstein), 09.–11.10.2007

LEMOR, R. M.: „Neue Möglichkeiten der medizinischen Bildgebung durch Nutzung hybrider optisch-akustischer Bildgebung und nanoskaliger Kontrastmittel“. Vortrag anlässlich des 39. Weltforums der Medizin MEDICA, Nanobiotechnologie in der medizinischen Anwendung in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 14.–17.11.2007

OLBERT, M., TRETBAR, S. H., VON HAHN, R. P., LEMOR, R. M.: „Angepasste kodierte Anregung und angepasste Filter zur Ultraschall-Grenzschicht-Detektion in stark dämpfenden Materialien“. Vortrag anlässlich der 41. Jahrestagung der DGBMT – Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 26.–29.09.2007

STOLKA, P. J., TRETBAR, S. H., WARINGO, M., FEDERSPIEL, P. A., PLINKERT, P. K., HENRICH, D.: „Robot-assisted 3D-Ultrasound Volume Registration for Skull Bone Surgery“. Vortrag anlässlich der 3. Remagener Physiktage mit dem 2. Workshop für Medizinische Robotik, Navigation und Visualisierung in Remagen (Rheinland-Pfalz), 07.–09.03.2007

STOLKA, P. J., HENRICH, D., WARINGO, M., FEDERSPIEL, P. A., TRETBAR, S. H.: „Robot-based 3D Ultrasound Scanning and Registration with Infrared Navigation Support“. Vortrag anlässlich der International Conference on Robotics and Automation IEEE/ICRA 2007 in Rom (Italien), 10.–14.04.2007

WEISS, E. C., ANASTASIADIS, P., LEMOR, R. M.: „Time-resolved High-Frequency Acoustic Microscopy“. Posterpräsentation anlässlich des 3rd Annual Meeting of Nano2Life in Saarbrücken (Saarland), 19.–21.03.2007

WEISS, E. C., ANASTASIADIS, P., LEMOR, R. M.: „Visualization of Changes in Local Mechanical Properties of HeLa Cells during the Cell Cycle“. Präsentation anlässlich des International Congress on Ultrasonics in Wien (Österreich), 09.–12.04.2007

WEISS, E. C., ANASTASIADIS, P., LEMOR, R. M.: „Visualization of Changes in Local Mechanical Properties of HeLa Cells during the Cell Cycle“. Vortrag anlässlich des International Congress on Ultrasonics in Wien (Österreich), 09.–12.04.2007

WEISS, E. C., JAKOB, A., TRETBAR, S. H., HABERER, W., KNOLL, T., BAUERFELD, F., HERMANN, J., LEMOR, R. M.: „100 MHz Micro Machined Linear Array-based on ZnO Membranes“. Vortrag und Poster anlässlich des IEEE International Ultrasonics Symposium in New York (USA), 28.–31.10.2007

WEISS, E. C., ANASTASIADIS, P., HILDEBRANDT, C., GORJUP, E., LEMOR, R. M.: „Characterization of Adipogenic, Chondrogenic and Osteogenic Differentiation with Time-resolved Acoustic Microscopy“. Vortrag anlässlich des IEEE International Ultrasonics Symposium in New York (USA), 28.–31.10.2007

WEISS, E. C.: „Acoustic Microscopy and its Application to Cell Biology“. Eingeladener Vortrag im Rahmen des Biomed Seminars, Drexel University, School of Biomedical Engineering in Philadelphia (USA), 02.11.2007

ZININ, P. V., WEISS, E. C., ANASTASIADIS, P., LEMOR, R. M.: „Variation of the Sound Attenuation inside HeLa Cells during Cell Division Using High-Frequency Time-resolved Acoustic Microscope“. Vortrag anlässlich des IEEE International Ultrasonics Symposium in New York (USA), 28.–31.10.2007

## Abteilung Telematik/Telemedizin

### Arbeitsgruppe Home Care

ALI, S.: „Semantic Medical Devices Space: An Infrastructure for Ambient Intelligent Medical Devices“. <http://www.eurescom.de/message/message-Mar2007/Semantic-Medical-Devices-Space.asp>; EURESCOM m@ssage 1/2007 (2007)

ALI, S., URIBARREN, A., PARRA, J.: „Applications of Ambient Intelligence in Medical Devices and Clinical Environments“. Vortrag anlässlich der International Conference of E-Medical Systems E-Medisy in Fez (Marokko), 24.–26.10.2007 Proceedings (in Druck)

BRESSER, B., PAUL, V.: „D2D – Anforderungen und Entwicklung“. Vortrag anlässlich des 1. D2D-Workshops 2007 in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 09.–11.02.2007

BRESSER, B., PAUL, V.: „Elektronische Geschäftsprozesse im niedergelassenen Sektor“. Vortrag anlässlich der 1. QMS-Jahresversammlung 2007 in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 22.05.2007

BRESSER, B., PAUL, V.: „Neue elektronische Dienste in der Regelversorgung“. Vortrag anlässlich der Klausursitzung der IBIS-KVen in Saarbrücken (Saarland), 12.06.2007

BRESSER, B., PAUL, V.: „Künftige Weiterentwicklung von D2D“. Vortrag anlässlich des 2. D2D-Workshop 2007 in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 14.06.2007

BRESSER, B., PAUL, V.: „D2D im praktischen Einsatz“. Vortrag anlässlich des Expertenforums Gesundheitstelematik der bwcon in Stuttgart (Baden-Württemberg), 18.09.2007

- GRAF, N., WEILER, G., BROCHHAUSEN, M., SCHERA, F., HOPPE, A., TSIKNAKIS, M., KIEFER, S.: „The Importance of an Ontology-based Clinical Data Management System (OCDMS) for Clinico-Genomic Trials in ACGT (Advancing Clinico-Genomic Trials on Cancer)“. Posterbeitrag anlässlich der SIOP-Konferenz in Mumbai (Indien), 01.–03.11.2007
- KIEFER, S.: „Personal Health Systems – Overview and Research Trends“. Eingeladener Vortrag anlässlich der EU-Konferenz Personal Health Systems 2007 in Brüssel (Belgien), 12.–13.02.2007
- KIEFER, S.: „senSAVE® – Ergebnisse eines Projektes zur Entwicklung einer modularen, mobilen Multiparameter-Monitoring-Plattform für Herz-Kreislauf-Erkrankungen“. Vortrag anlässlich des Workshops „Mobiles Computing in der Medizin“ im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Augsburg (Bayern), 20.09.2007
- KIEFER, S.: „Forschungstrends im Bereich der Telemedizin“. Vortrag anlässlich der Veranstaltung E-Health und Medizintechnik in der Zukunft in Bad Segeberg (Schleswig-Holstein), 12.09.2007
- KRUSE, J.: „Eine telemedizinische Plattform zur häuslichen Pflege in der Integrierten Versorgung“. Vortrag anlässlich der Veranstaltung „Der Patient im vernetzten Zuhause“ in Berlin (Berlin), 10.10.2007
- KIEFER, S.: „Telemedizin zur Persönlichen Gesundheitsversorgung – Stand der Technik und Forschungstrends“. Vortrag anlässlich des 4. Deutsch-Französischen Health Care Forums in Nancy (Frankreich), 23.10.2007
- KIEFER, S.: „T@lemed – Experiences with Telemedicine Service Provision for Underserved Regions in Colombia.“ Vortrag anlässlich des European & Latin American Network Workshops auf der internationalen Konferenz CeHR. „eHealth: Combining Health Telematics, Telemedicine, Biomedical Engineering and Bioinformatics to the Edge“ in Regensburg (Bayern), 05.12.2007
- PAUL, V., BRESSER, B.: „eArztbrief und HBA mit D2D“. Vortrag anlässlich des Treffens der Softwarehäuser zum „NRW-Förderprojekt elektronischer Arztbrief (eArztbrief) mit elektronischem Arztausweis“ in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 23.01.2007
- PAUL, V., BRESSER, B.: „Technische Hilfen für die D2D-Implementierung“. Vortrag anlässlich des 1. D2D-Workshops 2007 in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 09.–11.02.2007
- PAUL, V., BRESSER, B.: „Das DALE-UV-Verfahren in D2D“. Vortrag anlässlich des 1. D2D-Workshops 2007 in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 09.–11.02.2007
- PAUL, V.: „Der Beitrag von D2D zur medizinischen Versorgung“. Vortrag anlässlich der Arbeitssitzung zur Bewerbung der Stadt Homburg zur „Breitbandstadt“ in Homburg (Saarland), 19.03.2007
- PAUL, V., BRESSER, B.: „VHiG-Arztbrief und elektronische Signatur mit dem elektronischen Heilberufsausweis“. Vortrag anlässlich der Klausursitzung der Bundesärztekammer in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 04.05.2007
- PAUL, V.: „Inside D2D“. Vortrag anlässlich der D2D-Anwenderkonferenz in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 08.05.2007
- PAUL, V., BRESSER, B.: „Versionshistorie von D2D – Tips und Hilfen“. Vortrag anlässlich des 2. D2D-Workshop 2007 in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 14.06.2007
- PAUL, V., BRESSER, B.: „D2D als Bindeglied zwischen Apotheke und Arzt“. Fachvortrag auf der Expopharm 2007 in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 27.–30.09.2007
- PAUL, V., BRESSER, B.: „Sichere elektronische Kommunikation und elektronische Signatur in D2D“. Vortrag bei der KfH Köln in Köln (Nordrhein-Westfalen), 17.10.2007
- Abteilung Medizintechnik & Neuroprothetik**
- BOSSI, S., MENCIASSI, A., MICERA, S., DOERGE, T., KOCH, K. P., HOFFMANN K.-P., YOSHIDA, K., DARIO, P., HA, S.: „Design and Development of SMA Actuated tf-LIFE Neural Interfaces“. Research workshop at Korean Institute of Technology KIST in Seoul (Südkorea), 16.–18.11.2006
- GONZALO, A., GARCIA, B., ZACCONE, F., RUFF, R., MICERA, S., HOFFMANN, K.-P., DARIO, P.: „Characterization of a New Type of Dry Electrodes for Long-term Recordings of Surface Electromyogram“. Abstract anlässlich der International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR) in Amsterdam (Niederlande), 13.–15.06.2007
- HARMS, A., KAMMER, S., KOCH, K. P.: „Entwicklung einer LabView-basierten Software zur Steuerung eines Leckstromtestsystems“. VIP – Virtuelle Instrumente in der Praxis 2007 Fürstenfeld in Fürstenfeld (Steiermark, Österreich), 10.–11.10.2007
- HOFFMANN, K.-P.: „Mikrostrukturen für die Neuroprothetik und den Organersatz“. Eingeladener Vortrag anlässlich des VDE-Kongresses 2006 in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 23.10.–25.10.2006
- HOFFMAN, K.-P., CARROZZA, M., MICERA, S., RUFF, R.: „Interfaces and Sensors for Cybernetic Hand Prosthesis“. Abstract anlässlich der TAR 2007 (Technical Aids for Rehabilitation) in Berlin (Berlin), 25.–26.01.2007
- HOFFMANN, K.-P.: „Moderne Strategien in der Neuroprothetik“. Eingeladener Vortrag anlässlich der Feierstunde zur Überreichung der Meisterbriefe und der ISPO/WHO-Diplome in Dortmund (Nordrhein-Westfalen), 23.02.2007
- HOFFMANN, K.-P.: „Implantierbare Mikroelektroden für die Neuroprothetik“. Eingeladener Vortrag an der Universität Frankfurt in Frankfurt (Hessen), 19.07.2007
- HOFFMANN, K.-P., RUFF, R.: „Flexible Dry Surface-Electrodes for ECG Long-term Monitoring“. Vortrag anlässlich der IEEE/EMBS, 07. 29th Annual International Conference in Lyon (Frankreich), 23.–26.08.2007
- HOFFMANN, K.-P., RUFF, R.: „Messplatz zur online Beat-to-Beat-Erfassung der arteriellen Pulswellenlaufzeit (PTT)“. Vortrag anlässlich der 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE, in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 26.–29.09.2007 (eingereicht)
- KOCH, K. P.: „Neuroprothesen-Schnittstellen zwischen Nervensystem und Technik“. Wissenschaftliches Symposium anlässlich der Errichtung des Interdisziplinären Kompetenzzentrums Neurotechnologie in Trier (Rheinland-Pfalz), 08.09.2006

KOCH, K. P.: „Neural Implants – Development and Application“.  
Vortrag anlässlich des Research-Seminar im Nanoscience Centre at Cambridge in Cambridge (Großbritannien), 06.10.2006

KOCH, K. P.: „Neural Implants – Development and Application“.  
Vortrag anlässlich des Research-Seminar in Seoul (Süd-Korea), 28.11.2006

KOCH, K. P.: „Neural Implants – Development and Application“.  
Vortrag anlässlich des Research-Seminars an der Nanjing University in Nanjing (China), 04.12.2006

KOCH, K. P.: „Neural Implants – Development and Application“.  
Vortrag anlässlich des Research-Seminars an der Nantong University in Nantong (China), 06.12.2006

KOCH, K. P., KAMMER, S.: „Polymer-based Implantable Electrodes: State of the Art and Future Prospects at IBMT“.  
Eingeladener Vortrag an der University of Utah in Utah (USA), 07.02.2007

KOCH, K. P., HOFFMANN, K.-P.: „Prosthetics“.  
Eingeladener Vortrag am Interdisciplinary College 2007, IK 2007 in Günnesee, Mönnesee (Nordrhein-Westfalen), 14.–15.03.2007

KOCH, K. P.: „Was die Zukunft bringt“ im Schwerpunktthema „Neuroprothetik“.  
Technology Review, 04/2007, 83 (2007)

LAGO, N., VIVÓ, M., YOSHIDA, K., KOCH, K. P., POPPENDIECK, W., MICERA, S., NAVARRO, X.: „Evaluation of Thin-film Longitudinal Intrafascicular Electrodes as a Peripheral Nerve Interface“.  
Abstract anlässlich der International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR) in Amsterdam (Niederlande), 13.–15.06.2007

LAGO, N., YOSHIDA, K., KOCH, K. P., VIVÓ, M., MICERA, S., NAVARRO, X.: „Developments towards the Application of Thin-film Longitudinal Interfascicular Electrodes as a Peripheral Nerve Interface“.  
Abstract anlässlich der International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR) in Amsterdam (Niederlande), 13.–15.06.2007

MICERA, S., CARPANETO, J., CITI, L., TONET, O., ROSSINI, P. M., NAVARRO, X., CARROZZA, M. C., HOFFMANN, K.-P., YOSHIDA, K., VIVÓ, M., DARIO, P.: „On the Use of Intraneural Peripheral Interfaces for the Control of Cybernetic Hand Prostheses in Amputees“.  
IEEE TNSRE (eingereicht)

POPPENDIECK, W., KOUNIK, E., DÖRGE, T., KOCH, K. P., HOFFMANN, K.-P.: „Bleifreie galvanische Abscheidung von mikrorauen Platinschichten zur Impedanzsenkung bei implantierbaren Elektroden“.  
Beitrag anlässlich der 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 26.–29.09.07 (eingereicht)

RAMACHANDRAN, A., POPPENDIECK, W., MATHUR, S., KOCH, K. P.: „Investigations on the Stability of Platinum Nanostructures on Implantable Microelectrodes – A First Approach“.  
Posterbeitrag anlässlich des 31st International Symposium on Nanostructured Materials and Nanotechnology: Development and Applications (ICACC) in Daytona Beach, Florida (USA), 21.–26.01.2007  
Abstract Book, ICACC-S7-044-2007, S. 66

RAMACHANDRAN, A., KOCH, K. P.: „Development and Process Optimization of a Polymer-based Implantable Neuroprosthesis for Neural Sensing and Stimulation“.  
Posterbeitrag anlässlich des 31st International Symposium on Nanostructured Materials and Nanotechnology: Development and Applications (ICACC) in Daytona Beach, Florida (USA), 21.–26.01.2007  
Abstract Book, ICACC-S7-107-2007, S. 171

RUFF, R., SCHWEIGMANN, M., HOFFMANN, K.-P.: „Flexible trockene Oberflächenelektrode für das Langzeitmonitoring“.  
Posterbeitrag anlässlich der 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE (DGBMT) in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 26.–29.09.2007

SCHWEIGMANN, M., KOCH, K. P.: „Pilotdesign einer Stromquelle mit lastabhängiger Verstärkung zur selektiven funktionellen Elektrostimulation“.  
Vortrag anlässlich der 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE (DGBMT) in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 26.–29.09.2007

SOLZBACHER, F., REITH, L., TATHIREDDY, P., KIM, S., TÖPPER, M., KLEIN, M., REICHL, H., KOCH, K. P.: „Revolutionizing Prosthetics: Next Generation Wireless Neural Interfaces“.  
Abstract anlässlich der TU Technical Aids for Rehabilitation – European Symposium in Berlin (Berlin), 25.–26.01.2007

YOSHIDA, K., KURSTJENS, M., CITI, L., KOCH, K. P., MICERA, S.: „Experience with the Thin-film Longitudinal Intra-fascicular Electrode (tflIFE), a Multi-channel Peripheral Nerve Neural Interface“.  
Abstract anlässlich der International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR) in Amsterdam (Niederlande), 13.–15.06.2007

#### Abteilung Kryobiophysik & Kryotechnologie

BAUNACH, J. J. S., SCHÖN, U., OH, Y. J., FIXEMER, T., SCHULZ, J. C., ZIMMERMANN, H.: „Biological Evaluation of a New Computer-controlled System for Testing Long-time Cyclic Changes in Temperatures from Liquid to Vapour in a Nitrogen-storing Vessel“.  
Posterbeitrag anlässlich des BMT-Kongresses in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 26.–29.09.2007

BAUNACH, J. J. S., GEPP, M. M., SCHULZ, J. C., SACHINIDIS, A., HESCHELER, J., ZIMMERMANN, H.: „Hydrogel-Membranes and Alginate-encapsulated Feeder Cells as a New Approach for Cultivation and Cryopreservation of Human Adult and Embryonic Cells“.  
Posterbeitrag anlässlich des ITERA Life Science Forum, Stem Cells from Cord, Cord-blood and Placenta: scientific approaches and clinical applications in Maastricht (Niederlande), 25.–26.10.2007

DURST, C. H. P., IHMIG, F. R., SHIRLEY, S. G., ZIMMERMANN, H.: „ChameleonLab: A Preparation Knowledge and Workflow Management System for Cryobiomedical Laboratories and Biobanks“.  
Posterbeitrag anlässlich des BMT-Kongresses in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 26.–29.09.2007

EHRHART, F., MEISER, I., SHIRLEY, S. G., SUKHOURLUKOV, V. L., ZIMMERMANN, H.: „High-speed Video Analysis of  $\mu$ -Capsule Formation for Life Science Applications“.  
Posterbeitrag anlässlich des Mikrosystemtechnik-Kongresses, Congress Center Dresden in Dresden (Sachsen), 15.–17.10.2007

KATSEN-GLOBA, A., FEILEN, P., EHRHART, F., WEBER, M. M., ZIMMERMANN, H.: „Alginate Encapsulation improve Viability and Integrity of Cryopreserved Pancreatic Islets and Multicellular Spheroids: Combined Fluorescence, Scanning and Block-face Scanning Electron Microscopy“.  
Posterbeitrag anlässlich der Microscopy Conference, Universität des Saarlandes in Saarbrücken (Saarland), 02.–07.09.2007

KATSEN-GLOBA, A., SCHULZ, J. C., EHRHART, F., FEILEN, P., WEBER, M. M., ZIMMERMANN, H.: „Vitality and Functionality of Pancreatic Islets and Multicellular Spheroids after Cryopreservation in Micro-cryosubstrates with Automatic Addition of Cryoprotectants“. Posterbeitrag anlässlich des Mikrosystemtechnik-Kongresses, Congress Center Dresden in Dresden (Sachsen), 15.–17.10.2007

MALPIQUE, R., EHRHART, F., KATSEN-GLOBA, A., CARRONDO, M. J. T., ALVES, P. M., ZIMMERMANN, H.: „Cryopreservation of Neuroblastoma N2a Cells on an Alginate Environment: Strategies to improve Cell Recovery and Neuronal Differentiation after Thawing“. Posterbeitrag anlässlich des Society of Cryobiology Congress 2007 in Alberta (Kanada), 28.07.–01.08.2007

MEISER, I., SHIRLEY, S. G., ZIMMERMANN, U., ZIMMERMANN, H., EHRHART, F.: „Quantitative High Speed Video Analysis to Embedding-Immobilization with Alginates“. Posterbeitrag anlässlich des Leipziger Workshops 2007 in Leipzig (Sachsen), 19.–21.04.2007

MEISER, I., SHIRLEY, S. G., ZIMMERMANN, H., EHRHART, F.: „Quantitative High Speed Video Analysis to Embedding-Immobilization with Alginates“. Posterbeitrag anlässlich des BMT-Kongresses in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 26.–29.09.2007

STARK, M., DÖRR, D., EHLERS, A., EHRHART, F., SCHULZ, J. C., BAUNACH, J. J. S., KATSEN-GLOBA, A., KÖNIG, K., ZIMMERMANN, H.: „Multiphoton Fluorescence Imaging at Cryogenic Conditions“. Posterbeitrag anlässlich der Microscopy Conference in Saarbrücken (Saarland), 02.–07.09.2007

ZIMMERMANN, H.: „Kryo-Nanobiotechnologie“. Posterbeitrag anlässlich der 3. WING-Konferenz des BMBF in Berlin (Berlin), 22.–24.10.2007

#### Abteilung Biohybride Systeme

BROSE, C.: „PSC Differentiation with Immobilized Factors“. Vortrag anlässlich des CellPROM-Stem-Cell-Workshops 2007 in Lübeck (Schleswig-Holstein), 10.–11.09.2007

BROSE, C.: „PSC Differentiation with Immobilized Factors“. Poster anlässlich des CellPROM-Stem-Cell-Workshops 2007 in Lübeck (Schleswig-Holstein), 10.–11.09.2007

CHO, S., GORJUP, E., THIELECKE, H.: „Time-continuous Chip-based Monitoring of Toxic Effects on Stem Cell Differentiation“. Poster anlässlich des CellPROM-Stem-Cell-Workshops 2007 in Lübeck (Schleswig-Holstein), 10.–11.09.2007

DIHLMANN, S., WOERNER, S., KLOOR, M., GERMANN, A., VON KNEBEL-DOEBERITZ, M.: „The Role of Absent in Melanoma 2 (AIM2) in DNA Mismatch Repair-Deficient Colon Carcinomas“. 2nd Biennial Scientific Meeting of InSIGHT in Yokohama (Japan), 27.–30.03.2007

GORJUP, E.: „Glandular Stem Cells“. Vortrag anlässlich des CellPROM-Stem-Cell-Workshops 2007 in Lübeck (Schleswig-Holstein), 10.–11.09.2007

GORJUP, E., PETER, L., WIEN, S., SCHMITT, D., VON BRIESEN, H.: „Adipogenic Differentiation of Human Salivary Gland Stem Cells and the Optical Quantification“. Poster anlässlich des CellPROM-Stem-Cell-Workshops 2007 in Lübeck (Schleswig-Holstein), 10.–11.09.2007

HEINZELMANN, A., MEYERHANS, A., DIETRICH, U., VON BRIESEN, H.: „APOBEC3G in Infected Myeloid Cells as an Antiviral Target“. Poster anlässlich des 3rd European Congress of Virology in Nürnberg (Bayern), 01.–05.09.2007

HILDEBRANDT, C., THIELECKE, H.: „Stem Cell-based in vitro Models and Monitoring of the Osteogenic Differentiation by Impedance Spectroscopy“. Vortrag anlässlich des 2nd Osteocord Workshops in Oeiras (Portugal), 10.–12.10.2007

KLOOR, M., GERMANN, A., WENTZENSEN, N., SCHWITALLE, Y., TARIVERDIAN, M., KNAEBEL, H. P., KIENLE, P., HOLINSKI-FEDER, E., GRABOWSKI, M., VON KNEBEL-DOEBERITZ, M.: „Humoral Immune Response against Tumor-specific Frameshift Peptides in Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer“. 2nd Biennial Scientific Meeting of InSIGHT, 27.–30.03.2007 in Yokohama (Japan)

LANGER, K., HOLZER, M., ANHORN, M., VOGEL, V., MÄNTELE, W., ROTHWEILER, F., MICHAELIS, M., WAGNER, S., VON BRIESEN, H., HINDEL, S., SCHWARTZ, D.: „Nanopartikel-Drug-Systeme für die gezielte Tumorthherapie (NanoDrug)“. Poster anlässlich des 3. BMBF-Symposiums Nanobiotechnologie in Hannover (Niedersachsen), 09.–10.10.2007

LÖW, K.: „In-vitro-Testung zelltypspezifischer Drug-Carrier-Systeme für die Krebstherapie“. Vortrag anlässlich des Kolloquiums des Departments of Physics der Humboldt-Universität in Berlin (Berlin), 06.09.2007

LÖW, K., VON BRIESEN, H.: „Development of Cell Type Specific Drug Carrier Systems for Cancer Therapy“. Poster anlässlich des 3. BMBF-Symposiums Nanobiotechnologie in Hannover (Niedersachsen), 09.–10.10.2007

MEYERHANS, A., VON BRIESEN, H.: „The ‚Global HIV Vaccine Research Cryorepository‘: A Fundamental Part in the ‚Collaboration for AIDS Vaccine Discovery‘“. 3rd German Japanese HIV Symposium 2007 in Hiroshima (Japan), 26.–27.11.2007

VON BRIESEN, H.: „The Global HIV Research Cryorepository – GHRC“. Vortrag anlässlich der CellPROM Sommer School in Sulzbach (Saarland), 24.–26.09.2007

VON BRIESEN, H.: „Entwicklung von zelltypspezifischen Drug-Carrier-Systemen für die Krebstherapie“. Vortrag anlässlich des 3. BMBF-Symposiums Nanobiotechnologie in Hannover (Niedersachsen), 09.–10.10.2007

VON BRIESEN, H.: „Update on the Global HIV Research Cryorepository – GHRC“. Vortrag anlässlich des All-CAVD Meetings 2007 in Lausanne (Schweiz), 03.–05.12.2007

WAGNER, S., EHLERS, A., SAUER, D., KÖNIG, K., VON BRIESEN, H.: „Confocal Microscopy and Fluorescence Lifetime Imaging of a Nanoparticulate Drug Targeting Formulation“. Poster anlässlich des Workshops on Advanced Multiphoton and Fluorescence Lifetime Imaging Techniques in St. Ingbert (Saarland), 13.–15.06.2007

WAGNER, S.: „Präklinische Testung nanopartikulärer Systeme für die Krebstherapie“. Vortrag anlässlich der Summer School Chemische Nanotechnologie in Saarbrücken (Saarland), 11.10.2007

WEISS, E. C., ANASTASIADIS, P., HILDEBRANDT, C., GORJUP, E., LEMOR, R.: „Characterization of Adipogenic, Chondrogenic and Osteogenic Differentiation with Time-resolved Acoustic Microscopy“. Vortrag anlässlich des Internationalen Ultrasonic-Symposiums in New York (USA), October 2007 Conference Proceedings, Nov. 2007

### Arbeitsgruppe Computerunterstützte Simulationen

SCHMITT, D.: „CellPROM – Cell Programming by Nanoscaled Devices“.

Vortrag anlässlich des 2nd Workshop on Advanced Multiphoton and Fluorescence Lifetime Imaging Techniques in St. Ingbert (Saarland), 13.–15.06.2007

SCHMITT, D.: „Pancreatic Stem Cells and Technology in CellPROM“.

Vortrag anlässlich des CellPROM-Stem-Cell-Workshops in Lübeck (Schleswig-Holstein), 10.–11.09.2007

### Arbeitsgruppe Zelldifferenzierung & Zelltechnologie

DANNER, S.: „Stem Cell Basics II: Stem Cells and their Niches“.

Vortrag anlässlich des CellPROM-Stem-Cell-Workshops 2007 in Lübeck (Schleswig-Holstein), 10.–11.09.2007

DANNER, S.: „Derivation of Oocyte-like Cells from a Clonal Pancreatic Stem Cell Line“.

Vortrag anlässlich des 3rd World Congress on Regenerative Medicine 2007 in Leipzig (Sachsen), 18.–20.10.2007

KAJAHN, J., KLINK, E., MAASS, A., RAPOPORT, D. H., GULDNER, N. W., KRUSE, C.: „Human Pancreatic Stem Cells and their Potential to differentiate into Cardiac-like Cells“.

Poster anlässlich der Spetses International Summer School 2007 Island of Spetses (Griechenland), 31.08.–09.09.2007

KAJAHN, J.: „Pancreatic Stem Cell Differentiation – State of the Art“.

Vortrag anlässlich des CellPROM-Stem-Cell-Workshops 2007 in Lübeck (Schleswig-Holstein), 10.–11.09.2007

KAJAHN, J., RAPOPORT, D. H., SCHICKTANZ, S., GULDNER, N. W., KRUSE, C.: „Human Pancreatic Stem Cells cultured on Biodegradable Meshes may serve as a Myocardial Patch for Regeneration of Infarcted Tissue“.

Poster anlässlich des 3rd World Congress on Regenerative Medicine 2007 in Leipzig (Sachsen), 18.–20.10.2007

KRUSE, C.: „Aktuelle Ergebnisse zur Differenzierung von pankreatischen stellate-like Cells“.

Vortrag anlässlich einer Veranstaltung des Forschungsschwerpunktes „Regenerative Medizin“ der Universität zu Lübeck in Lübeck (Schleswig-Holstein), 27.11.2006

KRUSE, C.: „Möglichkeiten der Nutzung adulter Stammzellen“.

Vortrag anlässlich des Emeriti-Treffens der Universität zu Lübeck in Lübeck (Schleswig-Holstein), 26.04.2007

KRUSE, C.: „Möglichkeiten des Einsatzes von Stammzellen in der Nahrungs- und Futtermittelherstellung“.

Vortrag anlässlich der „Food Regio“ Veranstaltung der Wirtschaftsförderung Lübeck in Lübeck (Schleswig-Holstein), 27.04.2007

KRUSE, C.: „Fraunhofer in Lübeck – zukünftige Entwicklung und Chancen“.

Vortrag vor dem IHK Ausschuss für Industrie und Technologie in Bad Oldesloe (Schleswig-Holstein), 10.05.2007

KRUSE, C.: „Adulte Stammzellen in der Medikamentenforschung“.

Vortrag anlässlich der Hamburger Life Sciences Week in Hamburg (Hamburg), 11.–15.06.2007

KRUSE, C.: „Marine Biotechnologie – basierend auf eukaryotischen Zellen“.

Vortrag anlässlich der WTSH-Veranstaltung „Neues aus dem Meer“ in Büsum (Schleswig-Holstein), 13.06.2007

KRUSE, C.: „Aufbau und Entwicklung einer Lübecker Fraunhofer Einrichtung“.

Vortrag anlässlich des Besuchs des Ministerpräsidenten von Schleswig-Holstein in der Fraunhofer Einrichtung in Lübeck (Schleswig-Holstein), 06.09.2007

KRUSE, C.: „Stem Cell Basics I“.

Vortrag anlässlich des CellPROM-Stem-Cell-Workshops 2007 in Lübeck (Schleswig-Holstein), 10.–11.09.2007

PETSCHNIK, A. E., DANNER, S., KRUSE, C.: „Differentiation of Human Pancreatic Adult Stem Cells into Neuronal, Glial and Muscle Cells“.

Poster anlässlich des 3rd World Congress on Regenerative Medicine 2007 in Leipzig (Sachsen), 18.–20.10.2007

RAPOPORT, D. H.: „Stem Cell Basics III“.

Vortrag anlässlich des CellPROM-Stem-Cell-Workshops 2007 in Lübeck (Schleswig-Holstein), 10.–11.09.2007

SALEM, H., RAPOPORT, D. H., CIBA, P., EGANA, J. T., REITHMAYER, K., KRUSE, C., MACHENS, H.-G.: „Pancreatic Stem Cells improve Wound Healing through Scaffold-based Dermal Regeneration“.

Poster anlässlich des CellPROM-Stem-Cell-Workshops 2007 in Lübeck (Schleswig-Holstein), 10.–11.09.2007

TIEDE, S., KAJAHN, J., DANNER, S., KRUSE, C., PAUS, R., ZECHHELL, C.: „Human Demis-derived Cells show Features of Pluripotent Adult Stem Cells“.

Abstract anlässlich des „37th ESDR Meeting“ in Zürich (Schweiz), 05.–08.09.2007  
Journal of Investigative Dermatology 127, 65 (2007)

### Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips

BÖTTCHER, M.: „Gravitationsgetriebene Lab-On-Chip-Systeme“.

Vortrag anlässlich der 41. Jahrestagung der DGBMT – Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE in Bad Aachen (Nordrhein-Westfalen), 26.–29.09.2007

BÖTTCHER, M.: „Pumpenfreier Partikeltransport in Mikrofluidischen Lab-On-Chips“.

Vortrag anlässlich des Mikrosystemtechnik-Kongresses im VDE in Dresden (Sachsen), 15.–17.10.2007

DUSCHL, C., JÄGER, M.: „Novel Approaches to the Analysis of Single Cells“.

Vorlesung im Rahmen der International Max-Planck-Research School (IMPRS) on Biomimetic Systems, Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam-Golm (Brandenburg), Sommersemester 2007

DUSCHL, C.: „Tools for the Handling and Characterisation of Biological Cells“.

Vortrag am Institut für Physik, Adlershof, Humboldt-Universität zu Berlin in Berlin (Berlin), 12.01.2007

DUSCHL, C.: „Development and Implementation of Tools for the Manipulation and Characterisation of Cells“.

Vortrag anlässlich des German-British Workshops „Microsystems for Biotechnology – 2007“ in London (England), 21.05.2007

DUSCHL, C.: „Approaches for Controlling the Behaviour of Biological Objects Ranging from Nanoparticles to Cells“.

Vortrag an der École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Laboratory for Microsystems in Lausanne (Schweiz), 10.09.2007

DUSCHL, C.: „Thiol-based Monolayers for Controlling the Interaction between Biological Objects and Gold Surfaces“.

Vortrag anlässlich der 3rd Biopolysurf Summer School des Centres Suisse d'Électronique et Microtechnique in Ovornaz (Schweiz), 11.–14.09.2007

DUSCHL, C.: „Controlling and Manipulating Nano- and Microobjects are Key Tasks in Modern Biotechnology“.

Vortrag anlässlich des German-Danish Seminars „Meet Nano-Berlin 2007“ in der Königlichen Dänischen Botschaft in Berlin (Berlin), 08.11.2007

JÄGER, M.: „Coupled Electro-hydrodynamic Force Fields for the Manipulation of Objects in Solutions“.  
Vortrag anlässlich der 71. Jahrestagung der Deutschen Physikalischen Gesellschaft in Regensburg (Bayern), 29.03.2007

JÄGER, M.: „Biomedizinische Anwendungen in der Mikro- und Nanotechnik“.  
Vortrag anlässlich des Arbeitskreises Nanotechnik des VDI-Bezirksvereins Berlin-Brandenburg in Potsdam (Brandenburg), 03.07.2007

JÄGER, M.: „Novel Biomedical Applications of Travelling Electric Fields in Lab-on-Chips“.  
Vortrag anlässlich der 11th Annual European Conference on Micro- & Nanoscale Technologies for the Biosciences in Montreux (Schweiz), 14.11.2007

LEYA, T.: „Snow Algae as Production Strains in Microalgal Biotechnology“.  
Poster anlässlich der Konferenz 7th European Workshop „Biotechnology of Microalgae“ am Institut für Getreideverarbeitung GmbH (IGV) in Nuthetal (Brandenburg), 11.06.–13.06.2007

LEYA, T.: „Vom Mythos Blutschnee zur Schneeealge in der Biotechnologie“.  
Vortrag anlässlich der Konferenz 8. Alexander-von-Humboldt-Tag an der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften in Berlin (Berlin), 14.09.2007

LEYA, T.: „CCryo – Culture Collection of Cryophilic Algae: Snow Algae as a Novel Bioresource in Extremophile Research and White Biotechnology“.  
Vortrag anlässlich der Konferenz ICC 11 – International Conference on Culture Collections in Goslar (Niedersachsen), 07.–11.10.2007

MISSLER, C., LANKENAU, A., DUSCHL, C.: „Embryonic Stem Cell Differentiation inside a Microchannel“.  
Posterbeitrag anlässlich der ELSO-Konferenz in Dresden (Sachsen), 01.–04.09.2007

RENNER, A., LANKENAU, A., DUSCHL, C.: „A Lab-On-Chip Device for the Induction and Analysis of Chemotaxis“.  
Posterbeitrag anlässlich der ELSO-Konferenz in Dresden (Sachsen), 01.–04.09.2007

STAROSKE, W., FELTEN, M., SCHWILLE, P.: „Flow Profile Measurements in a Traveling Wave Micropump with Two-Foci-FCCS“.  
Vortrag anlässlich des 71st Annual Meeting of the DPG and Spring Meeting of the Condensed Matter Division an der Universität Regensburg in Regensburg (Bayern), 26.–30.03.2007

## **Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik**

ANDRESEN, H.: „Deciphering the AntibodyOME – Peptide Chips for Routine High Throughput Seroanalytics“.  
Poster anlässlich des Dechema-Statusseminars Chiptechnologien in Frankfurt (Hessen), 01.–02.02.2007

BIER, F. F.: „Chip-Technologien für die medizinische Diagnostik“.  
Vortrag anlässlich des 46. Tutzing-Symposiums „Sensorsysteme – Praxisanforderungen und Forschungstrends“.  
in Tutzing (Bayern), 25.–28.02.2007

BIER, F. F.: „Chip-Technologien für die medizinische Diagnostik“.  
Vortrag anlässlich des 5. Deutschen Biosensorsymposiums in Bochum (Nordrhein-Westfalen), 18.–21.03.2007

BIER, F. F.: „Biochiptechnologie – Entwicklung, Technik, Perspektiven“.  
Vortrag anlässlich der Veranstaltung „Der Code des Lebens auf einem Chip“ in Hamburg (Hamburg), 13.06.2007

BIER, F. F.: „Gen-Chips: Chancen und Risiken“.  
Vortrag anlässlich des LILLY-Forums in Frankfurt (Hessen), 17.06.2007

BIER, F. F.: „Die Erfolge der molekulare Medizin: Molekulare In-vitro-Diagnostik für die individualisierte Medizin – die Früchte der Genomforschung werden jetzt reif“.  
Vortrag anlässlich des Forschungspolitischen Dialogs „Potenziale und Perspektiven von Bioanalytik und Diagnostik in Berlin/Brandenburg“ in Berlin (Berlin), 12.09.2007

BIER, F. F.: „Potenziale der Mikrosystemtechnik in der Biochiptechnologie“.  
Vortrag anlässlich des Mikrosystemtechnik Kongresses in Dresden (Sachsen), 15.–17.10.2007

BIER, F. F.: „Biosensors, Biochips, BioMEMS – Becoming Smaller and Smarter with Nanotechnology“.  
Vortrag anlässlich des 3rd Fraunhofer Gesellschaft Symposium in SENDAI in Sendai (Japan), 09.11.2007

BREITENSTEIN, M., CHRISTMANN, A., HÖLZEL, R., BIER, F. F.: „DNA-Nanoarray Assembly Aides by Atomic Force Microscopy“.  
Poster anlässlich des 6th International Workshop on „Scanning Probe Microscopy in Life Sciences“ in Berlin (Berlin), 09.10.2007

GAJOVIC-EICHELMANN, N., HENKEL, J., HÖLZEL, R., BIER, F. F.: „CCD-Kamera-basierter Mikroarray-Reader“.  
Poster anlässlich des 5. Deutschen Biosensorsymposiums in Bochum (Nordrhein-Westfalen), 18.–21.03.2007

KATTERLE, M., LETTAU, K., WARSINKE, A., SCHELLER, F. W.: „A bi-functional MIP: Analysis of Binding and Catalytic Activity by a Thermistor“.  
Vortrag anlässlich des Dechema-Statusseminars Chiptechnologien in Frankfurt (Hessen), 01.–02.02.2007

LOBEDA, P., HENTZE, N., NICKISCH-ROSENEGK, M., BIER, F. F.: „On-chip Fluorescence-labelled Primer Extension on Circular DNA“.  
Poster anlässlich des 5. Deutschen Biosensorsymposiums in Bochum (Nordrhein-Westfalen), 18.–21.03.2007

NAGEL, B.: „New Ferrocene-Redox Polymer for the Electrochemical Detection of Soluble Glucose Dehydrogenase“.  
Poster anlässlich des Dechema-Statusseminars Chiptechnologien in Frankfurt (Hessen), 01.–02.02.2007

NAGEL, T., GAJOVIC-EICHELMANN, N., BIER, F. F.: „Label-free Detection of Borreliose Infection in Blood Serum“.  
Vortrag anlässlich des 5. Deutschen BioSensor-Symposiums in Bochum (Nordrhein-Westfalen), 18.–21.03.2007

NAGEL, B.: „Electrochemical Detection of Soluble Glucose Dehydrogenase with a New Ferrocene-Redox Polymer“.  
Poster anlässlich des 5. Deutschen BioSensor-Symposiums in Bochum (Nordrhein-Westfalen), 18.–21.03.2007

STREHLOW, R., MISSLER, C., MORGENSTERN, B., LANKENAU, A., BIER, F. F., FUHR, G. R.: „SPARC-Nanobeadscapes promote in vitro Cardiomyogenesis of Mouse Embryonic Stem Cells“.  
Vortrag anlässlich des CellPROM-Stem-Cell-Workshops, MFC Innovationscampus in Lübeck (Schleswig-Holstein), 10.–11.09.2007

## **Kompetenzzentren Mentoring**

### **Arbeitsgruppe BMBF-Nachwuchsgruppe Biohybride Funktionssysteme**

LOEW, N., WINZER, K.-J., BECHER, G., SCHÖNFÜß, D., FALCK, T., UHLRICH, G., KATTERLE, M., SCHELLER, F. W.: „Medical Sensors of the BASUMA Body Sensor Network“.  
IFMBE Proceedings, 2007, 13, 171–176

## 4. Übersichtsartikel

### Abteilung Medizintechnik & Neuroprothetik

HOFFMANN, K.-P., SCHWEIGMANN, M.: „The Convergence of Nano, Bio, Information Technologies and Cognitive Science in Biomedical Engineering“. *mst news, international newsletter on micro-nano integration*, No. 2/07, 40–43 (2007)

HOFFMANN, K.-P.: „Stand und Chancen der Neurobionik und am Beispiel einer bionischen Handprothese“. *DIALOG, Otto-Bock-Magazin*

## 5. Zeitschriften (Herausgeberschaft)

### Abteilung Medizintechnik & Neuroprothetik

HOFFMANN, K.-P.: „Das Neurophysiologie-Labor“. *Wissenschaftlicher Beirat*

### Kompetenzzentren Biomedizintechnik

SCHNEIDER, A.: „Medical Device Technology“. *Editorial Advisory Board*

## 6. Buchbeitrag

### Abteilung Medizintechnik & Neuroprothetik

CLAUSDORFF, L. F., HOFFMANN, K.-P.: „Ingenieure im Gesundheitswesen – Ausbildung und Tätigkeitsfelder“. In Kramme, R. (Eds.): *Medizintechnik – Verfahren, Systeme und Informationsverarbeitung*. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 3. Auflage, ISBN 978-3-540-34102-4 (2007), 7–13

HOFFMANN, K.-P., KREUCHEL, U.: „Geräte und Methoden der Klinischen Neurophysiologie (EEG, EMG/ENG, EP)“. In Kramme, R. (Eds.): *Medizintechnik – Verfahren, Systeme und Informationsverarbeitung*. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 3. Auflage, ISBN 978-3-540-34102-4 (2007), 129–168

HOFFMANN, K.-P.: „Schlafdiagnostiksysteme“. In Kramme, R. (Eds.): *Medizintechnik – Verfahren, Systeme und Informationsverarbeitung*. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 3. Auflage, ISBN 978-3-540-34102-4 (2007), 169–184

HOFFMANN, K.-P.: „Nystagmographie“. In Kramme, R. (Eds.): *Medizintechnik – Verfahren, Systeme und Informationsverarbeitung*. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 3. Auflage, ISBN 978-3-540-34102-4 (2007), 185–192

HOFFMANN, K.-P.: „Einführung in die Neuroprothetik“. In Kramme, R. (Eds.): *Medizintechnik – Verfahren, Systeme und Informationsverarbeitung*. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 3. Auflage, ISBN 978-3-540-34102-4 (2007), 595–601

HOFFMANN, K.-P.: „Biosignale erfassen und verarbeiten“. In Kramme, R. (Eds.): *Medizintechnik – Verfahren, Systeme und Informationsverarbeitung*. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 3. Auflage, ISBN 978-3-540-34102-4 (2007), 617–638

KOCH, K. P.: „Neural Protheses and Biomedical Microsystems in Neurological Rehabilitation“. In Sakas, D. E., Simpson, B., Krames, E. (Eds.): *Operative Neuromodulation*. Acta Neurochir. Suppl. Wien: Springer-Verlag 97(1) (2007), 427–434

KOCH, K. P.: „Telemedizin am Beispiel aktiver Implantate“. In Kramme, R. (Eds.): *Medizintechnik-Verfahren, Systeme, Informationsverarbeitung*. Berlin Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 3. Auflage ISBN 978-3-540-34102-4 (2007), 757–764

### Abteilung Biohybride Systeme

CHO, S., THIELECKE, H.: „Electrical Impedance Monitoring of Cell Growth in vitro“. In *Cell Growth Processes: New Research* (ed. F. Columbus), Nova Science Publishers, Inc. (in Druck) (eingeladen)

### Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik

NAGEL, T., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., BIER, F.: „Label-free Serodiagnosis on a Grating Coupler“. in der Buchserie „Methods in Biotechnology“, Verlag Humana Press (eingereicht)

## Patente

Zimmermann, H.; Fuhr, G. R.:  
„Vorrichtung und Verfahren zur Deposition von biologischem Material in einem Zielsubstrat“  
Patentanmeldung 10 2007 004 855.8  
Prioritätstag 31.01.2007, 06F47753

Hoffmann, K.-P.; Schweigmann, M.; Koch, K. P.:  
„Vorrichtung zur Konditionierung des Lidschlags bei Menschen“  
Patentanmeldung 10 2007 007 316.1  
Prioritätstag 14.02.2007, 06F47823

V. Nickisch-Roseneck, M.:  
„Gentechnisch modifizierte Bakteriophagen, insbesondere zur Bekämpfung von pathogenen Prokaryonten bzw. ihrer pathologischen Wirkung sowie deren Verwendung und Herstellung“  
Patentanmeldung 10 2007 003 148.5  
Prioritätstag 22.01.2007, 06F47830

Koch, K. P.; Poppendiek, W.; Thielecke, H.:  
„Vorrichtung zum langsamen Durchdringen einer biologischen Barriere eines biologischen Gewebes mit einem spitzen Objekt“  
Patentanmeldung 10 2007 020 376.6  
Prioritätstag 30.04.2007, 07F48060  
PCT-Anmeldung PCT/DE2007/001135

Koch, K. P.; Poppendiek, W.:  
„Gewebeschonendes Instrument zur Stimulation und/oder Ableitung von bioelektrischen Signalen“  
Patentanmeldung 10 2007 020 377.4  
Prioritätstag 30.04.2007, 07F48061

Fuhr, G. R.; Schmitt, D.; Strehlow, R.; Meiche, J.:  
„Manipulationseinrichtung und Manipulationsverfahren für eine biologische Probe“  
Patentanmeldung 10 2007 009 219.0  
Prioritätstag 26.02.2007, 07F48070

Zimmermann, H.; Möller, M.; Ihmig, F.; Fuhr, G. R.:  
„Kryospeichereinrichtung, Kryokonservierungsvorrichtung und Verfahren zu deren Betrieb“  
Patentanmeldung 10 2007 025 091.8  
Prioritätstag 30.05.2007, 07F48099

Zimmermann, H.; Fuhr, G. R.; Gastrock, R.; Metze, J.:  
„Verfahren und Vorrichtung zur Tropfenmanipulation“  
Patentanmeldung 10 2007 018 056.1  
Prioritätstag 17.04.2007, 07F48164

Manz, B.; Volke, F.; Benecke, M.:  
„Magnetanordnung zur Erzeugung eines NMR-fähigen homogenen Permanentmagnetfeldes“  
PCT-Anmeldung PCT/EP2007/004832  
Prioritätstag 31.05.2007, 07F48216

Zimmermann, H.; Fuhr, G. R.:  
„Tiefseeaquarium und zugehöriges Betriebsverfahren“  
Patentanmeldung 10 2007 027 643.7  
Prioritätstag 15.06.2007, 07F48276  
PCT-Anmeldung PCT/EP2007/007551

Zimmermann, H.; Fuhr, G. R.:  
Vorrichtung und Verfahren zum Test biologischer Zellen  
Patentanmeldung 10 2007 046 516.7  
Prioritätstag 28.09.2007, 07F48277

Fuhr, G. R.; Schön, U.:  
„Verfahren und Vorrichtung zum aktiven Brandschutz für Kryogeräte“  
Patentanmeldung 10 2007 024 842.5  
Prioritätstag 29.05.2007, 07F48302

Kruse, C.; Danner, S.:  
„Verfahren und Vorrichtungen zur Bildung von Aggregaten biologischer Zellen“  
Patentanmeldung 10 2007 028 423.5  
Prioritätstag 20.06.2007, 07F48305

Kruse, C.; Ciba, P.; Fuhr, G. R.:  
„Verfahren und Vorrichtung zur Bildung einer dreidimensionalen Anordnung biologischer Zellen“  
Patentanmeldung 10 2007 028 422.7  
Prioritätstag 20.06.2007, 07F48306

Kruse, C.; Rapoport, D. H.:  
„Therapeutische Zusammensetzung zur Behandlung einer Autoimmunerkrankung, umfassend eine autologe Antigenzusammensetzung sowie Verfahren und Vorrichtungen zur autologen Antikörper- und Antigenproduktion“  
Patentanmeldung 10 2007 028 687.4  
Prioritätstag 21.06.2007, 07F48307

Kruse, C.; Fuhr, G. R.:  
„Verfahren und Vorrichtung zur Aufnahme von biologischen Zellen aus einer Stammzellkultur“  
Patentanmeldung 10 2007 036 150.7  
Prioritätstag 02.08.2007, 07F48308

Kruse, C.; Klink (Gürleyik), E.:  
„Isolierte proliferierende Zellen mit Stammzeleigenschaften aus adultem Gewebe von wechselwarmen Wirbeltieren, stabile Zellkulturen davon und Verfahren zu deren Herstellung“  
Patentanmeldung 10 2007 029 699.3  
Prioritätstag 27.06.2007, 07F48395

Fuhr, G. R.; Zimmermann, H.:  
„Spezialaquarium“  
Patentanmeldung 10 2007 044 600.6  
Prioritätstag 19.09.2007, 07F48601

## Impressum

### **Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT)**

Ensheimer Straße 48  
66386 St. Ingbert  
Telefon: +49 (0) 6894/980-0  
Fax: +49 (0) 6894/980-400  
info@ibmt.fraunhofer.de  
<http://www.ibmt.fraunhofer.de>  
(deutsch/englisch)

### **Leitung:**

Prof. Dr. Günter R. Fuhr  
guenter.fuhr@ibmt.fraunhofer.de

### **Marketing**

#### **Presse- und Öffentlichkeitsarbeit**

#### **Redaktion:**

Dipl.-Phys. Annette Eva Maurer  
Telefon: +49 (0) 6894/980-102  
Fax: +49 (0) 6894/980-400  
info@ibmt.fraunhofer.de

### **Satz und Layout:**

Ottweiler Druckerei und Verlag GmbH  
Johannes-Gutenberg-Straße 14  
66564 Ottweiler  
[www.od-online.de](http://www.od-online.de)

# Anfahrt

## Anfahrt Hauptsitz St. Ingbert:



### Mit dem Auto

Autobahn A 6 / Ausfahrt St. Ingbert-West, links abbiegen in Richtung Flughafen Saarbrücken-Ensheim, nach der Ampel links abbiegen in Richtung St. Ingbert-Süd (Ensheimer Straße), im Kreisverkehr geradeaus, nach ca. 1,5 km liegt das Institut auf der linken Seite

Autobahn A 1 / bis Autobahnkreuz Saarbrücken, weiter Richtung Karlsruhe/Mannheim auf der A 8 bis Autobahnkreuz Neunkirchen, weiter in Richtung Saarbrücken auf der A 6

Autobahn A 8 / bis Autobahnkreuz Neunkirchen, weiter in Richtung Saarbrücken auf der A 6

Autobahn A 4 / bis Autobahndreieck Saarbrücken, weiter in Richtung Mannheim auf der A 6

### Mit der Bahn

ab Saarbrücken Hauptbahnhof mit dem Taxi ca. 15 Minuten; mit dem Bahnbus oder mit dem Zug bis Bahnhof St. Ingbert, von dort mit dem Taxi ca. 1 Minute oder zu Fuß ca. 5 Minuten

### Mit dem Flugzeug

ab Flughafen Saarbrücken-Ensheim mit dem Taxi 5–10 Minuten

## Anfahrt Standort Sulzbach:

### Mit dem Auto

Autobahn A 6 Richtung Saarbrücken, Ausfahrt St. Ingbert-West, Hinweisschild: Richtung Sulzbach (ca. 6 km) folgen, vor Sulzbach Abfahrt »Industriegebiet Neuweiler« nehmen, dem Hinweisschild »Fraunhofer-Institut« folgend unter der Brücke durchfahren, erste Möglichkeit rechts, Hinweisschild »Fraunhofer-Institut«, nach 10 m rechts abbiegen, rechter Hand: Einfahrt durch blaues Doppelflügeltor

## Anfahrt Institutsteil Potsdam-Golm:



### Mit dem Auto

Autobahn A10 (Berliner Ring): Ausfahrt Leest (nördlich des Autobahndreiecks Werder), Richtung Potsdam, am Ende der Wublitzstr. rechts Richtung Golm, am Kreisverkehr nach links (Wissenschaftspark Golm), das Fraunhofer IBMT liegt zurückgesetzt auf der rechten Seite.

### Mit der Bahn

Ankunft Potsdam Hauptbahnhof: auf Gleis 3 Regionalbahn RB 21 nach Golm (halbstündlich). Bahnhofsvorplatz: Bus 605 oder 606 nach Golm Bahnhof bzw. Golm Max-Planck-Campus.

### Mit dem Flugzeug

#### von Flughafen Tegel

Airportbus TXL oder 109 bis Berlin Hauptbahnhof; zum Regionalzug RE 1 (Richtung Magdeburg/Brandenburg, halbstündlich) nach Potsdam Hauptbahnhof, umsteigen in RB 21 (Gleis 1) nach Golm.

#### von Flughafen Tempelhof

5 Min. Fussweg zum U-Bahnhof Platz der Luftbrücke; dort in U6 (Richtung Alt-Tegel) bis Friedrichstraße; von dort in Regionalzug RE 1 (Magdeburg/Brandenburg, halbstündlich) nach Potsdam Hauptbahnhof, umsteigen in RB 21 nach Golm.

