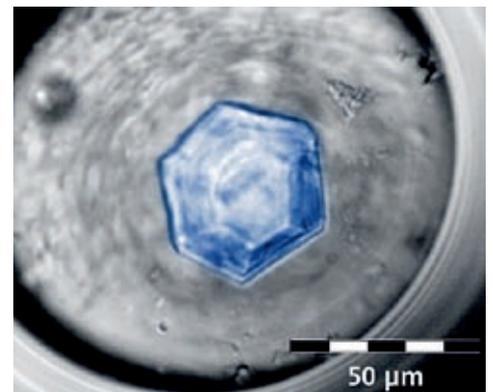
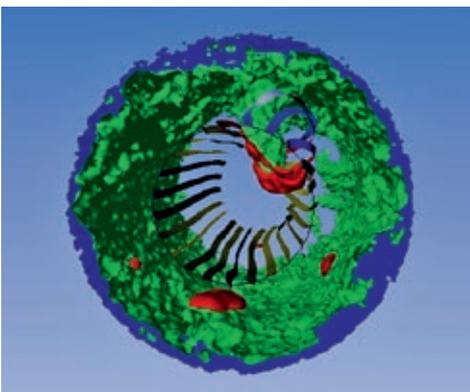


Leistungen und Ergebnisse Jahresbericht 2008



Fraunhofer-Institut
für Biomedizinische Technik IBMT

Jahresbericht 2008

Vorwort



Institutsleiter Prof. Dr. Günter R. Fuhr.

Das Zusammentragen der Ergebnisse für den Jahresbericht ermöglicht zugleich jedem Mitarbeiter des Instituts den Überblick über die Gesamtheit der in den letzten zwölf Monaten geleisteten Arbeit. Nicht alles, was erreicht wurde, kann vorgestellt werden. Auch der diesjährige Forschungsbericht zeigt nur einen Ausschnitt des Projektspektrums des Instituts für Biomedizinische Technik, der von molekularbiologischen Anwendungen über zellbiologische und klinische Verfahren bis hin zu rein technischen Lösungen, wie dem Tiefseesonar reicht. Die Auswahl erfolgte nach zwei Kriterien: Einmal mit dem Ziel der Dokumentation und Demonstration der Leistungsfähigkeit des IBMT für die bisherigen Auftraggeber, zum anderen zur Gewinnung neuer Partner mit neuen Aufgaben für die Zukunft und das kommende Jahr. Um es vorwegzunehmen, beides ist 2008 erneut in hervorragender Weise gelungen. Das einundzwanzigste Jahr des Bestehens der Forschungseinrichtung war geprägt von besonderen Ereignissen.

Dies äußert sich unter anderem darin, dass der vorliegende Jahresbericht des Fraunhofer IBMT durch einen eigenen Jahresbericht der seit Januar 2008 eigenständigen »Einrichtung für Marine Biotechnologie« (EMB) am Standort Lübeck ergänzt wird. Diese entstand aus einer Abteilung, die von 2004 bis 2007 unter der Verwaltung des IBMT kontinuierlich und in enger Zusammenarbeit mit der Universität zu Lübeck sowie dem Land Schleswig-Holstein aufgebaut wurde. Es entspricht dem bewährten Fraunhofer-Modell der eigenständigen wirtschaftlichen Entwicklung von Zweigstellen, diese bei exzellenter Forschung und Anschubförderung durch

das Bundesland in die Eigenständigkeit zu überführen. Dass dies in so kurzer Zeit mit der Einrichtung für Marine Biotechnologie gelungen ist, begründet sich mit dem hohen Engagement der Mitarbeiter vor Ort und dem inhaltlichen Schwerpunkt. Die marine Biotechnologie ist ohne Zweifel bezüglich der Forschung und industriellen Bedeutung ein Zukunftsfeld. Die Mehrzahl der Arten dieser Erde leben im Wasser. Der Tiefseebereich ist uns noch weitgehend unbekannt und gleichzeitig das größte Biotop auf unserer Erde. Hier fehlen vor allem technische Mittel und Verfahren für die Forschung und eine großtechnische Nutzung. Da die marine Biotechnologie in der Fraunhofer-Gesellschaft ein noch unterrepräsentiertes Feld war, wurde die Lücke durch Gründung der EMB auf Beschluss des Senats und des Bund-Länder-Ausschusses geschlossen. In einer Übergangsphase von fünf Jahren wird die Einrichtung nunmehr Schritt für Schritt an das industrieorientierte Fraunhofer-Modell der angewandten Forschung herangeführt, um dann ein neues eigenständiges Institut im Verbund der Fraunhofer-Gesellschaft zu werden. Lesen Sie hierzu den Jahresbericht 2008 der EMB.

Auch das Fraunhofer IBMT arbeitete im abgelaufenen Jahr sehr effektiv und erfolgreich. In erheblichem Maße wurde in eine moderne Geräteausrüstung investiert und sowohl am Standort Sulzbach als auch St. Ingbert die Laborkapazität vergrößert. Bis zum Jahre 2013 wird der begonnene Prozess der Erweiterung des industriellen Hallenkomplexes in Sulzbach (Saar) vorangetrieben. Aus der überaus guten Bilanz der biomedizinischen Ultraschallentwicklung als auch der am Fraunhofer IBMT etablierten Kryotechnologie und Biobanking-Struktur wird mit Unterstützung des Saarlandes ein »Zentrum für Biomaterialbanken & medizinische Diagnostik« entstehen. Die dafür notwendigen Erweiterungsflächen und Hallenteile gehören seit

Januar 2008 zum Bestand der Fraunhofer-Gesellschaft. Die Erweiterung des IBMT an diesem Standort wird im Jahre 2013 abgeschlossen sein.

Ziel der Maßnahme ist neben der Erweiterung des IBMT die Strukturentwicklung der Saar-Lor-Lux-Region mit Ausrichtung auf das Biobanking in Verbindung mit der dafür unabdingbaren Automatisierung der In-vitro-Kultur tierischer und humaner Zellen sowie der molekularen und zellulären Diagnostik, insbesondere auch der bildgebenden Verfahren, für die Forschung und industrielle Anwendung in der Biotechnologie und Medizin. Ausgehend von dem bereits vorhandenen Nukleus der Kryobanken, dem »Bioarchiv-Saar«, dem »CRYO-BREHM« sowie dem »Cryorepository« der Bill & Melinda Gates Foundation wird eine erweiterbare und innovative Infrastruktur für die Überführung von Forschungsergebnissen in eine industrielle Nutzung am Standort Sulzbach entwickelt werden. Die vorhandenen Lagerkapazitäten der Kryobanken werden auf Biomaterialbanken ausgedehnt. Neue Felder der zellulären Biotechnologie und Medizin (In-vitro-Kultursysteme sowie molekulare und genomische Diagnostik) werden über Pilotprojekte besetzt und bezüglich einer industriellen Umsetzung vorbereitet. Das Konzept eines Zentrums für medizinisch ausgerichtete Biotechnologie ermöglicht den Aufbau einer langfristigen und nachhaltigen Biotechnologieinfrastruktur im Kernbereich Europas in enger Zusammenarbeit des Saarlandes mit der Fraunhofer-Gesellschaft.

Die erreichte Größe und breit angelegte Ausrichtung der FuE-Felder des Instituts spiegeln sich in einer neuen Struktur des IBMT wieder (vgl. Organigramm). Die beiden größten Abteilungen mit erheblichem Anteil industrieller Projekte und personellen Kapazitäten von jeweils etwas mehr als 30 Mitarbeitern wurden im Sommer 2008 zu Hauptabteilungen ernannt. Die



Grundstück und Gebäudeplanung, Sulzbach, Industriestraße 5.

Hauptabteilung »Ultraschall« gliedert sich in fünf Arbeitsgruppen und stellt europaweit die größte Ultraschallentwicklungskapazität dar. Die Hauptabteilung »Biophysik & Kryotechnologie« umfasst die Kryobiologie, Kryomedizin sowie die Kryogeräteentwicklung und Biobanken. Auch dieses Forschungs- und Wirtschaftsfeld stellt eine weltweit einzigartige Entwicklungseinheit dar und reicht von der Entwicklung neuer Tieftemperaturverfahren für biologische Materialien bis hin zur Verkapselung von Zellen mit klinischen Anwendungen. Das IBMT kann darauf verweisen, eines der wenigen weltweit ausgewiesenen Experten- und Referenzinstitute auf dem Gebiet der Kryokonservierung, des Biobanking und der Biomarkerentwicklung zu sein. Das Fraunhofer IBMT gehört inzwischen zu den großen Biobank-Betreibern Europas und muss den Vergleich auch im Weltmaßstab nicht scheuen. Angebote unserer Einrichtung für unsere Auftraggeber sind die Entwicklung von

Kryokonservierungsverfahren, die Beratung und der Aufbau von Kryobanken und Sicherheitslabors sowie die Kryogeräteentwicklung und Sicherung von Beständen fremder Biobanken. Das IBMT vertritt die Fraunhofer-Gesellschaft auf diesen Gebieten sowohl auf nationaler als auch europäischer Ebene und stellt derzeit den Präsidenten in der »Gemeinschaft Deutscher Kryobanken« (GDK).

Doch nicht nur diese beiden Hauptabteilungen prägen die Ergebnisse des Instituts. Aufgrund ausgezeichneter Projekterfolge und der erreichten Forschungsstabilität wurden drei Arbeitsgruppen zu Abteilungen ernannt (»Biohybride Systeme«, »Zellbiologie & Angewandte Virologie« sowie »Biomedizinische Mikrosysteme«). Die Abteilung »Medizintechnik & Neuroprothetik« erhielt den Zuschlag für eine Attract-Gruppe. Über Orthesen und andere Kombinationsprothesen wird ein wichtiges Feld der Silikon-Technologie für die Anwendung in der Orthopädie und Rehabilitationsmedizin aufgegriffen.



Abbildung 1: In-vitro-Zellautomat »Nazca-Lab« zur definierten Bildung von Zellgruppen und deren nachfolgenden Kultivierung.

Strukturell und inhaltlich außerordentlich positiv hat sich ebenfalls der Institutsteil des IBMT in Potsdam-Golm entwickelt. Auch hier führte die fachliche und wirtschaftliche Entwicklung zur Gründung neuer Abteilungen. Neben den bestehenden Forschungseinheiten entstand die Abteilung »Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik« sowie ein »Kompetenzzentrum Mentoring« unter die Leitung von Prof. Dr. Frieder Scheller von der Universität Potsdam.

Die Mitarbeiterzahl des IBMT hat in den letzten 10 Jahren kontinuierlich um etwa 10 % pro Jahr zugenommen. Vier Abteilungsleiter sind aus der Mitarbeiterschaft im Hause in eine tragende Funktion hineingewachsen. Der Frauenanteil am IBMT liegt seit Jahren deutlich über dem Durchschnitt der

Fraunhofer-Institute. In 2008 sind in Beziehung zum IBMT zwei Firmenneugründungen erfolgt (die Perma-Cryo-Technologie GmbH und die Kibero GmbH). Das neue Organigramm zeigt eine klare Vertikalstruktur, d. h. die Inhalte und Projektverantwortlichkeiten liegen in der Hand der Abteilungs- und Arbeitsgruppenlinien. In diesen wirtschaftlich wie inhaltlich selbstständigen und im Hause unikalsten Einheiten liegt die Stärke des IBMT begründet. Ungeachtet dessen besitzt und braucht das Institut eine gut koordinierte, aber auch kontrollierte Anzahl großer, linienübergreifender Projekte. Diese stark interdisziplinären Forschungs- und Entwicklungsaufgaben unterstehen im Controlling neben einem Abteilungs- oder Arbeitsgruppenleiter direkt der Institutsleitung. Dieses Prinzip hat sich in den letzten Jahren bewährt und versetzt das Institut in die Lage, Großprojekte wie das der Gates Foundation, das Integrierte Projekt der EU »CellPROM« zur Entwicklung von

Stammzellendifferenzierungsautomaten und, im letzten Jahr beginnend, ein großes Biomarker-Projekt aufzugreifen und erfolgreich umzusetzen.

Nach vier Jahren intensiver Forschungs- und Entwicklungsarbeit endete im März 2008 das europäische Großprojekt »CellPROM«, dessen Aufgabe es war, mit 27 europäischen Partnern aus Industrie und Wissenschaft Module zu entwickeln, die später zu Gerätesystemen kombiniert werden können, in denen tierische Zellkulturen automatisch betrieben und Stammzellen differenziert werden können. Der Hintergrund ist, die immer noch zu stark personallastige und von subjektiven Eindrücken geprägte In-vitro-Zellkultur zu automatisieren und zu objektivieren. Dieses Ziel ist, wie die Abschlussevaluation durch einen von der Europäischen Kommission eingesetzten, unabhängigen



Abbildung 2: In-vitro-Zellautomat »Magna-Lab« zur Stammzellendifferenzierung auf magnetischen Mikrocarriern und hochparallelen Kultivierung von Zellen auf nanostrukturieren und funktionalisierten Oberflächen bis zu 20 Tagen und mehr.

gen Schweizer Evaluator bescheinigte, weit übererfüllt worden. Das Konsortium unter Fraunhofer-Leitung konnte nicht nur fertige Module, sondern zwei komplett funktionsfähige und getestete Stammzellautomaten vorweisen. Von tierischen embryonalen als auch adulten Stammzellen über Vorläuferzellen bis zur T-Zell-Aktivierung konnten mehr als zwanzig Zellmodelle getestet und erfolgreich in den Automaten bis zu 24 Tagen kultiviert werden. Die beiden Prototypen, Großgeräte einer neuen Generation, sind in den obenstehenden Photos abgebildet.

Auch das Kryobank-Projekt der Gates-Foundation, das erste von einer Einrichtung in Deutschland und von der Fraunhofer-Gesellschaft koordinierte Forschungsvorhaben der Foundation, trat im zweiten Förderjahr in eine entscheidende Phase. Die Biobank zur Ablage von Blutproben, Viren und infizierten Zellen ist installiert und hat im halbjährigen Testlauf ihre Tauglichkeit

bewiesen. Die Zahl der Proben steigt wöchentlich. Ziel des zweiten Projektjahres war es, die Technologiekette zu den AIDS-Stationen in der dritten Welt zu schließen. Nur über kryokonservierte Proben höchster Qualität können Impfstoffkandidaten in Zukunft verlässlich geprüft werden. Die Vergleichbarkeit der Proben und deren Qualität war in der Vergangenheit ein Problem, das rasch überwunden werden muss. Der Ansatz ist, dass das Verschicken von Proben nicht mehr wie bisher im warmen, sondern im tiefgekühlten Zustand nach abgeschlossener SOP-basierter Präparation vor Ort erfolgt. Die zweite Evaluation fand auf Wunsch der Foundation in Südafrika statt, wo an der Stellenbosch University die erste komplette Kryoausrüstung, von der Cryoworkbench mit Freezer über die Entnahmetürme bis zu den Versand-

boxen in einem Kleinlabor beispielhaft eingerichtet wurde. In den nächsten sechs Monaten erfolgt die Testung. Allein die Kürze und der geforderte Erfüllungsstandard der Etappen in diesem Projekt ist erwähnenswert und belegt die Leistungsfähigkeit der Fraunhofer-Institute des Life Science-Verbands.

Die Leser des Jahresberichts möchte ich zum Schluss noch auf das Kapitel zur Gründung des »CRYO-BREHM«, einer Tieftemperatursammlung am EMB und IBMT hinweisen. Der Name steht in Beziehung zu »BREHMS-Tierleben«, dem bekannten Kompendium der Beschreibung der Tierarten dieser Erde. Der »CRYO-BREHM« ist die moderne Ergänzung zu diesem Werk, eine tiefgefrorene Lebensammlung von isolierten Zellen zum Artenschutz und der vollständigen Dokumentation des Genoms, Stoffwechsels und individuellen Baupläne der Arten. Die EMB und das IBMT haben zusammen

mit dem Neunkircher Zoo, Hagenbecks Tierpark und dem Rostocker Zoo beginnend mit dem Jahr 2004 die Methoden zur Etablierung solcher Zellkulturen verfeinert und für viele Tierarten erstmalig demonstriert. Nunmehr werden vom Fisch bis zum Primaten und nur von Tieren, die bei der Geburt sterben oder wegen eines Unfalls getötet werden müssen, vermehrungsfähige Zellkulturen aus den verschiedensten Geweben etabliert, die in hoher Zahl auch Stammzellen enthalten. Keinem lebenden Tier werden Gewebeprobe oder Zellen entnommen! Die besondere Leistung der EMB ist die Zellisolation und Etablierung vermehrungsfähiger, stabiler Zellkulturen gattungsübergreifend für nahezu alle Vertebraten entwickelt und ausgeführt zu haben. Bei dieser Kryosammlung handelt es sich um eine langfristige Aufgabe, ein generationenübergreifendes Projekt und gleichzeitig ein neues gemeinnütziges Angebot der Fraunhofer-Gesellschaft, sich aktiv am Artenschutz zu beteiligen. Selbstverständlich ist der »CRYO-BREHM« eine Ergänzung zu den weltweiten Artenschutz-Aktivitäten der verschiedensten Organisationen und Länder, die Biotop zu schützen und wo nötig, zu regenerieren, und keinesfalls als Ersatz dieser Maßnahmen zu verstehen. Unstrittig ist die Aussage: Was wir heute nicht lebend einfrieren, wird späteren Generationen nicht zur Verfügung stehen können. Die technischen Möglichkeiten und die in der Fraunhofer-Gesellschaft vorhandene Kryokapazität ermöglichen es, ein derartiges Langzeitprojekt mit internationaler Dimension ins Leben zu rufen und zu beginnen.

Insgesamt ist das vergangene Jahr eines der ereignisreichsten des IBMT gewesen. Ich möchte an dieser Stelle all unseren wissenschaftlichen wie industriellen Partnern und natürlich auch den Abteilungsleitern, Arbeitsgruppenleitern und Mitarbeitern sowie der Verwaltung des Instituts für die geleistete Arbeit danken. Gut gerüstet

sehen wir den Aufgaben und Herausforderungen des nächsten Jahres entgegen. Wir freuen uns auf Ihren Besuch und Ihre Aufträge. Das IBMT als Technologieentwickler und traditionelles Institut der Biomedizintechnik steht gemäß dem Fraunhofer-Modell mit all seinen Arbeitsgruppen und Abteilungen, geführt von ausgewiesenen Personal, zur Lösung Ihrer Problemstellungen zur Verfügung. Überzeugen Sie sich von unserer Leistungsfähigkeit über den vorliegenden Jahresbericht und finden Sie Ihren Ansprechpartner.

St. Ingbert, den 10. Dezember 2008



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



Blick in die Kryoforschungsbank des Fraunhofer IBMT in Sulzbach.

Vorwort	2
Das Institut im Profil	10
Ziele	12
Kurzporträt	12
Organisation und Ansprechpartner	14
Arbeitsschwerpunkte	20
Ultraschall-Messbecken	22
Kompetenzen und Anwendungen	24
Kuratorium	25
Wissenschaftliche Ereignisse und Preise des Jahres 2008	26
Das Forschungs- und Dienstleistungsangebot	32
Institutsspezifische Angebote zur Vertragsforschung	33
Verträge und Patentvereinbarungen	35
Kunden	35
Produktkatalog	36
Kontakt und weitere Informationen	37
Das Institut in Zahlen	38
Mitarbeiterentwicklung	39
Betriebshaushalt	39
Vertragsforschung mit der Wirtschaft	39
Die Fraunhofer-Gesellschaft auf einen Blick	40
Gesamtkompetenz im Überblick	41
Forschungsfelder	42
Zielgruppen	42
Leistungsangebot	42
Vorteile der Vertragsforschung	42
Ausgewählte Forschungsergebnisse und Anwendungen	43
Ultraschall	44
Portfolio der Hauptabteilung Ultraschall	55
Biophysik & Kryotechnologie	56
Entwicklung einer dreidimensional-hochauflösenden Beobachtungstechnik für die Kryobiologie	65
Medizintechnik & Neuroprothetik	70
Selbstorganisierender Elektrodenverbund für die elektrophysiologische Diagnostik	73
Biohybride Systeme	76
Chipbasierte Einzelzellanalyse zur Unterstützung der Entwicklung von Gentransfersystemen	79
Telematik & Intelligente Gesundheitssysteme	82
Telematische Lösungen für »Health Professionals«	85

Zellbiologie & Angewandte Virologie	88
Präklinische Testung nanopartikulärer Drug-Carrier-Systeme zur gezielten Tumorthherapie	91
Biomedizinische Mikrosysteme	94
I-SWARM	98
Computerunterstützte Simulationen	102
Automatisierte Analyse mikroskopischer Aufnahmen – Quantitative Bestimmung von Differenzierungsraten	105
In-vitro-Zellkultur-Applikationslabor	108
Das MagnaLab – Automatisierte Kultur adhärenter Zellen auf Mikrocarriern	111
Kompetenzzentren Biomedizintechnik	114
Projektbeispiele	117
Institutsteil Potsdam-Golm	120
Biodatenbanken/CRIP	122
Central Research Infrastructure for molecular Pathology CRIP	123
Zelluläre Biotechnologie & Biochips	126
Gefrierschutzsubstanzen in Schneeealgen – innen & außen	130
Nanobiotechnologie & Nanomedizin	136
Zellkultur-Technologien wandeln sich vom Makro- ins Mikro-Format	140
Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik	142
»Barrierefrei« von der Idee zur Produktion	146
Kompetenzzentren Mentoring	150
Nachwuchsgruppe Biohybride Funktionssysteme auf supramolekularer Basis	152
Faktenteil	154
Namen, Daten, Ereignisse	155
Nationale/Internationale Gäste:	
Wissenschaftler, Stipendiaten, Gastdozenten	155
Personalien	157
Messe- und Veranstaltungsspiegel	159
Wissenschaftliche Veröffentlichungen	160
Promotionen, Diplom-, Master- und Bachelor-Arbeiten sowie Praktika 2008	160
Publikationen/Vorträge	161
Patente	174
Impressum	176
Anfahrt	176

Das Institut im Profil



Mutterinstitut in St. Ingbert.

- Ziele
- Kurzporträt
- Organisation und Ansprechpartner
- Arbeitsschwerpunkte
- Ultraschall-Messbecken
- Kompetenzen und Anwendungen
- Kuratorium
- Wissenschaftliche Ereignisse und Preise des Jahres



St. Ingbert



Sulzbach



Potsdam-Golm

Ziele

Das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) ist eines der sechs Institute des Life Science-Verbunds 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, Biotechnologie, Kryotechnologie, Gesundheitstelematik, Lasermedizin, Umwelttechnik, Laborentwicklung, 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, Miniaturisierung, 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 fünf 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 den Regionen Saarland und Brandenburg tätig und erfüllt somit übergeordnete Aufgaben bei der regionalen Umstrukturierung.

Kurzporträt

Mit der Gründung des Instituts für Biomedizinische Technik bzw. seines 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 befinden sich im IBMT am Standort Sulzbach/Saar die Biomedizinischen Kompetenzzentren. 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, Guangdong ins Leben gerufen (FTeCS), die als weiterer Bestandteil des IBMT-Netzwerkes die Verbindungen zu Provinzregierungen und Industrie in China aufbaute. 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, 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 57 Institute, eingegliedert. Am IBMT waren in diesem Jahr 130 wissenschaftliche, 34 Graduierte und 69 sonstige (inklusive Technik & Verwaltung) Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter



Links: Gründungsdirektor des Fraunhofer IBMT, Prof. Dr. Klaus Gersonde (Direktor von 1987–2001). Rechts: Institutsdirektor Prof. Dr. Günter Rolf Fuhr (seit 01. April 2001).

sowie 19 Diplomanden, 29 studentische Hilfskräfte und 49 Praktikanten beschäftigt. Über den Leiter des Institutsteils Potsdam-Golm und der Abteilung Nanobiotechnologie & Nanomedizin, Prof. Dr. Frank Bier, ist das Institut an die Potsdamer Universität (Lehrstuhl für Angewandte Bioelektronik und Biochip-Technologie) angebunden. Eine weitere Professur für Biomedizinische Technik, besetzt durch Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann, Leiter der Abteilung Medizintechnik und Neuroprothetik in St. Ingbert, verbindet das IBMT mit der Hochschule für Technik und Wirtschaft (HTW) des Saarlandes. Über eine Professur für Molekulare und Zelluläre Biotechnologie/Nanotechnologie ist das IBMT über einen weiteren Lehrstuhl, besetzt durch Professor Dr. Heiko Zimmermann, mit der Fakultät für Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften 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. Zusätzlich beherbergte das Institut 46 Gastwissenschaftler und eine seit Mai 2008 zur Besetzung stehende Juniorprofessur mit Anbindung an die Universität des Saarlandes.

Das Institut ist entsprechend seinen Arbeitsgebieten in zwei Hauptabteilungen: Ultraschall und Biophysik & Kryotechnologie sowie neun Abteilungen gegliedert: Medizintechnik & Neuroprothetik, Biohybride Systeme, Telematik & Intelligente Gesundheitssysteme, Zellbiologie & Angewandte Virologie, Biomedizinische Mikrosysteme am Standort St. Ingbert, Zelluläre Biotechnologie & Biochips, Nanobiotechnologie & Nanomedizin, Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik sowie Kompetenzzentren Mentoring am Standort Potsdam-Golm. 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

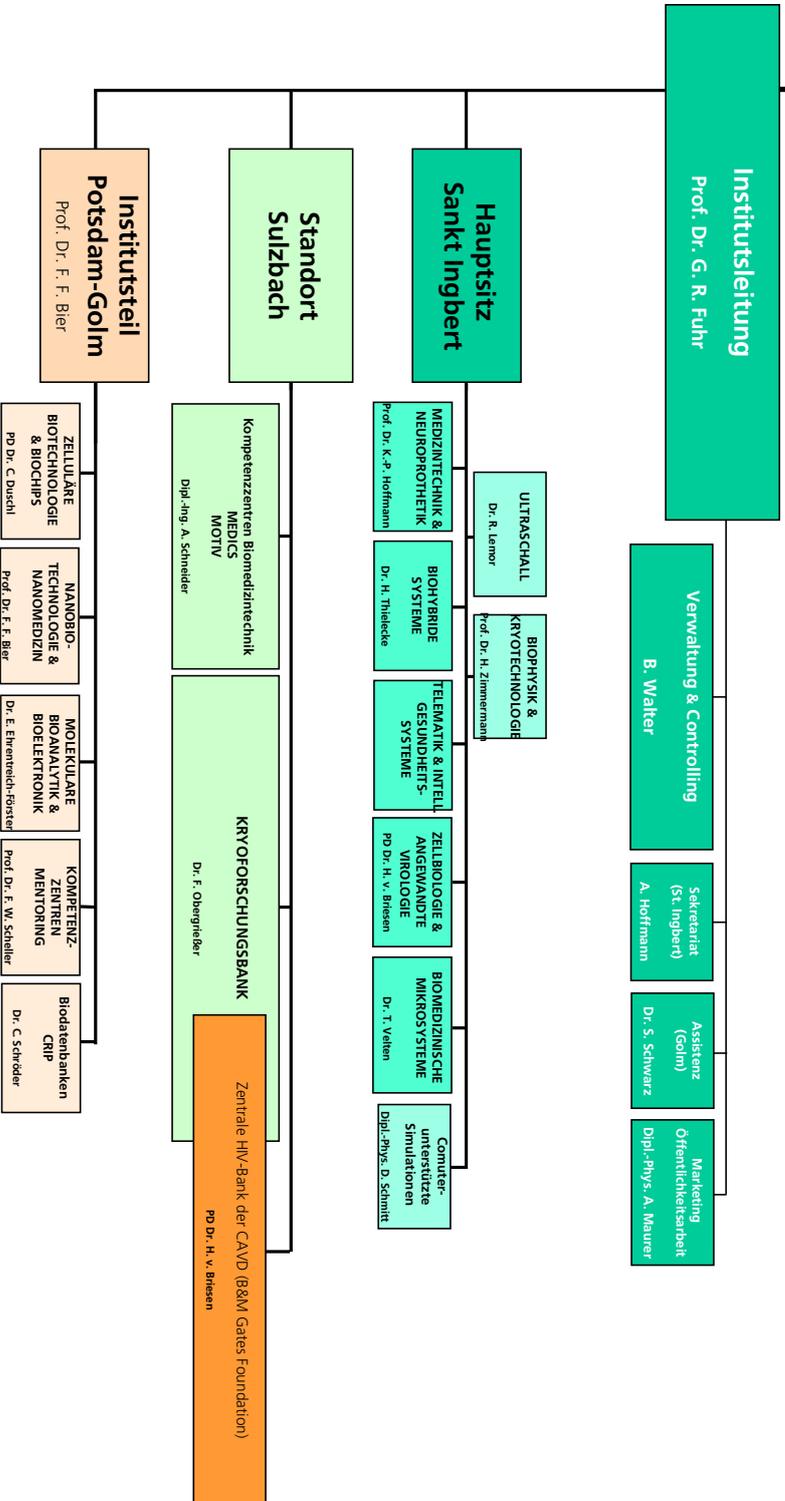
Institutsleitung des IBMT	Prof. Dr. Günter R. Fuhr	+49 (0) 6894/980-100	guenter.fuhr@ibmt.fraunhofer.de
Leiter des Institutsteils Potsdam-Golm	Prof. Dr. Frank F. Bier	+49 (0) 331/58187-200	frank.bier@ibmt.fraunhofer.de
Verwaltungsleitung	Bärbel Walter	+49 (0) 6894/980-104	baerbel.walter@ibmt.fraunhofer.de
Marketing/Presse- und Öffentlichkeitsarbeit	Dipl.-Phys. Annette Eva Maurer	+49 (0) 6894/980-102	annette.maurer@ibmt.fraunhofer.de

(Haupt-)Abteilungen und Arbeitsgruppen:

Ultraschall	Dr. Robert Lemor	+49 (0) 6894/980-225	robert.lemor@ibmt.fraunhofer.de
Ultraschall-Systementwicklung	Dipl.-Ing. Peter Weber	+49 (0) 6894/980-227	peter.weber@ibmt.fraunhofer.de
Biomedizinische Anwendungen und Bildgebung	Dipl.-Ing. Steffen Tretbar	+49 (0) 6894/980-226	steffen.tretbar@ibmt.fraunhofer.de
Biomedizinische Ultraschallforschung	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
Biophysik & Kryotechnologie	Prof. Dr. Heiko Zimmermann	+49 (0) 6894/980-257	heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de
Medizinische Biotechnologie	Dipl.-Biol. Friederike Ehrhart	+49 (0) 6894/980-261	friederike.ehrhart@ibmt.fraunhofer.de
Kryo-Biotechnologie	Prof. Dr. Heiko Zimmermann	+49 (0) 6894/980-257	heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de
Biomedizinische Optik	Dr. Frank Stracke	+49 (0) 6894/980-166	frank.stracke@ibmt.fraunhofer.de
Kryomechatronik	Dr. Frank Ihmig	+49 (0) 6897/9071-78	frank.ihmig@ibmt.fraunhofer.de
Kryoequipment & Kryorobotik	Dipl.-Phys. Uwe Schön	+49 (0) 6897/9071-30	uwe.schoen@ibmt.fraunhofer.de
Kryoforschungsbank	Dr. Frank Obergrießer	+49 (0) 6897/9071-90	frank.obergriesser@ibmt.fraunhofer.de
Medizintechnik & Neuroprothetik	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
Biomimetik	Dr. Petra Meier	+49 (0) 6894/980-262	petra.meier@ibmt.fraunhofer.de
Biohybride Systeme	Dr. Hagen Thielecke	+49 (0) 6894/980-162	hagen.thielecke@ibmt.fraunhofer.de
Zell- und Gewebebasierte Testsysteme	Dr. Heiko Büth	+49 (0) 6894/980-255	heiko.bueth@ibmt.fraunhofer.de
Biohybridtechnik	Dr. Hagen Thielecke	+49 (0) 6894/980-162	hagen.thielecke@ibmt.fraunhofer.de
Telematik & Intelligente Gesundheitssysteme			
Medizinische Netze	Dipl.-Phys. Bertram Bresser	+49 (0) 6894/980-206	bertram.bresser@ibmt.fraunhofer.de
Home Care & Telemedizin	Dipl.-Inform. Stephan Kiefer	+49 (0) 6894/980-156	stephan.kiefer@ibmt.fraunhofer.de
Zellbiologie & Angewandte Virologie	Priv.-Doz. Dr. Hagen von Briesen	+49 (0) 6894/980-286	hagen.briesen@ibmt.fraunhofer.de
Nanobiotechnologie	Dipl.-Chem. Sylvia Wagner	+49 (0) 6894/980-274	sylvia.wagner@ibmt.fraunhofer.de
In-vitro-Kulturtechniken	N. N.	+49 (0) 6894/980-286	hagen.briesen@ibmt.fraunhofer.de
Good Clinical Laboratory (GLP) Prüfeinrichtung	Priv.-Doz. Dr. Hagen von Briesen	+49 (0) 6894/980-286	hagen.briesen@ibmt.fraunhofer.de
Zentrale HIV-Bank der CAVD (Bill & Melinda Gates Foundation)	Dr. Anja Germann	+49 (0) 6897/9071-73	anja.germann@ibmt.fraunhofer.de

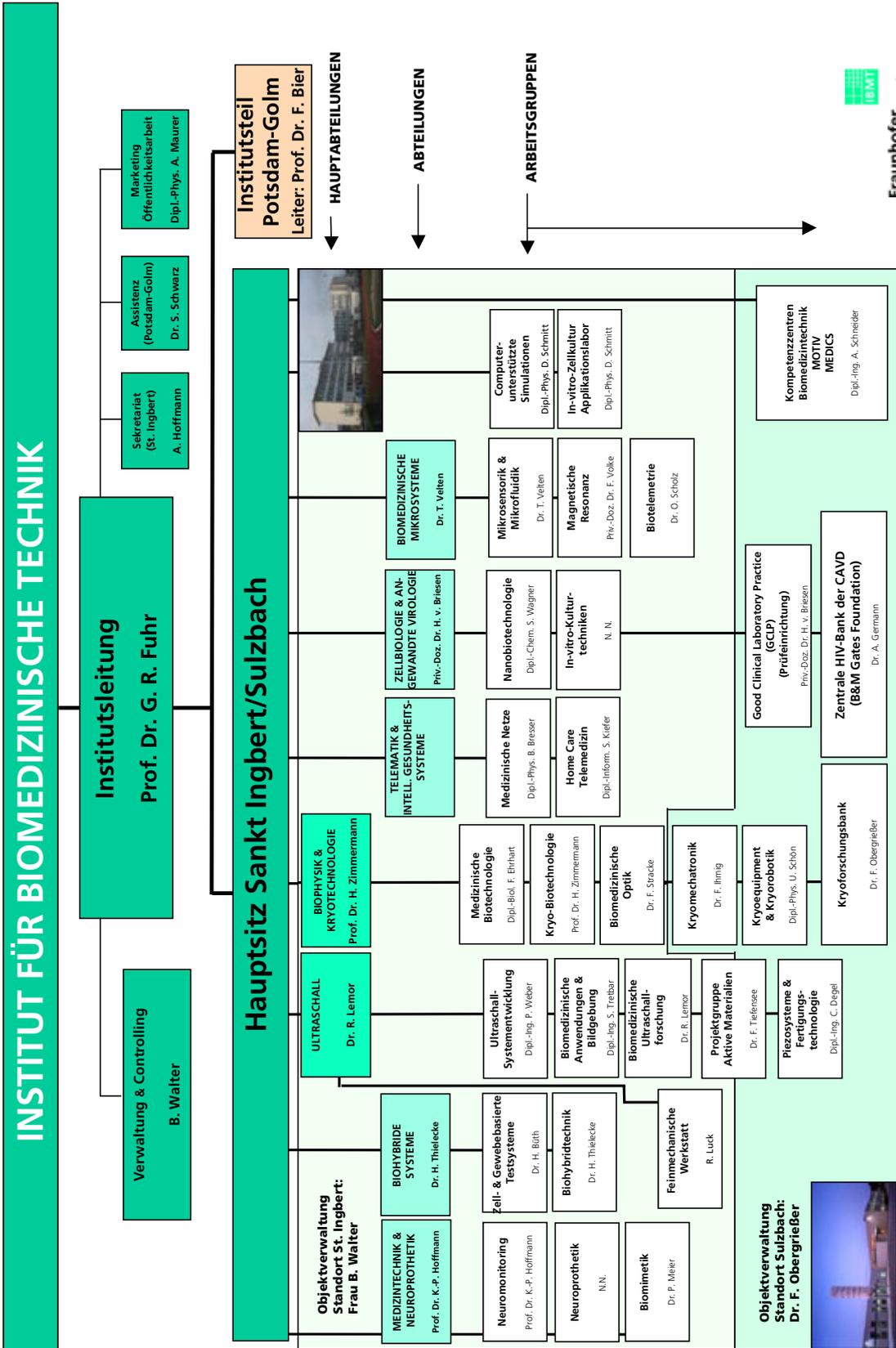
Biomedizinische Mikrosysteme	Dr. Thomas Velten	+49 (0) 6894/980-301	thomas.velten@ibmt.fraunhofer.de
Mikrosensorik & Mikrofluidik	Dr. Thomas Velten	+49 (0) 6894/980-301	thomas.velten@ibmt.fraunhofer.de
Magnetische Resonanz	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke	+49 (0) 6894/980-405	frank.volke@ibmt.fraunhofer.de
Biotelemetrie	Dr. Oliver Scholz	+49 (0) 6894/980-157	oliver.scholz@bmt.fraunhofer.de
Computerunterstützte Simulationen	Dipl.-Phys. Daniel Schmitt	+49 (0) 6894/980-120	daniel.schmitt@ibmt.fraunhofer.de
In-vitro-Zellkultur-Applikationslabor	Dipl.-Phys. Daniel Schmitt	+49 (0) 6894/980-120	daniel.schmitt@ibmt.fraunhofer.de
Kompetenzzentren Biomedizintechnik (MEDICS, MOTIV)	Dipl.-Ing. Andreas Schneider	+49 (0) 6897/9071-42	andreas.schneider@ibmt.fraunhofer.de
Institutsteil Potsdam-Golm			
Zelluläre Biotechnologie & Biochips	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
Nanobiotechnologie & Nanomedizin	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
Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik	Dr. Eva Ehrentreich-Förster	+49 (0) 331/58187-203	eva.ehrentreich@ibmt.fraunhofer.de
Biosensorik	N. N.	+49 (0) 331/58187-203	eva.ehrentreich@ibmt.fraunhofer.de
Mikroarray & Biochiptechnologie	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
Biodatenbanken / CRIP	Dr. Christina Schröder	+49 (0) 331/58187-227	christina.schroeder@ibmt.fraunhofer.de
Kompetenzzentren Mentoring	Prof. Dr. Frieder W. Scheller	+49 (0) 331/58187-501	frieder.scheller@ibmt.fraunhofer.de
BMBF Nachwuchsgruppe			
Biohybride Funktionssysteme	Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann	+49 (0) 331/58187-204	nenad.gajovic@ibmt.fraunhofer.de

INSTITUT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNIK (IBMT)



Hauptsitz St. Ingbert und Standort Sulzbach

01.12.2008



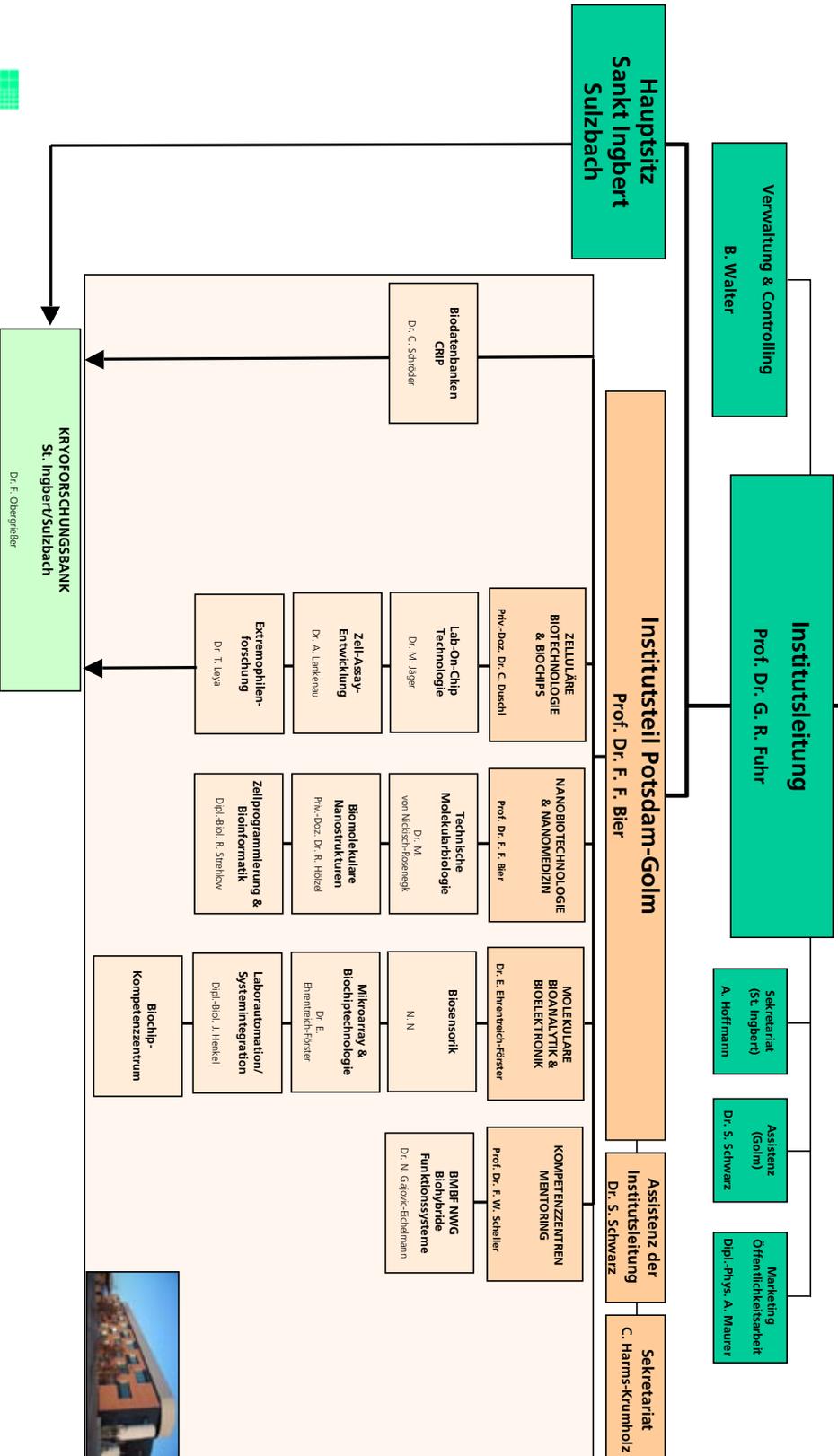
Fraunhofer ILMT Institut für Biomedizinische Technik

Industriestraße 5 • 66280 Sulzbach *
Tel.: 06894/980-0 • Fax: 06894/980-400

Enzheimer Straße 48 • 66386 St. Ingbert *
Tel.: 06894/980-0 • Fax: 06894/980-400

http://www.ilm.fraunhofer.de

INSTITUT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNIK (IBMT)



Fraunhofer
Institut
Biomedizinische
Technik



Fachbereich Straße 48 • 66283 St. Ingbert •
Friedensstraße 1 • 66283 Sulzbach •
http://www.ibmt.fraunhofer.de

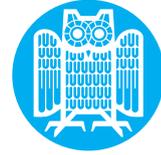
Industriestrasse 5 • 66283 Sulzbach •
Tel.: 06897/5071-40 • Fax: 06897/5071-20

Institutsteil Potsdam-Golm
Mittelstraße 3
14475 Potsdam-Golm •
Tel. 0331/581 87 101 • Fax: 0331/581 87 199



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-Naturwissenschaftlichen
Fakultät I der Humboldt-Universität zu Berlin
Prof. Dr. Günter R. Fuhr



Universität des Saarlandes
Fakultät Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften
(Naturwissenschaftlich-Technische Fakultät III)
Lehrstuhl für Molekulare und Zelluläre Biotechnologie/Nanotechno-
logie
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



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.

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.

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 altlastenkontaminierter 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. Das Forschungs- und Entwicklungsspektrum der beiden Abteilungen ergänzt sich in nahezu idealer Weise zu einem Kompetenz-Cluster für Biochipsysteme 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.

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 S3, 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 Blut- und Virusproben 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. Diese Arbeitsgruppe wird von Prof. Dr. Charli Kruse geleitet und konnte am 08. November 2004 Räume im Multifunktionszentrum des Campus der Universität zu Lübeck beziehen. Im Laufe der letzten drei Jahre konnte die Arbeitsgruppe eine beträchtliche Zahl von Stammzellisolaten 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. Seit Anfang 2008 wird sie nun als Fraunhofer-Einrichtung für Marine Biotechnologie (EMB) geführt und wird in der Aufbau-Phase von fünf Jahren von Herrn Professor Fuhr und Professor Kruse geleitet. Die neue Einrichtung hat im Mai 2008 neue Räume auf dem Hochschulcampus in Lübeck bezogen.

Weitere Informationen zur Fraunhofer-Einrichtung für Molekulare Biotechnologie können Sie dem Jahresbericht 2008 der EMB entnehmen.

Fertigstellung des Ultraschall-Messbeckens

Die Hauptabteilung Ultraschall konnte im Jahr 2008 erfolgreich den Betrieb eines Spezialmessbeckens aufnehmen. Das Messbecken dient zur Kalibrierung und Charakterisierung von Ultraschall-Sensoren und -Baugruppen. Zur Entwicklung und Optimierung hochauflösender und höchstsensitiver Ultraschall- und Sonar-Systeme ist es notwendig, die entwickelten Module exakt zu vermessen und umfassend zu charakterisieren. Nur so kann gewährleistet werden, dass die Entwicklungsschritte zu dem gewünschten bestmöglichen Ergebnis führen.

Das eigens für diese Zwecke entworfene Messbecken mit 6 m x 8 m Grundfläche und 6 m Tiefe wurde nach einjähriger Bauzeit im August 2008 in Betrieb genommen. Das Becken ist akustisch durch spezielle Dämpfungsschichten vom umgebenden Untergrund entkoppelt, sodass im Wasservolumen im interessierenden Frequenzbereich absolute Stille herrscht. Nunmehr können akustische Systeme mit Arbeitsfrequenz zwischen 12 kHz und 10 MHz exakt vermessen werden. Ultraschall-Systeme in diesem Frequenzbereich finden Einsatz in der Unterwasser-Exploration und -Inspektion sowie in der Sicherheitstechnik und Navigation. Die Hauptabteilung Ultraschall entwickelt für namhafte Hersteller von Sonarsystemen akustische Antennen, elektronische Komponenten sowie Gesamtsysteme.



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



Seitenwände des Beckens, mit schwarzen Schwingungsentkopplungsmatten.



Das Becken nach Auffüllen der Seitenbereiche.



Blick auf die Außenansicht und die Brücken über dem Ultraschall-Messbecken in der Ensheimer Straße 50.

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 (Luftschaal, Fluidkontrolle)	■	■	■	■		■	■		■	■			■
Medikamenten-Dosiersysteme	■			■		■		■	■	■			
Taktile Sensorik, Endosysteme (z. B. Endosensorik)	■	■		■	■				■				
NMR-Probenkopfentwicklung (Hochfrequenzsysteme)	■				■		■		■				
Materialcharakterisierung (Polymere/Pharmaka/Kosmetika)	■		■	■	■		■	■				■	■
Bio-Interfaces (Wetware, neuronale Interfaces, Mikroimplantate)	■	■		■	■	■		■	■	■	■	■	■
Kryobiotechnologie	■			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Biochip-Technologien	■	■		■			■	■	■	■	■	■	■
Regenerative Medizin	■		■	■			■	■			■	■	
Lasermedizinische Technik	■		■	■			■	■			■	■	
Unterwassersonarstechnik	■	■	■				■		■	■	■		
Stammzellenforschung	■				■			■			■	■	■
In-vitro-Kulturautomaten	■		■				■	■	■		■	■	■

Kompetenzmatrix.

■ In rascher Entwicklung begriffen. ■ Kernfelder des IBMT.

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse und praktischen Ergebnisse aus langjähriger Erfahrung in den Bereichen Medizintechnik, Biomedizinische Mikrosysteme, Ultraschall und Magnetische Resonanz, Telematik und Neuroprothetik sowie die neuen Erfahrungen auf dem Gebiet der Sensorfertigung,

(Nano)Biotechnologie, Biosysteme, Kryotechnologie, Biochip-Technik und Biomedizinische Optik 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 moder-

nen 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 Kompetenzzentren in Sulzbach mehr als 150 Patente zur Lizenzierung an.

Kuratorium



Blick in die Kuratoriumssitzung am 03. Dezember 2008 in Potsdam-Golm. Von links nach rechts: Prof. Dr. Emmeran Gams, Prof. Dr. Volker Linneweber, Dr.-Ing. Harald Stallforth, Prof. Dr. Frank F. Bier, Prof. Dr. Günter Fuhr, 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 Wissenschaft des Saarlandes, Saarbrücken

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

Dr. Karsten Henco, Präsident des Verwaltungsrates, HS LifeSciences AG, Zürich

Prof. Dr. Heinz Joachim Juhl, Geschäftsführer, Indivumed 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, Herr Professor Dr. Klaus Gersonde, ist Ehrenmitglied des Kuratoriums.

Fraunhofer-Gesellschaft und Zoologische Gärten gründen »CRYO-BREHM« – Tierleben im Eis Saarländische Technologie und hanseatische Zellisolation konservieren die Tierwelt

Den weltweiten Tierbestand möglichst umfassend zu dokumentieren, war schon immer eine Herausforderung für die Wissenschaft und eine Verpflichtung gegenüber den uns nachfolgenden Generationen. Bereits im neunzehnten Jahrhundert verscrieb sich der deutsche Zoologe Alfred Brehm diesem ehrgeizigen Ziel und schuf mit seinem populären Buch »BREHMS TIERLEBEN« eine einzigartige Naturdokumentation, die bis heute bestens bekannt ist.

Das Fraunhofer IBMT und die Fraunhofer-Einrichtung für Marine Biotechnologie (EMB) in Lübeck haben einen modernen Weg gewählt, die Naturdokumentation zu komplettieren. Mit neuer Technik und Methoden zur Stammzellisolation dokumentieren die Fraunhofer-Forscher den weltweiten Tierbestand. In Zusammenarbeit mit dem Neunkircher Zoologischen Garten im Saarland, dem Tierpark Hagenbeck in Hamburg und dem Zoologischen Garten Rostock wird seit Anfang 2005 ein Archiv mit tiefgefrorenen Stammzellen von Wildtieren aufgebaut.

Am 01. Juni 2008 bekam das inzwischen international beachtete Lebendarchiv tierischer Stammzellen seine offizielle Bezeichnung: Prof. Dr. Günter R. Fuhr, der Direktor des Fraunhofer-Instituts für Biomedizinische Technik, und der Umweltminister des Saarlandes, Stefan Mörsdorf, stellten am 27. Mai 2008 vor den Vertretern der saarländischen Landespressekonferenz das »eisige Archiv der Wildtiere«, den »CRYO-BREHM« – Deutsche Zellbank für Wildtiere – »Alfred Brehm« vor und erläuterten die Zielsetzung der Biobank. Parallel erfolgte die Bekanntgabe in Schleswig-Holstein über Prof. Dr. Charli Kruse von der EMB.

Der »CRYO-BREHM« bildet ein neues, ergänzendes Element für den Artenschutz. Was mit dem »CRYO-BREHM« begonnen wurde, ist eine gesellschaftliche Aufgabe. Bereits seit mehr als

einem Jahrzehnt sind die Zell- und Kryobiologie soweit fortgeschritten, dass Lebend-Zellbanken in hoher Qualität und auf technisch automatisiertem und sicherem Niveau angelegt werden können. Stammzellen eignen sich dafür besonders, weil sie nach dem Auftauen vielfach vermehrt werden können. Eine genutzte Probe bleibt damit verfügbar und kann sogar noch erweitert werden. Dies ermöglicht umfangreiche wissenschaftliche Forschung über Jahrzehnte.

Wie »BREHMS-Tierleben« eine Beschreibung und Sammlung der bekannten Tiere ist, wird der »CRYO-BREHM«, so die Absicht der Gründer im Saarland und Schleswig-Holstein, das »Lebendkompendium für Tiere« werden. Dies erfolgt nach Methoden, die von der Lübecker Einrichtung für Marine Biotechnologie (EMB) in der Abteilung von Professor Kruse entwickelt und durch die Fraunhofer-Gesellschaft weltweit zum Patent angemeldet wurden: Die Zellen verharren bei minus 145 Grad Celsius im eisigen Tiefschlaf, der Stoffwechsel steht still, sie leben dennoch und bleiben nach dem Auftauen vermehrungsfähig.

Das Projekt steht in einem direkten Bezug zum weltumspannenden Thema der Biodiversität. Denn Biobanken dieser Art stellen die Bioressourcen der Zukunft dar. Sie sind für unsere Nachkommen so wichtig, wie es für unser Zeitalter die Kohlelagerstätten, Erdölfelder und Metallvorkommen gewesen sind.

Die beiden Fraunhofer-Einrichtungen gelten auf dem Gebiet der Kryokonservierung als weltweit führend. Das Tiefrieren ist derzeit die einzige Möglichkeit, Zellen lebend und dauerhaft aufzubewahren. Ganze Tiere, die größer sind als ein Stecknadelkopf, kann man bisher nicht lebend einfrieren und auftauen. Das ist auch nicht nötig, da sich in jeder Zelle die gesamte Information über die Art als auch das Indivi-

duum befindet. Hunderte dieser wertvollen Proben werden zur Sicherheit an zwei Orten gelagert, in der Kryoforschungsbank des Fraunhofer IBMT im saarländischen Sulzbach und am EMB in Lübeck. Beide Standorte bilden das Lebendarchiv, das der Dokumentation der Tierwelt und der Forschung dient.

Das saarländische Umweltministerium ist Schirmherr der Stammzellsammlung und förderte über Jahre die Anlage der Bestände in Sulzbach auf Projektbasis. Der »CRYO-BREHM« dient dem Artenschutz, der Forschung und einer späteren Nutzung zum Wohle der Menschheit. Bei vielen Tierarten ist bei dieser generationsübergreifenden Mission keine Eile geboten, bei anderen schon. Es ist zu hoffen, dass der »CRYO-BREHM« in der Bevölkerung ebenso schnell zu einem Inbegriff für den Artenschutz und die Natur-Archivierung wird, wie schon vor einhundert Jahren sein bekannter Vorgänger »BREHMS TIERLEBEN«.

Die Zusammenarbeit mit dem Neunkircher Zoologischen Garten im Saarland begann vor drei Jahren. Inzwischen sind auch der Tierpark Hagenbeck in Hamburg, der Zoologische Garten Rostock und mehrere Forschungseinrichtungen hinzugekommen. Das saarländische Wirtschaftsministerium und die Fraunhofer-Gesellschaft nutzten im Jahr 2003 mit der Gründung der Kryoforschungsbank im saarländischen Sulzbach die Chance, dieses international noch nicht besetzte Forschungs- und Wirtschaftsfeld frühzeitig zu gestalten.

Die Unterbringung und Versorgung der Zellbank mit flüssigem Stickstoff wird von der Fraunhofer-Gesellschaft getragen. Die Lübecker Einrichtung wird seit dem Jahre 2004 vom schleswig-holsteinischen Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Verkehr gefördert. Im Schulterschluss betreiben beide Bundesländer die Stammzellsammlung. Besonders hervorzuheben sind gelun-

gene Isolationen von Stammzellen aus Fischen, Vögeln und Säugern. Damit bestehen die Voraussetzungen in allen Belangen eine Lebenssammlung von Vertebraten anzulegen.

Das Besondere an der Sammlung ist, dass durch die entwickelten und verbesserten Isolationsverfahren kein Tier für die Zell- und Gewebespende sterben oder sonst einen invasiven Eingriff erdulden muss. Nur, wenn ein Jung- oder Muttertier bei der Geburt stirbt, ein Tier verunglückt ist oder getötet werden muss, weil es sich unheilbar verletzt hat, erfolgt erst nach dem Ableben die Isolation von Zellproben aus den verschiedensten Geweben, aus denen dann die Stammzellen isoliert werden. Wie das geschieht, vor allem wie stabile, saubere und vermehrungsfähige Zellkulturen aus den verschiedensten Geweben und für nahezu jeden Organismus angelegt werden können, ist das besondere Know-how des Konsortiums aus zoologischen Gärten und Forschungsinstituten. Die Kunst liegt in der Präparation, Anlage stabiler Zellkulturen und Kryo-Lagerung der wertvollen Stammzellen in einer hochmodernen »Eisbibliothek«.

Der »CRYO-BREHM« – die Deutsche Zellbank für Wildtiere ist eine der dazu erforderlichen Kernkomponenten: Begonnen hat diese Tendenz im Jahre 2001 mit dem »Frozen Zoo« in San Diego (USA), in dem vor allem Gewebestücke eingefroren wurden, in jüngster Zeit sammelt man auch dort Stammzellen. Im Jahre 2004 folgte eine Zellbank in Großbritannien, die den Namen »Frozen Ark« trägt. Parallel begann die deutsche Sammlung über die Initiative des Fraunhofer-Instituts für Biomedizinische Technik. Ebenfalls intensiv gesammelt wird in Russland unter der Bezeichnung »Specialised Collection of Domestic and Wild Animals«. Weitere Länder werden folgen. Derzeit vernetzen sich diese Banken gerade.



Podium der Landespressekonferenz am 27. Mai 2008 in der saarländischen Staatskanzlei (von links nach rechts: Herr Volker Roth, Leiter der Landespressekonferenz, Minister Volker Mörsdorf, Prof. Dr. Günter Fuhr, Direktor Fraunhofer IBMT, Herr Thomas Diehl, Regierungssprecher der Saarländischen Landesregierung, Staatskanzlei).



Minister Stefan Mörsdorf (rechts) und Professor Fuhr vor dem Kryo-Mobil im Rahmen der Landespressekonferenz in der saarländischen Staatskanzlei am 27. Mai 2008.



Der Kryo-Truck vor dem Kölner Zoologischen Garten. Dr. Thomas Fixemer mit frisch entnommenen Froscheiern zur Erhaltung bedrohter Arten im Amphibien-Projekt des Kölner Zoos.



Erfolgreicher Abschluss des Integrierten Projektes *CellPROM*



Der Fachgutachter Dr. Michel Dard (Institut Straumann, Basel), die zuständige Projektverantwortliche Uta Faure (Europäische Kommission, Brüssel), Staatssekretär Dr. Christian Ege als Repräsentant der saarländischen Landesregierung und Prof. Dr. Günter R. Fuhr (von links nach rechts) nach der erfolgreichen Evaluation.



Abschlussveranstaltung und Einführung der Gäste sowie der etwa 90 anwesenden Projektpartner in die nachfolgenden Vorträge zum *CellPROM*-System.



Prof. Dr. Philippe Renaud (EPFL, Lausanne) stellt die erreichten Projektziele im Bereich mikrofluidischer Chip-Technologie vor.

Nach vierjähriger intensiver Forschungs- und Entwicklungsarbeit fand am 27. und 28. Februar 2008 ein erfolgreiches Projekt einen ebenso erfolgreichen Abschluss: *CellPROM* – Cell Programming by Nanoscaled Devices, das mit einem Gesamtvolumen von 26 Mio. € größte Integrierte Projekt im Themenbereich Nano-Biotechnologie des 6. Forschungsrahmenprogramms der Europäischen Union. Das Projekt vereinte 27 akademische und industrielle Partner aus 12 Ländern und wurde vom Fraunhofer IBMT koordiniert. Ursprüngliches Projektziel war es, Grundmodule für die automatische Zellkultur und Stammzellendifferenzierung zu entwickeln, die später einmal den Ausgangspunkt für neue In-vitro-Gerätesysteme bilden könnten. Im Projekt wurden nun jedoch nicht nur Module realisiert, sondern zwei komplette und völlig verschieden konzipierte und arbeitende Hochdurchsatz-Zellendifferenzierungsautomaten. Deren Tauglichkeit konnte darüber hinaus in Pilotexperimenten belegt werden, womit die Projekterwartungen weit übertroffen wurden. In beiden Systemen konnte gezeigt werden, dass sich Stammzellen der verschiedensten Herkunft gezielt, effizient und statistisch auswertbar differenzieren lassen.

Symposium am Fraunhofer IBMT in Golm

Nach den positiven Erfahrungen beim letztjährigen Symposium, das unter dem Motto »From Molecules to Cells – Novel Approaches in Life Sciences« stand, konnte am 19. Juni 2008 bereits das zweite Symposium am Institutsteil Golm durchgeführt werden. Unter der Überschrift »Neue Methoden in der Zellanalytik« wurde eine Reihe von hervorragenden Sprechern aus dem akademischen Bereich sowie aus der Industrie gewonnen. Die zahlreichen Gäste aus den benachbarten Universitäten und Instituten wie auch die Mitarbeiter des IBMT erfuhren dabei nicht nur von neuen Forschungsvorhaben, sondern erhielten zudem interessante Einblicke in innovative Produktentwicklungen. Zu Anfang wurde ein bereits erfolgreich erprobtes Konzept vorgestellt, das zuverlässige Vorhersagen zur Wirkung von Chemotherapien auf Krebspatienten erlaubt. Dazu werden FACS-Daten mit einem biomathematischen Ansatz analysiert. Mehrere Sprecher diskutierten, wie sich aus der Vermessung der mechanischen Eigenschaften von Zellen biomedizinisch relevante Aussagen ableiten lassen, wobei insbesondere die Präsentation des optischen Zellstreckens großes Interesse erregte. Aber auch die Ausführung über die Fortschritte bei der Automatisierung und Parallelisierung der »Patch clamp«-Methode wurde in reger Diskussion verfolgt. Der Erstellung und der Nutzung von großen Datensätzen durch die Anwendung von »High Throughput«-Techniken kommt heutzutage große Bedeutung zu. Die anregende Diskussion war zum Einen auf die durchweg inspirierenden Beiträge zurückzuführen, zeigte aber auch das große Interesse der Hörerschaft an diesen Themenfeldern. Aus den Nachgesprächen ergaben sich zudem eine Reihe vielversprechender Ansätze für gemeinsame Projekte. Die Beteiligung mehrerer Sponsoren und das abermals positive Echo lassen hoffen, dass auch im kommenden Jahr in Golm eine vergleichbare Veranstaltung stattfinden kann.

EU-Besuch im IBMT Golm



Der Wissenschaftscampus Golm ist der bedeutendste Wissenschaftsstandort in Brandenburg mit einem Gesamtinvestitionsvolumen von mehr als 225 Millionen €. Ein großer Teil davon stammt aus dem Fond für Strukturförderung (EFRE) der EU, aus dem mehrere Projekte und Gebäude, darunter auch der Neubau des IBMT, finanziert wurden. Daher ist es verständlich, dass der zuständige EU-Koordinator und Referatsleiter für Deutschland, Herr Christopher Todd, am 18. Juni 2008 dem Campus einen Kurzbesuch abstattete.

Nach dem Besuch in der Staatskanzlei war es der Wunsch von Herrn Todd, einen aktuellen Einblick in den Wissenschaftsstandort Potsdam-Golm zu gewinnen. Besonders die Perspektiven der EU-finanzierten Projekte und der Austausch von Universität und außeruniversitärer Forschung standen im Mittelpunkt des Interesses sowie die durch die Forschung entstandenen Impulse für die regionale Wirtschaft. Professor Menzel, Institut für Physik und Astronomie der Universität Potsdam, und die Kanzlerin stellten den Wissenschaftspark und das neueste Gebäude der Universität Potsdam, das Institut für Physik und Astronomie, vor. Bei dem folgenden Rundgang über den Campus führte Professor Bier Herrn Todd in Begleitung von Vertretern aus dem Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg durch den Neubau des IBMT in Golm.

Innovationspreis 2008 gestiftet vom Wirtschaftsclub Saar-Pfalz-Moselle

Der vom Wirtschaftsclub Saar-Pfalz-Moselle in Zusammenarbeit mit den Universitäten und Hochschulen der Region gestiftete Innovationspreis zeichnet herausragende Leistungen Studierender verschiedener Fachrichtungen für ihre wissenschaftliche Nachwuchsausleistungen aus, die in besonderem Maße geeignet sind, zur technologischen Entwicklung der Region beizutragen.

Den Preis für das Jahr 2008 erhielt am 06. Juni 2008 Herr Dipl.-Ing. Daniel Dörr, Mitarbeiter der Hauptabteilung Biophysik & Kryotechnologie für seine Master-Thesis im Fachbereich Maschinenbau unter der Betreuung von Prof. Dr.-Ing. W. Calles und Prof. Dr. H. Zimmermann mit dem Titel »Neue Anwendungen für Ultrakurzpulslaser in der Biotechnologie: Intragegel-Nanostrukturierung und Tieftemperatur-Multiphotonen-Mikroskopie«.

»Supracon Award for Young Scientists in Low Temperature Electronics«



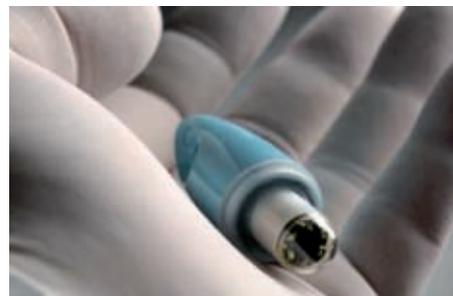
Verleihung des »Supracon Award for Young Scientists in Low Temperature Electronics« an Herrn Dr. Frank Ihmig (rechts) auf der diesjährigen internationalen Konferenz für Tieftemperaturelektronik in Jena/Gabelbach. Der Preis wurde von Bruno Leone (ESA, Noordwijk) (links im Bild) übergeben.

Am 25. Juni 2008 wurde im Rahmen des »8th International Workshop on Low Temperature Electronics (WOLTE-8)« in Jena/Gabelbach der »Supracon Award for Young Scientists in Low Temperature Electronics« an Herrn Dr. Frank Ihmig, Arbeitsgruppenleiter Kryomechatronik der Hauptabteilung Biophysik & Kryotechnologie des Fraunhofer IBMT, verliehen. Der Preis wurde von der Supracon AG in Jena zur Verfügung gestellt.

Die Hauptabteilung war auf diesem Workshop mit drei Posterbeiträgen und einem Vortrag rund um die Technologieentwicklungen im Rahmen der GHRC-Bank (siehe dazu Beitrag Seite 115) vertreten. Ausgezeichnet wurde Dr. Ihmig's Vortrag mit dem Titel »A Large-scale Cryoelectronic System for Biological Sample Banking«. Damit

wurden die Leistungen sowie die Kontinuität der vergangenen Jahre gewürdigt, in denen das Fraunhofer IBMT ein neues Anwendungsfeld für die Tieftemperaturelektronik geschaffen hat. Das grundlegende Thema war erstmals im Jahr 2004 auf dieser Konferenz präsentiert worden.

»Best of What's New Award 2008 – Journal Popular Science«



Die schluckbare Kamera (hier in ihrer blauen Halterung) lässt sich in der Speiseröhre stoppen, auf- und ab bewegen und drehen. So können Ärzte beispielsweise den Übergang zwischen Speiseröhre und Magen untersuchen.

Jedes Jahr überprüfen die Editoren des Journals Popular Science tausende von Produkten auf der Suche nach den Top 100 technischen Innovationen des Jahres; signifikante Verbesserungen und Technologien in den 11 Kategorien: Automotive, Luft- und Raumfahrt, Computer, Engineering, Grüne Technologie, Sicherheit, Home Technology, Personal Health und Recreation. Die magnetisch steuerbare Kamera zur Untersuchung des Gastro-Intestinaltraktes wurde für den »Best of What's New Award« 2008 in der Kategorie »Personal Health« ausgewählt. Alle Preisgewinner wurden in einer Sonderausgabe der Journals im Dezember 2008 vorgestellt.

Forscher der Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz des Fraunhofer IBMT unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. Frank Volke hatten gemeinsam mit israelischen und britischen Medizinern eine Weiterentwicklung einer Pillenkamera – zumindest für den Bereich der Speiseröhre und den Magen – demonstriert. Ärzte können künftig die Kamera in der Speiseröhre stoppen, sie auf und ab bewegen, drehen und so den Blickwinkel der Kamera gezielt einstellen. Möglich wird dies durch ein ausgeklügeltes Magnetsystem in der

Posterpräsentation anlässlich der »XXI. Tage der Seltenen Erden – Terrae Rarae 2008« ausgezeichnet

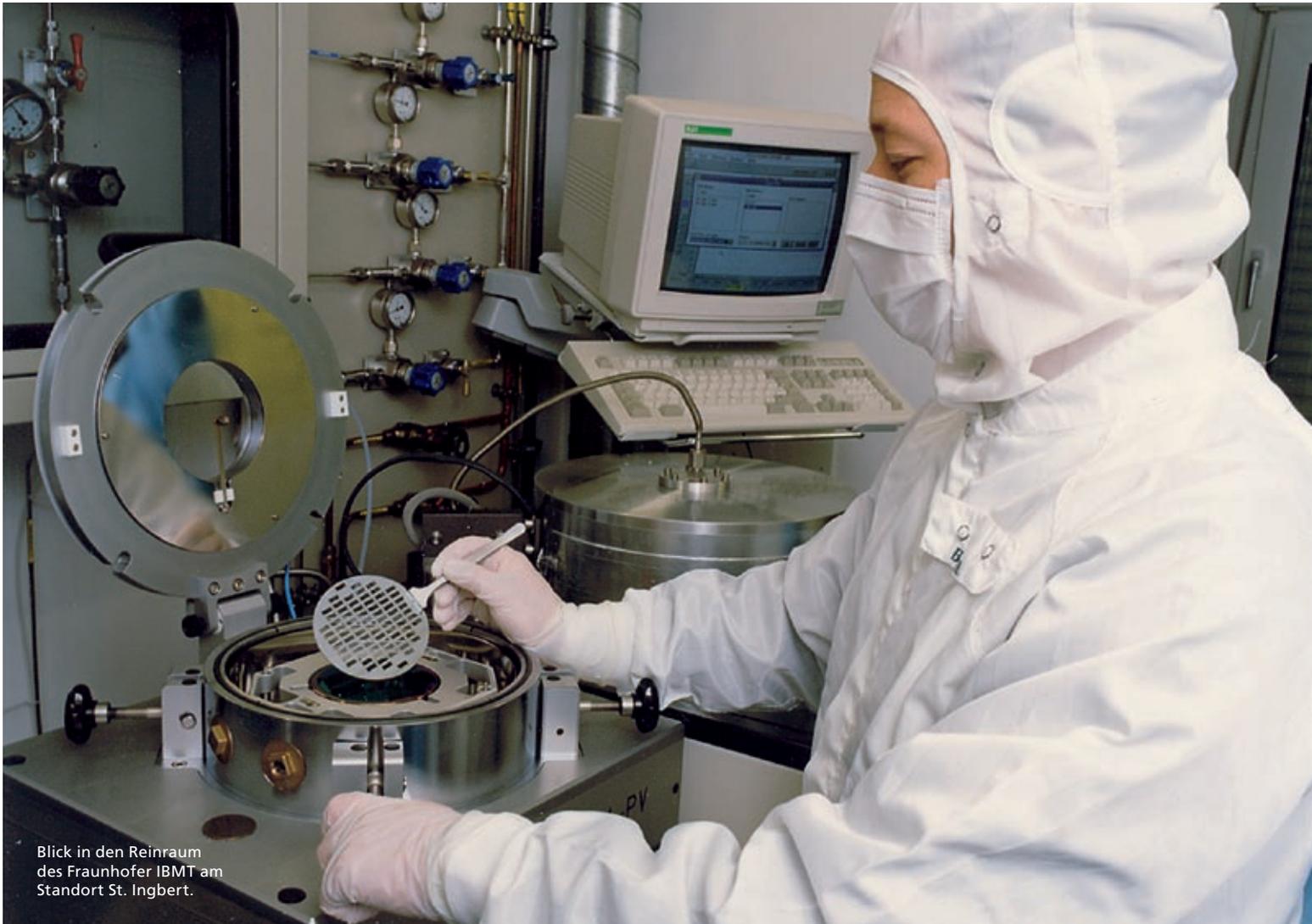
Kamera und einen starken Magneten außerhalb, über den der Arzt die Lage der Kamera verändern und diese sogar bewegen kann. Diese Arbeiten erfolgten im Rahmen eines EU-Projektes mit dem Akronym NEMO »Nano Based Capsule-Endoscopy with Molecular Imaging and Optical Biopsy«.



Verleihung der Auszeichnung für die Posterpräsentation. V. r. n. l.: Prof. Dr. Anja-Verena Mudring, Ruhr-Universität Bochum, Dipl.-Chem. Selvan Demir, Universität Köln, Dipl.-Chem. Hjordis Skar, Universität Bergen, Norwegen, Dipl.-Ing. Eva Hemmer, Universität Köln, Dipl.-Lebensmittelchem. Yvonne Kohl, Fraunhofer IBMT.

Am 04.–06. Dezember 2008 fanden in Bochum die XXI. Tage der Seltenen Erden – Terrae Rarae 2008 statt. Frau Yvonne Kohl, Abteilung Biohybride Systeme des Fraunhofer IBMT, wurde anlässlich dieser Veranstaltung mit einem Preis für die hervorragende Posterpräsentation »Cytotoxicity of $Gd(OH)_3$ Nanostructures prepared by Solvothermal Synthesis« ausgezeichnet. Die präsentierten Ergebnisse entstanden in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Sanjay Mathur (jetzt Universität zu Köln). In der Abteilung Biohybride Systeme des IBMT werden verbesserte Methoden für den Test der Wirkung von Nanopartikeln auf biologische Zellen entwickelt, die dringend benötigt werden, um die Wirkmechanismen aufzuklären.

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 57 Instituten und den im Jahre 2001 gegründeten Life Sciences-Verbund der inzwischen sechs Fraunhofer-Institute (IBMT, IGB, IME, ITEM, IVV und IZI) und einer Fraunhofer-Einrichtung (EMB) 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:

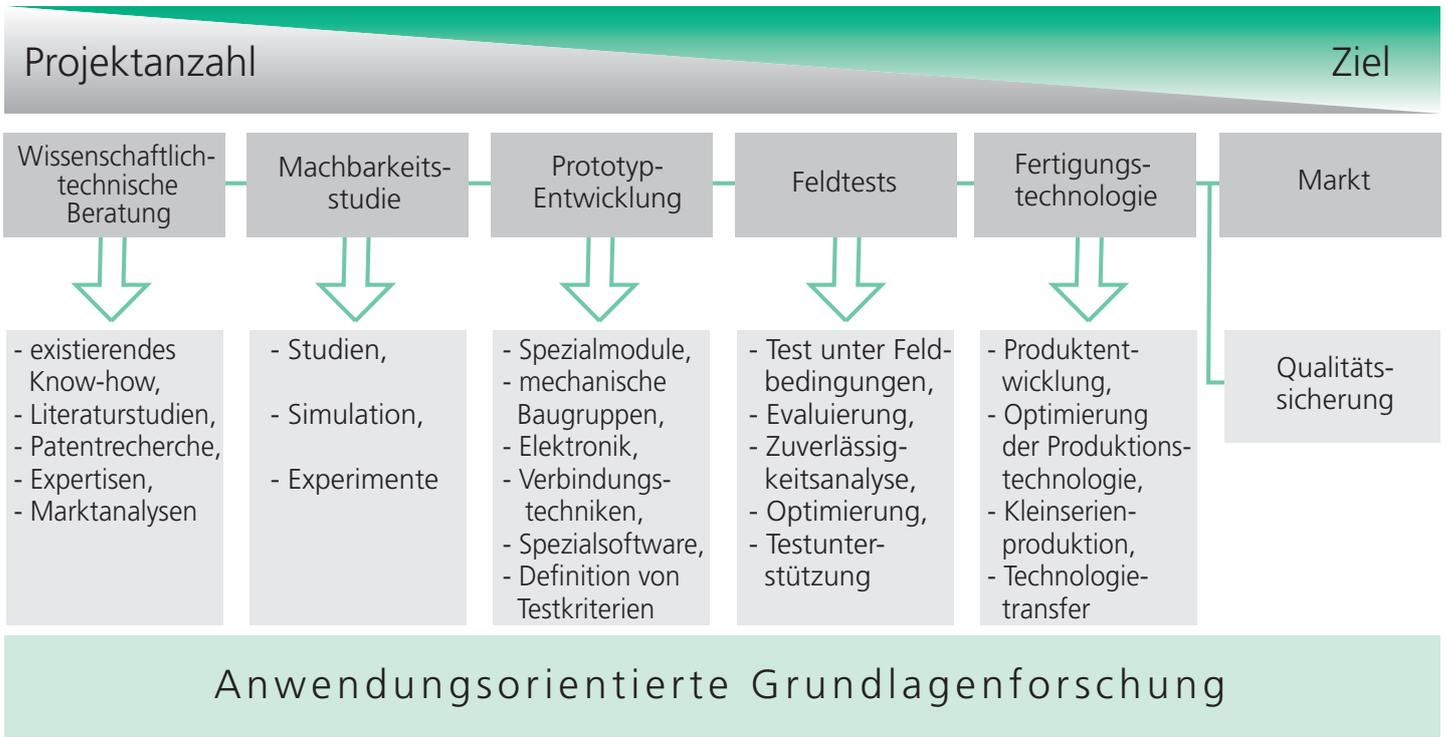
Nach erfolgter Bearbeitung eines FuE-Auftrages wird dem Kunden das Ergebnis zur Verfügung gestellt.

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-hows 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 Technologietransfer 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

dieser 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.

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 Koordination 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 Reiseverluster 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 Projektmanagements. 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.

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.

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	Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann Tel.: +49 (0) 6894/980-401
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- μ m-Abbildungen mittels paralleler Fluoreszenz-, Rasterkraft- und Reflexionskontrast-Mikroskopie (IFM, AFM, IRM)	Biotechnologie	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
Algenkultursammlung psychrophiler Mikroalgen (CCCRyo)	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

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 und Öffentlichkeitsarbeit
Dipl.-Phys. Annette Maurer
Telefon: +49 (0) 6894/980-102
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 2008 waren am Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT 233 wissenschaftliche, technische und verwaltende Mitarbeiter (inklusive Lehrstühlen) sowie 19 Diplomanden, 29 studentische Hilfskräfte und 49 Praktikanten beschäftigt. Zusätzlich arbeiteten 46 Gastwissenschaftler längere Zeit im Institut.

Betriebshaushalt

Der voraussichtliche Betriebshaushalt 2008 wird 15 Mio. € betragen.

Vertragsforschung mit der Wirtschaft

Projektarbeit steht im Vordergrund der Forschungsaktivitäten am Institut. Es war Ziel des Jahres 2008, die sehr große Zahl der Projekte in den Jahren 2000 bis 2002 zugunsten größerer Projekte zu verringern. Dies ist bei steigendem Gesamtprojektumfang mit nunmehr 375 Projekten gelungen. Davon entfielen 98 Projekte auf industrielle Auftraggeber.

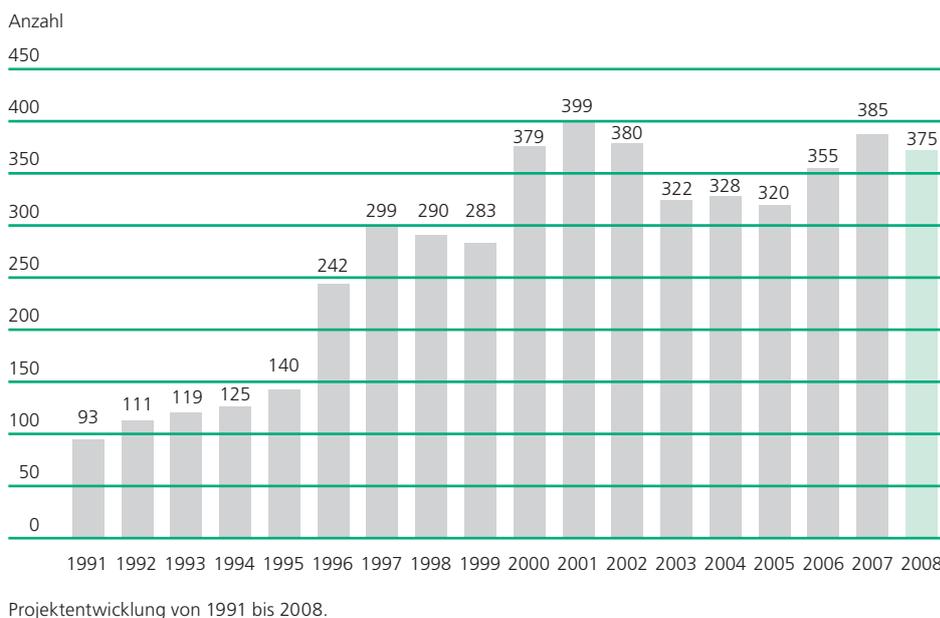
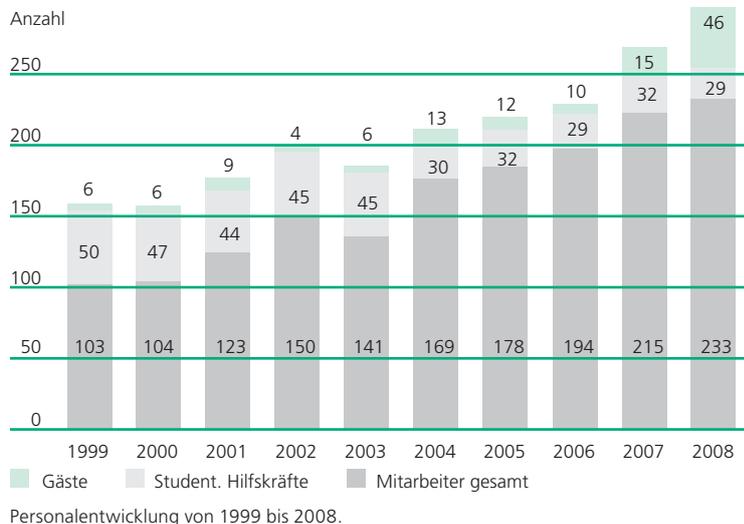
Das Institut investierte 2008 1,8 Mio. € in neue Geräte und Anlagen.

Verwaltungsleitung

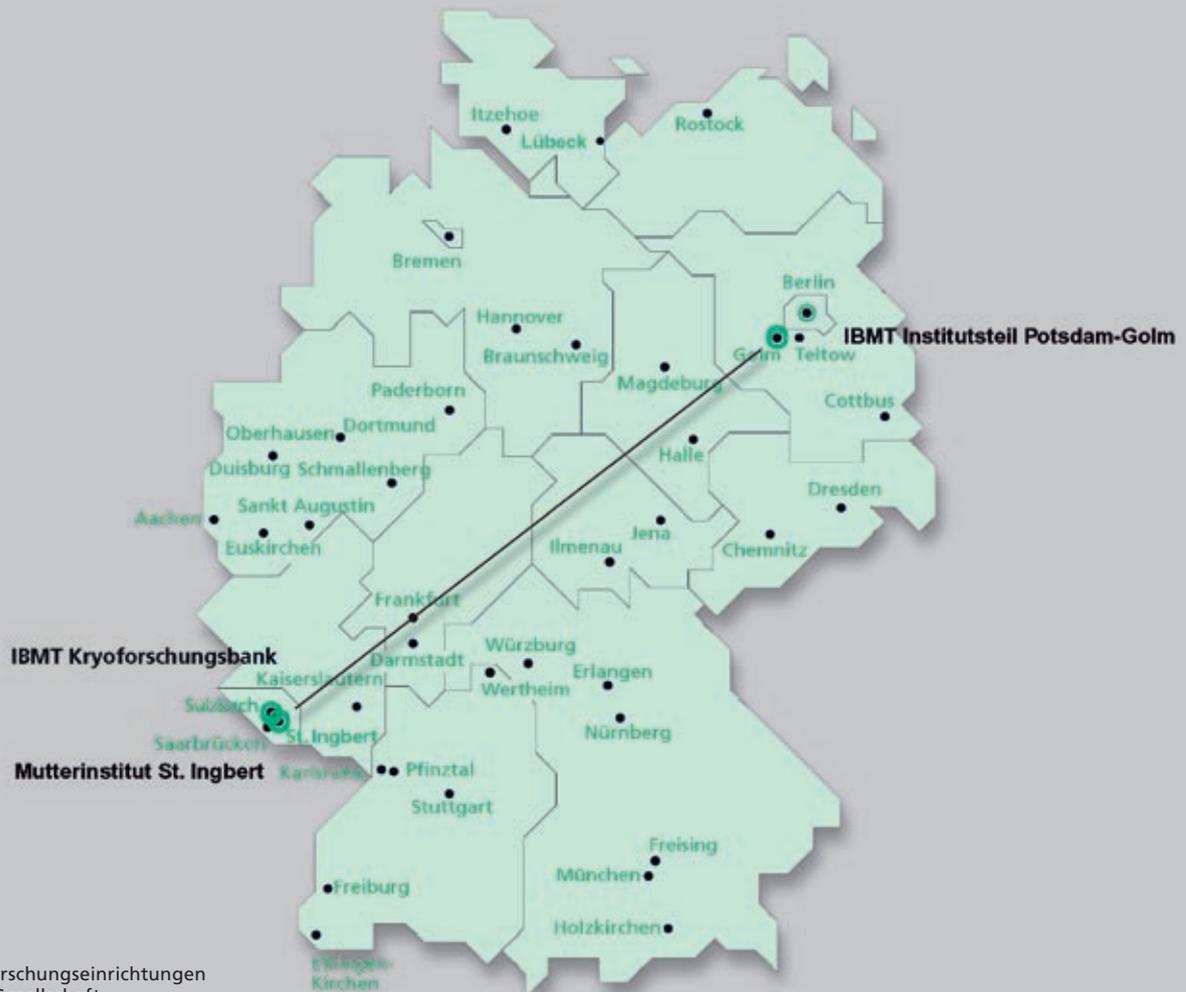
Bärbel Walter

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

baerbel.walter@ibmt.fraunhofer.de



Die Fraunhofer-Gesellschaft auf einen Blick



Karte mit den Forschungseinrichtungen der Fraunhofer-Gesellschaft und den Standorten des IBMT in Deutschland.

- Gesamtkompetenz im Überblick
- Forschungsfelder
- Zielgruppen
- Leistungsangebot
- Vorteile der Vertragsforschung

Forschen für die Praxis ist die zentrale Aufgabe der Fraunhofer-Gesellschaft. Die 1949 gegründete Forschungsorganisation betreibt anwendungsorientierte Forschung zum Nutzen der Wirtschaft und zum Vorteil der Gesellschaft. Vertragspartner und Auftraggeber sind Industrie- und Dienstleistungsunternehmen sowie die öffentliche Hand.

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt in Deutschland derzeit mehr als 80 Forschungseinrichtungen, davon 57 Institute. 14 000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, bearbeiten das jährliche Forschungsvolumen von 1,4 Milliarden Euro. Davon fallen 1,2 Milliarden Euro 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.

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

Mit ihrer klaren Ausrichtung auf die angewandte Forschung und ihrer Fokussierung auf zukunftsrelevante Schlüsseltechnologien spielt die Fraunhofer-Gesellschaft eine zentrale Rolle im Innovationsprozess Deutschlands und Europas. 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 Leistungsfähigkeit, verbessern die Akzeptanz moderner Technik und sorgen für Aus- 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, an Hochschulen, in Wirtschaft und Gesellschaft. Studentinnen und Studenten eröffnen sich an Fraunhofer-Instituten wegen der praxisnahen Ausbildung und Erfahrung hervorragende Einstiegs- und Entwicklungschancen in Unternehmen.

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.



Joseph von Fraunhofer (1787–1826).

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 den vier Gründerinstituten (IBMT, IGB, IME, ITEM), dem im Aufbau befindlichen IZI und dem neu hinzugekommenen IVV 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 öffentlichem 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 Forschungs- ergebnisse und Anwendungen

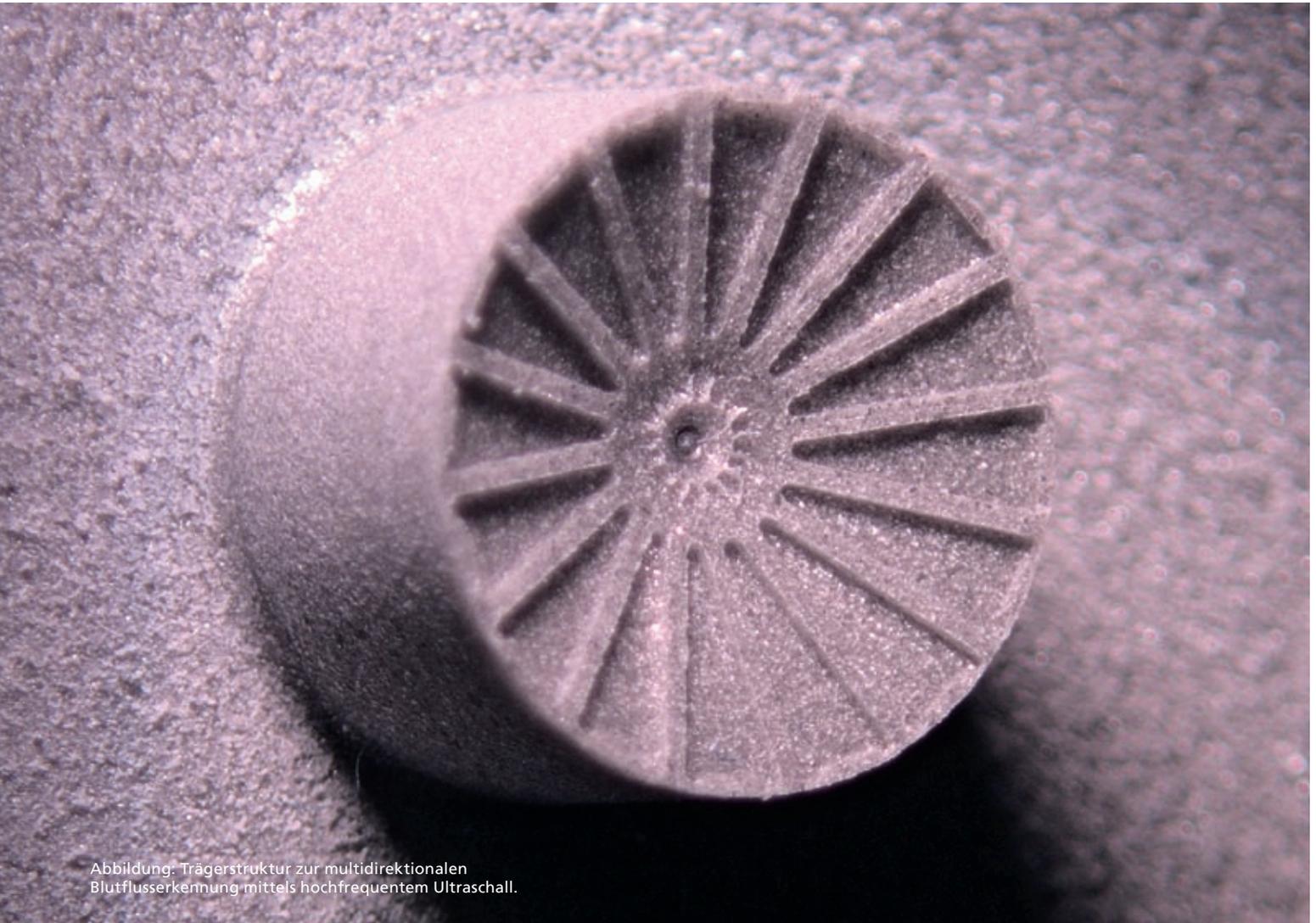


Abbildung: Trägerstruktur zur multidirektionalen Blutflusserkennung mittels hochfrequentem Ultraschall.

- Ultraschall
- Biophysik & Kryotechnologie
- Medizintechnik & Neuroprothetik
- Biohybride Systeme
- Telematik & Intelligente Gesundheitssysteme
- Zellbiologie & Angewandte Virologie
- Biomedizinische Mikrosysteme
- Computerunterstützte Simulationen
- In-vitro-Zellkultur Applikationslabor
- Kompetenzzentren Biomedizintechnik

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

Abteilung Ultraschall

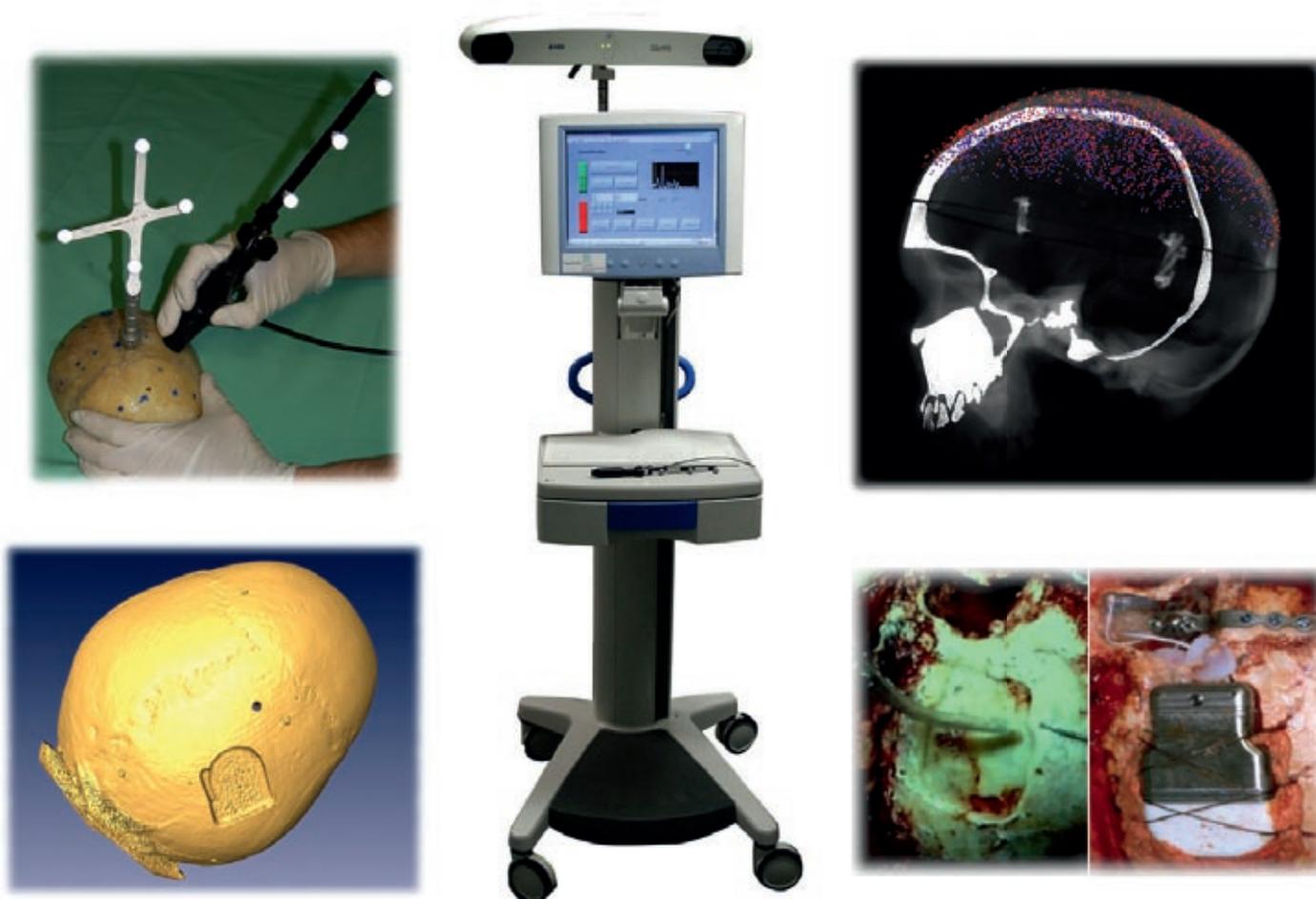


Abbildung: SonoPointer – Ein echtzeitfähiges Freihand-3-D-Ultraschallsystem zur CT-freien Planung und Registrierung bei HNO-Eingriffen (z. B. Planung von knochenverankerten Cochlea-Implantaten). Mit diesem SonoPointer-System (Mitte) ist es möglich intraoperativ und in Echtzeit die Dicke von Schädelknochen zu erfassen. Auf Basis dieser 3-D-Karte (oben rechts) kann dann eine Eingriffsplanung erfolgen (unten links) und der Eingriff unter Schonung wichtiger Strukturen (dura mater) navigiert vorgenommen werden (unten rechts). Gegenüber dem konventionellen Vorgehen muss kein zusätzlicher präoperativer Eingriff zum Setzen von Markerschrauben vorgenommen und kein präoperatives Planungs-CT erhoben werden. Zudem entfällt die oft fehlerbehaftete intraoperative Registrierung des Patienten im OP. (In Kooperation mit der HNO-Universitätsklinik Heidelberg.)

Arbeitsgruppen

- Aktive Materialien
- Piezosysteme & Fertigungstechnologie
- Systementwicklung
- Biomedizinische Anwendungen & Bildgebung
- Biomedizinische Ultraschallforschung

Ausstattung

Die ersten technischen Möglichkeiten zur Erzeugung von Ultraschall wurden im ausgehenden 19. Jahrhundert entdeckt. Nach Anwendungen als Sonar in der Schifffahrt und zur zerstörungsfreien Charakterisierung von Werkstoffen und Bauteilen im industriellen Bereich, wird der Ultraschall seit über 50 Jahren in der medizinischen Diagnostik eingesetzt und zählt dort zu den am häufigsten verwendeten Bildgebungsverfahren. Dabei waren und sind die Möglichkeiten der technischen Nutzung des Ultraschalls eng mit den Möglichkeiten der elektronischen Signalverarbeitung verknüpft. Die echtzeitfähige elektronische Signalverarbeitung unserer Tage eröffnete für die Ultraschalltechnologie ein breites Spektrum unterschiedlicher Anwendungen von der Einparkhilfe über den Wärmehähler bis zur dreidimensionalen Darstellung anatomischer Strukturen. In der medizinischen Anwendung zeichnet sich der Ultraschall durch die Vorteile aus, nicht-invasiv, nebenwirkungsfrei, kostengünstig und leicht anwendbar zu sein und ermöglicht so Routineuntersuchungen in verschiedensten medizinischen Gebieten, insbesondere in der pränatalen Diagnostik. Neben diesen Eigenschaften sorgen die Robustheit und Skalierbarkeit dieser Technologie für ein bis heute ständig wachsendes Spektrum von Anwendungen. So können durch die Hochskalierung der Frequenz Strukturen im Submikrometerbereich, wie einzelne biologische Zellen, abgebildet,

charakterisiert und schonend manipuliert werden. Durch eine Skalierung der Leistung können chemische und biotechnologische Prozesse beeinflusst und beschleunigt und Krankheiten behandelt werden. Ein neuer Trend ist der Einsatz immer höher integrierter, feiner auflösender Systeme und die Kombination unterschiedlicher, sich ergänzender Technologien. So kann zum schonenden Umgang mit einzelnen Zellen eine Kombination aus dielektrophoretischer und ultraschallbasierter Kräfteerzeugung verwendet werden. Im Bereich der molekularen Bildgebung werden derzeit Kombinationssysteme aus optischer Anregung, akustischer Detektion und molekularbiologisch aktivierten Kontrastmitteln vorangetrieben.

Die Abteilung Ultraschall bietet mit über 40 Mitarbeitern in sechs Arbeitsgruppen die gesamte Kompetenz zur Lösung von medizinischen, biotechnologischen und technischen Aufgabenstellungen im Bereich der Ultraschalltechnologie. Nach 20-jähriger Erfahrung auf dem Gebiet der Ultraschalltechnologie reicht das Angebot von Beratung und Machbarkeitsstudien über Labormuster und Prototypentwicklung bis hin zur zertifizierten Produktentwicklung und Evaluierung. Die Kompetenzen der Arbeitsgruppen erlauben die Entwicklung aller einzelnen Systemkomponenten beginnend mit Materialien mit speziell angepassten Eigenschaften über Ultraschallwandler, elektronische Systemkomponenten und Verfahren, bis hin zu Rekonstruktion und Analyse von Messdaten, Visualisierung und der Fertigung von Sensoren und Systemen.



Ansprechpartner

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

Sekretariat:
Frau Janine Jung
Telefon: +49 (0) 6894/980-201
Fax: +49 (0) 6894/980-234
janine.jung@ibmt.fraunhofer.de

Arbeitsgruppe Aktive Materialien

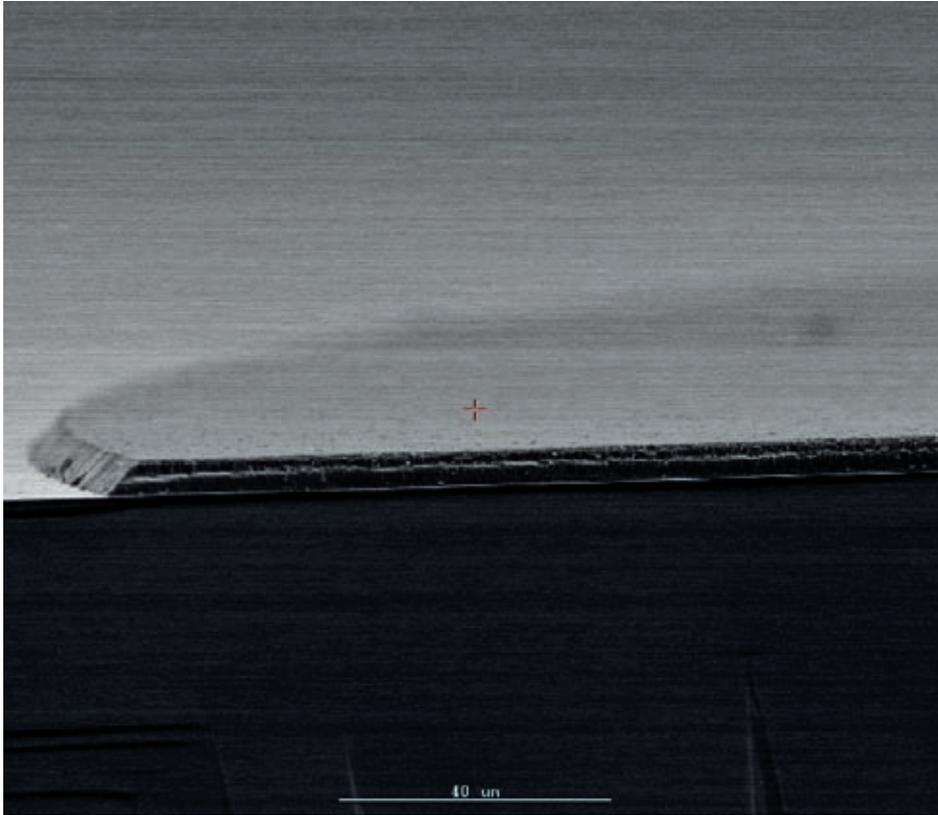


Abbildung 1: Ausschnitt aus einer kreisförmigen piezoelektrischen Zinkoxidschicht, die sich auf einem Silizium-Wafer befindet. Das Zinkoxid wurde mit einem PVD (Physical Vapour Deposition)-Verfahren aufgetragen. Die Schichtdicken können auf Werte zwischen 1 und 20 μm eingestellt werden. Den Dicken entsprechend haben die Schichten Resonanzfrequenzen zwischen 100 MHz und 1 GHz. Zusammen mit akustischen Linsen aus Silizium oder Saphir werden die piezoelektrischen Zinkoxidschichten als Ultraschallgeber in akustischen Mikroskopen eingesetzt.

Die Arbeitsgruppe Aktive Materialien beschäftigt sich innerhalb der Abteilung Ultraschall mit material-technischen Fragestellungen der Ultraschalltechnologie. Die Arbeitsgebiete bestehen aus der Entwicklung neuer Materialien, der Adaptierung existierender Werkstoffe und der Bereitstellung von neuen Verfahrenstechniken, wie der Laserstrukturierung, für den Aufbau moderner Ultraschallsysteme. Während die Anpassung vorhandener Materialien und die Entwicklung von Verfahrenstechniken in der Arbeitsgruppe durchgeführt werden, findet die Entwicklung neuer Materialien auch in Zusammenarbeit mit Forschungseinrichtungen aus dem Bereich der Werkstoffwissenschaften statt. Den Anstoß zu der Einrichtung einer werkstoffwissenschaftlich orientierten Arbeitsgruppe innerhalb der Abteilung Ultraschall wurde vor allem durch die Ausweitung des Frequenzbereiches der Ultraschalltechnologie in den Bereich von über 100 Megahertz bis zu mehreren Gigahertz gegeben. Dieser Frequenzbereich ermöglicht eine Verbesserung der räumlichen Auflösung von Diagnosesystemen für die Augenheilkunde, die Dermatologie und im Bereich der Gefäßwanddiagnostik. Bei der Entwicklung dieser Systeme verspricht man sich große Vorteile durch die Anwendung neuer Werkstoffe aus der Nanotechnologie, deren Materialparameter, wie die Schallgeschwindigkeit, die Dämpfung und die akustische Impedanz, durch den Gehalt an Nanoteilchen und den Syntheseweg einstellbar sind. Neben Anwendungen im hochfrequenten Ultraschall haben nanodotierte Materialien auch für die Verfahrenstechniken des etablierten Ultraschalls Vorteile, wie zum Beispiel die einstellbare Rheologie für Beschichtungsprozesse.

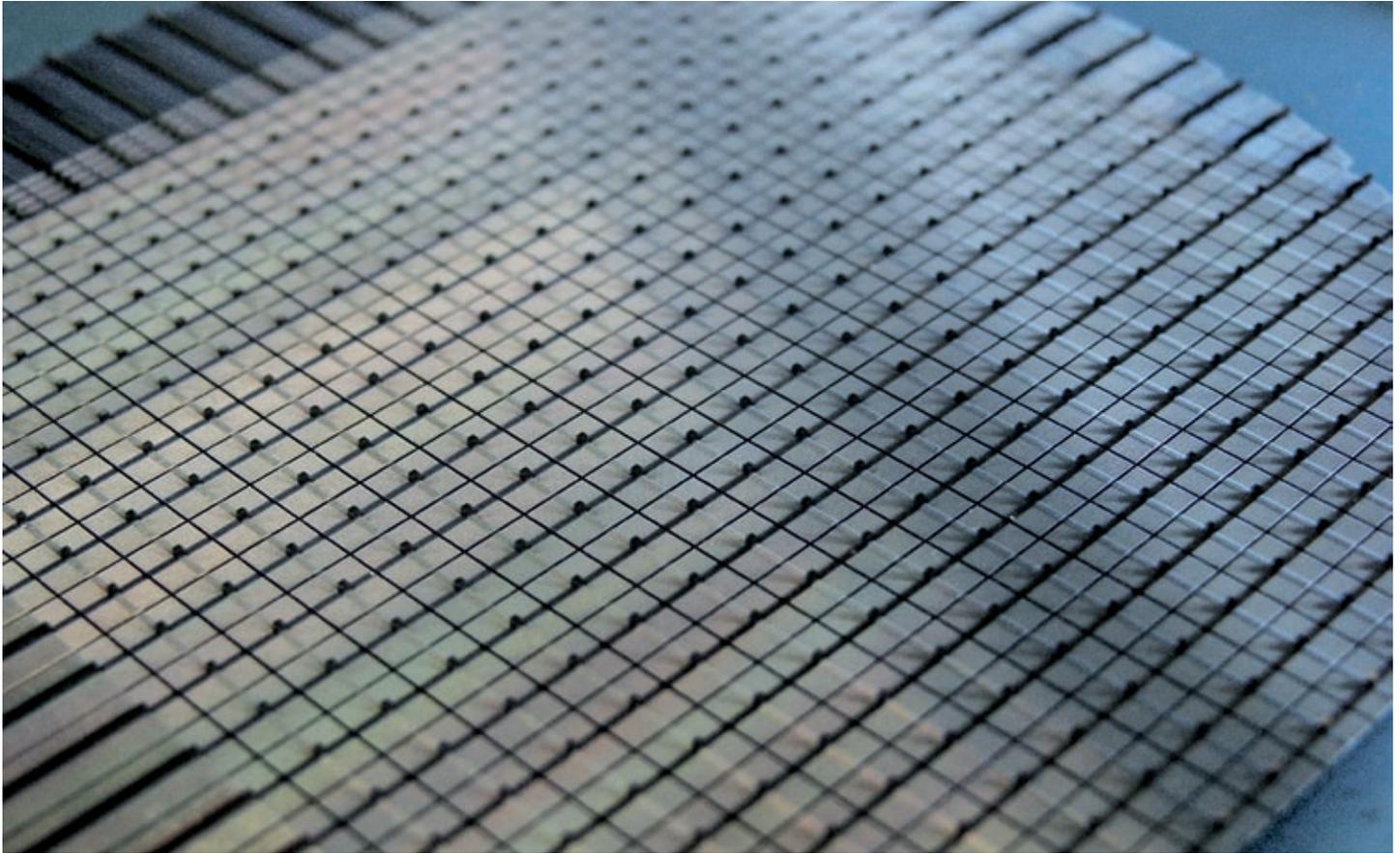


Abbildung 2: Mikrosystemtechnisch gefertigte Ultraschallsensoren, die als Punkte in der Struktur erkennbar sind. Das Verfahren erlaubt die Herstellung von 256 akustischen Sensoren auf einem Silizium- Wafer.

Kernkompetenzen:

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

Ansprechpartner

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



Arbeitsgruppe Piezosysteme & Fertigungstechnologie



Abbildung 1: Miniaturisierter Multielementwandler (Array) in Sandwich-Bauweise für die medizinische Bildgebung. Die Baugruppe besteht aus einer Vielzahl von Ultraschallsensoren. Diese sind einzeln elektrisch kontaktiert und werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten angeregt. Damit können Schallstrahlen geformt werden, die das Gewebe in Linien abtasten.



Abbildung 2: Sensorfertigung am Standort Sulzbach.

Die Arbeitsgruppe Piezosysteme & Fertigungstechnologie befasst sich mit derzeit 12 Mitarbeitern an zwei Standorten (St. Ingbert und Sulzbach) übergreifend mit der Entwicklung und Fertigung von Ultraschallsensoren. Die enge Zusammenarbeit zwischen Entwicklungs- und Fertigungsspezialisten von den ersten Entwicklungsschritten bis zur späteren Fertigung ermöglicht kürzeste Zeiten von der Idee zum fertigen Produkt (Time to Market) bei maximaler Kostenersparnis. Durch solche besonders kurze Entwicklungszyklen erreichen wir für unsere Kunden einen innovativen Mehrwert seiner Produkte und damit eine sichere Marktstellung.

Der Bereich Piezosysteme führt kundenspezifische Entwicklungen von Ultraschallsensoren, Arrays und Leistungsapplikatoren von der Machbarkeitsstudie bis zum Prototyp. Aufgrund der breiten technischen Ausrichtung der Arbeitsgruppe können Synergien genutzt werden, indem Erkenntnisse aus verschiedenen Feldern des Ultraschalls, wie der Medizin und der technisch-industriellen Anwendung, kombiniert werden. Die in einem Schallwandler verwendete elektromechanische Kopplung sowie das benötigte Übertragungsverhalten erfordern eine große Vertrautheit mit der anwendungsspezifischen Gestal-

tung der Schallköpfe. Die langjährige Erfahrung der Arbeitsgruppe ermöglicht es unter Berücksichtigung der Einsatzumgebung und der nachfolgenden Signalverarbeitung neue Sensoren zu konzipieren und erste Testwandler und Prototypen zu entwickeln. Diese werden qualifiziert und Lebensdauerprüfungen durchgeführt, bis letztlich unter den gegebenen Rahmenbedingungen das beste Ergebnis für den Kunden erreicht wird.

Zur Überführung eines fertigen Prototyps in ein serienreifes Produkt werden geeignete Produktionsvorschriften, Technologien und Anlagen entwickelt. Die Produkte werden in das Qualitätssicherungssystem des IBMT eingebunden, sodass eine Rückverfolgbarkeit der Produktionsdaten und Komponenten gesichert ist. Wir gewährleisten am Standort Sulzbach die Herstellung kleiner und mittlerer Stückzahlen verschiedenster Ultraschallsysteme. Die Arbeitsgruppe bietet auch die Entwicklung und Fertigung piezoelektrischer Komponenten und Verbundmaterialien (1–3 Composites) an, die als OEM-Bauteile in vielen Sensoren Einsatz finden.

Kernkompetenzen:

- Sensoren für die Abstands- und Durchflussmessung in Gasen und Flüssigkeiten
- Ultraschallsensoren für die Materialprüfung, Sonderanwendungen und Umgebungen
- Sonarsensoren
- Miniaturisierte Sensoren und kateterintegrierte Schallwandler für die Medizintechnik
- Bildgebende Multielementwandler (Arrays)
- Leistungsschallwandler
- Reinigungssysteme (z. B. Megaschallreinigung)
- Piezoelektrische Composites
- Nullserien, Sensorfertigung und Qualitätssicherung
- Studien und Beratungsdienste im Bereich Sensorentwicklung und Fertigung
- Ultraschall-Messtechnik

Ansprechpartner:

Dipl.-Ing. Christian Degel
Telefon: +49 (0) 6894/980-221 oder
+49 (0) 6897/9071-70
christian.degel@ibmt.fraunhofer.de



Arbeitsgruppe Systementwicklung

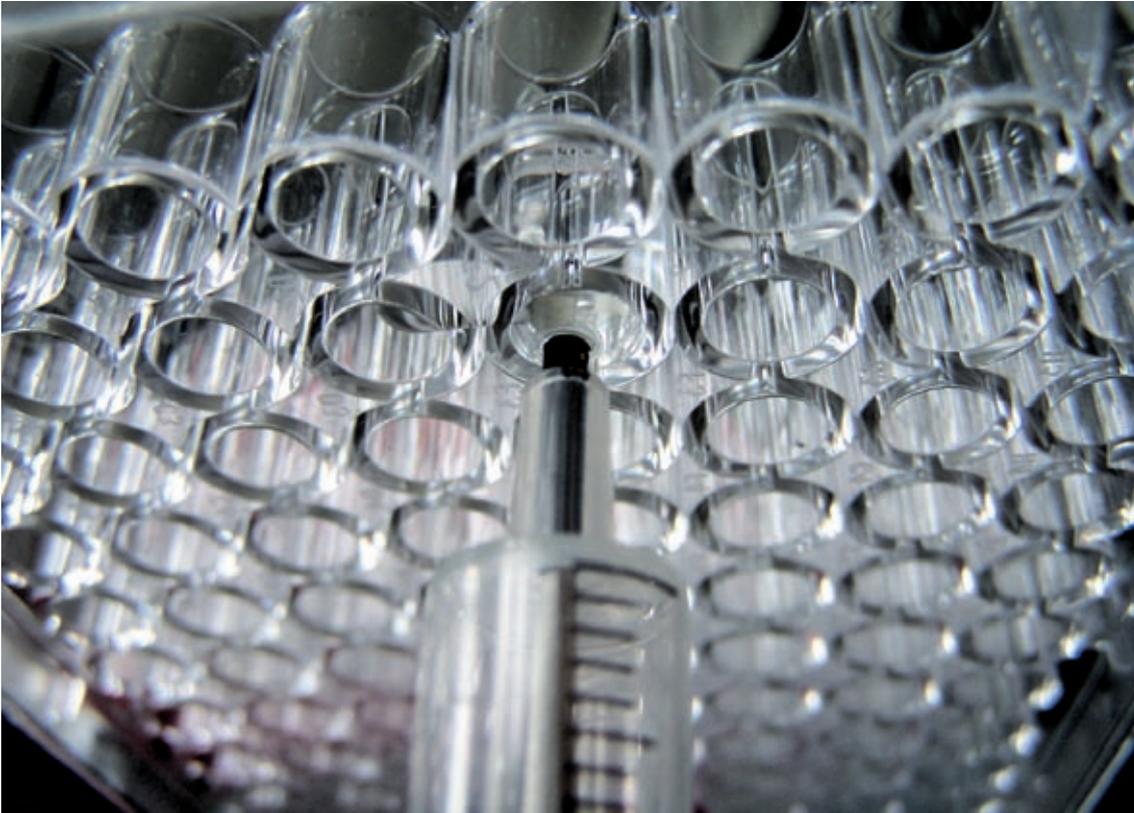


Abbildung 1: Hochgenaues Füllstands-Messgerät für Multititerplatten. Die einkanalige Ultraschallelektronik wurde in der Arbeitsgruppe Ultraschall-Systementwicklung entwickelt. Es handelt sich um ein sogenanntes »embedded system«, bei dem die vollständige Signalauswertung durch einen DSP (Digital Signal Processor) durchgeführt wird. Die Systemparameter können über den DSP an eine Vielzahl von Anwendungen angepasst werden. Die zeitkritische Steuerung erfolgt über einen programmierbaren Logikbaustein (PLD, Programmable Logic Device).

Die Arbeitsgruppe Systementwicklung ist spezialisiert auf die Entwicklung von Systemen zur Messwertaufnahme und Signalverarbeitung in medizinischen und technischen Anwendungen. Als Basis für die gezielte Evaluierung innovativer Ansätze und die schnelle Produktentwicklung stehen langjährig bewährte und stetig weiterentwickelte Technologieplattformen, wie die Produktfamilien des einkanaligen TRM (Transmit Receive Module) zur Verfügung.

Aufbauend auf diesen Plattformen werden neben Systemen für die medizinische Diagnostik und Therapie auch Systeme für industrielle Messaufgaben, wie der Messung von Durchflüssen, Füllständen, Abständen, zur Materialcharakterisierung, Trübungsmessung oder Messungen im Bereich der Qualitätsüberwachung und Prozesskontrolle sowie der Biometrie entwickelt. Dabei werden neben Entwicklungen im etablierten Frequenzbereich der medizinischen Diagnostik, Entwicklungen im Kilohertzbereich, im höheren Megahertzbereich und Gigahertzbereich durchgeführt. Für sogenannte »Embedded Systems« werden dabei zusätzlich zu einfachen Controllern

auch Bauelemente wie leistungsstarke DSPs (Digitale Signal Processors) verwendet, sodass unabhängig von einem PC oder Laptop die geforderten Messaufgaben durchgeführt werden können. Die langjährige Erfahrung der Mitarbeiter im Design analoger und digitaler Hardware umfasst das gesamte Spektrum von der Konzepterstellung bis zur Entwicklung von systemtechnischen Teil- und Komplettlösungen für den Einsatz in medizinischen, biotechnologischen und technischen Anwendungen.

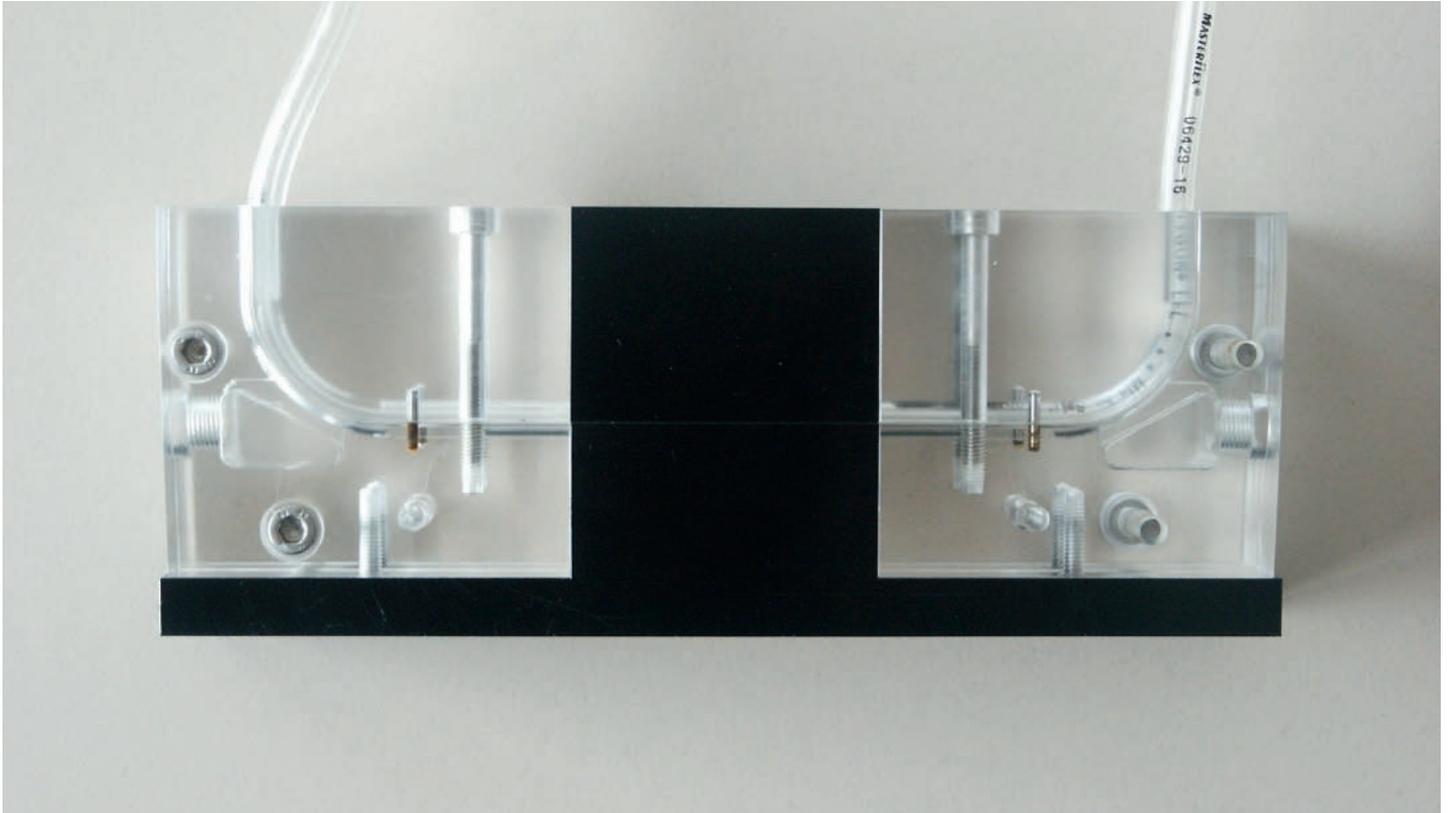


Abbildung 2: Hochfrequentes Durchfluss-Messsystem für biotechnologische Anwendungen in den Bereichen Lebensmittel/Pharmazie. Die Anordnung erlaubt eine kontaminationsfreie Messung geringster Volumenströme. Die Wandler werden über eine Multiplexer-Elektronik mit einem einkanaligen Ultraschallsystem verbunden.

Kernkompetenzen:

- Analoge & digitale Schaltungsentwicklung
- Ultraschall-Einkanalsysteme
- Embedded Systeme
- Portable Systeme
- Leistungsschallsysteme
- Durchfluss-, Füllstand-, Abstands-Messsysteme

Ansprechpartner:

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



Arbeitsgruppe Biomedizinische Anwendungen & Bildgebung



Abbildung 1: Prototyp eines Geräts zur Ultraschall-Untersuchung von Kleintieren. Durch den Einsatz nicht invasiver Bildgebungsmethoden wie dem Ultraschall kann die Anzahl von notwendigen Tierversuchen verringert werden. Das System wurde speziell für die Verwendung an der Maus entwickelt und liefert mit hoher Geschwindigkeit hochaufgelöste Bilder eines Arrayschallkopfes.

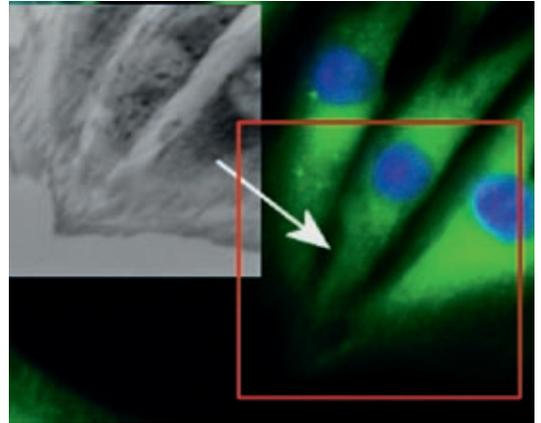
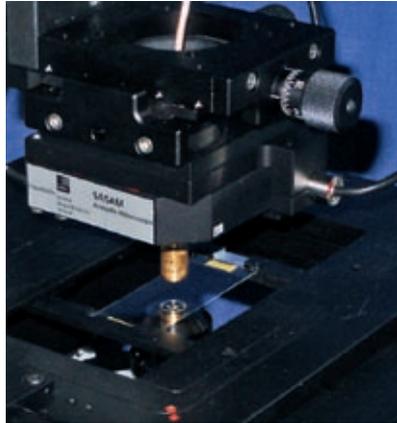


Abbildung 2 links: Abtastkopf des akustischen Mikroskopiesystems SASAM. Rechts: Fluoreszenzoptische und akustische Abbildung adulter humaner Stammzellen. Akustische Mikroskopie eignet sich aufgrund der Nicht-Invasivität u. a. zur schonenden Charakterisierung von Stammzellen.

Die Arbeitsgruppe Biomedizinische Anwendungen & Bildgebung ist spezialisiert auf die flexible kundenspezifische Entwicklung von mehrkanaligen Ultraschallsystemen und bildgebenden Verfahren für den Einsatz in medizinischen, biomedizinischen und technischen Anwendungen. Die Bandbreite erstreckt sich vom niederfrequenten Bereich (Sonar- und Therapiesysteme), über den diagnostischen Bereich bis hin zu hochfrequenten und höchstfrequenten Systemen und Abbildungsverfahren für die Bildgebung am Kleintier sowie der akustischen Mikroskopie.

Als systemische Forschungs- und Entwicklungsplattform dient das eigenentwickelte und als Medizinprodukt zugelassene Digitale Phased Array System (DiPhAS), welches flexibel an die unterschiedlichsten Anforderungen angepasst werden kann. Neben den in der Arbeitsgruppe entwickelten Verfahren zur Erzeugung und Verarbeitung von Ultraschallbildern und -signalen sowie deren Rekonstruktion und Visualisierung für den Einsatz in der Diagnostik und interventionellen Bildgebung (Navigation, Therapiekontrolle) bilden optoakustische Verfahren und Systeme sowie hoch- und höchstauflösende Systeme den Zugang zu neuartigen Lösungsansätzen und

präziseren Diagnoseverfahren. Ein weiterer Schwerpunkt der Gruppe liegt im entwicklungsbegleitenden Projektmanagement für die Zulassung von Medizinprodukten nach der EU-Richtlinie 93/42/EWG.

Kernkompetenzen:

- Ultraschall-Phased-Array-Systeme
- Rekonstruktions- und Abbildungsverfahren
- Signalverarbeitung/Parameterextraktion (Filterentwicklung)
- Analoge und digitale Schaltungsentwicklung
- Softwareentwicklung
- Navigation und Therapiekontrolle
- Akustische Manipulationssysteme
- Akustische Mikroskopie
- Zertifizierung von Medizinprodukten

Ansprechpartner:

Dipl.-Ing. Steffen Tretbar
Telefon: +49 (0) 6894/980-226
steffen.tretbar@ibmt.fraunhofer.de



Arbeitsgruppe Biomedizinische Ultraschallforschung

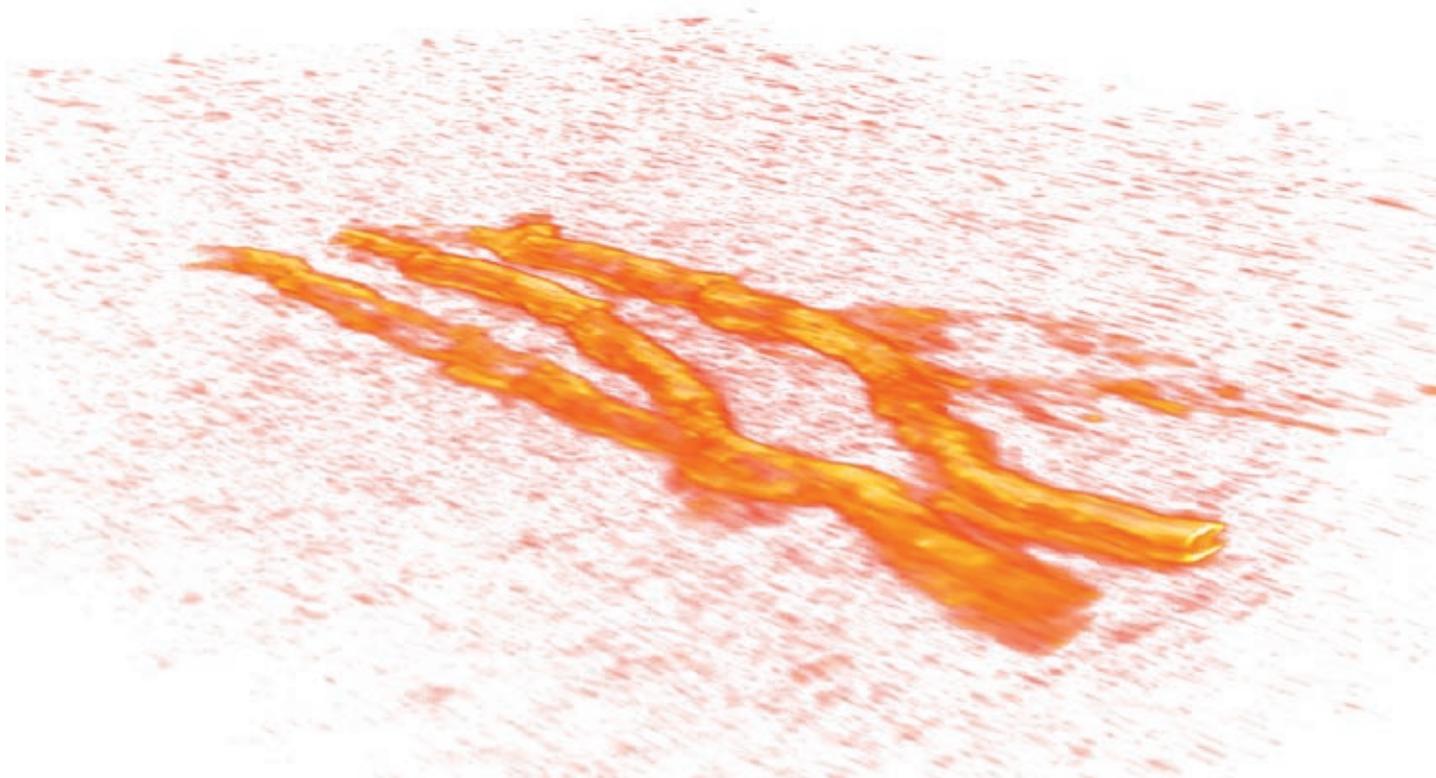


Abbildung 1: Dreidimensionale Rekonstruktion von Blutgefäßen im menschlichen Unterarm aufgenommen mittels optoakustischer Bildgebung. Die optoakustische Bildgebung erlaubt eine selektive Darstellung von Gewebestrukturen anhand ihrer optischen Eigenschaften. Sie verbindet die Vorteile der optischen und akustischen Bildgebungsverfahren durch Ausnutzung des hohen optischen Kontrastes und der geringen akustischen Streuung.

Die Arbeitsgruppe Biomedizinische Ultraschallforschung entwickelt innovative Ultraschalltechnologie für die Bereiche der medizinischen Diagnostik und Therapie sowie der biologischen Forschung und Technik. Die medizinischen Forschungsgebiete umfassen die nichtinvasive Diagnostik sowie die gezielte Zerstörung von Gewebe oder Freisetzung von Medikamenten in der Therapie.

In der Biologie kann Ultraschall zur zerstörungsfreien Charakterisierung von biologischen Materialien und lebenden Organismen sowie zur gezielten Manipulation und als »Enabling«-Technologie für biotechnologische Prozesse genutzt werden. Die Arbeitsgruppe

betreibt intensive Forschung auf der Suche nach neuen Anwendungsfeldern. Der Einsatz hoch- und höchstfrequenter Systeme bietet den Zugang zu neuartigen Forschungsansätzen. Insbesondere erlauben der Einsatz der akustischen Mikroskopie in der zellbiologischen Forschung sowie Systeme für die hochauflösende Abbildung von Kleintiermodellen in der präklinischen Grundlagenforschung die nichtinvasive und kostengünstige Untersuchung morphologischer und anatomischer Fragestellungen. In diesem Bereich entwickelt die Arbeitsgruppe gezielt Ansätze zur Kombination der Ultraschalltechnologie mit weiteren Bildgebungstechnologien und Modalitäten in kombinierten und hybriden Ansätzen für die molekulare Bildgebung.

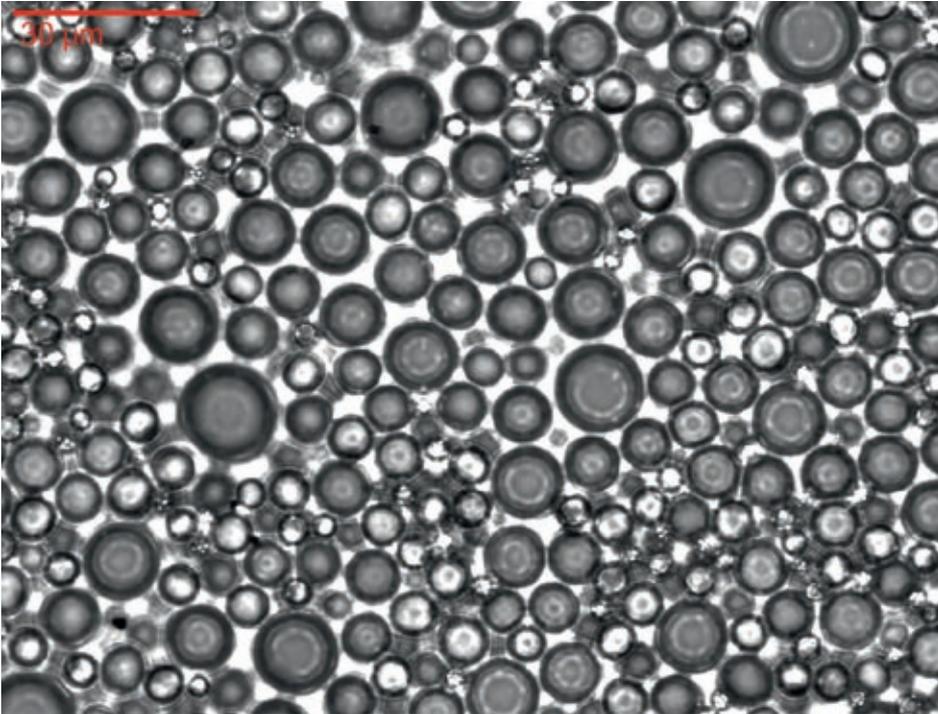


Abbildung 2: Optische Aufnahme von Ultraschall-Kontrastmittel. Die mittels einer Phospholipidhülle stabilisierten Gasblasen können mittels verschiedener molekularer Marker zur selektiven Kontrastanhebung und gezielten Arzneimittelgabe verwendet werden. Derartige Kontrastmittel sind kontaminationsfrei und vollständig abbaubar.



Weiterhin befasst sich die Arbeitsgruppe mit der Wirkung von Ultraschall auf biologisches Gewebe und damit verbundene Anwendungen in der Biotechnologie und Medizin.

Kernkompetenzen:

- Anwendungsspezifische Ultraschallforschung
- Konzeptentwicklung
- Hybride Bildgebungssysteme
- Molekulare Bildgebung
- Wirkung von Ultraschall

Ansprechpartner:

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

Ultraschall

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

Biophysik & Kryotechnologie



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

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Medizinische Biotechnologie
- Kryo-Biotechnologie
- Biomedizinische Optik
- Kryomechatronik
- Kryoequipment & Kryorobotik
- Kryoforschungsbank

Projektbeispiel: Entwicklung einer dreidimensional-hochauflösenden Beobachtungstechnik für die Kryobiologie

Ausstattung

Das Fraunhofer IBMT ist nun im neunten Jahr im Feld der Tieftemperatur (»Kryo«)-Forschung tätig. Dieses Querschnittsthema, das die Kryobiologie, die elektronische Datenspeicherung und Automatisierung unter Extrembedingungen sowie nun auch »Kryo-Imaging«-Technologien integriert, hat sich in dieser Zeit sehr erfolgreich entlang der »Fraunhofer-Wertschöpfungskette« entwickelt. Die mit signifikantem Investorenkapital erfolgte Ausgründung der Perma-Cryo-Technologie GmbH (St. Ingbert) sowie die Lizenzierung von Kerntechnologien durch die Askion GmbH (Gera) haben dabei gezeigt, dass die Thematik ein exzellentes Translations-Forschungsthema ist.

Anwendung finden die Technologien am IBMT in den international beachteten Sammlungen des »Cryo-Brehm« (in Kooperation mit der Fraunhofer-Einrichtung für Marine Biotechnologie EMB) und der Zentralen Kryobank für die internationale HIV-Impfstoffforschung (ein Projekt der Bill & Melinda Gates Foundation, USA), die die IBMT-Kryotechnologie seit Herbst 2008 auch am Kap der Guten Hoffnung zum Einsatz bringt.

Die Bedeutung der Gesamthematik hat dabei in den letzten Jahren einen grundlegenden Wandel erfahren. Zu Beginn dieser Dekade war der Betrieb einer Kryobank/Biobank ein (vernachlässigtes) Element im jeweiligen biologischen Workflow. Jedes biologische Labor sowie viele Kliniken »betrieben« einen Stickstofftank, der biologisches Material enthält. Die Qualität der Lagerung war nur in seltenen Fällen einer echten Qualitätskontrolle bzgl. Kryostabilität, Dokumentation und Wiederfindbarkeit unterworfen. Diese Situation ist in vielen Universitäten und Kliniken immer noch aktuell, allerdings hat sich die wissenschaftspolitische Bedeutung des Biobanking sehr verändert.

So hat die Europäische Kommission im Rahmen ihrer ESFRI-Initiative beispielsweise mit dem BBMRI-Projekt, in dem das IBMT die Fraunhofer-Gesellschaft vertritt, ein klares Bekenntnis zu Biobanken als strategische Infrastruktur für Wissenschaft und Industrie abgelegt. Es ist offensichtlich, dass eine erfolgreiche Translation der Forschungsergebnisse aus der regenerativen Medizin, der Stammzellenforschung, aber auch der Biomarker-Entwicklung und des zellbasierten High-Content-Screenings ohne eine Biobanken-Infrastruktur, die einen gemeinsamen

Satz an Standards im Hinblick auf Ethik, Dokumentation, Lagerungsqualität und -technologie hat, nicht möglich ist. In Deutschland hat sich dieser Aufgabe bereits seit Jahren die Gemeinschaft Deutscher Kryobanken e.V. verschrieben.

Damit einhergehend steht in Europa eine Reihe von Großprojekten in den Startlöchern, die den Aufbau strategischer und institutioneller Kryo-Biobanken zur Aufgabe haben. Insbesondere im deutschsprachigen Raum startet nun der Aufbau von Zell-, Gewebe- und Blut-Sammlungen mit mehreren hunderttausend Patienten. Diese Banken mit hoher Zugriffsfrequenz bedürfen zwingend neuer Lagerungstechnologien, die eine Automatisierung sowie eine elektronische Kennzeichnung und Identifikation bei extremsten Temperaturen (unter -130 °C) erlauben. Hier ist das Fraunhofer IBMT mit seinem langjährigen Know-how zusammen mit den strategischen Partnern Askion und Perma-Cryo-Technologie gut aufgestellt und steht als technologischer Partner gerne zur Verfügung. Auch die Automatisierung im Pre- bzw. Postpräparativen Bereich ist hier eine zentrale Anforderung, die wir mit unserem Partner Tecan (Deutschland, Schweiz) angehen.



Besonderes Kennzeichen unserer Herangehensweise ist dabei generell die »Workflow«-zentrierte Entwicklung. Im Gegensatz zu rein kryotechnischen Anbietern versteht, entwickelt und optimiert das Fraunhofer IBMT die biologischen Protokolle sowohl vor als auch nach der Kryokonservierung und vor der diagnostischen bzw. therapeutischen Anwendung. Perfekte Biobanking-Qualität lässt sich nur durch Einbeziehung des gesamten Workflows erreichen. Ausdruck findet diese Philosophie in der Entwicklung eines völlig neuartigen Labor-Informations-Systems (LIS) kombiniert mit einem Biobank-Informationssystem (BIS). Auch diese Softwaresysteme können bereits heute zusammen mit unserem industriellen Partner, der Soventec GmbH (Danneverk), zur Verfügung gestellt werden.

Eine letzte Lücke in der ansonsten nun völlig geschlossenen Kette der Kryotechnologien wird die Bildgebung bei tiefsten Temperaturen sein. Ziel der Entwicklung muss es sein, eingefrorene Proben nichtinvasiv oder mit bisher nicht erreichten Auflösungen zu untersuchen (siehe auch Seite 65). Nur so können Kryoprozeduren verbessert und vorhandene Biobanken qualitativ eingeordnet werden. Ein weiteres Thema ist auch die Langzeitbeobachtung von Zellen nach der Kryokonservierung. Hier sind wir froh, die Firma Nikon mit ihrer exzellenten Biostation-Plattform als Partner gefunden zu haben.

Mit den aktuell sechs Arbeitsgruppen der Hauptabteilung Biophysik & Kryotechnologie, die auf den folgenden Seiten kurz dargestellt werden, und in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe Biodatenbanken (Standort Potsdam) hat sich das Fraunhofer IBMT zum europaweit führenden Lösungsanbieter im Bereich Biobank-Technologien entwickelt. Das Fraunhofer IBMT ist in der Lage, für jeden Bereich des Biobankings und in jeder Phase der Planung, Erstellung und des Betriebes (z. B. durch Backup-Lagerung) im Rahmen des Fraunhofer-Modells die Industrie sowie öffentliche Einrichtungen zu unterstützen.

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

Kryoforschungsbank

Die Kryoforschungsbank »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. Dieser Katalog umfasst 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. Zusammen mit Firmen aus dem Substrat-Geräte- und Softwarebereich ist das Fraunhofer IBMT derzeit der einzige Systemanbieter weltweit, der industriell skalierte Kryobanken für den Temperaturbereich unter -130 °C anbieten kann.

Die Kryoforschungsbank 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 Zugangsüberwachung mit Alarmweiterleitung und Videoaufzeichnung, all diese Komponenten gewähren die maximal mögliche Sicherheit für die eingelagerten Proben.

Im fünften Jahr ihres Bestehens wurde die Kryoforschungsbank 2007 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 im Jahresbericht 2007 berichtet wurde.

Ansprechpartner Kryoforschungsbank

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



Medizinische Biotechnologie



- Forschung und Entwicklung im Bereich Kryobiologie und Biotechnologie
- Untersuchung und Optimierung von Kryokonservierungsprozessen im Hinblick auf allgemeine und zellspezifische Parameter
- Immobilisierung und Tissue Engineering von medizinisch relevanten Zellsystemen unter Verwendung von biokompatiblen Hydrogelen
- GMP-konforme Entwicklung von Immobilisierungsprozessen und Kryokonservierung
- Entwicklung von Bioimaging-Methoden durch Langzeitbeobachtung und automatisierte Bildanalyse

Ansprechpartnerin

Dipl.-Biol. Friederike Ehrhart
Telefon: +49 (0) 6894/980-261
friederike.ehrhart@ibmt.fraunhofer.de

Kryo-Biotechnologie

- 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
- Datenbankkonzeption für Probenbanken mit industrieller Skalierung
- 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

Biomedizinische Optik

- Multiphotonen-Lasermikroskopie mittels Femtosekunden-Laser im Nahen Infrarot (NIR) vor allem zur Anregung der natürlichen Autofluoreszenz (NAD(P)H, Flavine, Phorphyrine, Melanin, Kollagen, Elastin)
- optische Tomographie von Zellen und Geweben mit, aber vor allem ohne, Zusatz von Farbstoffen; Langzeitstudien
- optische Diagnostik: Tumorgewebe, Melanome in vivo, in situ oder als Biopsie, oder von durch Tissue-Engineering entstandenen Geweben
- Imaging und Beurteilung von ECM-Strukturen (Elastin, Kollagen)
- Nanochirurgie innerhalb von Zellen und Geweben
- Kryomikroskopie
- 3-D-Mikro- und Nanostrukturierung von Polymeren, Metallfilmen, Silizium
- Optical Trapping
- Fluoreszenz-Lifetime-Imaging (FLIM), spektral aufgelöstes Fluoreszenz-Lifetime-Imaging (S-FLIM) zur Analyse von Zellen, Geweben und Fluorophoren
- Detektion von Mikroorganismen
- Nachweis der Akkumulation von Nanopartikeln im Gewebe
- Nachweis von Nanopartikeln in Zellen
- Zellklonierungs-Assay
- Konzepte für die funktionelle optische Sensorik und Bildgebung
- Design von miniaturisierten Scannern und Optiken

Forschung & Entwicklung

- Konzeption und Durchführung optisch-mikroskopischer Studien an Zellen, Zellverbänden, Geweben und nichtbiologischen Proben (konfokal, nichtlinear, Transmission, Fluoreszenz) für Biologie, Pharmazie und Materialwissenschaften
- Konzeption und Durchführung optisch-spektroskopischer Studien (UV/Vis/NIR)

Kryomechatronik

- Anwendung und Evaluierung molekularer Sonden zur (bildgebenden) Messung physikalischer, chemischer und biologischer Umgebungsparameter in Biomedizin und nichtbiologischen Anwendungsfeldern
- Anwendung und Evaluierung von optischen Biomarkern (Kontrastmittel, Molecular Imaging) für Diagnostik, Monitoring und Forschung
- Entwicklung und Anpassung optischer Sensorkonzepte und -architekturen
- Entwicklung und Anpassung bildgebender optischer Kontrastverfahren für Biomedizin und Materialwissenschaften
- dreidimensional orts aufgelöste Photochemie: Photopolymerisation, Uncaging etc.
- ablative Laser-Mikrobearbeitung

Service

- Fluoreszenzspektroskopische Messungen (200–900 nm)
- Absorptionsspektroskopische Messungen (200–3300 nm)
- Laser-Scanning-Mikroskopie: konfokale Reflexion und Fluoreszenz, Multiphotonen-Mikroskopie
- SHG-Mikroskopie zur spezifischen und markerfreien Darstellung von Kollagen, Stärke, Myosin etc.
- Weitfeldmikroskopie

Ansprechpartner

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

- Forschung und Entwicklung im Bereich Tieftemperaturelektronik (digitale und analoge Baugruppen, Sensorik, RFID, Optoelektronik)
- Entwicklung von Kryo-Disposables, insbesondere Probensubstrate/-container (z. B. Röhrchen und Titerplatten) mit integrierten elektronischen Baugruppen und Mikrosystemen
- Entwicklung von Tieftemperaturelektronik-Messplätzen
- Test und Charakterisierung von elektronischen Bauelementen und Baugruppen bis zu einer Temperatur von -196 °C
- Test und Charakterisierung von Materialermüdung durch Temperaturstress
- tieftemperaturtolerante und -optimierte elektronische Infrastruktur für Probenlagerbehälter (basierend auf einem 32-Bit-Mikrocontroller)
- Konzeption und Konstruktion neuer Lagertechnologien für die Kryokonservierung, z. B. neuartiges Rack-System für eine elektronische Proben- und Datenarchivierung
- Fertigung von mechatronischen Prototypen
- Forschung und Entwicklung im Bereich chipbasiertes, adaptives Labor- und Workflowmanagement (»ChameleonLab«-Technologie)
- Entwicklung spezieller Tools und Hardware (z. B. Chip-Lesegeräte für Röhrchen und Titerplatten) für optimiertes Probenhandling und -tracking

Ansprechpartner

Dr. Frank Ihmig
Telefon: +49 (0) 6897/9071-78
frank.ihmig@ibmt.fraunhofer.de



Kryoequipment & Kryorobotik



- Entwicklung von Kryoequipment (Substrate, Heiz-/Kühltsche, 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

Kryoforschungsbank

- 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



Tiefemperatursystem für sichere manuelle Probenmanipulation tiefgefrorener Proben mit integriertem Einfrier-Auftausystem. Das System erlaubt es, tiefgefrorene Proben ohne Kontamination durch Luftfeuchte und bei geschlossener Kühlkette zu manipulieren.



Kryo-Lade- und -Entnahmetürme der Fa. ASKION GmbH.



Teilautomatisiertes Hochsicherheitskryolagersystem (Askion GmbH, www.askion.com). Das Lagersystem erlaubt die automatische Inventur bei Verwendung von »intelligenten« Probenröhrchen, das Ein- und Auslagern von Proben ohne Eintrag von Luftfeuchte und garantiert die geschlossene Kühlkette über die gesamte Lebenszeit der Proben.



Rack-Plattform mit mehrfach abgesicherten Kryoprobenröhrchen auf Platine.



Komponenten des »intelligenten« Kryo-Probenröhrchens (Perma Cryo Technologie GmbH). Links: Tieftemperaturtaugliche Datenspeicher- und Telemetrieinheit
Mitte: Häm- und biokompatibler Probencontainer mit integriertem Label (In-Mold-Verfahren) Rechts: Hochsicherheitsverschluss für kontaminiertes Material.
Für weitere Informationen siehe www.perma-cryo.com



»Intelligentes« Kryoprobenröhrchen (Typ »Icebreaker«, Perma Cryo Technologie GmbH, www.perma-cryo.com)

Projektbeispiel: Entwicklung einer dreidimensional-hochauflösenden Beobachtungstechnik für die Kryobiologie

Ausgangssituation

Die Kryokonservierung ist die einzige derzeit praktikable Technik zur Langzeitlagerung von lebenden Zellen und Gewebeproben für ein High-Content-Screening. Ihre Bedeutung für die reproduktive und regenerative Medizin, Zellbiologie und biologischen Archivierung wird in Zukunft noch deutlich wachsen. Ziel der Kryokonservierung ist der Erhalt der Vitalität und der Funktionalität der Proben. Um den Anteil der Proben mit Kryoschäden zu minimieren, werden die experimentellen Parameter des Einfrierens (Kühlrate, Zusatz verschiedener Kryoprotektiva) empirisch optimiert. Dazu werden viele Proben unter unterschiedlichen Bedingungen eingefroren, wieder aufgetaut und bezüglich eines Erfolgskriteriums (Membranintegrität, Stoffwechsel, Proliferation, Differenzierungsfähigkeit, Funktionalität) statistisch bewertet. Dies ist im Allgemeinen aufwendig und für wertvolle Proben nicht durchführbar. Es ist daher wünschenswert, eine Beobachtungstechnik zur Verfügung zu haben, die die mikroskopischen Vorgänge in Zellen und Geweben während des Einfrierens detailliert beobachtbar macht, um so durch ein Verständnis der Schädigungsmechanismen zielgerichtet das jeweilige Kryoprotokoll zu optimieren, somit Arbeitszeit und Ressourcen zu sparen.

Herangehensweise & Realisierung

Als eine geeignete Technologie für die subzellulär aufgelöste Beobachtung der während des Einfrierens stattfindenden Prozesse wurde die Multiphotonen-Mikroskopie identifiziert. Diese Technik bietet inhärente 3-D-Auflösung, ist weitgehend unempfindlich gegen Lichtstreuung und erlaubt die vielfältigen Analyseverfahren der modernen Fluoreszenzmikroskopie. Instrumentell wurde das Multiphotonen-Kryomikroskop durch die Kombination eines

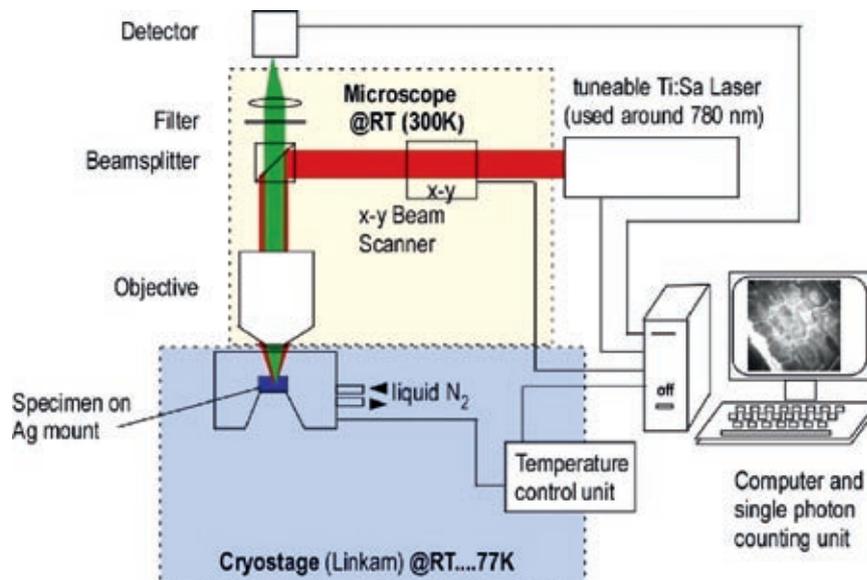
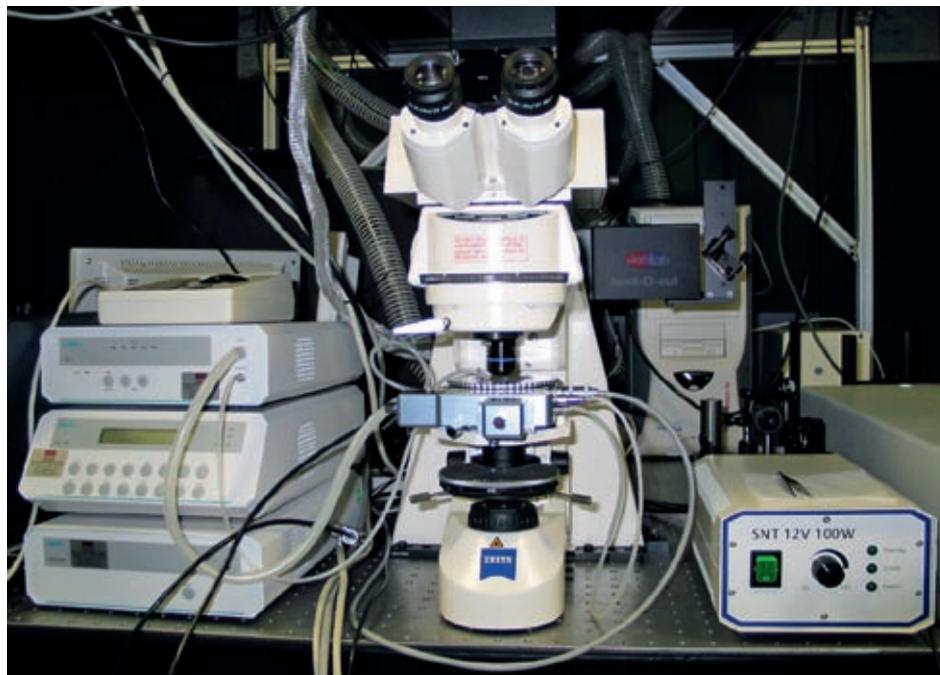


Abbildung 1: Abbildung und Schema des Aufbaus zur Multiphotonen-Kryomikroskopie.

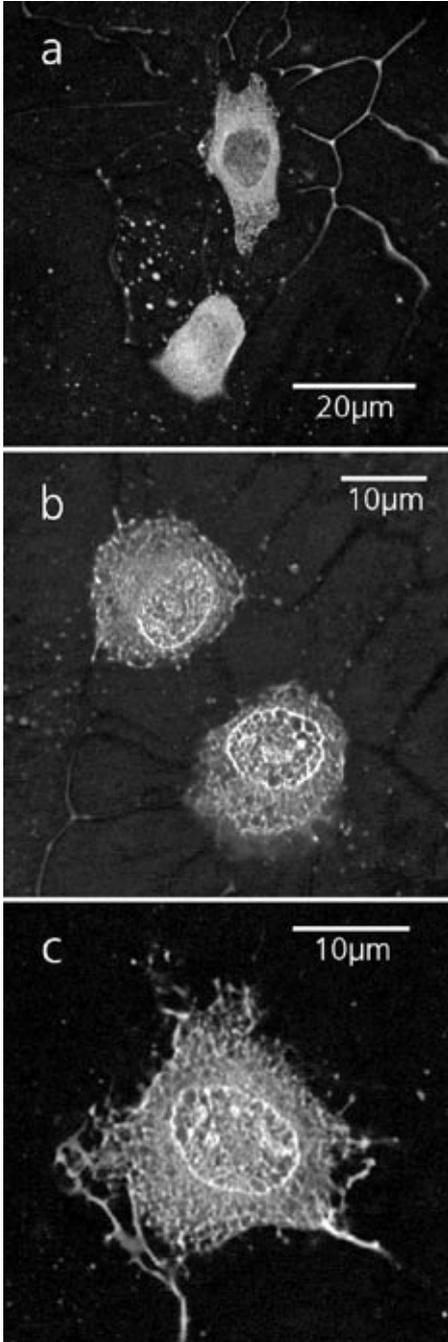


Abbildung 2: Adhärenz L929-Zellen bei -40 °C (a) und -60 °C (b,c). Neben der durch deutliche Granulation sichtbaren intrazellulären Eiskristallbildung bei -60 °C sind auch die dendritischen Kanäle im durchgefrorenen Medium sichtbar.

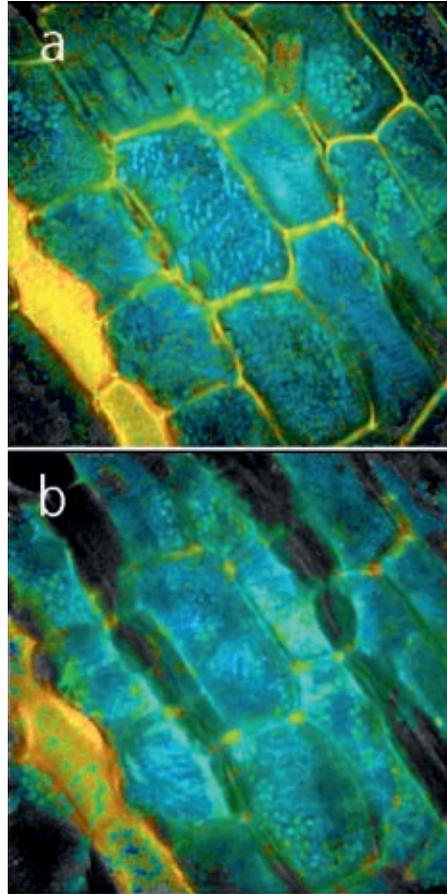


Abbildung 3: Fluoreszenzlebensdauer-Darstellung eines optischen Schnitts $20\text{ }\mu\text{m}$ tief in einem Blatt der *Elodea Densa*, (a) bei -20 °C und (b) bei -80 °C . Gezeigt ist der Anteil a_2 der Komponente mit der längeren Lebensdauer von $\tau_2 = 1,3\text{ ns}$, die als Lignin identifiziert wurde (orange: 100 %, blau: 0 %). Helle Bereiche mit geringem Lignin-Gehalt (blau) werden durch die Chlorophyll-Fluoreszenz bestimmt.

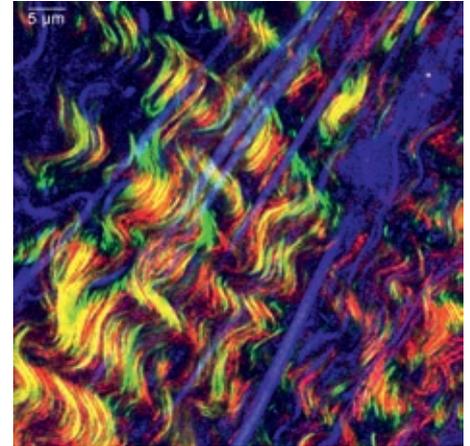


Abbildung 4: Nichtlineare Laser-Scanning-Mikroskopie von Strukturproteinen der Knochenhaut (Periost, Falschfarbendarstellung). Kollagenfasern (Second Harmonic Generation, rot: Rückstreuung, grün: Vorwärtsstreuung) und Elastinfasern (Fluoreszenz, blau).

aufrechten Mikroskops mit einer xy-Laser-Scanning-Einrichtung realisiert, bei dem der Tisch des Mikroskops gegen eine temperaturkontrollierte Probeneinheit ausgetauscht wurde, die eine Beobachtung bis zur Temperatur des flüssigen Stickstoffs (-196 °C) ermöglicht (Abbildung 1). Die zur Multiphotonenanregung erforderlichen Beleuchtungsbedingungen wurden durch einen modengekoppelten Titan-Saphir-Laser hergestellt. Es wurden sowohl einfache morphologische Abbildungen von Zellen während des Einfrierens aufgenommen als auch zeitaufgelöste Fluoreszenzbilder (FLIM) von pflanzlichen Geweben gewonnen. Beides war bereits ohne Anfärbung durch die intrinsische Fluoreszenz der Proben möglich.

Ergebnisse

Es gelang, subzellulär 3-D-aufgelöste mikroskopische Abbildungen von Zellen (suspendiert und adhärent) und pflanzlichen Geweben über den gesamten Temperaturbereich von Raumtemperatur bis kurz oberhalb -196 °C zu erzielen. Dabei konnte die Eisbildung inter- als auch intrazellulär verfolgt werden (Abbildung 2). Auswirkungen von Kühlrate und DMSO-Zusatz auf Zellvolumen und -form sowie die Eismorphologie konnten studiert werden. Durch die Anreicherung schwach fluoreszierender Substanzen in den flüssigkeitsführenden dendritischen Kanälen zwischen den Eiskristallen treten deren Formen ebenfalls hervor. Die Fluoreszenzlebensdauer-Darstellung $20\text{ }\mu\text{m}$ tief im geschlossenen Zellverband der Wasserpflanze *Elodea Densa* (Abbildung 3) zeigt die beim Abkühlen einsetzende Eiskristallbildung in den Zellzwischenräumen und erlaubt sogar ein gewisses Maß an chemischer Interpretation (helle orange Bereiche: viel Lignin, helle blaue Bereiche: viel Chlorophyll).

Ansprechpartner

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

Medizinische Biotechnologie

- Zellkulturlabor (sterile Werkbänke, CO₂-Inkubatoren) und separates Zellkulturlabor für Primärzellen
- Fluoreszenzmikroskope, CLSM, LSM, Inkubationsmikroskope (mit und ohne Fluoreszenzbeleuchtung)
- Rasterkraftmikroskop
- Präparationslabor für die Elektronenmikroskopie (REM und TEM) (Zugang zum EM über Universität Saarbrücken)
- Spektrophotometer
- Bioimaging Lab mit 10 Biostations IM und einer Biostation CT
- Kryokonservierungslabor mit PC-gesteuerten Einfriergeräten, Flüssigstickstofflagertanks und Vitrifikationseinrichtung
- Kryomikroskop inklusive Hochgeschwindigkeitskamera
- »Freezing-Spin-Coater« für das Frieren ultradünner Schichten (Eigenentwicklung)
- Infrarotlasersystem für das hochlokalisierte und hochdefinierte Erwärmen dünner Schichten (geplant)
- Reinraum zur Extraktion von hochreinen Alginaten
- Mikroverkapselungsanlage (Crystal-Gun-Prinzip) und mikrofluidikbasierte Verkapselungsanlage (Neuentwicklung)
- Messplatz zur Aufnahme von Deformationskurven von hochviskosen Alginatelösungen
- Gußanlage zur Herstellung dünner, biokompatibler Alginatefolien

Kryo-Biotechnologie

- Tieftemperatur-Lagersysteme (bis –196 °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
- Thermographiesystem (Temperaturmessbereich –20 °C bis 250 °C)
- Mikropipettiersystem/ Automatisierungsplattform
- »ChameleonLab«-basiertes Labormanagement
- Hochgeschwindigkeitskamarasystem für mikrotropfenbasiertes Einfrieren

Biomedizinische Optik

- Ultrakurzgepulste Ti:Saphir-Laser zur Erzeugung nichtlinearer Effekte und zur Multiphotonen-Mikroskopie
- MaiTai (710 nm – 990 nm, 80 MHz)
- Chameleon (720 nm – 930 nm, 90 MHz)
- verschiedene weitere gepulste und cw-Laserquellen, medizinische Laser:
 - Rubinlaser
 - CO₂-Laser
- modifiziertes konfokales Laserscanning-Mikroskop
- kompaktes Scanning-Mikroskop für Langzeitstudien mit Klimakammer
- Multiphotonen-Laserscanning-Mikroskop mit Spectral-Imaging-Modul (Zeiss LSM510-Meta-NLO)
- Epifluoreszenzmikroskop mit CCD-Einheit
- klinischer Multiphotonen-Tomograph für die In-vivo-Untersuchung der Haut
- Puls-Picker
- Frequenzverdoppler
- Strahlanalyse-Systeme
- Zeitkorrelierte Einzelphotonen-Zählung TCSPC für Fluoreszenz-Lifetime-Imaging (FLIM) und Spectral-FLIM
- Laser Tweezer
- Zellkulturlabor, S1
- Fluoreszenzspektrometer (200 – 900 nm), UV/Vis/NIR-Absorptionsspektrometer (200–3300 nm)
- Peltier-gekühltes CCD-Spektrometer (Andor)
- kompaktes RT-CCD-Spektrometer
- Hardware-Korrelator ALV-5000
- Piezotische für verschiedene Stellbereiche
- verschiedene Kameras und Detektoren
- umfangreich ausgestaltete optische Laboratorien
- Spin-Coater
- Lab-View-Entwicklungsumgebung
- Zemax Optische Design-Software

Kryomechatronik

- Modifizierte, programmierbare Einfrierautomaten für materialwissenschaftliche und elektronische Applikationen bis -180 °C
- Mess-Equipment (Oszilloskope, Logic Analyzer, Pattern Generator) für Tieftemperatur-Elektronik
- Tieftemperatur-Messkammer für die Charakterisierung elektronischer Bauelemente und Baugruppen bis -196 °C (Eigenentwicklung)
- 20-kanaliges Messgerät für den Anschluss von Temperatursensoren
- Messplatz für die Charakterisierung von RFID-Chips
- Tieftemperatur-Messplatz mit Kryolagerbehälter für Langzeituntersuchungen an mechatronischen Komponenten unter realen Lagerungsbedingungen (zwischen -130 °C und -196 °C)
- Tieftemperatur-Messplatz mit 6-achsigem Pick-and-Place-Roboter für die beschleunigte Alterung von mechatronischen Komponenten mittels Temperaturschocktests (z. B. zwischen -196 °C und $+85\text{ °C}$)
- »ChameleonLab«-basiertes Labormanagement (Eigenentwicklung, umfasst Proben-, Daten-, Geräte- und Workflowmanagement). Beinhaltet Arbeitsstationen mit Panel-PCs, 2-D-Barcodelesern und Barcodedruckern

Kryoequipment & Kryorobotik

- Computergesteuerte Einfrier-Automaten (Eigenentwicklungen)
- Kryotank-Entnahmesysteme
- Probenhandling Schleusensysteme
- Kaltgasgeräte
- Kryotransportbehälter (Eigenentwicklungen)
- 20-Kanal-Kryo-Temperaturmesssysteme
- Kryoroboter zum Probenhandling
- LN_2 -Füllstands-Ultraschall-Messsysteme

Kryoforschungsbank

- Superisolierte Kryo-Lagerbehälter für die Lagerung von biologischen Proben in der Gasphase des flüssigen Stickstoffs (Lagertemperatur unter -150 °C ; Netto-Lagervolumen aktuell rund 25 000 Liter)
- Ultratiefkühlruhen für die Lagerung von biologischen Proben (Lagertemperatur -80 °C ; Netto-Lagervolumen aktuell rund 4 000 Liter)
- mobiles Zelllabor mit Kryoereinheit 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
- Vorrattank für 25 000 Liter Flüssigstickstoff
- Sterilwerkbänke
- CO_2 -Inkubatoren
- Netzersatzanlage 200 kVA
- unterbrechungsfreie Stromversorgung 15 kVA
- Datenbankserver mit RAID-Systemen
- Sauerstoffmangelüberwachung
- Einbruchmeldeanlage
- Videoüberwachung

Medizintechnik & Neuroprothetik

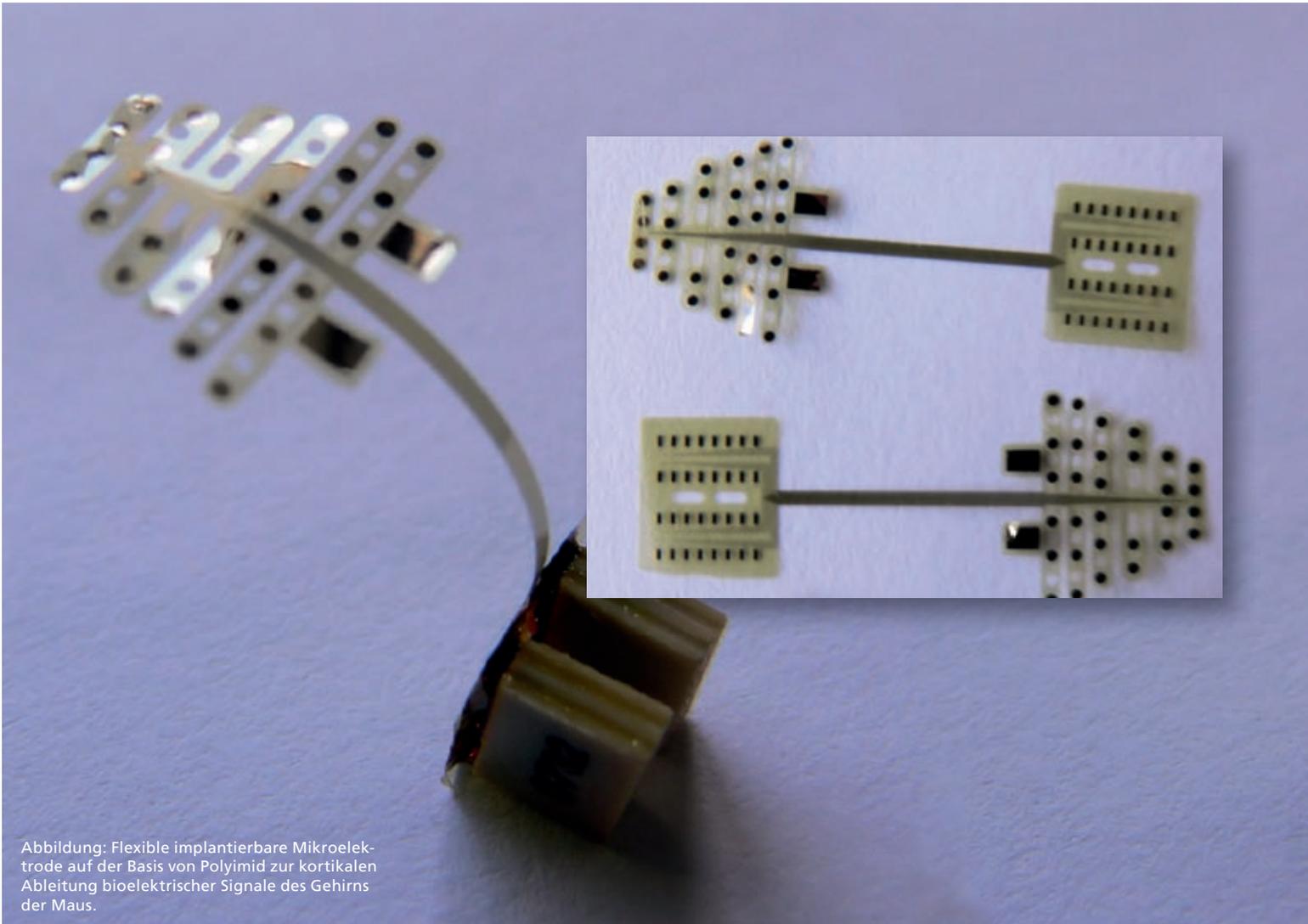


Abbildung: Flexible implantierbare Mikroelektrode auf der Basis von Polyimid zur kortikalen Ableitung bioelektrischer Signale des Gehirns der Maus.

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Neuromonitoring
- Neuroprothetik
- Biomimetik

Projektbeispiel: Selbstorganisierender Elektrodenverbund für die elektrophysiologische Diagnostik

Ausstattung

Der Forschungsgegenstand der Abteilung Medizintechnik & Neuroprothetik ist die Entwicklung und Anwendung von intelligenten invasiven und nicht-invasiven Interfaces zum biologischen System. Insbesondere stehen die Schnittstellen zum Nervensystem, ihre Nutzung für die Stimulation neuronaler Strukturen und die Erfassung bioelektrischer Potenziale sowie Bewegungssysteme 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 über Aktuatoren auf der Basis nachgiebiger Strukturen bis hin zur Applikation. Alle erforderlichen technologischen Voraussetzungen wie zum Beispiel Reinraum, Plasmaanlage, Parylenbeschichtung, Silikonbearbeitung, 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, Signal-

verarbeitung, Datenübertragung und Signalanalyse. Ein weiterer Ansatz liegt in der 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.

Unter Biomimetik versteht man das Übertragen von in der Natur bewährten Konstruktions- und Funktionsprinzipien auf technische Anwendungen. Während technische Lösungen im Hinblick auf Präzision, Geschwindigkeit oder Reproduzierbarkeit natürlichen Systemen häufig überlegen sind, besticht die Natur durch Anpassungsfähigkeit, Flexibilität, Redundanz und Störungstoleranz. Für Anwendungen, bei denen die Interaktion von technischen Systemen mit Lebewesen im Mittelpunkt steht, bietet es sich deshalb an, die Lösung der Natur zu analysieren und dann die identifizierten Prinzipien zu übertragen. Der fachliche Schwerpunkt der Arbeitsgruppe Biomimetik liegt dabei auf der Optimierung der mechanischen Eigenschaften von bewegten Systemen durch die gezielte Implementierung von Nachgiebigkeiten. Die Kernkompetenzen der Arbeits-



gruppe liegen in der Charakterisierung von Materialeigenschaften, in der Modellierung der Strukturen sowie in der Herstellung von miniaturisierten Prototypen für die minimal-invasive Chirurgie und makroskopischen Prototypen für die Orthetik/Prothetik und Biomechanik.

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 Muskelsignalen
- 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)
- Materialtests
- Erstellung von Materialgesetzen natürlicher Materialien und Polymere
- Finite-Elemente-Simulation nachgiebiger Strukturen
- Silikonverarbeitung
- Biomechanik

Ansprechpartner Neuromonitoring & Neuroprothetik

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

Ansprechpartnerin Biomimetik

Dr. Petra Meier
Telefon: +49 (0) 6894/980-262
petra.meier@ibmt.fraunhofer.de

Projektbeispiel: Selbstorganisierender Elektrodenverbund für die elektrophysiologische Diagnostik (Seed)

Ausgangssituation

Oberflächenelektroden, die in der klinischen Routinediagnostik eingesetzt werden, verfügen oftmals nicht über eine ausreichende Langzeitstabilität, Flexibilität und universelle Anwendbarkeit. Eine trockene Signalableitung, welche insbesondere für ein Langzeitmonitoring erforderlich wäre, ist in den seltensten Fällen möglich. Die aufwendige Verkabelung des Probanden, die für eine hohe Kanalzahl sehr komplex, unübersichtlich und damit kosten- und zeitintensiv ist, vermindert die Anwendbarkeit derartiger Systeme. Zudem erhöht jede einzelne Kabelverbindung das Risiko für die Einkopplung von biologischen und technischen Artefakten. Auf diese Weise kann es zu einer Verfälschung der erfassten Signalverläufe und damit zu einer falschen Interpretation der Ergebnisse und zu fehlerhaften klinischen Diagnosen und Therapieansätzen führen. Entsprechend diesem Hintergrund werden innovative Elektroden benötigt, die besonders für hochkanalige Anwendungen einen erheblichen Fortschritt und gesteigerte Zuverlässigkeit bieten und durch kabellose Ableitungen eine verbesserte Patientenbeweglichkeit, Tragekomfort und Akzeptanz ermöglichen. Die textile Integration und die damit verbundene Vereinfachung in der Elektrodenapplikation stellt hierbei eine weitere Grundforderung dar.

Projektbeschreibung

Das vom BMBF geförderte Projekt »Seed«, das gemeinsam von der Abteilung Medizintechnik & Neuroprothetik und der Arbeitsgruppe Home Care bearbeitet wurde, analysierte die Realisierbarkeit eines komplexen selbstorganisierenden Elektrodenverbunds zur kabellosen, hochkanaligen Erfassung von bioelektrischen Signalen. Die wissenschaftlich ausgearbeitete Studie sollte mit dem Aufbau eines

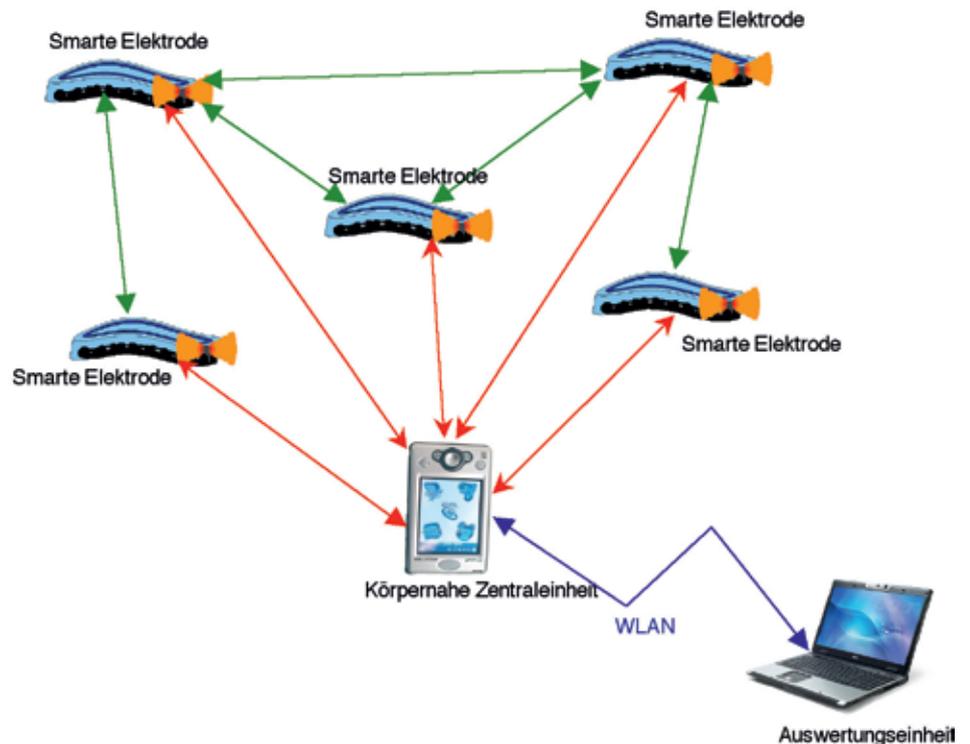


Abbildung 1: Selbstorganisierender Elektrodenverbund. In diesem Beispiel sind 5 Einzelelektroden dargestellt.

funktionstüchtigen Demonstrators validiert werden. Damit werden die erfolgte Mikro-Nano-Integration und die Synergieeffekte konvergierender Technologien für die Medizintechnik unmittelbar bewertbar.

Die wissenschaftlich-technischen Aufgabenstellungen lassen sich in fünf Arbeitspaketen zusammenfassen. Hierzu zählen: Basiselektrodenmaterialentwicklung, mikroelektronischer Kern, Selbstorganisation, Systemintegration, Testbench und Evaluierung. Für alle Teilbereiche wurden Konzepte und innovative Technologien beschrieben, die für weitere Arbeiten auf dem Gebiet der Nano-Mikro-Integration Roadmap-Charakter erreichen könnten. Die zusammengetragenen Ergebnisse aus den Bearbeitungsschwerpunkten, wie Materialentwicklung oder Aufbau- und Verbindungstechnik, werden die Möglichkeiten der Mikrosystemtechnik für die Konvergenzen

der differenten Technologien in neuen Dimensionen aufzeigen und können Forschungs- und Entwicklungsprojekte in verschiedenen Branchen anstoßen. Neben der Arbeit an der Machbarkeitsstudie wurde parallel ein kabelloses Array aus Ableitelektroden entwickelt und aufgebaut. Dieser Demonstrator diente dazu, die theoretisch erarbeiteten Möglichkeiten technologisch zu bewerten. Hierzu gehörte vor allem die Evaluierung der Selbstorganisation der Einzelelektroden im Verbund. Dieser Elektrodenverbund (Abbildung 1) erlaubt es, die von intelligenten Elektroden erfassten Signale über Funk zu einem zentralen Datenlogger zu übertragen. Die Elektroden sind in einem Array von 9 Elektroden organisiert.

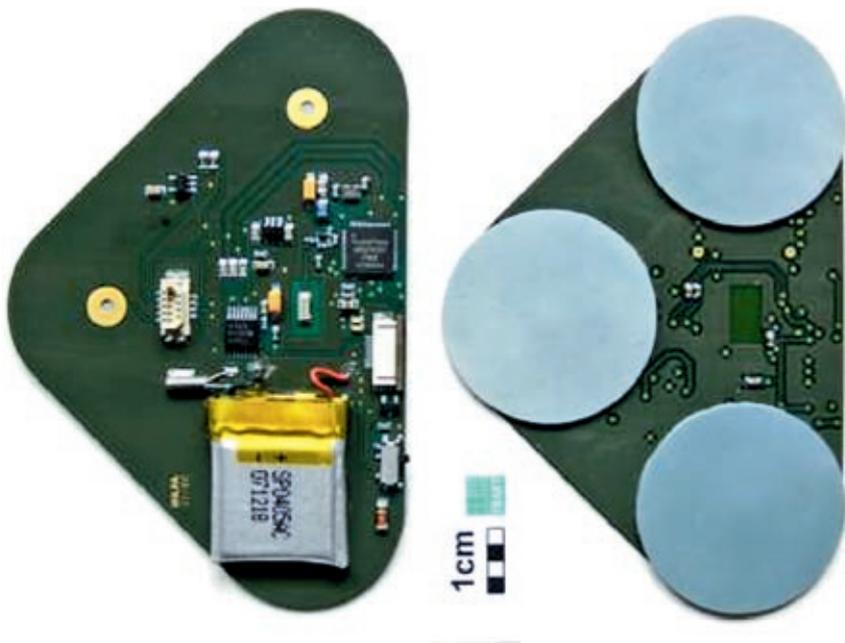


Abbildung 2: Ober- und Unterseite einer Einzelelektrode zur trockenen Ableitung, Signalvorverarbeitung und kabellosen Übertragung bioelektrischer Signale.

Mit Hilfe von Referenzelektroden ist ein Mapping eines zu diesem Verbund gehörigen Platzierungsmodells auf die tatsächliche Position auf dem Körper möglich. Für die hierfür benötigte Positionierung ist eine Lokalisierung der Elektroden mittels der Empfangsfeldstärke realisiert worden. Außerdem wird die Synchronisation der Messzeitpunkte für die Signalerfassung der einzelnen Elektrodensignale durch entsprechende Synchronisationsalgorithmen gewährleistet. Die realisierte Einzelelektrode (Abbildung 2) besteht aus zwei Ableitelektroden und einer Erdelektrode. Mit ihnen lassen sich von der intakten Körperoberfläche bioelektrische Potenziale, wie z. B. das

Elektrokardiogramm (EKG) oder das Elektromyogramm (EMG), »trocken« bipolar erfassen. Das Elektrodensystem besteht dabei aus einer Vorverstärkereinheit, einer Prozessoreinheit zur Signalkonditionierung und Signalvorverarbeitung sowie einer Funkschnittstelle (MANGO 2455) zur Datenübertragung und Lokalisation der Einzelelektroden im Elektrodenverbund.

Ergebnis

Im Ergebnis dieses Projektes wurden textilintegrierbare flexible Elektroden auf der Basis von mit Nanopartikeln versetztem Polysiloxan mit komplexer Mikroelektronik so verbunden, dass ein intelligenter Elektrodenverbund entstand. Technologische Fragestellungen zur Nano-Mikro-Integration konnten behandelt und gelöst werden. Damit wurde ein wichtiger Schritt für den Einsatz von Oberflächenelektroden im Bereich des Langzeitmonitoring sowie der Erfassung bioelektrischer Signale innerhalb des Ambient Assisted Living getan. Ein entscheidender Schritt zur Entwicklung intelligenter, verteilter, energieeffizienter Sensorik wurde mit diesem Projekt vollzogen.

Projektförderung

BMBF-Projekt-Nr.: 16SV3533
 Zeitraum: 05/2007-04/2008
 Titel: Selbstorganisierender Elektrodenverbund für die elektrophysiologische Diagnostik (Seed)
 Projektleiter: Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann

Ansprechpartner:

Roman Ruff
 Telefon: +49 (0) 6894/980-176
 Fax: +49 (0) 6894/980-408
 roman.ruff@ibmt.fraunhofer.de

Medizintechnik & Neuroprothetik

- 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 Neurophysiologie
- 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)

Biohybride Systeme

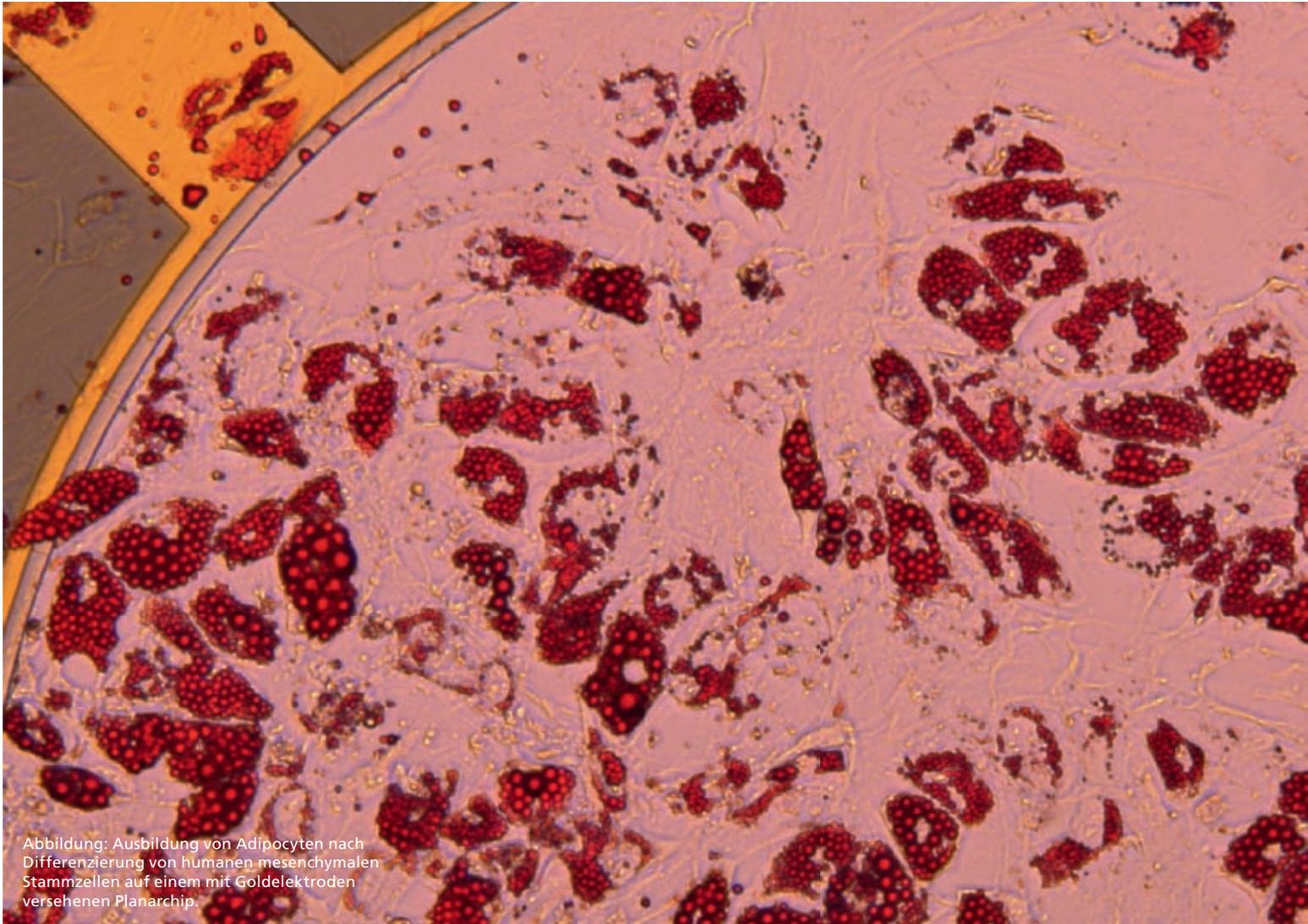


Abbildung: Ausbildung von Adipocyten nach Differenzierung von humanen mesenchymalen Stammzellen auf einem mit Goldelektroden versehenen Planarchip.

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Zell- und Gewebebasierte Testsysteme
- Biohybridtechnik

Projektbeispiel: Chip-basierte Einzelzellanalyse zur Unterstützung der Entwicklung von Gentransfersystemen

Ausstattung

In-vitro-Testmethoden werden seit Jahrzehnten zur Unterstützung der Arzneimittelentwicklung und in der medizinischen Diagnostik eingesetzt. Die neue europäische Chemikalienrichtlinie, die Änderung der Kosmetikrichtlinie, die Produktion von Nanopartikeln sowie ein Umdenken in der Umwelt und Gesundheitspolitik schaffen gegenwärtig eine starke Nachfrage nach verbesserten zellbasierten In-vitro-Testmethoden. Für viele Unternehmen ist es wichtig, möglichst frühzeitig während der Entwicklungsprozesse Informationen zu erhalten, die es erlauben abzuschätzen, wie sich ein geplantes Produkt auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt auswirken wird. Durch die Kombination von biologischen Zellen mit technischen Mikrosystemen ermöglicht die Abteilung Biohybride Systeme den Zugang zu neuen »Assay«-Technologien. Diese neuen Technologien ermöglichen zellbasierte Tests mit einer höheren Empfindlichkeit und Reproduzierbarkeit, Tests auf Einzelzellebene sowie Langzeituntersuchungen des Zellverhaltens bei praxisrelevanten Wirkstoffkonzentrationen. Mit Hilfe der verbesserten In-vitro-Technologien lässt sich nicht nur feststellen, ob ein Effekt auf Zellen vorhanden ist, sondern es lassen sich nun auch Informationen gewinnen, die

klären helfen, warum ein Zellverband in einer bestimmten Weise reagiert. Das ist wichtig, wenn Produkte gezielt hinsichtlich einer biologischen Wirkung optimiert werden sollen.

Auf Basis unserer Technologien bieten wir Dienstleistungen für Geräteentwicklungen, kundenspezifische Testsysteme sowie zur Unterstützung der Arzneimittel-, Therapie und Materialentwicklungen an.



Ansprechpartner

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

Sekretariat:

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

Zell- & Gewebebasierte Testsysteme



- Zell- und gewebebasierte Biosensoren für den funktionellen Wirkstofftest sowie für die medizinische Diagnostik in den Bereichen Onkologie, Neurologie und Kardiologie
- zwei- und dreidimensionale (organotypische) Kulturmodelle für verschiedene Zell- und Gewebearten (u. a. Epidermis, Tumoren, Retina, Myocard)
- Einzelzellkultur und Analyse
- Untersuchung von zellulären Barrierefunktionen
- Stammzellkultur und gerichtete Stammzellendifferenzierung
- zellbiologische Methodik
- Gewebe- und Zellpräparation
- Biokompatibilitätsprüfungen
- Untersuchung der keimreduzierenden Wirkung von Reinigungsverfahren und -geräten

Ansprechpartner

Dr. Heiko Büth

Telefon: +49 (0) 6894/980-255

heiko.bueth@ibmt.fraunhofer.de

Biohybridtechnik

- 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)
- Durchführung von theoretischen und experimentellen Studien auf den oben genannten Gebieten
- Technologien für die schonende Charakterisierung, Bearbeitung und Handhabung von Einzelzellen
- In-line-Sensorik für die Lebensmittelindustrie und Bioprozesskontrolle
- 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

Projektbeispiel: Chipbasierte Einzelzellanalyse zur Unterstützung der Entwicklung von Gentransfersystemen

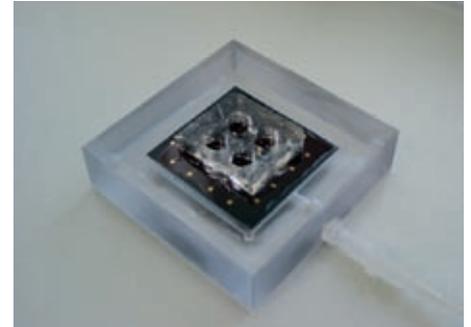
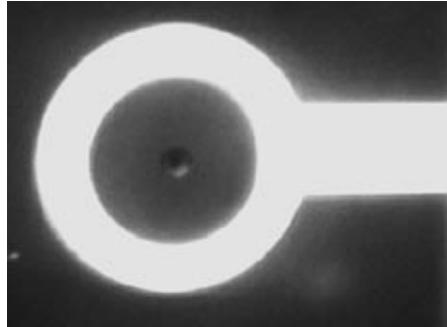
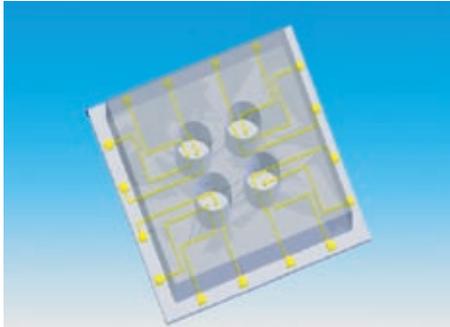


Abbildung 1: Mikrochipanordnung zur Impedanzanalyse an Einzelzellen. Schematische Darstellung mit Anordnung der Kavitäten und der Messelektroden mit Mikrolöchern (A). Fotografische Abbildung des Chipaufbaus (B). Mikroskopische Aufnahme einer Ringelektrode mit konzentrischem Mikroloch, auf dem sich eine hydrodynamisch positionierte Einzelzelle befindet (C).

Ausgangssituation

Altersbedingte Makuladegeneration ist die Hauptursache für Blindheit älterer Menschen in der westlichen Welt. Zwei verschiedene Formen der Makuladegeneration können hierbei unterschieden werden. Dies sind zum einen die atrophe und zum anderen die exsudative Form, wobei die atrophe in die exsudative übergehen kann. In der exsudativen Form kommt es zur Ausbildung neuer Gefäße unter der Netzhaut und durch Blutungen aus diesen Gefäßen werden Schädigungen des umliegenden Gewebes verursacht. In Europa leiden 26 % aller Personen über 50 Jahren an dieser Erkrankung, die in ihren späteren Stadien mit einem Verlust des Lesevermögens und demzufolge einer Einschränkung der Mobilität einhergeht.

Für die atrophe Form der Makuladegeneration gibt es zurzeit keine akzeptierte Therapie. In einigen Fällen der exsudativen Form kann das Neuwachstum der Blutgefäße unter anderem durch Lasertherapie oder durch die Behandlung mit Antioxidativa behandelt und dadurch ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden. Eine wirksame Standardtherapie fehlt jedoch auch hier.

Projektbeschreibung und Aufgabenstellung

Das Ziel des Forschungsvorhabens ist die Entwicklung von nichtviralen Gentransfersystemen um Ex-vivo-Gentherapien zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration sowie für kardiovaskuläre Erkrankungen zu ermöglichen. Im Rahmen dieses Projekts sollen verschiedene mögliche Formen der effektiven stabilen Transfektion entwickelt und auf ihre Anwendbarkeit und Wirksamkeit hin untersucht werden. In einem ersten Ansatz sollen Zellen des retinalen Pigmentepithels durch die Zugabe von DNA und Polymerkomplexen transfiziert werden. Um die Wirksamkeit der Gentherapie zu erhöhen, sollen diese DNA-Polymerkomplexe durch die Verbindung mit einer bestimmten Art von Peptiden effektiver von den Zellen aufgenommen und die Integration des therapeutischen Gens in das Genom der Zielzelle optimiert werden. Diese so veränderten Zellen sollen dann auf biodegradierbaren Membranen ausgesät und in die Netzhaut implantiert werden. In einem alternativen Ansatz sollen die biodegradierbaren Membranen direkt mit DNA-Polymer-Peptid-Komplexen funktionalisiert und anschließend mit Zellen besiedelt werden.

Dieses Projekt wird durch das 6. Forschungsrahmenprogramm der Europäischen Union gefördert und von mehreren Kooperationspartnern bearbeitet. Die Aufgabe des Fraunhofer IBMT ist die Entwicklung und Anwendung von zellbasierten Chiptechnologien zur Charakterisierung von Zellmembranänderungen auf Einzelzellebene. Mit Hilfe dieser Chiptechnologie soll die Auswirkung von Peptiden und Polyplexen auf die Membranintegrität untersucht sowie Zellmembranänderungen über die Zeit verfolgt werden. Diese Informationen unterstützen die Optimierung von Peptiden und Polyplex-Formulierungen hinsichtlich der Biokompatibilität und Transfektionseffizienz.

Ergebnisse

In der bisherigen Projektphase wurde ein Analysesystem für die Charakterisierung der Membranintegrität und das Monitoring von Membranänderungen an Einzelzellen aufgebaut und evaluiert. Das Messverfahren basiert auf der elektrischen Impedanzspektroskopie. Der zentrale Bestandteil des Analysesystems ist ein Mikrochip mit einer

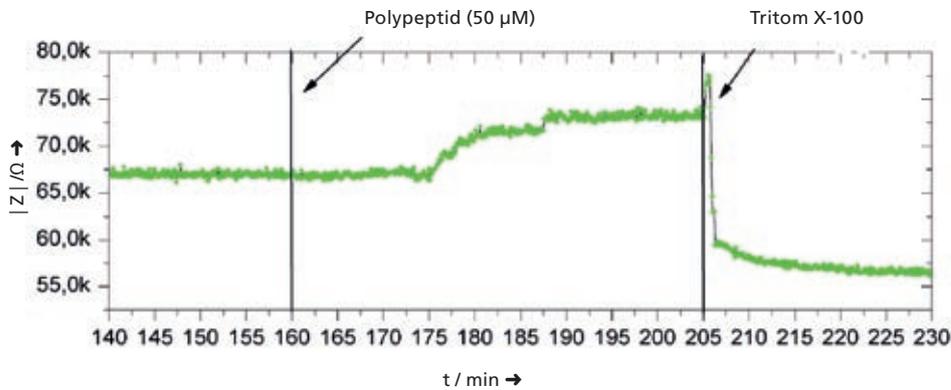


Abbildung 2: Impedanzmonitoring an einer Einzelzelle unter Einfluss eines Polypeptids.

arrayförmigen Anordnung von Kavitäten, die Mikrolöcher enthalten (siehe Abbildung 1). Die Mikrolöcher dienen zur Zellpositionierung und elektrischen Kontaktierung von Einzelzellen. Numerische Simulationen (FEM-Simulationen) unterstützten die Optimierung der Chipgeometrie hinsichtlich der elektrischen Feldverteilung.

Zur gleichzeitigen Messung von vier Reagenzien wurde ein Chipaufbau konzipiert und aufgebaut, der über vier Kavitäten verfügt. In jeder Kavität befindet sich ein Sub-Array aus vier Mikrolöchern zur hydrodynamischen Positionierung der Zellen und vier Ringelektroden zur selektiven Messung. Die zur Impedanzmessung nötige Gegenelektrode wurde unterhalb des Chips in einem Flüssigkeitsreservoir platziert. Durch Nutzung eines Multiplexers ist in diesem System die gleichzeitige Messung von 16 einzelnen Zellen möglich. Eine Goldbeschichtung im Positionie-

rungsbereich der Zellen ermöglicht eine optionale Funktionalisierung der Chipoberfläche mit Proteinen. Die hydrodynamische Positionierung wird mit Hilfe eines besonders dünn ausgeführten Fluidikadapters durchgeführt, der eine Montage auf handelsüblichen Mikroskopen und die mikroskopische Beobachtung der Zellen erlaubt. Eine Inkubationshaube gewährleistet die für Langzeitmessungen notwendigen Zellkulturbedingungen wie konstante Temperatur und definierter Kohlendioxidgehalt. Bisher wurden kontinuierliche Messungen an Zellmembranen von bis zu zehn Stunden durchgeführt. Als zelluläres System wurde eine humane pigmentepitheliale Zelllinie benutzt und verschiedene Konzentrationen von Polymeren und Peptiden getestet. Das gemessene zeitabhängige Impedanzverhalten war charakteristisch für die verschiedenen Polymere oder Proteine und korrelierte reproduzierbar mit der jeweils zugegebenen Menge (siehe Abbildung 2). Die Empfindlichkeit der Messungen war so hoch, dass auch Effekte bei Konzentrationen, die unter der Nachweisgrenze

von fluoreszenzmikroskopischen Vitalitätstests lagen, nachgewiesen wurden. Das heißt, es kann nicht nur bestimmt werden, ob und nach welcher Zeit es bei einer Konzentration einer bestimmten Substanz zum Verlust der Zellmembranintegrität kommt, sondern auch, über welchen Zeitraum instabile Membranzustände auftreten.

Potenzial

Nach erfolgreicher Etablierung des Testsystems wird der Mikrochip innerhalb des Projekts benutzt, um eine Vielzahl von potenziellen Transfektionssystemen zu testen. Durch eine schnelle und sichere Detektion der Membraninteraktion kann zügig über die Eignung von potenziellen Transfektionskonstrukten entschieden werden und langwierige Versuchsreihen mit Expressionsstudien können entfallen. Nur Reagenzien, die einen bestimmten Membraneffekt zeigen, werden weiterverwendet und so kann die Zahl der durchzuführenden Versuche sicher reduziert werden, ohne dabei Nachteile in Kauf nehmen zu müssen.

Ansprechpartner

Dr. Heiko Büth
 Telefon: +49 (0) 6894/980-255
 heiko.bueth@ibmt.fraunhofer.de

Ausstattung

Biohybride Systeme

- 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
- Inverses Forschungsmikroskop mit LED-Fluoreszenz und strukturierter Beleuchtung
- IX-81-Fluoreszenzmikroskop mit Manipulations-Einheit und Inkubationshaube
- Axiophot-Fluoreszenzmikroskop mit Foto- & Digitalkameravorrichtung
- Nanosight zur Charakterisierung und Visualisierung von Nanopartikeln
- SNOM (optisches Nahfeldmikroskop)
- Bildverarbeitungssysteme inkl. 3-D-Videokamera
- Spektralphotometer für Mikrotiterplatten
- Plattenreader für Fluoreszenz und Lumineszenz
- UV/VIS-Spektralphotometer
- automatisches Partikelmessgerät zur Bestimmung der Zellkonzentration und Zelldurchmesser (Multisizer II)
- Zellzählgerät (Typ CASY Model TT)
- 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
- Faxitron-Röntgenquelle
- Durchfluss-Zytometer (BD-FACSCalibur-System)

Telematik & Intelligente Gesundheitssysteme



Abbildung: Mobile und häusliche Gesundheitsmonitoringlösungen für das »Ambient Assisted Living« in Zusammenarbeit mit der Abteilung Medizintechnik & Neuroprothetik.

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Medizinische Netze
- Home Care & Telemedizin

Projektbeispiel: Telematische Lösungen für »Health Professionals«

Ausstattung

Die Abteilung Telematik & Intelligente Gesundheitssysteme entwickelt Informationstechnologien für die elektronische Kommunikation im Gesundheitswesen, die persönliche Gesundheitsversorgung und die vernetzte medizinische Forschung. Der Telematik-Unterstützung von Versorgungsabläufen im Gesundheitssystem kommt eine immer größere Bedeutung zu. Die Herausbildung neuer integrierter Versorgungsformen wie Disease-Managementprogramme machen eine Vernetzung der Akteure, den Einsatz elektronischer Kommunikation und eine konsequente, einrichtungsübergreifende Behandlungsfall-Dokumentation erforderlich. Dafür entwickelt die Abteilung die IT-Infrastruktur. Ihre patentierte e-Health-Lösung PaDok® mit ihren Kommunikationsdiensten wird von den Kassenärztlichen Vereinigungen Deutschlands unter dem Namen D2D bundesweit als Telematikplattform eingesetzt. Mehr als 7 000 Kliniken und Praxen nutzen die Dienste von D2D. Die führenden Systemhäuser nutzen in ihren Praxiscomputersystemen und Krankenhausinformationssystemen die D2D-Plattform zum sicheren, einrichtungsübergreifenden Dokumentenaustausch. Zukünftige D2D-Versionen werden den neuen elektronischen Heilberufsausweis und die Infrastruktur der entstehenden deutschen Telematikplattform für das Gesundheitswesen unterstützen.

Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels entwickelt die Abteilung persönliche Gesundheitssysteme und intelligente Assistenten für Senioren und chronisch Kranke. Ihre Homecare- und Telemedizinplattform TOPCARE wurde in zahlreichen Telemedizinpiloten in Europa und Amerika eingesetzt. Im Fokus der FuE-Anstrengungen stehen dabei zunehmend Lösungen für die personalisierte und präventive Medizin wie beispielsweise prädiktive Gesundheits-Checksysteme. Ferner verfolgt die Abteilung die Vision von intelligenten, ad-hoc vernetzten, plug&play-fähigen Medizingeräten und Sensoren, für die es die Middleware zur semantischen Operabilität und zum Selbstlernen bereitstellt.

Für die vernetzte klinische Forschung schafft die Abteilung elektronische Infrastrukturen und Werkzeuge. Beispiele hierfür sind ihr GRID-fähiges, Ontologie-basiertes Managementsystem für multizentrische klinische Studien Optima, das die Zusammenführung von Studiendaten über Studiengrenzen hinweg erleichtert, oder *eurocryoDB*, ein innovatives Probenlogistiksystem für Biobanken.

Ansprechpartner

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

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



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
- Einbindung des elektronischen Heilberufsausweises und der Gesundheitskarte
- 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 & Telemedizin

Produkte:

- TOPCARE – Die Home-Care- und Telemedizinplattform
- Semantic Medical Device Space
 - Service-orientiertes Middleware-Framework für medizinische Geräte und Sensoren zur Ad-hoc-Vernetzung und zur semantischen Kommunikation
- Optima – Ontologie-basiertes Studienmanagementsystem für die klinische Forschung
- EurocryoDB – Probenverwaltung und Probenportal für Biobanken

FuE-Dienstleistungen:

- Ambient-Assisted-Living-Lösungen für die häusliche und mobile Gesundheitsversorgung von Risikopatienten, älteren und behinderten Menschen
- Telemedizinplattformen für unterversorgte, ländliche Regionen und Epidemiologie
- gesundheitliche Präventionssysteme
- smarte, vernetzte medizinische Geräte und intelligente Umgebungen
- medizinische Standards (HL7, POCT1A, ICD10, XML, CDISK etc.)
- Nahfeldortungs- und Lokalisierungssysteme, Asset-Tracking und -Management, RFID
- Medizinische Expertensysteme, multivariate Datenanalyse, Biostatistik
- semantische Integration von biomedizinischen Datenbanken
- integrierte Informationssysteme für klinische und epidemiologische Studien
- Informationssysteme für Biobanken

Ansprechpartner

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

Marktumfeld

Seit der Gesundheitsreform des Jahres 2000, die die integrierte Versorgung (patientengeführte Gesundheitsakten, §§ 140 a ff. SGB V) fördern sollte und vor allem seit den Gesetzesänderungen von 2004, deren wesentlicher Baustein die Einführung der Gesundheitskarte sein sollte, sind viele Anstrengungen unternommen worden, medizintelematische Lösungen zu entwickeln und in den Markt zu bringen. Der größte Teil dieser Lösungen konnte sich nicht etablieren. Die Gründe dafür sind zahlreich und zeigen die hohe Komplexität dieses atypischen Marktes. Teilweise lagen die Probleme der Markteinführung darin, dass die Entwicklungen technikgetriebene Lösungen für zahlreiche reale und vermutete Probleme adressiert haben, die im Alltag der im Gesundheitswesen Tätigen keinen wesentlichen Stellenwert hatten. Ein weiteres Hindernis sind die im Gesundheitswesen etablierten Anreizsysteme, die teilweise aus guten Gründen nicht deckungsgleich sind mit denen der restlichen »normalen« Märkte.

Analyse

Das Fraunhofer IBMT hat bereits früh die Besonderheiten der medizinischen Kommunikation analysiert, um deren Entwicklungs- und Ergänzungsbedarf zu erkennen. Unter Berücksichtigung der wirtschaftlichen und gesetzlichen Rahmenbedingungen des Gesundheitswesens und seiner Akteure ist daraus ein Modell entstanden, das weniger die politisch artikulierten, angestrebten Ziele der Protagonisten als vielmehr die Wünsche der praktisch in der alltäglichen Versorgung Tätigen berücksichtigt. Unter dem Namen PaDok® (Patientenbegleitende Dokumentation) wurde darauf aufbauend ein Kommunikationssystem entwickelt. Die Praxistauglichkeit des realen Systems und des Kommunikationsprinzips wurde in zahlreichen parallel laufenden Projekten immer wieder an der Real-

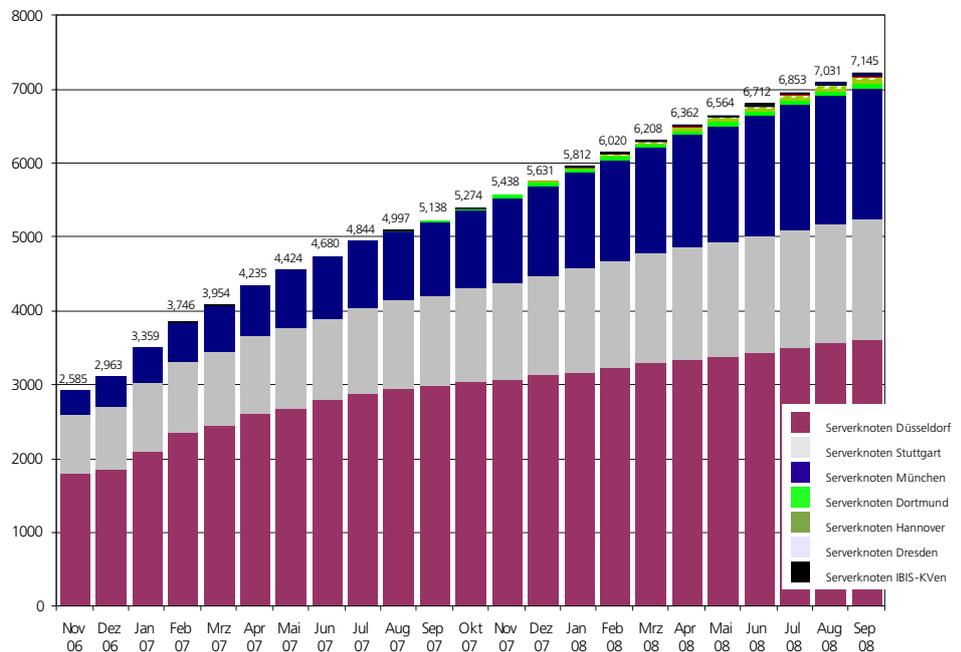


Abbildung 1: Nutzerstatistik nach Serverstandorten.

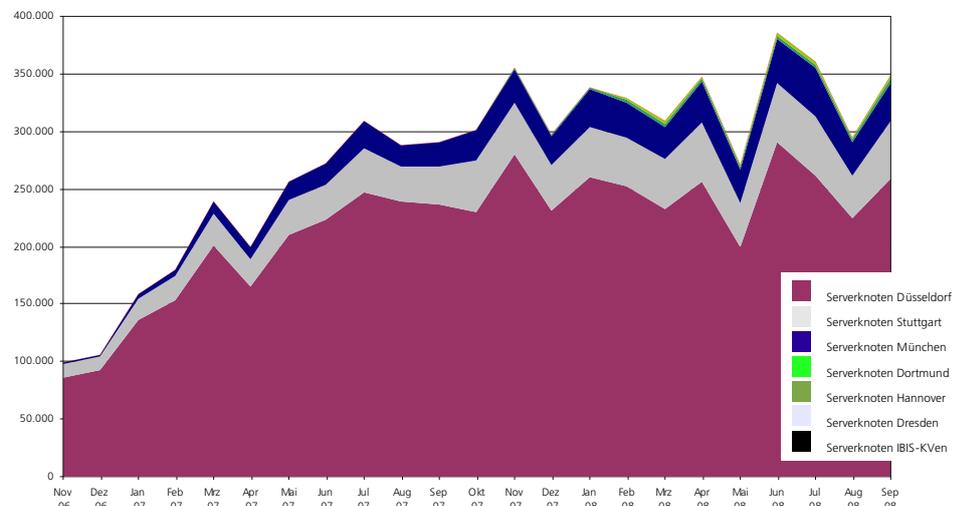


Abbildung 2: Dokumenten-Transaktionen nach Serverstandorten.

tät geprüft und angepasst. Dabei ist ein System entstanden, das nahezu alle Formen der im alltäglichen Ablauf erforderlichen einrichtungsübergreifenden Kommunikationsmodelle für die ambulante und stationäre Versorgung abbildet. Ende der 90er Jahre hat das ATG (Aktionsforum Telematik im

Gesundheitswesen, eine konzertierte Initiative des Spitzenverbands GVG, der Gesellschaft für Versicherungswissenschaften und -Gestaltung e. V.) drei Grundprinzipien für die medizinische Kommunikation definiert. Dazu zählt die direkte Nachricht eines Health-Professionals an einen anderen (»adressierte Kommunikation«), als zweites

Projekt »Signaturgesetz- konform signierter elektronischer Arztbrief«

Lizenzierung und Markterfolg

Das vom IBMT entwickelte Produkt bietet für dieses Problem eine patentierte, anerkannte Lösung. Diese ist eingebettet in ein Rahmenwerk von Bibliotheken und Schnittstellen, die es möglich machen, sie leicht und ohne großen Aufwand in alle am Markt befindlichen Primärsysteme der Leistungserbringer einzubauen. Im Lauf der letzten Jahre hat das IBMT bei den Herstellern der Primärsysteme für sein Produkt PaDok® eine nahezu flächendeckende Akzeptanz erreicht.

Als Folge dieser Entwicklung hat die KBV, die Kassenärztliche Bundesvereinigung als Dachorganisation der niedergelassenen Vertragsärzte Deutschlands, PaDok® lizenziert und unter dem geschützten Namen »D2D® – Doctor-to-Doctor« bundesweit verfügbar gemacht.

In den letzten Jahren hat sich an der expansiven Nutzung des Gesamtsystems durch die Ärzte (nicht nur der niedergelassenen, auch der stationär tätigen) gezeigt, dass sich die Lizenzierung der IBMT-Entwicklung für die Ärzteschaft zu einem Erfolgsmodell entwickelt hat. Die nüchterne Analyse des Marktumfelds und die problemspezifische Realisierung des daraus abgeleiteten Produkts durch das IBMT beweist, dass auch in einem sehr speziellen und schwierigen Umfeld wie dem deutschen Gesundheitswesen Medizintechnik nicht nur in isolierten Inselprojekten, sondern auch flächendeckend erfolgreich realisiert werden kann.

Ausgangssituation

Die durch die Gesundheitsreform 2004 geforderte Einführung der elektronischen Gesundheitskarte erfordert eine leistungsfähige Telematikinfrastruktur. Wesentlicher Bestandteil dieser Infrastruktur sind Werkzeuge, die die Sicherheit, die Autorisierung, die Authentizität (Urheberschaft, Nichtabstreitbarkeit) und die Vertraulichkeit der entstehenden Informationen sichern sollen. Ein wesentlicher Bestandteil der Sicherheitsinfrastruktur ist der elektronische Heilberufsausweis, der z. B. bei Ärzten den bisherigen Arztausweis ersetzen soll und die sogenannten »Health Professionals« mit einem kryptographischen Signaturwerkzeug ausstattet. Ergänzend werden weitere kryptographische Werkzeuge, z. B. für medizinische Einrichtungen und Geräte (SMC-A, SMC-B, sogenannte Security Module Cards) ausgegeben. Die Spezifikation der Heilberufsausweise obliegt in erster Linie den Ärzte-, Apotheker- und anderen Kammern für Heilberufe.

Aufgabe

Die Nutzbarmachung der um den HBA herum zu schaffenden Infrastruktur für konkrete Anwendungen gestaltet sich schwierig. Eingespielte Abläufe müssen bei laufendem Betrieb umgestellt, neue Arbeitstechniken eingeführt werden. All dies wird erschwert durch die häufig für die Betroffenen nicht erkennbaren Vorteile der neuen, mit Aufwand verbundenen Prozesse. Zur Gewinnung von Akzeptanz und Marktdurchdringung ist deshalb die Integration der durchgängigen elektronischen Erstellung, Unterzeichnung und Verschlüsselung von medizinischen Dokumenten in bereits existierende, als positiv empfundene Arbeitsabläufe erforderlich. Wichtig dabei ist, dass neue, zusätzlich durchzuführende Arbeitsschritte möglichst selten erforderlich sind. Falls sie jedoch in Erscheinung treten, müssen sie mit möglichst geringem Aufwand



Abbildung 3: Prototypen von Gesundheitskarte und elektronischem Arztausweis.

Modell ist definiert: die Nachricht z. B. eines Arztes an einen einzelnen, zum Zeitpunkt der Nachrichtenerstellung nicht bekannten Empfänger (Rezept, Entlassbrief, Überweisung, Einweisung, ..., »gerichtete Kommunikation«) und als dritter Baustein gilt die einrichtungsübergreifende Patientenakte (»ungerichtete Kommunikation«). Zwei der drei Modelle unterscheiden sich deutlich von den allgemein bekannten Abläufen. Da in der Medizin die Vertraulichkeit der Kommunikation so wichtig ist wie in nahezu keinem anderen Umfeld, ist zur Sicherung dieser Anforderung zwingend eine kryptographische Verschlüsselung erforderlich. Die Datenverschlüsselung erfolgt jedoch im Allgemeinen mit dem privaten Schlüssel des Empfängers. Im Fall der gerichteten und ungerichteten Kommunikation ist dieser Empfänger jedoch nicht bekannt.

Telematik & Intelligente Gesundheitssysteme

durchführbar sein. Nur so ist die für den Dauereinsatz erforderliche Akzeptanz zu erreichen.

Lösung

Da D2D®, die Kommunikationsplattform der Kassenärztlichen Vereinigungen, eine der wenigen Lösungen darstellt, die in der Fläche sektor- und einrichtungübergreifend akzeptiert sind, hat sich ein Konsortium aus Firmen, Kammern, Körperschaften öffentlichen Rechts und der Landesregierung von Nordrhein-Westfalen entschlossen, unter anderem auf der Basis von D2D® ein erstes praktisches Modell der Nutzung des Heilberufsausweises zu starten. Das IBMT ist als Entwickler von D2D® an diesem Vorhaben beteiligt. Auch deshalb, weil im IBMT schon seit langer Zeit wesentliches Know-how sowohl zu den Abläufen im medizinischen Alltagsbetrieb als auch zur praxiskonformen Nutzung von Smart-Cards und Kartenterminals (beispielsweise die neuen eHealth-BCS) gesammelt worden ist.

Im Lauf des Vorhabens werden neue Werkzeuge zur Erstellung von medizinischen Dokumenten entwickelt, die einem neu entstehenden Standard entsprechen. Dieser Standard, der VhiTG-Arztbrief, der in einer gemeinsamen Initiative von Industrie und medizinischen Einrichtungen nach den Vorgaben des CDA Rel.2 spezifiziert wurde, ist die Basis für die auszutauschenden Informationen. Die nach diesem Standard erzeugten Dokumente werden mit dem neuen HBA signiert, dann mittels D2D versandt und weiterverarbeitet. Die Aufgabe des IBMT ist die Realisierung der notwendigen Werkzeuge und die nahtlose Integration dieser Werkzeuge in die Strukturen von D2D®. Die Herausforderungen dieser Aufgabe sind technischer und organisatorischer Natur. Die technische Herausforderung ist die Implementierung einer Lösung, für die es in weiten Teilen noch keine Werkzeuge und



Abbildung 4: Erste zertifizierte Exemplare der eHealth-BCS-Spezifikation.

keine Vorerfahrungen gibt. Die organisatorische Herausforderung besteht in der Einbindung der durch das Signaturgesetz bedingten aufwändigen Abläufe speziell der elektronischen Signatur in den Praxisalltag in einer Art, dass die Akzeptanz der Lösung nicht verloren geht.

Potenzial

Im Gesundheitswesen stehen im Laufe der Einführung und Inbetriebnahme der Telematikinfrastruktur erhebliche Umwälzungen der Arbeitsabläufe vor allem bei der Erzeugung und der Handhabung der medizinischen Dokumentation einrichtungsintern, aber auch einrichtungübergreifend bevor. Derzeit gibt es für diese bereits absehbaren Umwälzungen noch keine anerkannten und verfügbaren Werkzeuge. Das IBMT kann durch seine Vorarbeiten und seine dadurch gewonnene Kompetenz die Umgestaltung der Prozesse im Gesundheitswesen im Rahmen seiner Projektarbeit konstruktiv und produktiv begleiten. Die technologische und akquisitorische Marktposition des IBMT wird so auf Jahre hinaus gestärkt und gesichert.

Ansprechpartner

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



- Mikrocontroller-Entwicklungsplätze
- Entwicklungsumgebungen für funkbasierte Ortungssysteme
- Softwareentwicklungswerkzeuge für PC und Handy/PDA-Anwendungen in Java, C/C++/C#; Datenbankenentwicklungstools (Oracle, SQL-Server)
- Geräte und Kommunikationseinrichtungen zum drahtlosen kontinuierlichen Patienten-Monitoring
- Video-Conferencing-Systeme verschiedener Bandbreite und Qualität
- Server und Datenbanken

Zellbiologie & Angewandte Virologie



Blick auf die Kryobank der Bill & Melinda Gates Foundation zur Entwicklung von Impfstoffen gegen AIDS im Rahmen der Collaboration for AIDS Vaccine Discovery (CAVD).

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Nanobiotechnologie
- In-vitro-Kulturtechniken
- Zentrale HIV-Bank der CAVD (Bill & Melinda Gates Foundation)

Projektbeispiel: Präklinische Testung nanopartikulärer Drug-Carrier-Systeme zur gezielten Tumorthherapie

Ausstattung

Verbesserte und neuartige Zellkulturtechniken und analytische Messverfahren müssen bei der rasanten biotechnologischen Entwicklung von zukunftsorientierten therapeutischen Konzepten Schritt halten. Hierbei gewinnen Standardisierung und Optimierung im Bereich der präklinischen und klinischen Testungen von Wirk- und Impfstoffen zunehmend an Bedeutung. Die Abteilung Zellbiologie & Angewandte Virologie entwickelt hierfür zum Einen alternative Zellkultursysteme und Testsysteme für die verschiedensten Bereiche der Stammzellforschung und Nanobiotechnologie. Die Wirkstoffentwicklung unterstützen wir durch den Einsatz entsprechender Technologieplattformen. Hierzu zählen zum Beispiel Transportuntersuchungen von Wirkstoffzubereitungen basierend auf Nanopartikeln über zelluläre Barrieren wie der Blut-Hirn-Schranke. Des Weiteren werden zukunftsweisende Plattformen zum Sammeln, Präparieren, Konservieren und Verteilen von Reagenzien und klinischen Proben für weltweite Netzwerke entwickelt. Weiterhin handelt es sich um optimierte Prozesse der Probenaufarbeitung und deren Kryokonservierung. In diesem Zusammenhang wurde am Fraunhofer IBMT im Rahmen der globalen Initiative zur Entwicklung eines HIV-Impfstoffes

(Collaboration for AIDS Vaccine Discovery – CAVD), die durch ein von der Bill & Melinda Gates Foundation ausgeschriebenes Programm finanziell unterstützt wird, eine globale HIV-Kryobank der Sicherheitsstufe S3 aufgebaut. In dieser einzigartigen Bank für Viren und andere Mikroorganismen stehen die unterschiedlichsten für die Impfstoffforschung benötigten und daraus entwickelten Reagenzien zur Verfügung, die dann für eine umfassende molekularbiologische und immunologische Charakterisierung eingesetzt werden. Hierzu zählt auch die automatisierte Produktion von speziellen Agenzien (z. B. Pseudovirus-Chargen). Diese Materialien, welche unter den Richtlinien der Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) hergestellt und getestet werden, stellen die Basis für die weitere Entwicklung von Impfstoffen und neuer Therapien dar.

Ansprechpartner

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

Sekretariat:

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



Nanobiotechnologie

- 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
- Messung des Transendothelialen Widerstandes (TEER) an zellulären Barrieren
- bildgebende Verfahren zur zellulären Aufnahme und zur subzellulären Verteilung von Nanopartikeln

Ansprechpartnerin

Dipl.-Chem. Sylvia Wagner
Telefon: +49 (0) 6894/980-274
sylvia.wagner@ibmt.fraunhofer.de



In-vitro-Kulturtechniken

- 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

Biokompatibilitätsprüfungen:

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

Virussicherheit:

- 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

Zentrale HIV-Bank der CAVD (Bill & Melinda Gates Foundation)

- Kryokonservierung von infektiösen Proben in einer gentechnischen S3-Laboreinheit
- Herstellung von Virus-Chargen (z. B. Pseudoviren) gemäß Good Clinical Laboratory Practice (GLP)

Ansprechpartnerin

Dr. Anja Germann
Telefon: +49 (0) 6897/9071-73
anja.germann@ibmt.fraunhofer.de

Projektbeispiel: Präklinische Testung nanopartikulärer Drug-Carrier-Systeme zur gezielten Tumorthherapie

Ausgangssituation und Aufgabenstellung

An eine Arzneiform werden besondere Anforderungen gestellt, wie z. B. der Transport eines Arzneistoffs unter kontrollierten Bedingungen gezielt an seinen Wirkort im Körper («Drug Targeting»), die Freisetzung des Arzneistoffs nach Erreichen seines Wirkortes unter kontrollierten Bedingungen («Controlled Release»), die Erhöhung der Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs, der Schutz des Arzneistoffs vor schädlichen Umwelteinflüssen und der Schutz des Arzneistoffs vor Instabilität in physiologischen Medien.

Einige nanopartikuläre Arzneistoffsysteme erfüllen all diese Bedingungen und bieten:

- eine spezifische Anreicherung des Wirkstoffs im Zielgewebe (z. B. Tumore, Gehirn, Organe)
- die Überwindung biologischer Barrieren (z. B. Blut-Hirn-Schranke)
- die Lösungsvermittlung schwerlöslicher Arzneistoffe
- die Verbesserung der Bioverfügbarkeit

Diese Drug-Carrier-Systeme sind feste kolloidale Arzneistoffträger in einem Größenbereich von 10–1000 nm. Sie haben eine matrixartige Struktur und ihre Herstellung ist abhängig vom eingesetzten Ausgangsmaterial, wie z. B.

- biodegradierbare Polymere: z. B. humanes Serumalbumin (HSA) oder Poly(milchsäure-co-glycolsäure) (PLGA)
- anorganische Materialien: z. B. SiO_2 oder TiO_2
- metallische Materialien: z. B. Gold

Eine besondere Bedeutung hat die sogenannte »vierte Generation« der nanopartikulären Arzneistoffsysteme.

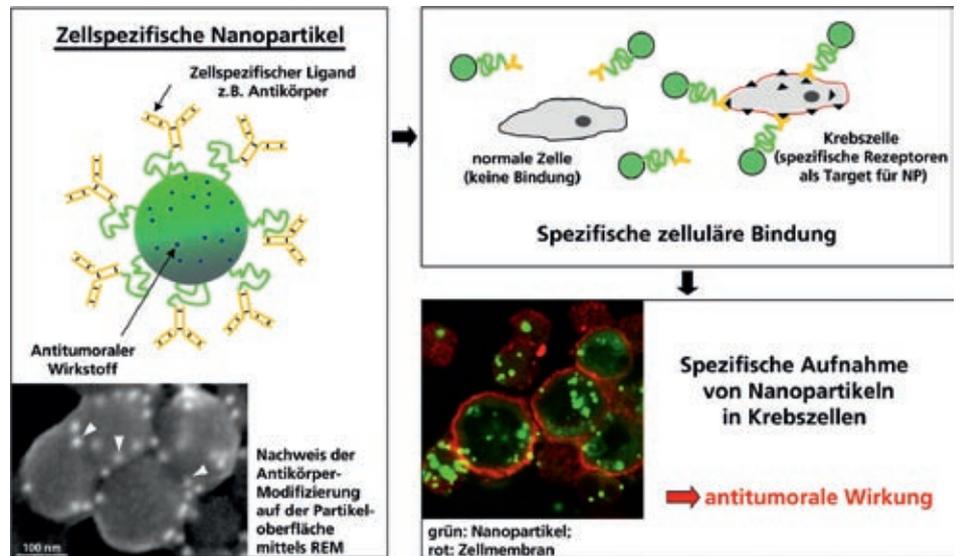


Abbildung 1: Übersicht zellspezifischer Nanopartikel zur Krebstherapie.

Es handelt sich hierbei um lange in der Blutbahn zirkulierende, zielgerichtete Partikelsysteme, die einen zellspezifischen Liganden tragen. Dieser ist gerichtet gegen Rezeptoren, die speziell auf dem Zielgewebe z. B. Tumoren exprimiert sind. Nanopartikel transportieren somit den Wirkstoff direkt zur Zielzelle, ohne im umliegenden Gewebe schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen zu erzeugen.

Das Ziel der Untersuchungen »Präklinische Testung nanopartikulärer Drug-Carrier-Systeme zur gezielten Tumorthherapie« ist die Erforschung und präklinische Testung von nanopartikulären Formulierungen zur gezielten Tumorthherapie. Im Rahmen des Projekts werden unterschiedliche nanopartikuläre Formulierungen untersucht. Zum einen kommen Arzneistoff-beladene (z. B. Zytostatika, Photosensibilisatoren oder siRNA) Trägersysteme zum Einsatz, aber auch Arzneistoff-beladene Formulierungen zum spezifischen Arzneistofftransport («Drug Targeting») mit zusätzlicher Ligand-modifizierter Oberfläche. Dabei ist zunächst die Kinetik der zellulären Aufnahme und Anreicherung der Partikelsysteme in Zellkulturen zu

überprüfen sowie die subzelluläre Verteilung. Es kommen Methoden wie die Durchflusszytometrie (FACS) und die Konfokale-Laser-Scanning-Mikroskopie (CLSM) zum Einsatz. Danach ist die Partikeldegradation, die Wirkstofffreisetzung und biologische Wirksamkeit mit Methoden wie der Fluoreszenz-Lifetime-Imaging-Mikroskopie (FLIM) und verschiedenen Zytotoxizitätstests (z. B. WST-1, LDH, BrdU) zu überprüfen. So sollen neue nanopartikuläre Formulierungen gefunden werden, die eine zielgerichtete Chemotherapie durch eine selektive zelluläre Anreicherung der an die Partikelsysteme gebundenen Arzneistoffe vermitteln. Somit kann eine Verminderung der eingesetzten Arzneistoffdosis und Reduzierung der unerwünschten Nebenwirkungen erreicht werden.

Ergebnisse

Mit Hilfe von durchflusszytometrischen Analysen konnte gezeigt werden, dass es zu einer zellulären Anbindung der

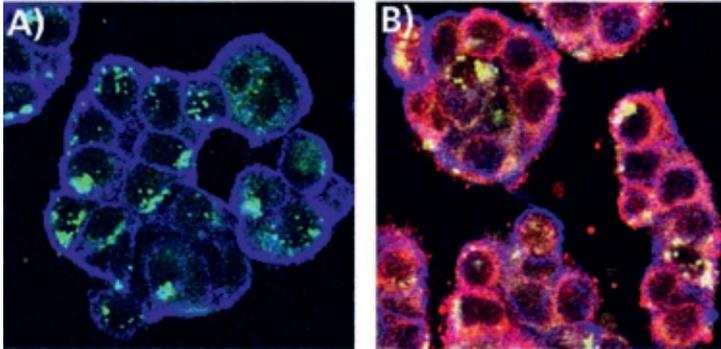


Abbildung 2: Zelluläre Aufnahme und intrazelluläre Verteilung von Nanopartikeln (A) und Nanopartikel-Wirkstoff-Konstrukten (B) in Tumorzellen. Zellmembranen wurden mit Alexa Fluor 350- Concanavalin A (blau) gefärbt. Nanopartikel (grün) und antitumoraler Wirkstoff (rot) verteilen sich gleichmäßig innerhalb des gesamten Zellzytoplasmas.

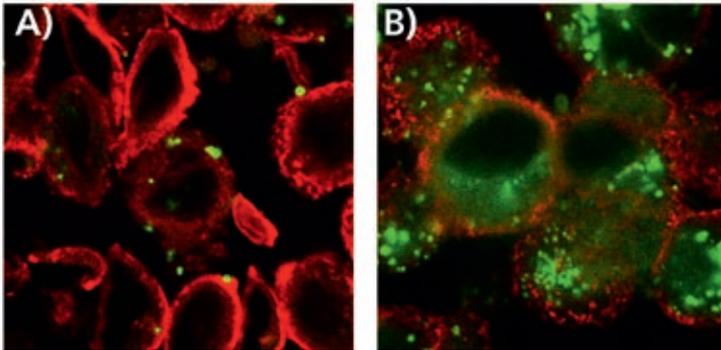


Abbildung 3: Zelluläre Aufnahme und intrazelluläre Verteilung von unmodifizierten (A) und spezifischen Ligand-modifizierten Nanopartikeln (B) in Tumorzellen. Zellmembranen wurden mit Alexa Fluor 594- Concanavalin A (rot) gefärbt. Spezifische Nanopartikel (grün) zeigen eine stärkere Akkumulation innerhalb der Zellen.

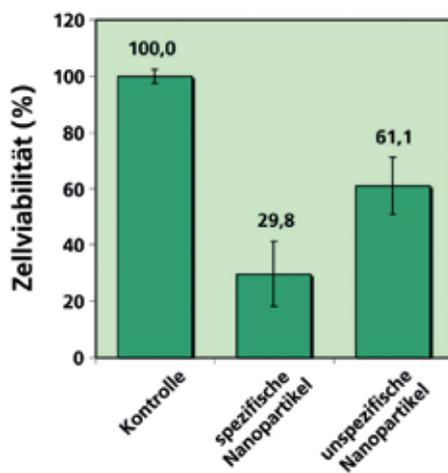


Abbildung 4: Viabilitätstest (WST-1) von unbehandelten Zellen (Kontrolle) und mit Nanopartikeln behandelten Tumorzellen. Spezifische Ligand-modifizierte Nanopartikel zeichnen sich durch eine stärkere toxische Wirkung auf die Tumorzellen aus als unmodifizierte Nanopartikel.

nanopartikulären Drug-Carrier-Systeme an ausgewählte humane Tumorzelllinien kommt. Zur Bestimmung der zellulären Aufnahme und intrazellulären Verteilung wurden die Zellen mittels konfokaler Mikroskopie (CLSM) untersucht. Hierzu wurden die Tumorzellen in adäquaten Zellkammern bis zu einer ausreichend hohen Konfluenz kultiviert. Anschließend erfolgte die Inkubation mit den entsprechenden nanopartikulären Konstrukten und die Färbung der Zellmembran mit fluoreszenzmarkierten Concanavalin A-Derivaten (Alexa Fluor 350 bzw. 594). Es konnte eine zelluläre Aufnahme der nanopartikulären Formulierungen als auch der daran befindlichen antitumoralen Wirkstoffe nachgewiesen werden (Abbildung 2). Nanopartikel und Wirkstoff verteilen sich gleichmäßig im

Zytoplasma. Die Freisetzung des antitumoralen Wirkstoffs aus den Nanopartikeln konnte ebenfalls beobachtet werden. Die Partikelsysteme eignen sich somit zum Transport von schwer löslichen Arzneistoffen in Zielzellen und fungieren als Lösungsvermittler. Ebenso wurden oberflächenmodifizierte Partikelsysteme hinsichtlich ihrer zellulären Aufnahme untersucht. Die Partikel tragen auf ihren Oberflächen zelltypspezifische Liganden, die es ihnen ermöglichen, gezielt bestimmte Zellen zu erkennen und in diese einzudringen. Spezifische Nanopartikel zeigen im CLSM eine starke intrazelluläre Akkumulation, wohingegen unmodifizierte Partikel nur im geringen Maße unspezifisch aufgenommen werden (Abbildung 3). Die gezielte Modifikation von Nanopartikel-Oberflächen ermöglicht eine spezifisch vermittelte Aufnahme der Nanopartikel durch die Zielzellen bzw. das Zielgewebe. Es erfolgt somit das zell- bzw. tumorspezifische Targeting des verwendeten Arzneistoffs, welches in einer intrazellulären Anreicherung resultiert. Neben der intrazellulären Verteilung der Formulierungen wurde deren Wirksamkeit mittels Viabilitätsassays (WST-1 Test) bestimmt (Abbildung 4). Hierzu wurden Zellen mit den zu untersuchenden Partikelsystemen inkubiert. Anschließend wurde die Viabilität der Zellen durch Zugabe des WST-1 Reagens bestimmt (die WST-1 Reagenz kann nur von viablen Zellen umgesetzt werden). Die Auswertung ergab eine Reduktion der Viabilität nach erfolgter Partikelinkubation. Die oberflächenmodifizierten, spezifischen Nanopartikel zeigen einen deutlich stärkeren Effekt als unspezifische Partikel. Das gezielte Anbringen von spezifischen Liganden erhöht somit die intrazelluläre Akkumulation von Nanopartikeln als auch von Arzneistoff in Zielzellen. Durch das gezielte Drug-Targeting kann eine verbesserte Wirkung gegenüber unmodifizierten Partikeln erreicht werden und ermöglicht eine gezielte Medikation.

Zellbiologie & Angewandte Virologie

Ausblick

Die Nanotechnologie stellt einen viel versprechenden Ansatz zur Therapie von Krebserkrankungen dar. Durch spezielle Nanopartikel-Präparationen können gezielt bestimmte Tumorarten erkannt und behandelt werden. Der Einsatz von partikulären Drug-Carrier-Systemen zum Transport von Arzneistoffen bedingt eine Reduktion der einzusetzenden Wirkstoffdosis, da der Wirkstoff spezifisch in das entsprechende Zielgewebe transportiert wird und dort seine Wirksamkeit entfalten kann. Durch Reduktion der eingesetzten Wirkstoffdosis und das gezielte Drug-Targeting kann die Gefahr von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und anfallende Behandlungskosten reduziert werden.

Projektdurchführung

Dipl.-Biol. Karin Löw
Sascha Wien
Dipl.-Chem. Sylvia Wagner
Priv.-Doz. Dr. Hagen von Briesen

- 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
- Inverses Forschungsmikroskop mit LED-Fluoreszenz und strukturierter Beleuchtung
- IX-81-Fluoreszenzmikroskop mit Manipulations-Einheit und Inkubationshaube
- Fluoreszenzmikroskop (DMI 4000)
- Durchlichtmikroskope
- Axiophot-Fluoreszenzmikroskop mit Foto- & Digitalkameravorrichtung
- Nanosight zur Charakterisierung und Visualisierung von Nanopartikeln
- SNOM (optisches Nahfeldmikroskop)
- Bildverarbeitungssysteme inkl. 3-D-Videokamera
- Spektralphotometer für Mikrotiterplatten
- Plattenreader für Fluoreszenz und Lumineszenz
- UV/VIS-Spektralphotometer
- automatisches Partikelmessgerät zur Bestimmung der Zellkonzentration und Zelldurchmesser (Multisizer II)
- Zellszählgerät (Typ CASY Model TT, ViCell XR)
- 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



Automatisiertes Zellkultur- und Transfektionssystem zur standardisierten Produktion von HIV-1 Env Pseudoviren.

- Grass-Stimulator
- Faxitron-Röntgenquelle
- HIV-Kryolabor (Gentechnik-Sicherheitsstufe 3)
- Durchfluss-Zytometer (BD-FACSCalibur-System, Canto II)
- Durchreicheautoklav (Stripro300 DSL)
- Stickstofftank (Biosafe MD)
- Tiefkühlschränke –80 °C
- Ultrazentrifuge (Biosafe Optima L-90K)
- Inkubatoren
- Sicherheitswerkbänke
- Elispotreader
- Absorptions- und Lumineszenzmessung von Wellplatten (Infinite F200)
- Kühlzentrifuge für 50 +15 ml Falcon
- Zentrifugen
- Geldokumentation (Agarosegele)
- Chemolumineszenzdokumentation (Westen Blot)
- Mikrotiterplatten-Waschgerät und -Schüttler
- pH-Meter
- Brutschränke
- Absaugsystem für Zellkultur
- Bakterienerschüttler
- PCR-Maschine

Biomedizinische Mikrosysteme

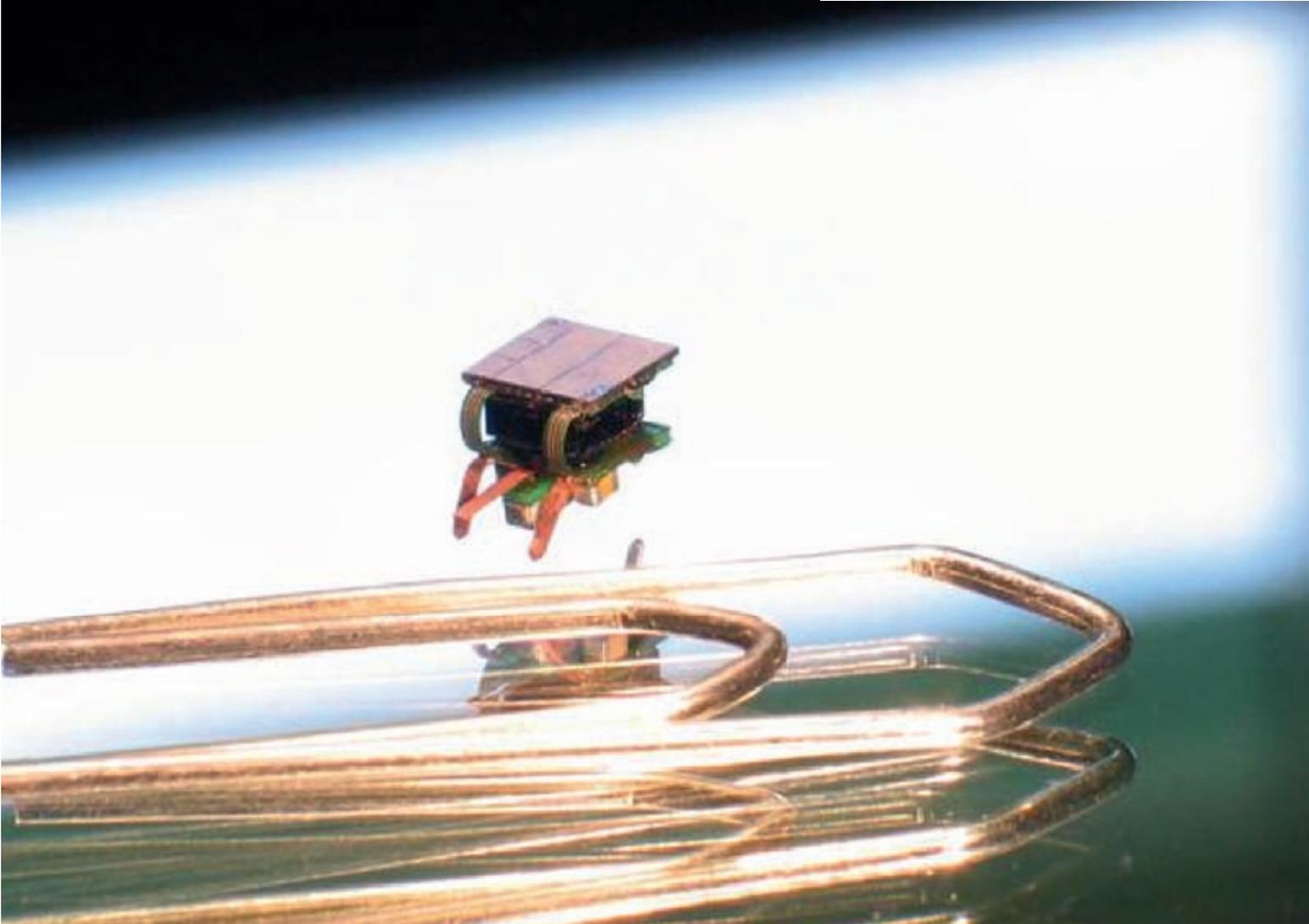


Abbildung: Projekt I-SWARM.

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Mikrosensorik & Mikrofluidik
- Magnetische Resonanz
- Biotelemetrie

Projektbeispiel: I-SWARM

Ausstattung

Die im Jahr 2008 neu entstandene Abteilung Biomedizinische Mikrosysteme umfasst die drei Arbeitsgruppen Mikrosensorik & Mikrofluidik, Biotelemetrie und Magnetische Resonanz. Synergien zwischen Mikrosensorik und Biotelemetrie nutzen wir schon seit längerem auf dem Gebiet aktiver medizinischer Implantate, welche einen Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten ausmachen. Der Fokus bei öffentlich geförderten Projekten lag dabei auf autarken medizinischen Implantaten, welche in der Mundhöhle eingesetzt werden und drahtlos steuerbar bzw. abfragbar sind. Diese haben den Vorteil, dass sie mit sehr geringer Invasivität in den Körper eingebracht und entfernt werden können. Im Gegenzug sind dafür die Anforderungen an den Grad der Miniaturisierung und die Energieeffizienz enorm. In der Vergangenheit erfolgreich aufgebaute Implantate für den Einsatz in der Mundhöhle waren ein Speichelstimulator mit geschlossenem Regelkreis sowie ein Medikamentendosiersystem.

Durch die Kombination von magnetischer Resonanz als spektroskopische oder bildgebende Methode einerseits sowie Mikrofluidik und mikrotechnisch hergestellten Spulen andererseits, lassen sich für die NMR neue Einsatzgebiete im Mikrokosmos erschließen.

Einen weiteren Schwerpunkt der Abteilung bildet die Integration von Biochips in komplette Analysesysteme, so genannte Lab-On-Chips. Hier verfügt die Abteilung über ein langjähriges Know-how sowie über zahlreiche Technologien für eine Biochip-kompatible Aufbau- und Verbindungstechnik. Vor allem die IBMT-interne Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen Biosensorik und Mikroarray & Biochiptechnologie erlaubt die kundenspezifische Entwicklung kompletter Analysesysteme.

Das Jahr 2008 war geprägt von vielfältigen bilateralen Industrieaufträgen im Bereich aktiver medizinischer Implantate mit der Fähigkeit einer drahtlosen Kommunikation. Aus Gründen der Vertraulichkeit ist es nicht möglich, diese Projekte hier vorzustellen. Daher soll die Kompetenz der Abteilung auf dem Gebiet miniaturisierter Systeme, die mit drahtloser Kommunikationstechnik ausgestattet sind und drahtlos mit Energie versorgt werden, am Beispiel von Mikrorobotern (siehe Projektbeispiel: I-SWARM) veranschaulicht werden.



Ansprechpartner

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

Sekretariat:

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

Mikrosensorik & Mikrofluidik

- Miniaturisierte Systeme, ggf. mit drahtloser Ansteuerung/Datenakquisition
 - Sensorsysteme
 - Aktorsysteme
 - aktive medizinische Implantate
- Mikrosensoren
 - Massedurchflusssensoren mit integrierter Leitfähigkeitsmessung
 - Sensoren zum Messen von Filmdicken
 - taktile Sensoren (Endoskopie, Robotik)
- Mikrofluidik und Biozell-Handlungssysteme
 - 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

Magnetische Resonanz

Biomedizinische Forschung (NMR, FT-IR)

- Evaluierung von Wirkstoffen mit NMR-Spektroskopie und MR-Imaging
- NMR-Mikroimaging und MRI (Magnetresonanztomographie)
- 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

Biotelemetrie

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

NMR-Technologie

- nichtinvasive 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 μ s
- NMR-Spulen für medizinische Ganzkörper-Tomographen, z. B. Lungen-Spule für MRI am klinischen Gerät für (polarisiertes) Helium und/oder Xenon
- minimalinvasive 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

- Drahtlose Telemetrie-Systeme für
 - die Akquisition physiologischer Signale/Parameter
 - das Biomonitoring
- Ansteuerung von medizinischen Implantaten
- Verwendung verschiedener Technologien
 - induktiv (RFID-Technik)
 - optisch, auch transkutane IR-Übertragung
 - Funk
- Entwicklung von größenoptimierter Sensor-, Aktor- und Kommunikations-Elektronik
- Entwicklung von Elektronik speziell für biomedizinische Implantate

Ansprechpartner

Dr. Oliver Scholz
Telefon: +49 (0) 6894/980-157
oliver.scholz@ibmt.fraunhofer.de



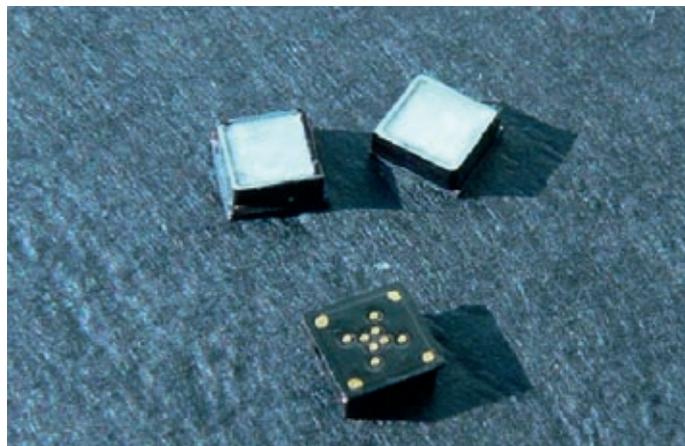
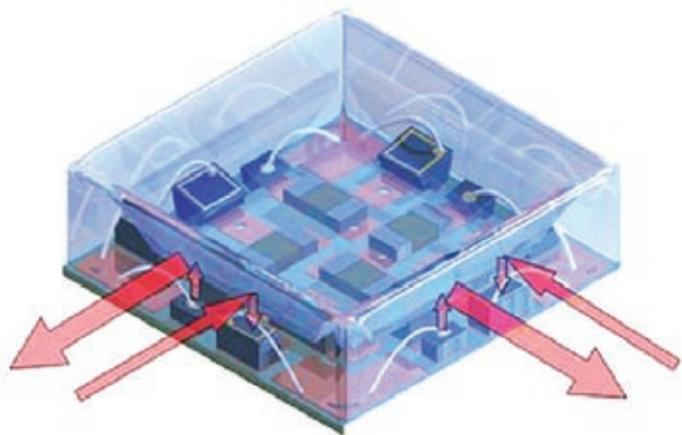


Abbildung 1: Optisches Kommunikationsmodul zur Integration in die Roboter; links schematische Darstellung (mit freundlicher Unterstützung der Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Italien), rechts produzierte Muster.

Ausgangspunkt

In unserer modernen Industriegesellschaft haben Roboter überall dort, wo sie eintönige Arbeiten kostengünstig und effektiv verrichten können, einen festen Platz eingenommen. Roboter stoßen aber schnell an ihre Grenzen, wenn es darum geht, nicht-vorprogrammierte Tätigkeiten zu übernehmen, wie etwa zur Exploration unbekannter Terrains.

Lösungsansatz

Ein Lösungsansatz, der verfolgt wird, ist bioinspiriert: Anstatt nur einen oder wenige leistungsfähige Roboter für eine Aufgabe heranzuziehen, soll eine Vielzahl von weniger komplexen (und damit billigeren) Robotern eingesetzt werden, welche als Schwarm agieren. Ähnlich wie in der Natur – etwa bei Ameisenkolonien oder Fischschwärmen – erreicht man eine hohe Redundanz, bei welcher der Ausfall von wenigen Individuen nicht ins Gewicht fällt. Zudem kann ein solcher Schwarm komplexe Aufgaben lösen, zu welchen einzelne Individuen niemals imstande wären, nicht zuletzt durch das Phäno-

men der »Schwarmintelligenz«, ein Begriff, der zwar gängig ist, aber dennoch hinterfragt werden muss.

Das von der Europäischen Union geförderte Projekt »I-SWARM« hat sich zum Ziel gesetzt, einen Schwarm von mehreren Hundert bis zu Tausend nur millimetergroßen Robotern zu realisieren, um an ihnen Schwarmexperimente durchzuführen. Die Fertigung der Roboter soll dergestalt sein, dass eine kostengünstige Massenfertigung möglich wird, wie man es von der Herstellung mikroelektronischer Bauteile kennt. Hierdurch könnten auch andere Forschungsgruppen, welche sich mit der Entwicklung von Schwarmstrategien und -algorithmen beschäftigen, profitieren. Die geringe Größe der einzelnen Roboter hat weiterhin den Vorteil, dass selbst ein großer Schwarm zum Agieren nur eine geringe Arbeitsfläche benötigt, weshalb Experimente auf kleinstem Raum durchgeführt werden können und keine »Roboterhalle« benötigt wird.

Aufbau eines I-SWARM-Roboters

Ein I-SWARM-Roboter besteht aus mehreren Modulen, welche auf einer gemeinsamen, flexiblen Trägerplatte aufgebracht sind. Diese Module sind im Einzelnen:

- Bewegungsmodul bestehend aus drei piezoaktiven Polymerbeinen und einem Tastfühler
- Energiepuffer (Tantalkondensatoren)
- Elektronik-Chip
- Kommunikationsmodul
- Solarzelle zur Energieversorgung und Empfang von Daten durch moduliertes Licht

Die Baugröße eines Roboters beträgt ca. $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ bei einem Gewicht von 67 mg.

Aufgaben

Das Fraunhofer IBMT ist verantwortlich für die Kommunikation innerhalb des Schwarms – eine der Grundvoraussetzungen, um Schwarmverhalten entstehen zu lassen – sowie für Teile des Energiemoduls. Außerdem gehört es zu seinen Aufgaben, eine Experimentierumgebung zu schaffen, in welcher sich die Roboter bewegen sollen. Diese Umgebung besteht nicht nur aus der eigentlichen Arbeitsfläche, sondern verfügt zusätzlich über die notwendige Infrastruktur zur Energieversorgung, zur Positionsbestimmung sowie zur Programmierung aller Roboter.

Kommunikationsmodul

Für die Kommunikation mit seinen Artgenossen verfügt jeder Roboter über ein optisches Kommunikationsmodul, das aus zwei Komponenten aufgebaut ist: einem Grundkörper, auf dem für jeweils alle vier Himmelsrichtungen ein Detektor- und Emitterpaar und deren Vorwiderstände aufgebracht sind, sowie einem integrierten Spiegel, der das vertikal abgegebene Licht in horizontale Richtung ablenkt, und umgekehrt. Diese Bauform begünstigt

Spiegel

Lampe mit Reflektor und IR-Filter

Beamer

Arbeitsfläche

Vorschaltgerät

Laborwagen



Abbildung 2: Die Arbeitsumgebung (Arena) der I-SWARM-Roboter.

tigt eine Massenfertigung, die auf 2-D-Bestückung ausgelegt ist, enorm. Der Spiegel wird aus Epoxydharz durch einen Silikon-Abformungsprozess gegossen, und im Anschluss daran werden die vier Spiegelflächen mit einer dünnen Chromschicht versehen. Da die Energieversorgung der Roboter mittels sichtbaren Lichtes erfolgt, enthält das verwendete Epoxyd einen IR-transparenten Farbstoff, der visuelles Licht stark dämpft. Die Reichweite der Kommunikation von 7 mm ist so eingestellt, dass sich nach Simulation mit Computermodellen eine gute Schwarmkommunikation mit vertretbarem Energieaufwand bilden kann. Ein Modul besitzt die Abmessungen $3 \times 3 \times 0,9 \text{ mm}^3$.

Arena

Die Arena bildet die Umwelt, in der sich die Roboter bewegen. Die eigentliche Arbeitsfläche besteht aus einem reflexionsmindernden Glas der Größe eines DIN-A4-Blatts. In einem Abstand von ca. 80 cm über der Arbeitsfläche ist eine Metalldampflampe angebracht, welche zur Energieversorgung der mit Solarzellen ausgestatteten Roboter dient. Um die ebenfalls optische Kommunikation nicht zu beeinflussen, kommt eine spezielle Gleichstrombetriebene Lampe zum Einsatz, für die speziell ein Reflektor entworfen wurde, um eine möglichst homogene Lichtverteilung zu erzielen. Außerdem verfügt die Arena über einen digitalen Projektor (Beamer), mit dessen Hilfe das Licht gezielt zur Kommunikation mit den Robotern moduliert werden kann. Auf diese Weise lassen sich die Roboter programmieren. Der Projektor wird zudem eingesetzt, um in regelmäßigen zeitlichen Abständen definierte Muster auf die Arbeitsfläche zu projizieren, aus denen die Roboter ihre jeweilige Position bestimmen können.

Projektpartner

Universität Karlsruhe (D)
Universität Stuttgart (D)
Universität Uppsala (S)
Universität Lausanne, EPFL (CH)
Universität Barcelona (E)
Universität Athen (GR)
Hallam Universität, Sheffield (GB)
Universität Pisa, SSSA (I)
Universität Graz (A)
Fraunhofer IBMT (D)

Projektförderung

Das Projekt I-SWARM (IST-FP6 Contract No EU IST-VI 507006) wird von der EU gefördert. Förderzeitraum: 01.01.2004 – 31.06.2008

Mikrosensorik & Mikrofluidik

- 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
- Dünnfilmprozessanlagen (Sputtern, Aufdampfen, PECVD)
- Abscheideanlage für Parylene C
- Heißpräeanlage
- 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)

Magnetische Resonanz

- 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^2/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)

Biotelemetrie

- Telemetrie-Labor mit der Ausstattung zur professionellen Elektronik-Entwicklung und Vermessung, wie digitale HF-Oszilloskope, programmierbare Netzgeräte, Spektrumanalysatoren, Präzisionsmultimeter etc.
- Entwurfswerkzeuge zur Entwicklung elektronischer Schaltungen (Mentor Graphics, OrCAD, Solid Works)
- Entwicklungswerkzeuge zur Programmierung verschiedener 8-, 16-, und 32-bit-Microcontroller und FPGAs
- Softwarelabor
- Simulationswerkzeuge zur Simulation magnetischer und elektrischer Felder
- Zugriff auf Finepitch-SMD-Bestückung und Dampfphasenlötanlage

Computerunterstützte Simulationen

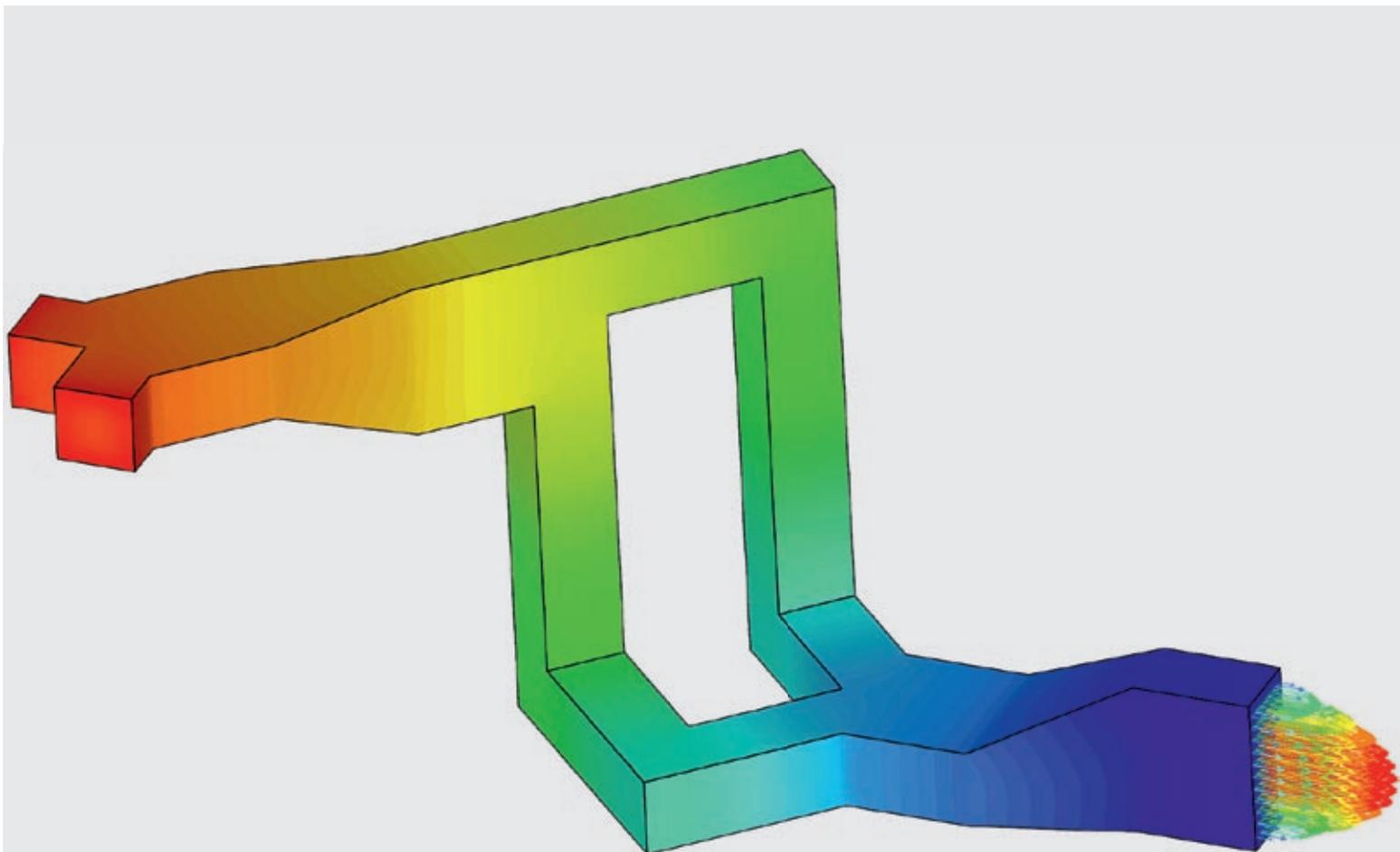


Abbildung: Mikrofluidische Simulationen sind eine der Kernkompetenzen im Bereich Lab-On-Chip-Entwicklung. Die Abbildung stellt die Geschwindigkeitsverteilung in einem Mixerelement dar.

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppe

– Computerunterstützte Simulationen

Projektbeispiel: Automatisierte Analyse mikroskopischer Aufnahmen –
Quantitative Bestimmung von Differenzierungsraten

Ausstattung

Seit vielen Jahren wird die enge Verzahnung von Computerunterstütztem Design (CAD) und Simulation nahezu beschworen. Alle großen Software-Häuser bieten Schnittstellen in beide Richtungen, in vielen Fällen sogar eine Integration beider Werkzeuge an. Eine schnelle Datenübernahme aus der Konstruktion und die direkte Rückmeldung anhand von Analysen aus der Simulation für die Bauteilauslegung scheinen zum Standard zu gehören. Ist somit eine Gruppe, die sich ausschließlich mit der Simulation befasst, überhaupt noch zeitgemäß?

Was für die Untersuchung eines mechanischen Bauteils unter statischer Last noch relativ problemlos funktioniert, das wird für ein elektromechanisches System unter dem Einfluss der Temperatur mit zeitabhängigen Belastungen eine komplexe Aufgabenstellung. Die reine Erstellung der Geometrie tritt dabei in den Hintergrund und die Definition der zu lösenden Differenzialgleichungen und der Randbedingungen nimmt einen breiten Teil der Analyse ein. Und schließlich orientiert sich die Implementierung von CAD-Software eher an der späteren Fertigung als an der Handhabbarkeit für Simulationen und die damit konstruierten Bauteile sind für eine Über-

nahme in die Produktion ausgelegt, nicht aber für eine leichte Vernetzbarkeit bei Finite-Elemente-Simulationen. In der Regel sind Konstruktionsdetails vorhanden, die für die Analyse nur eine untergeordnete Rolle spielen und somit zugunsten einer reduzierten Komplexität des Modells vernachlässigt werden können. Die Unterdrückung dieser Details für die Simulation basiert auf der Erfahrung des Analysten und eine direkte Übertragung der Daten aus der CAD-Umgebung in die Simulation bleibt somit zumindest in diesen Fällen die Ausnahme. Für die Auslegung z. B. von piezoelektrischen Ultraschallsensoren bleibt der Aufbau vereinfachter Simulationsmodelle der erste Schritt. Hier kann jenseits aller konstruktiven Zwänge das prinzipielle Verhalten verstanden und optimiert werden. Kleine kompakte Modelle ermöglichen eine Vielzahl von Variationen und auch das Aufspannen entsprechend großer Parameterfelder. Erst im zweiten Schritt werden dann direkt CAD-Daten in die Simulationssoftware übernommen. Trotz der in der Regel viel größeren Modelle ist dies oft die einzige Möglichkeit, komplexe Konstruktionsdetails mit wenig Aufwand in die Simulation zu übernehmen.

Die Arbeitsgruppe Computerunterstützte Simulationen hat einen ihrer Schwerpunkte im Bereich des Designs komplexer mikrofluidischer Bauteile und im Entwurf und der Optimierung piezoelektrischer Ultraschallsensoren. Mit der CAD-Umgebung Solidworks sowie der Finite-Elemente-Software Ansys stehen spezialisierten Mitarbeitern hocheffiziente Werkzeuge zur Verfügung, um projektorientiert Komponenten und Systeme zu entwickeln oder zu optimieren.



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
- quantitative und automatisierte Auswertung mikroskopischer Aufnahmen



Ansprechpartner

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

Projektbeispiel: Automatisierte Analyse mikroskopischer Aufnahmen – Quantitative Bestimmung von Differenzierungsraten

Ausgangssituation

Automatisierung ist (zurzeit) ein wichtiger, in der Bedeutung ständig wachsender Aspekt der In-vitro-Zellkultur. Gerätesysteme sollen die vollautomatisierte Expansion und Haltung multipler Zelllinien ermöglichen, um mit hohem Durchsatz Experimente durchführen zu können. Dabei ist der »Faktor Mensch« nicht erstrangig eine Kostenfrage, sondern vielmehr ein potenzieller Kritikpunkt im Hinblick auf Reproduzierbarkeit und Objektivierung der Ergebnisse.

Für die Durchführung von Differenzierungsexperimenten, zum Beispiel mit adulten Stammzellen, tritt die exakte Charakterisierung und Quantifizierung von Differenzierungsraten immer mehr in den Vordergrund des Interesses.

Zum Nachweis der Potenz, das heißt, der prinzipiellen Fähigkeit zu differenzieren, stellt sich die Frage, wie ausgeprägt die Reaktion auf einen bestimmten Stimulus ist. Die Heterogenität und die Komplexität dieser Reaktion erfordert es, eine Vielzahl von Zellen im adhärenen Zustand zu analysieren und führt konsequenterweise zur automatisierten Aufnahme und Auswertung von Mikroskopaufnahmen. Die Erfahrungen aus dem »High-throughput Screening« haben gezeigt, dass ein wesentlicher Fokus der Entwicklung im Bereich der Gewinnung und der Auswertung von mikroskopischen Aufnahmen liegt. Doch bereits in der konventionellen Zellkultur und -differenzierung ist die Dokumentation ein wesentlicher Zeitfaktor. Im Folgenden soll beispielhaft eine solche automatisierte Auswertung von Differenzierungsraten erläutert werden.

Aufgabenstellung

Am Beispiel der adipogenen Differenzierung adulter Stammzellen sollte gezeigt werden, inwieweit die Kombination aus automatisierter Bildauf-

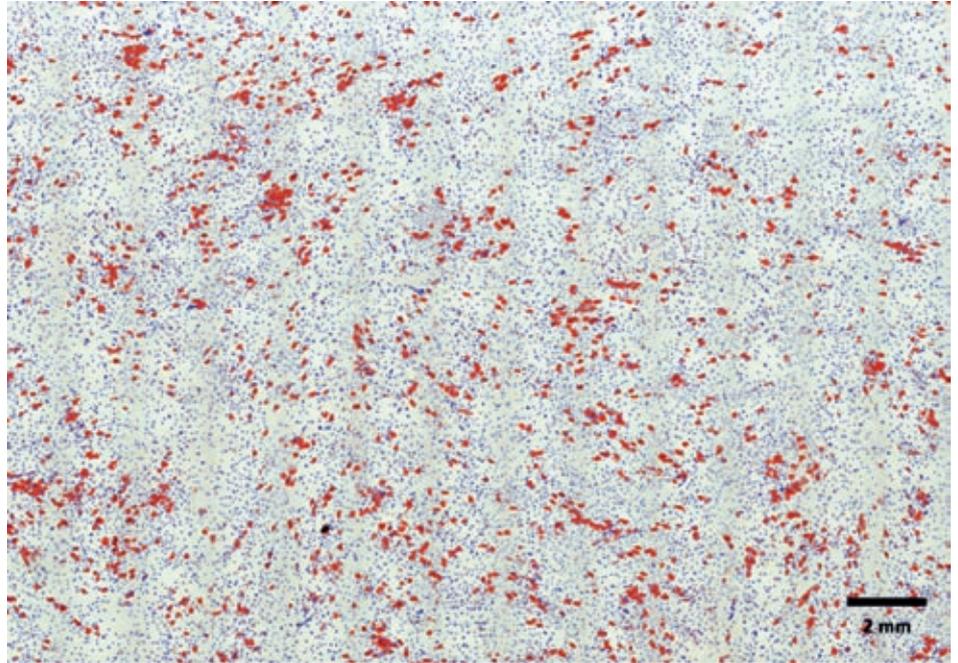


Abbildung 1: Großflächige mikroskopische Aufnahme von Drüsenstammzellen nach induzierter adipogener Differenzierung (Foto: Erwin Gorjup, IBMT).

nahme und Auswertung die statistische Signifikanz von experimentellen Ergebnissen verbessern kann. Über geeignete Stimulierung wurde dabei gezielt ein Spektrum von Differenzierungsraten zwischen 0 und 60 % erzeugt.

Lösung

In Standardsubstraten mit Glasboden wurden je etwa 20 000 Zellen auf einer Fläche von etwa 1 cm² ausgesät und gezielt zur adipogenen Differenzierung angeregt. Da insbesondere die Auswertung stark heterogener Muster bei niedrigen bis mittleren Differenzierungsraten gefordert war, wurden verschiedene Kombinationen und Konzentrationen von Differenzierungsfaktoren verwendet. Für die Aufnahme wurde ein vollautomatisiertes Mikroskopsystem (invertiertes Mikroskop IX 81, Olympus) mit Software-Autofokus verwendet (Cell[^]M Software, Olympus). Dabei wurde ein Bereich von 16,8 x 8 mm in 192 Einzelbildern mit einem 10-fach-Objektiv aufgenommen.

Zur Ermittlung einer zellbezogenen Rate wurde dabei zusätzlich zur Färbung des eingelagerten Fetts eine Gegenfärbung des Zellkerns vorgenommen. Durch die Superposition der gefärbten Fettcluster und der Zellkerne konnte der Anteil der an der Differenzierung beteiligten Zellen automatisiert bestimmt werden. In den zugrunde liegenden Algorithmus geht die Größe der Fettcluster, die relative Lage und Anzahl der benachbarten Kerne sowie die mittlere Kerndichte ein. Artefakte werden parametrisiert und automatisch entfernt. Abbildung 1 zeigt eine exemplarische Gesamtaufnahme mit hoher Auflösung auf einer Fläche von 16,8 x 8 mm. Der komplette Algorithmus wurde in Labview mit dem Vision Zusatzpaket (National Instruments) implementiert.

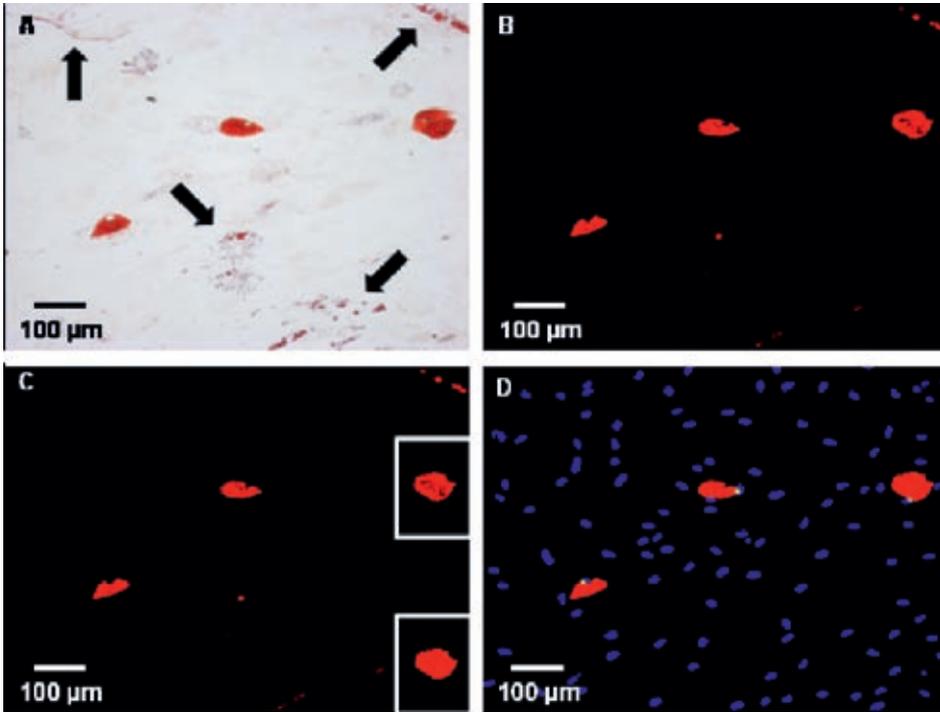


Abbildung 2: Exemplarischer Ablauf des Algorithmus für eines der 192 Teilbilder.

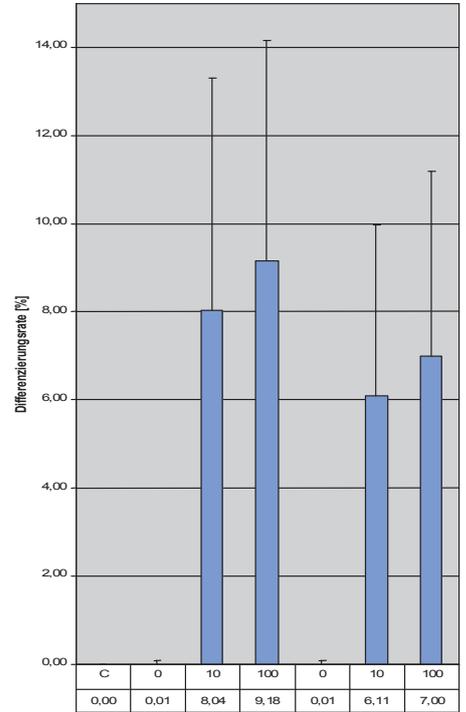


Abbildung 3: Statistische Auswertung der Ergebnisse.

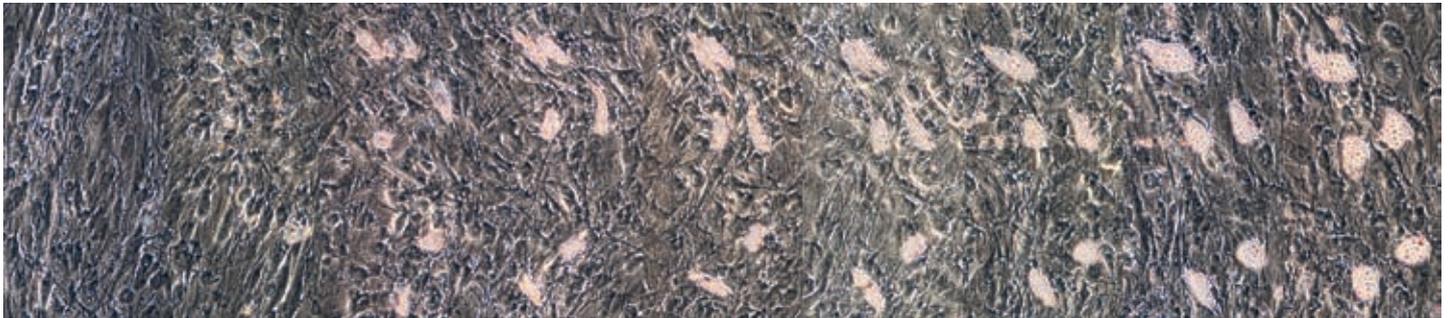


Abbildung 4: Ausschnitt aus einer Zeitrafferaufnahme über 28 Tage.

Computerunterstützte Simulationen

Ergebnisse

Die Kombination von hochaufgelösten, großflächigen mikroskopischen Aufnahmen und der automatisierten, zellbezogenen Auswertung ermöglichte die detaillierte Untersuchung der Differenzierung adulter Stammzellen. Es konnten Differenzierungsraten von 60 % bis zu 100 ppm mit hoher statistischer Signifikanz bestimmt werden. Insbesondere für heterogene Verteilungen konnte erstmalig eine detaillierte Aussage über das quantitative Differenzierungsverhalten gemacht werden. Die Größe der Fehlerbalken (siehe Abbildung 3) ist dabei ein Maß für die Heterogenität der Differenzierung, nicht aber für die Stabilität der Methode. Bedingt durch die hohe Anzahl von Aufnahmen (etwa 30 000 Zellen wurden jeweils für einen Ansatz automatisiert gezählt) konnte eine hohe statistische Signifikanz erreicht werden.

Um beispielhaft die Entwicklung der Adipogenese großflächig zu dokumentieren wurde für eine Probe über den Zeitraum von vier Wochen verteilt regelmäßig eine Aufnahme in Phasenkontrast-Technik aufgenommen (siehe Abbildung 4). Damit können verschiedene Phasen der Adipogenese gezielt untersucht und Kriterien für den Status der Differenzierung abgeleitet werden.

Angebot

Mit der hier beispielhaft aufgezeigten Kombination aus scannender, hochaufgelöster Mikroskopie und automatisierter Quantifizierung ist es möglich, eine Vielzahl von Fragestellungen aus dem Bereich der Langzeit-Zellkultur insbesondere bei der Differenzierung von Stammzellen zu untersuchen. Das Fraunhofer IBMT kann solche Fragestellungen projektbezogen in Kooperation oder im Auftrag bearbeiten und entsprechende Untersuchungen durchführen. Der von uns gewählte Ansatz ist im hohen Maße herstellerunabhängig und prinzipiell können beliebige mikroskopische Aufnahmen automatisch quantifiziert werden.

Kooperation

Die Arbeiten, insbesondere die mikroskopischen Aufnahmen wurden zusammen mit der Arbeitsgruppe »Biohybride Systeme« (Erwin Gorjup und Sascha Wien) durchgeführt.

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), AMIRATM (3-D-Bildverarbeitung und Rekonstruktion), Acapella™ (Bildanalyse mikroskopischer Aufnahmen).

In-vitro-Zellkultur-Applikationslabor



Abbildung: Die zentralen Komponenten des MagnaLab sind in einem vollautomatisierten System integriert und erlauben die autonome In-vitro-Zellkultur und -differenzierung über mehrere Wochen.

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppe

– In-vitro-Zellkultur-Applikationslabor

Projektbeispiel: Das MagnaLab – Automatisierte Kultur adhärenter Zellen auf Mikrocarriern

Ausstattung

In einer aktuellen Marktstudie prognostiziert Frost & Sullivan für den Bereich der Laborautomatisierung ein mit etwa 10 % stetig wachsendes Marktvolumen bis zu 540 Millionen € im Jahre 2012. Miniaturisierung und vertikale Integration sind dort als die wesentlichen Schüsselfaktoren benannt. Das Fraunhofer IBMT ist mit seinen mikrosystemtechnikbasierten Systemen zur dielektrophoretischen Zellmanipulation bereits seit vielen Jahren eine der treibenden Kräfte im Bereich des In-vitro-Handlings von Einzelzellen unter physiologischen Bedingungen. In den vergangenen Jahren wurde auch verstärkt der Automatisierungsaspekt in diesem Bereich vorangetrieben und mit dem Abschluss des Integrierten Projekts *CellPROM* im Februar diesen Jahres wurde ein weiterer, zukunftsweisender Schritt gemacht: Es steht nun eine weitere Technologieplattform zur Verfügung, auf deren Basis Zellkulturautomatisierung für adhärente Zellen anwendungsspezifisch und flexibel implementiert werden können.

Einen wichtigen Eckpfeiler dieser Bemühungen stellt das Integrierte Projekt *CellPROM* – gefördert durch die Europäische Union mit 17,6 Mio. Euro – dar. Von März 2004 bis Februar 2008 haben 27 Partner überaus erfolg-

reich die verschiedensten Aspekte der kontrollierten Differenzierung unterschiedlicher Zellmodelle in Kombination von topologisch nanostrukturierten Oberflächen und immobilisierten, molekularen Faktoren untersucht. Neben der Rolle als wissenschaftlicher Koordinator fungierte das Fraunhofer IBMT als Systemintegrator für eine neue Technologieplattform, auf deren Basis Zellkulturautomatisierung für adhärente Zellen anwendungsspezifisch und flexibel implementiert werden können.

MagnaLab und NazcaLab sind zwei realisierte Varianten dieser Automaten und bilden den Kern des In-vitro-Zellkultur-Applikationslabors. Auf dieser Basis ist das IBMT darauf ausgerichtet, einzelne Arbeitsgänge oder komplette Arbeitsabläufe in der Zellkultur zu standardisieren und zu automatisieren. Expertisen im Bereich Software-Engineering, Computerunterstütztes Design, Automatisierung und Mikrofluidik sind die Basis dafür, in Kooperation mit den mechanischen Werkstätten des Fraunhofer IBMT Einzelkomponenten und Komplettsysteme aufzubauen, zu integrieren und computergesteuert zu automatisieren. Spezifische Kompetenzen im Bereich der optischen Mikroskopie und der automatisierten Quantifizierung mikroskopischer Aufnahmen (Phasenkontrast, Fluoreszenz und Elektronen-Mikroskopie) ermöglichen die nahtlose Einbindung von bildgebenden Verfahren in die Steuerung und Regelung dieser Systeme.



Ansprechpartner

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

In-vitro-Zellkultur-Applikationslabor

- Konzeption, Aufbau und Test von In-vitro-Zellkultur-Geräten
- Design, Simulation, Aufbau und Test von mikrofluidischer Peripherie
- Implementation von Gerätesteuerung basierend auf LabView und C++
- Integration von Hard- und Software zur Bildakquisition
- Implementation von automatisierter Bildverarbeitung und »machine vision«-Software
- Konzeption und Layout von mikrofluidischen Chips
- Implementation von Systemen zur Temperatursteuerung
- Pilotstudien zur In-vitro-Zellkultur-Automatisierung



Ansprechpartner

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

Projektbeispiel: Das MagnaLab – Automatisierte Kultur adhärenter Zellen auf Mikrocarriern

Ausgangssituation

Im Februar 2008 wurde das Integrierte Projekt *CellPROM*, gefördert durch die Europäische Union im 6. Forschungsrahmenprogramm, erfolgreich abgeschlossen.

Der Schwerpunkt des Projekts liegt in der Entwicklung eines Gerätesystems (siehe Abbildung 1) zur automatisierten Zelldifferenzierung. Im Zuge dessen sollen auf der biologischen und technologischen Seite Strategien 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.

Aufgabenstellung

Der im Projekt *CellPROM* verfolgte, technologische Ansatz besteht darin, die Elemente und Arbeitsschritte der konventionellen Zellkultivierung auf der Grundlage einer neuartigen Technologie der Zellhandhabung in einem Instrument zusammenzuführen und zu automatisieren. Dazu müssen zunächst die notwendigen Bedingungen für eine erfolgreiche Zellkultur in einem Kultursystem über mehrere Wochen aufrechterhalten 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 werden neue Nährstoffe zugeführt, die Kultur selbst findet dabei in einem Brutschrank mit konstanter Temperatur und Kohlendioxid-Partialdruck statt. Des Weiteren soll das Kultursystem in der Lage sein, zur gleichen Zeit viele verschiedene Zellarten aufzunehmen und zahlreiche verschiedene Zellsub-

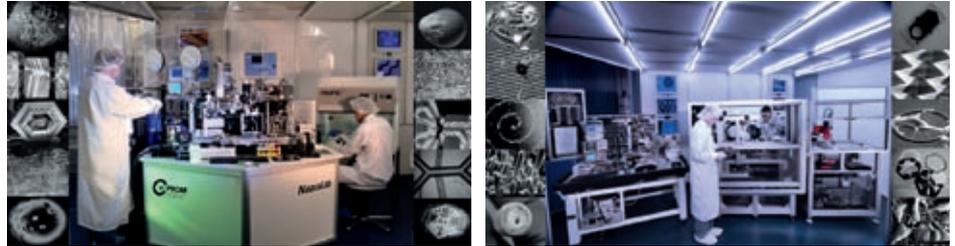


Abbildung 1: NazcaLab (links) und MagnaLab (rechts) in der Reinraumumgebung des In-vitro-Zellkulturlabors. In den Randspalten sind jeweils entsprechende Module der Systeme abgebildet.

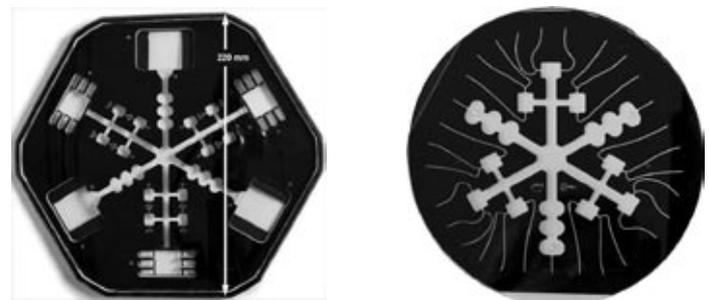


Abbildung 2: Fluidische Zentraleinheiten des MagnaLab. Links: MagnaLab-Chip aus Polycarbonat mit fluidischen Kanälen und Kammern (ca. 1 mm Kanalhöhe) zur Aufnahme von magnetischen Carriern für die Hochdurchsatz-Zellkultivierung auf dem Chip. Rechts: Chipvariante aus Glas-Silizium-Glas (6-Zoll-Wafer).



Abbildung 3: Panoramaaufnahme des In-vitro-Zellkultur-Applikationslabors mit dem MagnaLab-System im Zentrum.

strat- und Zellmediumumgebungen zur Verfügung zu stellen. Die hierfür notwendige räumliche Trennung sowohl der Zellen als auch der Umgebungsbedingungen kann einerseits durch die Verwendung von einzeln verfahrbaren und mit unterschiedlichen Oberflächen versehenen Zell-Carriern und andererseits durch eine besondere Gestaltung

der Chipkanalgeometrie und des fluidischen Betriebs erreicht werden. Mit dieser Technik soll es möglich sein, in einem Arbeitsgang zeitgleich mehrere Zelldifferenzierungsprotokolle unter kontrollierten und reproduzierbaren Bedingungen auszuführen und die bei der konventionellen Technik benötigte Zeit wesentlich zu verkürzen.

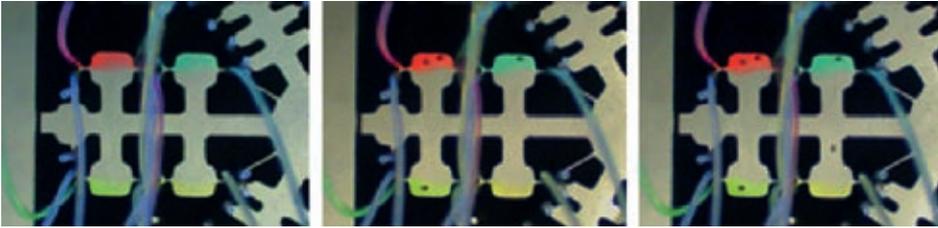


Abbildung 5: Veranschaulichung der Versorgung von vier Kulturkammern des MagnaLab-Chips mit veränderlichen Medien durch verschieden eingefärbte Flüssigkeiten. Kreuzkontamination der Kammermedien wird durch fein aufeinander abgestimmte und ausreichend hohe Flussraten vermieden.

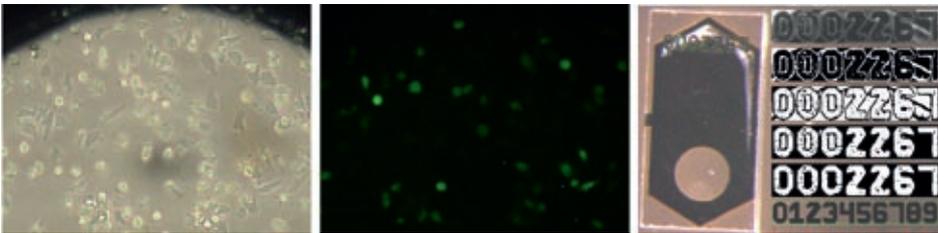


Abbildung 6: Hellfeld- (links) und Fluoreszenzaufnahme (Mitte) von auf einem Carrier im fluidischen Chip kultivierten grün fluoreszierendes Protein (GFP) exprimierenden adulten Knochenmarkstammzellen (BMPC) der Maus. Individuelle Nummernsignaturen ermöglichen die eindeutige und automatische Carrieridentifizierung im Chip (rechts).

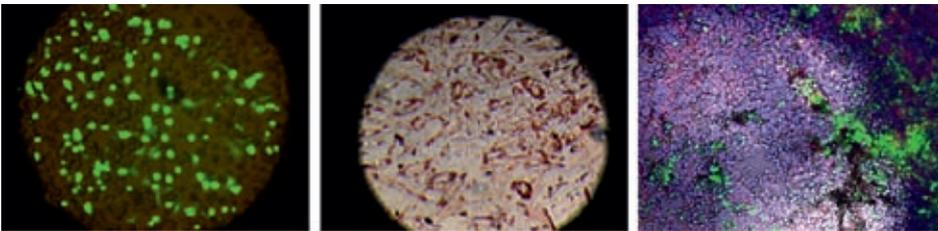


Abbildung 7: Beispiele für auf dem Carrier differenzierte Zellmodelle: Dendritische Zellen aus Knochenmarkstammzellen der Maus (links, Richard LoMan, Institut Pasteur). Fettzellen aus humanen Drüsenstammzellen (Mitte, Claudia Brose, IBMT). Schlagende Herzmuskelzellen aus embryonalen Stammzellen der Maus (rechts, Rothin Strehlow, IBMT).

Lösung

Im MagnaLab werden adhärenente Zellen auf miniaturisierten, mit einem Magneten manipulierbaren, sogenannten Zell-Carriern in einer zentralen, fluidgefüllten Einheit kultiviert (Abbildung 2, 3). Die Zell-Carrier sind auf 1 mm x 2 mm großen, dünnen (170 µm) Glasplättchen aufgebaut und sind sowohl biochemisch über entsprechend immobilisierte Wachstumsfaktoren als auch technologisch über entsprechende Magnet- und Gleitschichten funktionalisiert.

Der Mikrofabrikationsprozess zur Herstellung der Zell-Carrier wurde so gestaltet und verfeinert, dass das magnetische Material, das zur berührungslosen Manipulation der Carrier erforderlich, jedoch unvermeidlich zellschädigend ist, wirksam verkapselt und vom umgebenden Zellmedium abgeschirmt ist. Die Carrieroberfläche besteht aus Glas, das, entweder im natürlichen Zustand belassen oder biochemisch funktionalisiert, ein modifizierbares und optimales Zellsubstrat darstellt.



Abbildung 4: Fluidische Einheit mit zwei Spritzenpumpenmodulen (je 6 Spritzenpumpen), fluidischen Schaltventilen mit elektronischer Steuerung und einer Kühlkammer.

Der fluidische Chip des MagnaLab wurde so ausgelegt, dass eine blasenfreie Befüllung möglich ist und frisches Zellkulturmedium an allen wichtigen Punkten zur Verfügung gestellt werden kann. Das Kanalsystem der fluidischen Einheit besitzt verschiedene, hydrodynamisch voneinander separierte Bereiche – sogenannte Kulturkammern –, die es ermöglichen, für verschiedene Zell-Carrier unterschiedliche Umgebungen hinsichtlich der gelösten Faktoren in einem Experiment bereitzustellen.

In-vitro-Zellkultur- Applikationslabor

Die fluidische Verbindung zwischen Chip und Außenwelt wurde durch ein besonderes Prinzip verwirklicht, bei dem die Schläuche für die Flüssigkeitszufuhr an den Chip angeschlossen werden, indem sie auf einfache Weise in den Deckel des Chips eingesteckt werden. Am Anfang und Ende der Hauptkanäle können die Zell-Carrier durch entsprechende Anbauteile zu- und abgeführt werden.

Die Hauptkomponente der fluidischen Peripherie bildet eine Einheit aus bis zu 12 motorisierten, computergesteuerten Spritzenpumpen (Abbildung 4), wobei eine einzelne Pumpe bis zu 3 Spritzen zum synchronen Betrieb aufnehmen kann. Über eine paarweise, einander entgegengerichtete Anordnung wird ein kontinuierlicher Betrieb über Ziehen und Drücken ermöglicht. Eine Anordnung aus automatisch gesteuerten mikrofluidischen Ventilen stellt den korrekten Flusslauf sicher. Zur Kühlung und Lagerung der in den Flüssigkeitskreislauf eingebetteten Reservoirs an Zellmedien ist eine Kühlkammer beigelegt.

Zur Aufrechterhaltung einer gleich bleibenden Umgebungstemperatur von 37 °C wird der Chip im Zentrum eines geregelt beheizten Gehäuses untergebracht. Die Kammer beherbergt daneben ein automatisiertes, invertiertes Mikroskop, ein hochauflösendes Beobachtungssystem für die optische Prozesskontrolle sowie robotische Systeme zur magnetischen Bewegung der Mikrocarrier.

Ergebnisse

Die Notwendigkeit für eine instrumentelle Technik, die die automatisierte, parallelisierte, präzise und somit reproduzierbare Kultivierung und Verarbeitung von Zellen gestattet, ist groß. Der hier geschilderte Aufbau eines solchen Apparates ist an diesem Ziel ausgerichtet. Das innovative Konzept der magnetischen Zellsubstrate ermöglicht eine automatische Handhabung von Zellen frei von manuellen Eingriffen und den damit verbundenen Unwägbarkeiten für die Zellentwicklung. Die Errichtung der komplexen fluidischen Peripherie dient dem Zweck, herkömmliche in einem Labor ausgeführte Prozessschritte auf den Chip zu übertragen und zu standardisieren. Abbildung 5 zeigt das Prinzip der Erzeugung unterschiedlicher Zellmediumumgebungen in verschiedenen Kammern auf einem Chip. Abbildung 6 verdeutlicht die Nutzung des magnetischen Carriers als Zellsubstrat. Es konnte an vielen relevanten Zellmodellen im System gezeigt werden, wie durch immobilisierte Faktoren Zellen in effizienter und kontrollierter Weise differenziert werden können: Knochenmarkstammzellen aus der Maus konnten in dentritische Zellen differenziert werden (Abbildung 7, links), humane adulte Stammzellen aus Drüsengewebe wurden kontrolliert zu Fettzellen (Mitte) und embryonale Stammzellen aus der Maus konnten in schlagende Herzmuskelzellen umgewandelt werden (rechts).

Projektförderung

European Union, NMP4-
CT2004-500039 (*CellPROM*)

Ansprechpartner

Dr. Robert M. Johann
Telefon: +49 (0) 6894/980-124
robert.johann@ibmt.fraunhofer.de

- flexible Reinraumumgebung
- osmotisches, pulsationsfreies Pumpensystem mit 6 Kanälen
- mehrkanalige, computergesteuerte Spritzenpumpensysteme
- dielektrophoretischer Zellprozessor Elektra (Evotec-Technologies)
- Zellkultur-Plattform »MagnaLab« (Eigenentwicklung)
- offene, flexible, vollautomatisierte inverse Mikroskopplattform
- zellbiologische Temperierungs- und Klimatisierungskammern

Kompetenzzentren Biomedizintechnik



Fraunhofer IBMT auf dem Gemeinschaftsstand der Fraunhofer-Gesellschaft auf der MEDICA 2008 in Düsseldorf.

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppe

- Technologieberatung
- Management komplexer Projekte
- Konzept- und Machbarkeitsstudien
- Förderberatung

Netzwerke und Cluster

MOTIV, healthcare.saarland, MEDICS, CC-NanoChem, Nano2Life

Projektbeispiele

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« unterstützt Mittelstand, Industrie, öffentliche Auftraggeber sowie Banken und Investoren bei der Lösung vielfältiger Fragestellungen. Das transdisziplinär arbeitende Team aus Ingenieuren, Biologen und technischen Betriebswirten ist spezialisiert auf Beantragung und Management komplexer nationaler und internationaler Projekte, Technologieberatung und Studien an der Schnittstelle der verschiedenen Schlüsseltechnologien sowie Cluster- und Netzwerkarbeit in den Bereichen Medizintechnik, Nanobiotechnologie und Gesundheitswirtschaft.

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)
- Workshops & Schulungen

Ansprechpartner Kompetenzzentrum Nanotechnologie (CC-NanoChem)

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



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

GHRC – Global HIV Vaccine Research Cryorepository

Internationales Forschungsprojekt im Bereich der Langzeitkonservierung von biologischen Proben für die HIV-Impfstoffforschung gefördert durch die Bill & Melinda Gates Foundation. Das Projekt wird durch die Abteilung Zellbiologie & Angewandte Virologie koordiniert. Die Arbeitsgruppe Kompetenzzentren Biomedizintechnik ist für das Projektmanagement dieses internationalen Projektes mit 12 Partnern aus Europa, USA, Brasilien, Russland, Südafrika und Thailand verantwortlich.



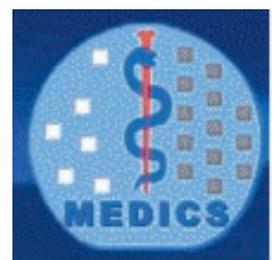
NEMO – Nano-Based Capsule-Endoscopy with Molecular Imaging and Optical Biopsy

Europäisches Forschungsprojekt geleitet durch die Firma Given Imaging. Die Arbeitsgruppe Kompetenzzentren Biomedizintechnik koordiniert die verschiedenen Aktivitäten des Fraunhofer IBMT in den Bereichen Energieversorgung, Manövrieren, Magnetresonanz, Funktionalisierung von Nanopartikeln und Biokompatibilitätstests.



MEDICS – European Competence Center Biomedical Microdevices

Europäisches Kompetenznetzwerk mit der Fokussierung Aktive Implantate, Medizinische ASICs, Biomedizinische Sensoren und Telemedizin koordiniert durch die Arbeitsgruppe mit Partnern aus Spanien, Schweden und der Schweiz.





**MOTIV – Medizintechnisches
Kompetenzzentrum für
Miniaturisierte Monitoring- und
Interventionssysteme**

Nationales Kompetenzzentrum koordiniert durch die Arbeitsgruppe mit den Geschäftsbereichen Miniaturisierte Systeme und Telemetrie & Telematik.



**Nano2Life – European Network of
Excellence**

Europäisches Netzwerk im Bereich Nanobiotechnologie.



**CC-NanoChem – Kompetenzzentrum
Nanotechnologie**

Nationales Kompetenznetzwerk im Bereich chemische Nanotechnologie.

Ansprechpartner

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



Institutsteil Potsdam-Golm Biodatenbanken/CRIP



CRIP Search Tool.

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppe

– Biodatenbanken/CRIP

Projektbeispiel: [Central Research Infrastructure for molecular Pathology CRIP](#)

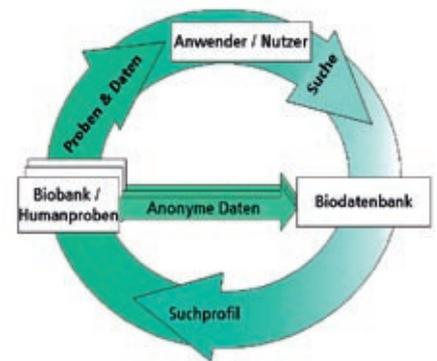
Ausstattung

»Biobanken« sind Sammlungen biologischer Materialien und zugehöriger Daten.

Eine Biobank- und Institutionen-übergreifende Infrastruktur – auch als »Biodatenbank« oder »meta-Biobank« bezeichnet – wird in der biomedizinischen FuE zunehmend für Aufgaben wie z. B. die Identifizierung und Validierung von Biomarkern benötigt. Mit der »Central Research Infrastructure for molecular Pathology« CRIP wird am IBMT seit 2007 eine solche Biodatenbank betrieben und als Prototyp auch für andere Forschungs-Fragestellungen weiterentwickelt. Die Rechte der Partner-Biobanken einer Biodatenbank an ihren jeweiligen Daten und Proben bleiben mit dem Know-how des IBMT ebenso gewahrt wie die Persönlichkeitsrechte der Probenspender und die Datenschutzgesetze.

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 Gewebeprobe sind von besonderer Bedeutung für die Forschung, denn an ihnen lassen sich sowohl lokal eingrenzbar Erkrankungen (wie z. B. Krebs oder Entzündungen) als auch die organspezifische Ausprägung systemischer Erkrankungen untersuchen. Im Gegensatz zu anderen Körpersubstanzen wie Blut oder Serum sind Gewebeprobe 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 Mühlenberg 13
14476 Potsdam-Golm
Telefon: +49 (0) 331/58187-227
christina.schroeder@ibmt.fraunhofer.de

Sekretariat:

Frau Antje Peukert
Telefon: +49 (0) 331/58187-515
antje.peukert@ibmt.fraunhofer.de



Biodatenbanken/CRIP

Wir bieten Anwendern aus der Forschung ...

- Konzept und IT-Architektur zur Erstellung institutionsübergreifender Biodatenbanken
- 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
- Software zur Annotation klinischer Proben
- 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

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 Anforderungen systembiologischer Ansätze in der Gesundheitsforschung, der Therapieentwicklung und der öffentlichen Gesundheitsvorsorge gerecht werden.«¹ 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 Gewebeproben sind von besonderer Bedeutung für die biomedizinische Forschung, weil sich an ihnen sowohl lokalisierte Erkrankungen – wie z. B. Tumore – als auch organspezifische 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



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

klinischen Sammlungen aus ethischen und rechtlichen Gründen nicht zentral zusammengeführt werden. Für die Forschung gilt es, sie virtuell zu vereinen, indem man sie mit einer gemeinsamen Infrastruktur vernetzt und ihre Standards harmonisiert.

Obwohl seit 2008 die »Preparatory Phase« der paneuropäischen »Bio-banking and Biomolecular Resources Research Infrastructure« (BBMRI)² läuft, war in Deutschland bis 2006 die Vernetzung der zahlreichen, von herausragender Expertise in der Pathologie getragenen lokalen Gewebebanken an den über 30 Universitätskliniken nicht in nennenswertem Maße gelungen. Die »Central Research Infrastructure for molecular Pathology« wurde seit 2005 aufgebaut und im Sommer 2007 ans Fraunhofer IBMT transferiert.

Projekt

CRIP vernetzt Gewebebanken und erleichtert Forschern die Kooperation bei Humangewebe-basierten Forschungsprojekten. Die Proben lagern in den Kliniken teils in Paraffin eingebettet (FFPE³; 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 derer er entscheiden kann, ob ein geplantes For-

¹ <http://www.bioresource-med.at>

² <http://www.biobanks.eu>

³ formalin fixed paraffin embedded

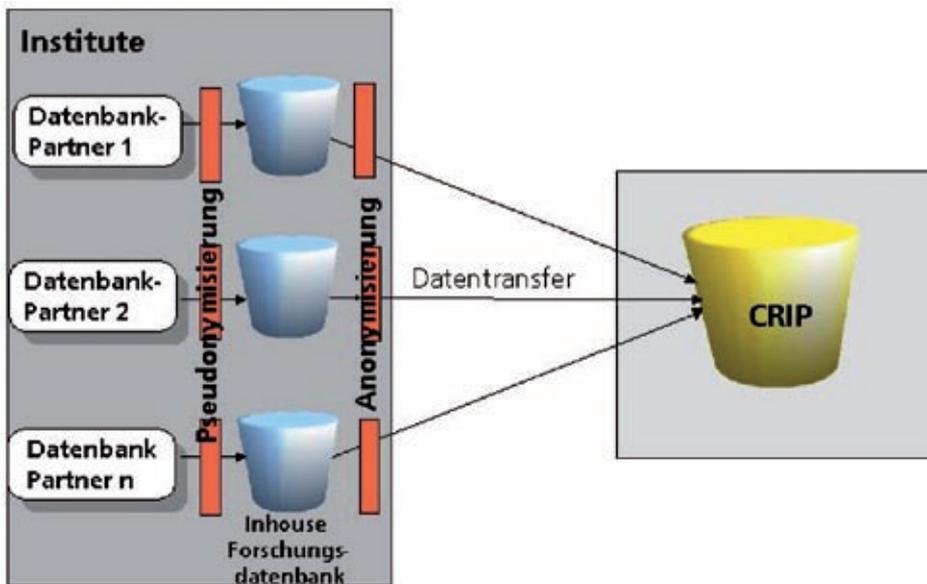
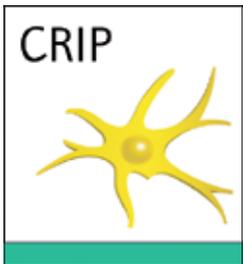


Abbildung 3: CRIP Datenfluss.



schungsprojekt 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 (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)⁴ verwendet und von der OECD⁵ 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 2006⁶ als beispielhaft herausgestellt.

Partner

Datenbankpartner der CRIP sind die Charité Universitätsmedizin Berlin, Europas größtes Universitätsklinikum, die Medizinische Universität Graz, die eine der größten Gewebekbanken Europas betreibt, und das Klinikum rechts der Isar der TU München. Weitere Partner kommen in Kürze hinzu.

CRIP wurde bereits 2004 vom früheren Förderverein Humangenomforschung und Biotechnologie e. V. initiiert und seit 2005 vom BMBF und sieben forschenden Pharma-Unternehmen⁷ gefördert.

⁴ <http://www.science.ngfn.de/509.htm>

⁵ <http://www.oecd.org/dataoecd/7/13/38777417.pdf>

⁶ <http://www.datenschutz-berlin.de/infomat/dateien/jb/jb06.pdf>

⁷ ALTANA Pharma AG, Bayer HealthCare AG, Boehringer Ingelheim Austria GmbH, Merck KGaA, Roche Diagnostics GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Schering AG.

Biodatenbanken/CRIP

Potenzial

Je sicherer Standardisierung und Qualitätsmanagement der Probenasservierung in einer Gewebekbank 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

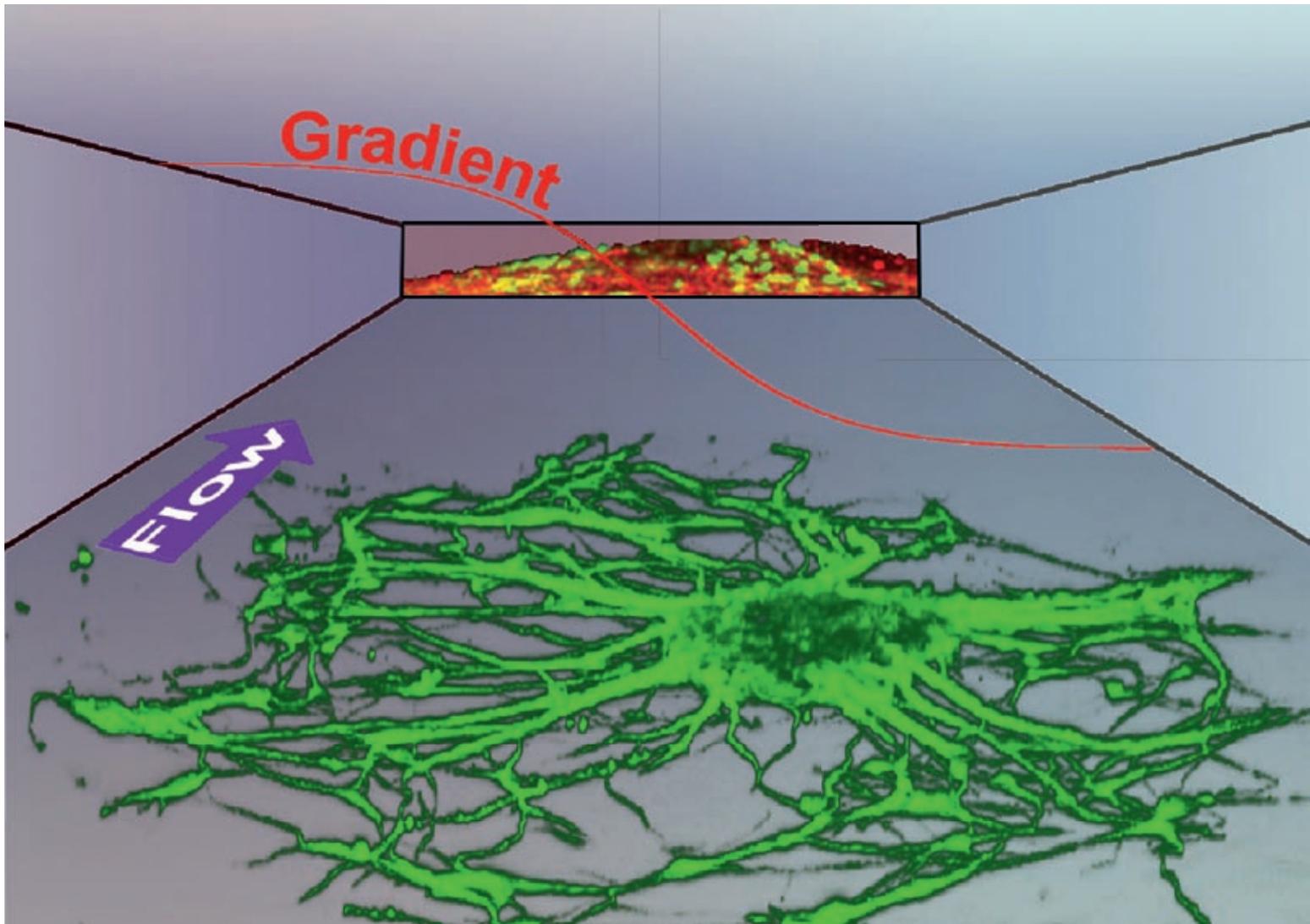
christina.schroeder@ibmt.fraunhofer.de

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

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

Institutsteil Potsdam-Golm

Zelluläre Biotechnologie & Biochips



3-D-Rekonstruktion aus Laser-Raster-Fluoreszenzaufnahmen von neuronalen Zellen, die mit β 3-Tubulin markiert wurden. Die Zellen wurden aus embryonalen Maus-Stammzellen in einem fluidischen Mikrokanal differenziert.

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

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

Projektbeispiel: Gefrierschutzsubstanzen in Schneeealgen – innen & außen

Ausstattung

Für die Entwicklung neuartiger medizinischer Diagnose- und Therapieverfahren sowie bei der pharmazeutischen Wirkstoffsuche gewinnen zellbasierte Ansätze zunehmend an Bedeutung. Insbesondere erfordern viele biomedizinische Anwendungen die genaue Steuerung des Verhaltens bzw. der Entwicklung der Zellen (z. B. Differenzierung). Für diese Aufgaben werden neuartige Werkzeuge und Technologien benötigt, die es erlauben, einzelne Zellen schonend und reproduzierbar zu manipulieren und zu charakterisieren. In der Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips werden solche Werkzeuge entwickelt. Dazu werden Methoden aus der Mikrosystem- und Nanobiotechnologie eingesetzt, um insbesondere die Mikroumgebung der Zellen präzise kontrollieren zu können, da diese die für die Steuerung des Zellverhaltens notwendigen Signale bereitstellt. 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 Mikropartikel und Fusion von präzise ausgerichteten Zellpaaren. Beim zweiten Ansatz wird zur Steuerung des Zellverhaltens von präzise eingestellten Konzentrationsprofilen von Signalmolekülen, wie sie sich in Mikrofluidiken erzeugen lassen, und von »intelligenten« Oberflächenarchitekturen Gebrauch gemacht. Bei letzteren werden Oberflächen mit molekularen und topographischen Merkmalen ausgerüstet. Damit können z. B. die Adhäsion, Mobilität und chemotaktische Aktivität oder Differenzierung von Zellen gesteuert werden. Im Rahmen der Extremophilenforschung der Abteilung wird die Kultursammlung kryophiler und mesophiler Schneeargen erweitert, die als Quelle von Biomolekülen (Enzyme, Farbstoffe) für biotechnologische Anwendungen (z. B. Verfahrenstechnik) dient.

Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr. Claus Duschl
Institutsteil Potsdam-Golm
Am Mühlberg 13
14476 Potsdam-Golm
Telefon: +49 (0) 331/58187-301
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 Submikrometernaflösung 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 Galvanotaxis- 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 Tumorprogression 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 μ -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, Mikrodissektion (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

- CCCryo: Kultursammlung kryophiler und mesophiler Schnee-, Eis- und Bodenalgen aus polaren und alpinen Regionen der Erde (Schneealgen)
- Entwicklung von Kultursystemen zur Massenzucht 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 (PUFAs), Carotinoide, Astaxanthin)
- Grundlagenforschung zur Systematik und Taxonomie kryophiler/psychrophiler 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





Abbildung 1: Eine Schneevalgenpopulation auf King-George-Insel (Antarktische Halbinsel) führt zu grünem Schnee. Die grünen Stadien der Algen sind im täglichen und jährlichen Rhythmus Gefrierprozessen ausgesetzt, vor deren tödlicher Zerstörung die einzelnen Zellen sich zu schützen wissen.

Situation

Die Arbeitsgruppe Extremophilenforschung befasst sich mit den Anpassungsstrategien und der biotechnologischen Nutzbarkeit kälteliebender Süßwassermikroalgen, den sogenannten kryo- oder auch psychrophilen Schneevalgen. Als Arbeitsgrundlage dient dazu die umfangreiche und in ihrer Diversität wohl einzigartige Algenstammsammlung CCCryo (Culture Collection of Cryophilic Algae) als Bioressource am IBMT. Sie umfasst über 320 Stämme kryophiler (kälteliebender), mesophiler (Algen gemäßigter Klimate) Schnee-, Permafrost- und Bodenalgen aus vornehmlich arktischen und antarktischen Gebieten sowie auch einige thermophile (wärmeliebende) Algen und Bakterien, die auf Expeditionen des IBMT gesammelt wurden. Zur Sicherung der Schneevalgensammlung als Bioressource und Langzeitlagerung werden alle Stämme kryokonserviert. Jeder Stamm wird parallel auch in der eurocryo-Zellbank in Sulzbach im Saarland eingelagert.

Neben taxonomischer und phylogenetischer Grundlagenforschung werden verschiedene Teilprojekte verfolgt, die sich im Wesentlichen alle mit den Anpassungsstrategien von Schneevalgen an die extremen Umgebungsfaktoren ihres natürlichen Lebensraumes beschäftigen. Hauptfaktor ist dabei die Kälte nahe 0 °C und darunter sowie die daraus resultierenden Belastungen, der osmotische Stress (Salzstress), der Trockenstress und Gefrierstress bei intra- und extrazellulärer Eisbildung. Zudem spielt auch Lichtstress eine Rolle, der bei vielen Schneevalgenarten zur Bildung von Schutzpigmenten führt.

Während des Winters bzw. ganzjährig in einigen der arktischen, antarktischen und alpinen Regionen unserer Erde sind Lebewesen Temperaturen um bzw. unter dem Gefrierpunkt ausgesetzt. Nicht nur höhere Lebewesen besiedeln diese Lebensräume, sondern auch Mikroorganismen wie einzellige Algen. Die psychrophilen Schneevalgen besiedeln Schneefelder, auf denen im Verlaufe des gesamten Jahres Durchschnittstemperaturen von 0 °C und darunter herrschen. Da die Temperaturen auch unter den Gefrierpunkt sinken können, benötigen die Algen

Mechanismen, die sie vor Schäden durch sich bildende Eiskristalle, sowohl innerhalb wie auch außerhalb der Zellen, schützen. Das Gefrieren kann unterschiedliche negative Auswirkungen auf die Zelle haben. Fallen z. B. im Tag-Nacht-Zyklus die Temperaturen im Schneefeld, in dessen interkristallinem Restwasser die Schneevalgen leben, unter 0 °C, so steigt entlang der Eisfront die Konzentration von Ionen an, da diese nicht in das Kristallgitter des Eises eingebaut werden. Dadurch wird den einzelligen Algen Wasser entzogen und es kommt zu osmotischem Stress. Durch die tieferen Temperaturen sinkt zudem die Elastizität der Zellmembran. Als mögliche Folgen können durch intra- und extrazelluläre Eisbildung die unkontrolliert wachsenden Eiskristalle die Membran mechanisch zerstören.

Gegen kälte- und einfrierbedingte Schäden gibt es unterschiedliche Anpassungsstrategien. Zur Steigerung der Membranfluidität können verstärkt ungesättigte Fettsäuren in die Membranen eingelagert werden. Intrazellulär werden verstärkt physiologisch unschädliche, aber osmotisch wirksame Substanzen, wie verschiedene Zucker und Zuckeralkohole, aber auch einige spezielle Aminosäuren synthetisiert, um den Gefrierpunkt zu senken. Unter den Proteinen gibt es zwei Gruppen, die die Eiskristallbildung beeinflussen. Kristallisationsproteine (ice nucleation proteins, INPs) fördern durch ihre spezifische Morphologie die Eiskeimbildung, während Gefrierschutzproteine (antifreeze proteins, AFPs) irreversibel an die wachsende Eisfront von Eiskristallen binden und deren Wachstum zeitweise unterbinden bzw. deren Morphologie modifizieren. Solche AFPs sind bisher bei einigen Gruppen antarktischer Fische und Insekten, aber auch kalteadaptiertem Winterroggen (*Secale cereale* L.), marinen Eisdiatomeen, die unterhalb

des Packeises leben, und der mehrzelligen Grünalge *Prasiola crispata* gefunden worden. Bei der genaueren Analyse dieser AFPs zeigt sich, dass sie offensichtlich alle sehr artspezifisch sind, sowohl in ihrer Formenzusammensetzung, aber auch in ihrer Aktivität. Molekulare Analysen zeigten, dass es keine Konsensussequenz oder gemeinsame Struktur für die Eisbindedomäne gibt. Bei einzelligen Süßwassermikroalgen, zu denen die Schneevalgen gehören, sind AFPs bisher noch nicht nachgewiesen worden.

Projektbeschreibungen und Aufgaben

Diesen neuen Untersuchungen liegen frühere kryomikroskopische Studien zu Grunde, in denen in der Arbeitsgruppe die Gefrierprozesse in einzelnen Algenzellen untersucht und dabei die heterogene Nukleationstemperatur (T_{het}) bestimmt wurde. T_{het} bezeichnet dabei die Temperatur, bei der das Zytoplasma nach Unterkühlung schlagartig vom flüssigen Zustand ausgehend durchgefriert. Die Differenz zur Schmelztemperatur, die in der Regel wenige Zehntelgrad unter 0 °C liegt, wird als thermische Hysterese bezeichnet. Damals konnten wir starke Unterschiede im T_{het} -Wert zwischen verschiedenen psychrophilen Schneevalgen und verwandten mesophilen Arten beobachten. Wir schlossen daraus, dass einzelne Arten mittels besonderer intrazellulärer Gefrierschutzsubstanzen das Durchfrieren des Zellinneren unterbinden können.

Eine Bachelorarbeit in diesem Jahr beschäftigte sich weitergehend mit diesen Versuchen und stellte die Hypothese auf, dass auch AFPs bei diesen einzelligen Schneevalgen eine Rolle in Gefrierprozessen spielen könnten. Es sollte nun untersucht werden, welche Schneevalgenstämme solche AFPs produzieren, wo diese lokalisiert sind und wie sie das Eiskristallwachstum beeinflussen.

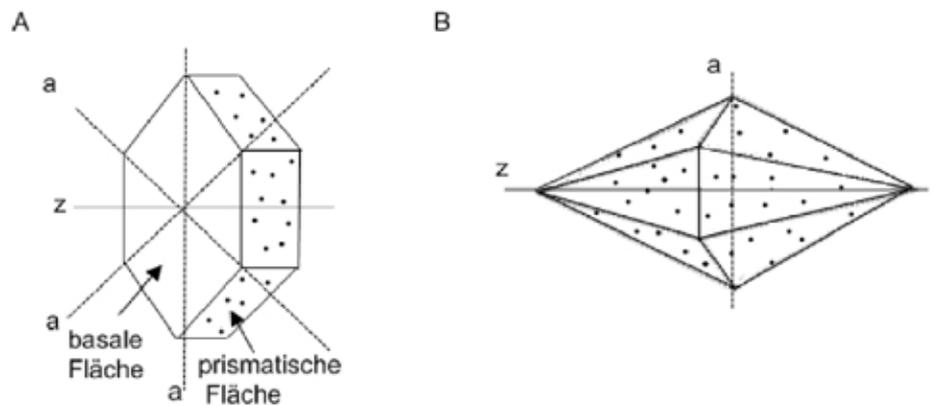


Abbildung 2: Interaktion zwischen AFPs und Eis. A) In einer Lösung mit geringer AFP-Aktivität adsorbieren die AFPs mit den prismatischen Flächen des Eiskristalls und inhibieren das Wachstum des Kristalls entlang der a-Achsen. Dadurch entsteht ein Kristall mit hexagonaler Form. B) In Lösungen mit hoher AFP-Aktivität ist die bevorzugte Wachstumsrichtung des Kristalls entlang der z-Achse. Es entsteht eine hexagonale Bipyramide. (Abbildung basiert auf Griffith & Ewart [1995].)

Eine Aktivität von AFPs kann auf verschiedene Weise beobachtet werden. Kryomikroskopisch mit Hilfe eines nL-Osmometers kann deren Interaktion durch eine Morphologieänderung des Eiskristallwachstums untersucht werden. In Wasser und in Lösungen ohne AFPs wachsen Eiskristalle rund und flach, während sie in deren Gegenwart hexagonale-bipyramidale Prismen bilden (Abbildung 2). Dieses Phänomen beruht auf der Adsorption an den prismatischen Flächen des Eises an der Eis-Wasser-Grenze (Abbildung 2A). Eiskristalle mit einer geringen Konzentration an AFPs wachsen hexagonal in der Fläche (entlang Achse A in Abbildung 2A). Ist die Konzentration und auch Aktivität an AFPs hoch, dann bildet sich entlang der Höhenachse (z-Achse in Abbildung 2A) eine bipyramidale Form (Abbildung 2B).

Ergebnisse

Die früheren Ergebnisse zur heterogenen Nukleationstemperatur zeigten, dass intrazellulär eingelagerte Substanzen zu einer deutlichen Absenkung des Gefrierpunktes des Zytoplasmas führen (s. u.). Bei der Suche nach AFPs in unseren Schneevalgen wurde nach Literaturrecherche und ersten Fehlversuchen schnell klar, dass wir in den Zellen nicht nach solchen Proteinen suchen müssen. Bei höheren Pflanzen war bekannt, dass diese in den apoplastischen Raum, also in den interzellulären Bereich zwischen den Zellmembranen bzw. -wänden abgegeben werden. So war auch bei den untersuchten Algen im Zellextrakt kaum eine AFP-Aktivität nachweisbar. Klar war schnell, dass hier inner- und außerhalb der Zellen unterschiedliche Gefrierschutzmechanismen wirken.

Gefrierschutz innen (Zucker)

Nach heutigen Analysen wissen wir, dass einige der bisher aus unserer Sammlung untersuchten Schneevalgen als intrazellulären Gefrierschutz Zucker und Zuckeralkohole bilden. Nachweisen konnten wir bisher hohe Gehalte an Saccharose in *Raphidonema nivale* (CCCryo 112-00) und Glycerol in einem

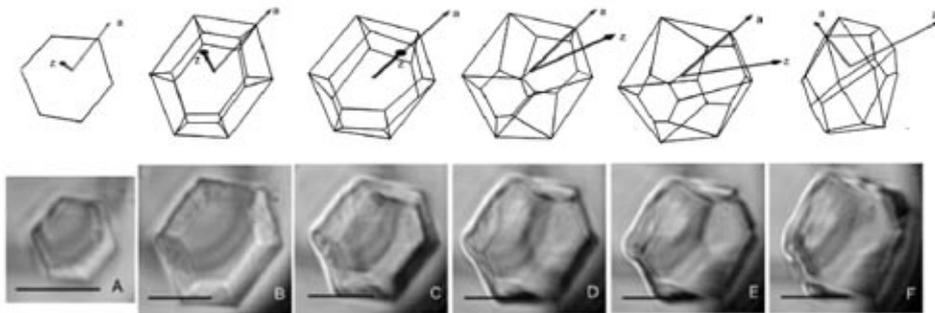


Abbildung 3: Wachstum eines durch AFPs der Schneeealge *Chloromonas nivalis* (CCCryo 005-99) beeinflussten Eiskristalls mit Drahtgittermodell. Bei einer langsamen Temperaturniedrigung von 0,1 °C innerhalb einer Minute wuchs aus der hexagonalen Fläche entlang der z-Achse eine abgestumpfte Bipyramide. Ein Wachstum entlang der a-Achse war minimiert. Während der Sequenz drehte sich der Kristall linksherum. Skala = 20 µm.

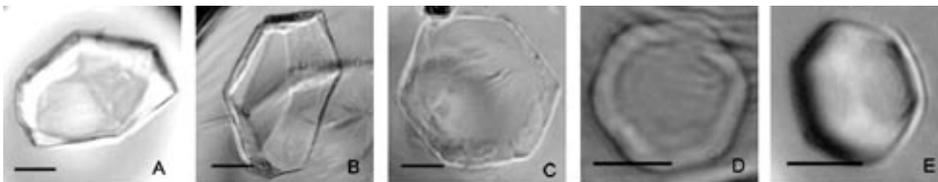


Abbildung 4: Morphologieänderung eines Eiskristalls bei unterschiedlichen Konzentrationen der zugesetzten AFPs des aufgereinigten Kulturüberstandes der psychrophilen Schneeealge *Chloromonas* sp. (CCCryo 010-99). A: unverdünnt (26 µg mL⁻¹), B: 1:2 verdünnt, C: 1:4 verdünnt, D: 1:8 verdünnt, E: 1:16 verdünnt. Skala = 20 µm.

Stamm der Gattung *Chloromonas* sp. (CCCryo 020-99). Besonders Glycerol ist als Kryoprotektant bei der Tieftemperaturlagerung von Bakterien bereits bekannt und scheint auch bei den Schneeealgen effektiv als Schutz zu fungieren. Zu berücksichtigen ist, dass die kritische Temperatur, die die Schneeealgen in ihrem natürlichen Lebensraum überleben müssen, natürlich nicht so niedrig ist, wie unter Bedingungen der Tieftemperaturlagerung. Vielmehr konnten wir mit Langzeitmessungen belegen, dass z. B. im arktischen Spitzbergen die Temperatur unter dem Schnee, dort, wo die Schneeealgen den Winter überdauern, im Jahresverlauf minimal auf -7 °C absinkt. Lediglich diese Temperatur, allerdings für eine Dauer von 6 Monaten, müssen die Algenzellen ohne Schäden überstehen. Zucker und Zuckeralkohole scheinen für diesen intrazellulären Gefrierschutz bestens auszureichen.

Gefrierschutz außen (Gefrierschutzproteine)

Die Eiskristallbildung im zellnahen Außenbereich der Schneeealgen, deren natürlicher Lebensraum ja das interkristalline Eiswasser in Schneefeldern ist, wird scheinbar direkt durch die Algen beeinflusst. Dazu produzieren die Schneeealgen artspezifische Gefrierschutzproteine (AFP), die sie über die Zellmembran nach außen abgeben, wo sie sich durch irreversible Adsorption an die Eisoberflächen im interkristallinen Raum anreichern. Durch ihre spezielle Struktur wachsen nun die Eiskristalle nicht unkontrolliert zu großen Kristallen heran, die zu mechanischer Zerstörung der Algenzellen führen können, sondern es werden feine Kristalle in Form von hexagonalen Bipyramiden gebildet, die weniger schädlich beim Einfrieren der Zellen sind (Abbildung 3).

Abbildung 4 zeigt am Beispiel der AFPs aus der psychrophilen *Chloromonas* sp., dass die Modifikation der Eiskristallform von der Konzentration der an sie bindenden AFPs abhängt. Mit abnehmender Konzentration verschwindet die pyramidale Form, die Kristalle werden deutlich flacher und die hexagonale Grundstruktur rundet sich ab.

In den vier bisher aus unserer Sammlung untersuchten psychrophilen Schneeealgen konnten wir solche AFPs nachweisen (Abbildung 5). Diese wurden jeweils in den Kulturüberständen nachgewiesen, während der extrahierte Zellsaft an sich keine oder nur eine sehr geringe Aktivität zeigte. Bei den mesophilen Algenstämmen von *Chlamydomonas augustae* (CCCryo 122-00, von Schnee isoliert) und *C. reinhardtii* (CCCryo 152-01) konnte die typischen AFP-Kristallform erwartungsgemäß in keinem Extrakt nachgewiesen werden. Zudem konnte nach gelelektrophoretischer Auftrennung mittels SDS-PAGE gezeigt werden, dass jeder Stamm wiederum artspezifisch einen eigenen Satz an AFPs produziert, die sich anhand ihrer Molekülmasse unterscheiden lassen (rechte Spalte in Abbildung 5). Bei den AFPs handelt es sich um kleine Proteine mit Massen unter 50 kDa. In ihrer Gefrierschutzfunktion ist dabei allen gemein, dass sie Eiskristalle in eine hexagonale bipyramidale und damit nadelförmige Morphologie zwingen.

Als ein Anwendungsbereich für Algen-AFPs ist u. a. ein Einsatz als Kryoprotektant in der Kryokonservierung tierischer und pflanzlicher Zellen und Gewebe denkbar. Erste Versuche hierzu zeigten, dass die AFPs aus der Schneeealge *Chloromonas* sp. (CCCryo 010-99) im Vergleich zu dem üblicherweise in der Kryokonservierung verwendeten DMSO (Dimethylsulfoxid) zu einer ähnlichen kleinen Eiskristallstruk-

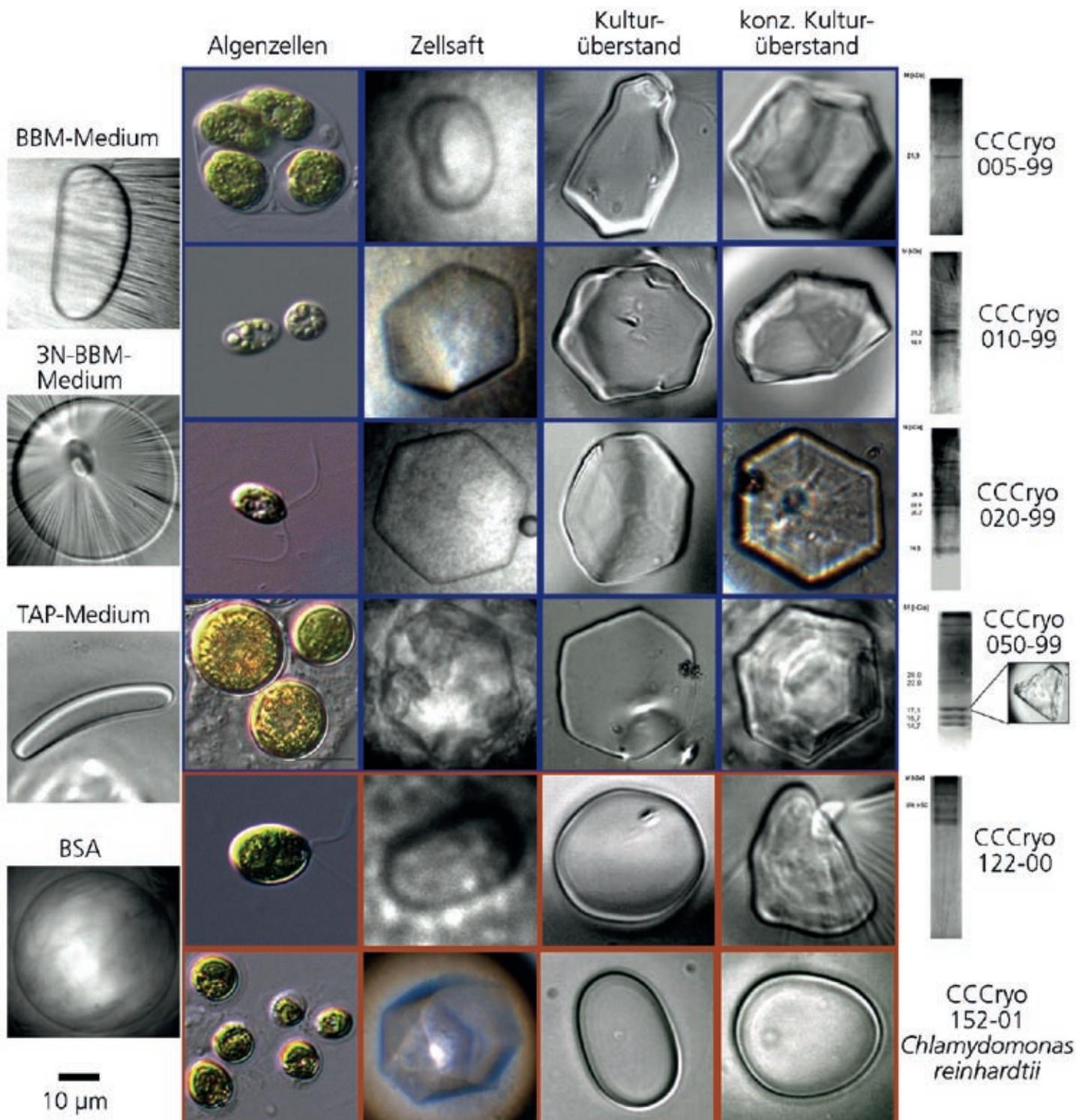


Abbildung 5: Nachweise der durch AFPs in ihrer Form beeinflussten Eiskristalle in psychrophilen Schneevalgen (blau hinterlegt) und mesophilen Algen (orangefarben hinterlegt). Diese Untersuchungen wurden mittels eines nL-Osmometers an einem Kryomikroskop durchgeführt. Während der Zellsaft durch die in ihm enthaltene geringe Konzentration an AFPs keine oder nur flächige hexagonale Kristalle hervorrief, wuchsen die Kristalle im unaufgereinigten Kulturüberstand bereits in einer bipyramidalen Form, die im konzentrierten Kulturüberstand der Schneevalgen dann deutlich zu erkennen war. Die SDS-PAGE-Analysen zeigten stamm-/artspezifische Unterschiede in der Zusammensetzung der wirksamen AFPs (rechte Spalte). Die Kulturmedien und Rinderserumalbumin (BSA) (linke Spalte) zeigten keine Aktivität. 10 µm-Skala gilt für alle Aufnahmen.

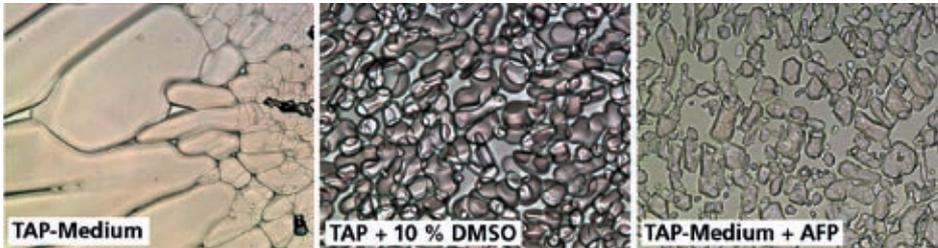


Abbildung 6: Die AFPs aus der Schneelalge *Chloromonas* sp. (CCCY010-99) beeinflussen die Eiskristallgröße vergleichbar wie ein Zusatz von DMSO zum TAP-Kulturmedium. Während das TAP-Medium große flächige Kristalle bildet (links), sind die durch DMSO (mittig) bzw. die AFPs (rechts) modifizierten Kristalle deutlich kleiner. Alle Aufnahmen in gleicher Vergrößerung.

tur führten (Abbildung 6). Die Kristalle des reinen TAP-Kulturmediums bilden deutlich größere und flächigere Strukturen, die in der Kryokonservierung zu stärkeren mechanischen Schäden führen können.

Weitere Anwendungsbereiche für AFPs aus Schneelalgen:

- Zusatzstoff zu tiefgekühlten Nahrungsmitteln, um Qualitätsverlusten durch Zellzerstörung vorzubeugen
- Erhöhung der Qualität von Speiseeis durch Verringerung der Kristallgröße
- Kryochirurgie
- hypotherme Perfusion beim Transport und der Zwischenlagerung von humanen Transplantationsorganen und Geweben
- Behandlung von Hypothermie
- gentechnische Modifizierung von Nutzpflanzen zur Erhöhung der Kältetoleranz

Vorteile der Gewinnung von AFPs aus einzelligen Schneelalgen:

- Die Algen geben die AFPs direkt in das Kulturmedium ab, aus dem es durch einfache Gefrier- und Auftauzyklen gewonnen und konzentriert werden kann.
- Eine Verunreinigung durch humanpathogene Viren ist nicht möglich, da solche in Pflanzen nicht bekannt sind.
- Die AFPs sind außergewöhnlich temperaturstabil und überstehen selbst kurzzeitiges Aufkochen.

Ausblick

Zukünftige Arbeiten zu diesem Thema werden erste Versuche zur Erhöhung der Überlebensraten bei der Kryokonservierung von tierischen und pflanzlichen Zellen, Stammzellen und Geweben umfassen. Die Aufreinigung und Sequenzierung der einzelnen AFPs mittels Massenspektrometrie soll zu deren näherer Charakterisierung beitragen. Da die Produktion innerhalb ihres natürlichen Algenzellensystems ausreichend Vorteile darstellt (s. o.), scheint der Versuch einer transgenen Produktion, z. B. in *Escherichia coli*, nicht notwendig.

Projektförderung

DFG-Schwerpunktprogramm Antarktischforschung mit vergleichenden Untersuchungen in arktischen Eisgebieten (SPP 1158) 2005–2006 LE 1275/2-2
Industriekooperation Mibelle Biochemistry, Schweiz

Kooperationen

Transgene
Schneelalgenexpressionssysteme
Prof. Dr. Bernd Müller-Röber, Institut für Biologie und Biochemie der Universität Potsdam

Carotinoide + Antioxidantien
Arbeitsgruppe Prof. Cornelius Lütz, Universität Innsbruck, Österreich

Algeninhaltsstoffe in der Lebensmittelindustrie
Dr. med. vet. Sven Kurze, Frankenförder Forschungsgesellschaft mbH, Luckenwalde
Prof. Dr. sc. techn. Bernhard Senge, TU Berlin, Berlin
Prof. Dr. rer. nat. habil. Günter Westphal, Institut für Agrar- und Stadtökologische Projekte an der Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin

Algenmassenproduktion
Institut für Getreideverarbeitung (IGV), Nuthetal

Kryokonservierung
Dr. Maike Lorenz, Sammlung von Algenkulturen Göttingen (SAG), Universität Göttingen
Dr. John G. Day, Culture Collection of Algae and Protozoa (CCAP), Scotland, U.K.

Taxonomie und Phylogenie
Dr. Thomas Pröschold, Culture Collection of Algae and Protozoa (CCAP), Scotland, U.K.

Ansprechpartner

Dr. Thomas Leya
Institutsteil Potsdam-Golm
Arbeitsgruppe Extremophilenforschung
Am Mühlenberg 13
14476 Potsdam-Golm
Telefon: +49 (0) 331/58187-304
thomas.leya@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/SPR (Optrel)
- Bedampfungsanlage zur Herstellung dünner metallischer Schichten (Edwards)
- Excimer-Ablations-Laser zur Strukturierung von Substraten

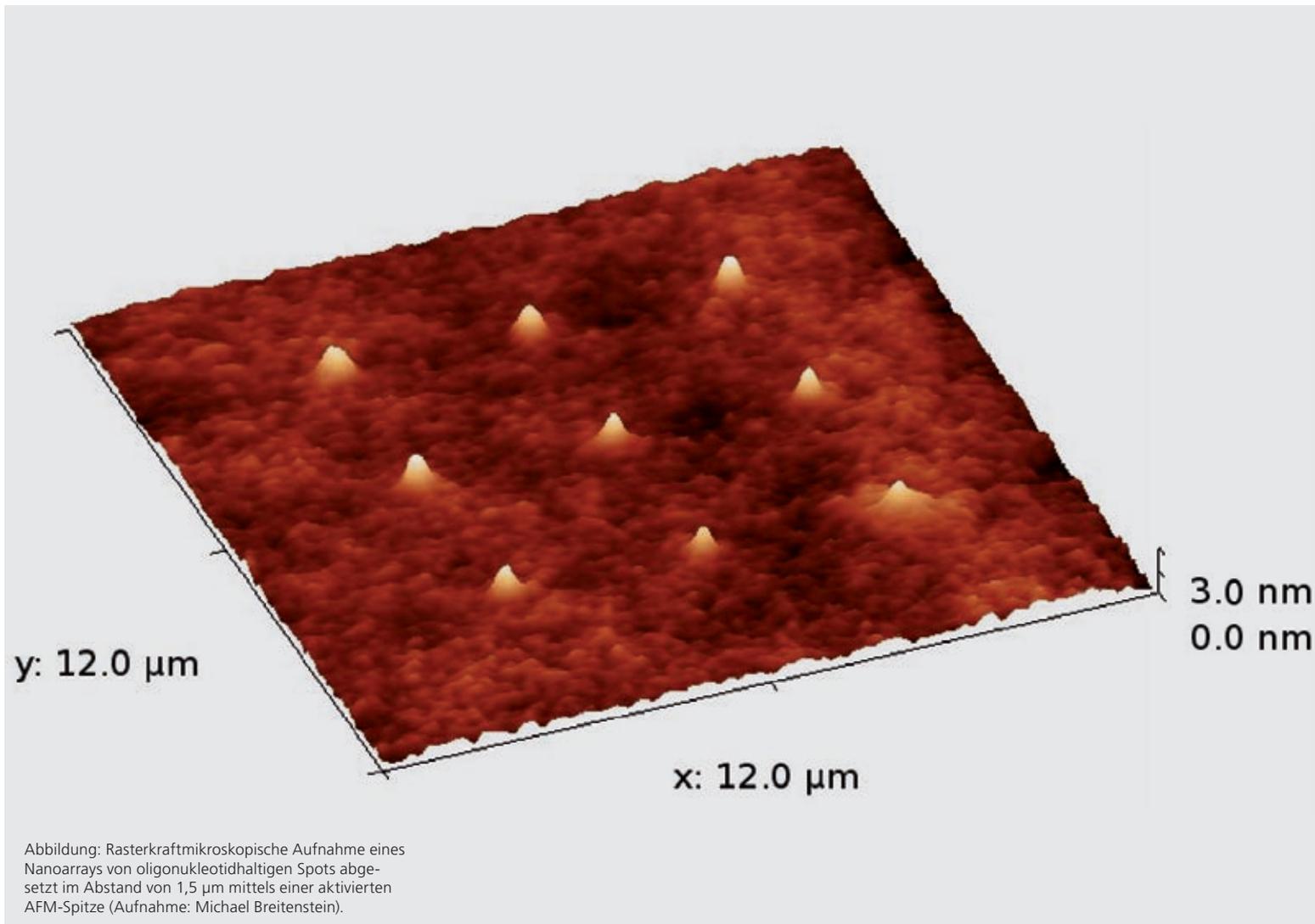
Extremophilenforschung

- Lebedalgenkulturbank CCCryo mit über 320 Algenstämmen zur Erforschung der Kälteadaptation (Kultur bei +2 °C und +15 °C)
- Zellkulturschränke (T = -15 bis +40 °C, Licht = 0–1.000 $\mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$, einschl. UV)
- Kulturraum (T = -10 bis +30 °C, Licht = 0–200 $\mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$)
- 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[®]-Cell Counter
- Laborstrecken für DNA-, RNA- und Proteinarbeiten
- Genlabore der Sicherheitsstufe S1
- SYLAB[®]-Einfriergerät zur kontrollierten Kryokonservierung
- Tieftemperaturlagerbehälter mit flüsigem bzw. gasförmigem Stickstoff
- Photobioreaktoren bis zum 20 l Maßstab

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: Zellkultur-Technologien wandeln sich vom Makro- ins Mikro-Format

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 laufen chemische Reaktionen schneller ab, 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. Wechselfrequenzen im Radiowellenbereich um 1 MHz bewirken diese Anziehung, sodass im Wasser gelöste geladene Teilchen lediglich hin und her schwingen, während die Proteinmoleküle zu den Elektroden spitzen 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
- C₂H₂-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-Rosenegk
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 Trocknen 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:

- Automatisierte Zellkultivierung und -differenzierungssysteme
- Entwicklung eines automatisierten »Embryonaler-Stammzell-Test (Maus)« für Pharmascreeing und Chemikalienprüfung
- Entwicklung von Verfahren und Systemen zur gerichteten Zelldifferenzierung
- Laser Microdissection and Pressure Catapulting (LMPC) Technology und qRT-PCR von Zell-Subpopulationen und Einzelzellen
- biofunktionalisierte Nanobeads und nanostrukturierte Oberflächen
- Design und Bioinformatik von Genexpressions-Workflows
- RNA-Aufbereitung, Amplifikation, Labeling, Hybridisierung, Analyse
- kundenspezifische Themenchips
- Datenbanken und LIMS Systeme für Microarray Workflows »NextArray«
- DNA Computing
- automatisierte Prozesskoordination in LifeScience-Wertschöpfungsketten
- Context-Awareness für Ambient Assisted Living (AAL)

Service:

- Auftragsentwicklung Zellkultur-Automatisierung
- Entwicklung von Mikro-Separations-Systemen für adhärente Zellkultursysteme
- Kultivierung und Charakterisierung der Genexpression von Vorläuferzellen für Anwendungen im Tissue Engineering
- »Customized« Biochips im Mikroarray-Format
- Softwareentwicklung (Webservices, Datenbanken, LIMS, SOA, Semantische Netze)
- Service-orientierte Middleware

Ansprechpartner

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



Projektbeispiel: Zellkultur-Technologien wandeln sich vom Makro- ins Mikro-Format

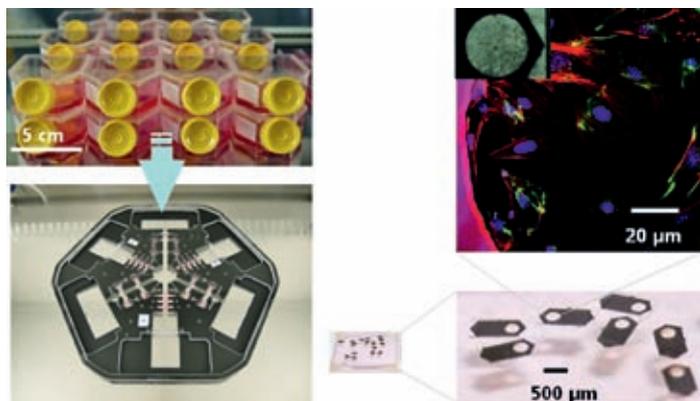


Abbildung 1: Größenvergleich konventioneller Zellkulturtechnik mit dem IBMT-MagnaLab-System und einer modularen Variante. In den IBMT-Systemen erfolgen Kultivierung und mikroskopisches Online-Monitoring auf sogenannten Microcarriern. Diese können über magnetischen Transport durch verschiedene Kompartimente geschleust werden.

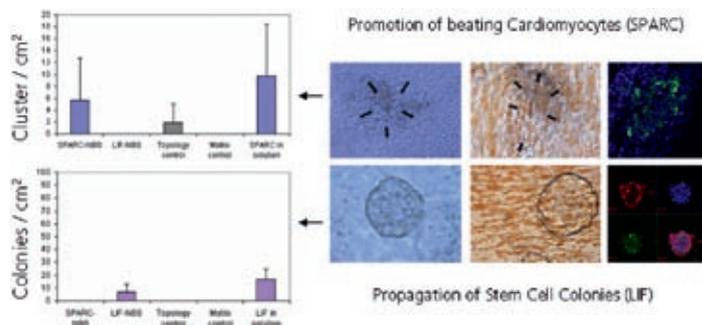


Abbildung 2: Förderung der frühen Cardiomyogenese in embryonalen Maus-Stammzellen (E14Tg2a/4 feeder free monolayer culture) am Tag 10 durch SPARC-Nanobeadscapes (NBS), dargestellt anhand der pro Quadratzentimeter ausgezählten kontrahierenden Zellcluster im MagnaLab-Microcarrier System (oben). Erhalt des undifferenzierten Stammzellstatus bis Tag 5 durch LIF-NBS, dargestellt anhand der pro Quadratzentimeter ausgezählten Stammzell-Kolonien im MagnaLab-System (unten). Immunfärbung mit Cardiomyogenese-Markern: Cardiac myosin bzw. Stammzell-„self renewal“-Marker Oct4 (rechts).

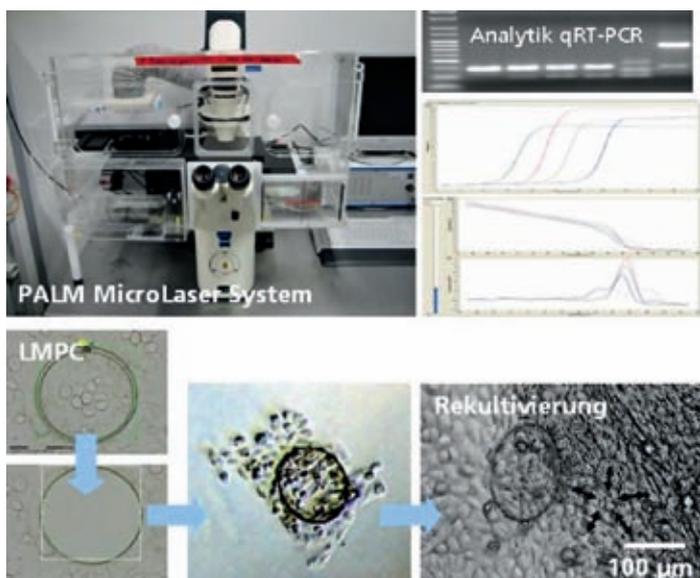


Abbildung 3: Spezifische Charakterisierung embryonaler Maus-Stammzell-Subpopulationen mit Hilfe der P.A.L.M. »Laser Microdissection and Pressure Catapulting (LMPC)«-Technologie. Nach der Separation ausgewählter Zellbereiche durch Mikrodissektion und Katapultierung erfolgen Genexpressionsanalysen durch quantitative Realtime-PCR (z. B. »Housekeeping« Gen GAPDH und OCT4-Stammzellmarker). Eine Untersuchung des Rekultivierungspotentials (erneute Proliferation und z. B. Herausbildung funktionaler Cardiomyozyten) zeigt, dass das Laser-Katapulting die Zellen nicht schädigt. (Durchführung D. Koleva, B. Junker).

Krebs- und Stammzellforschung, Zelltherapie und Pharmascreeing stellen komplexer werdende Anforderungen an Zellkultivierungstechniken. Besondere Erfordernisse ergeben sich insbesondere für adhärenzte Zellkulturen. Miniaturisierung, Diversifikation der Testbedingungen, Hochdurchsatz und Automatisierung sind hier die prägenden Stichworte. Das IBMT hat zu diesem Themenbereich in den vergangenen Jahren intensive Entwicklungsarbeiten im Rahmen des »Integrierten EU-Projektes CellPROM« geleistet (s.a. Seite 111). Es wurden effektive Mikrosysteme entwickelt, die den o. g. Anforderungen Rechnung tragen, indem sie die ressourcenschonende und automatisierbare Variation von Kulturbedingungen auch für kleine Zellpopulationen erlauben. Erleichterte Separation, insbesondere von adhärenzten Zellen und die getrennte Analyse von Zell-Subpopulationen sind weitere Vorteile.

Solche vom IBMT entwickelten Systeme wurden bereits erfolgreich bei der In-vitro-Differenzierung embryonaler Mausstammzellen eingesetzt:

»Proof of Concept«-Experimente mit embryonalen Maus-Stammzellen (mESC)

Microcarrier-Oberflächen können in vielfältiger Weise funktionalisiert werden. So sind z. B. proteinbeladene Nanobeadoberflächen (sog. Nanobeadscapes) geeignet, um Zellen auf einer vergrößerten Kontaktfläche Signalproteine darzubieten, die ihrerseits Signalkaskaden der Zelldifferenzierung triggern können.

Separation und Charakterisierung von Zell-Subpopulationen

Im Bereich des Tissue Engineering stehen mit Blick auf Stammzelltechnologien die genaue Zell-Identifikation und molekularbiologische Charakterisierung möglichst auf der Basis individueller Zellen oder kleiner Zellaggregate im Mittelpunkt. Neben dem Microcarrier-Konzept wenden wir daher als weitere Strategie das PALM-Verfahren der »Laser Microdissection and Pressure Catapulting« (LMPC) an.

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, CO₂-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 (10⁻¹⁸ F)

Zellprogrammierung & Bioinformatik

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

Institutsteil Potsdam-Golm

Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik



Abbildung: Besucher der Automatica 2008 in München vor der Laborprozessierungsplattform Anabel; Fraunhofer IBMT Gast auf dem Stand der Firma Schunk.

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

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

Projektbeispiel: »Barrierefrei« von der Idee zur Produktion

Ausstattung

Die In-vitro-Diagnostik nimmt in der medizinischen Versorgung eine zunehmend zentrale Rolle ein, denn die Erkenntnisse der molekularen Medizin und Genomforschung der letzten Jahre tragen Früchte. Damit ist sie wichtiges Anwendungsgebiet der molekularen Bioanalytik und die Basis der individualisierten Medizin. In der Zukunft sollte sie ein wesentlicher Baustein der modernen Gesundheitsversorgung werden. 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 Gerätehard-

ware 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 projektübergeordnet 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 erzeugte Träger 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. Die Biochips finden dabei zunehmend Eingang in die Point-of-Care-Anwendungen.

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:

- Borreliose-Screeningtest mit Biacore™
- Low-Cost-Immunsensor für automatische Progesteron-Bestimmung in Vollblut und Milch
- Faseroptischer Low-cost-Immunsensor: Plattform für beliebige Haptene
- In-vitro-Charakterisierung von »Molecular targeting«-Ultraschall-Kontrastmitteln durch Interaktionsanalyse mit humanen Zelllinien
- Speichel-Drogentest: Entwicklung von homogenen Immunoassays
- elektrochemische Detektionsverfahren für Biosensoren und Lab-On-Chip
- Elektropolymerisation zur funktionalen Immobilisierung von Proteinen in dünnen Schichten (10 – 40 nm) an SPR-Biosensoren und Elektroden

Service:

- Biacore™-Charakterisierung von Antikörpern (Affinität, Kinetik, Thermodynamik)
- fluoreszenzspektroskopische, UV-NIR- und elektrochemische Charakterisierung von Reagenzien und Biomolekülen

- Trockenreagenzien-Formulierung z. B. für Lab-On-Chip (proprietäre Gel-Lyophilisierungstechnik)
- Untersuchung der Lagerstabilität von Biosensoren, Reagenzien und Präparationen in der Klimakammer
- Immobilisierung von Haptenen und Proteinen an Oberflächen
- Synthese fluoreszenter Protein-Konjugate
- Fluidik-Lösungen und Konstruktionen (3-D-CAD, Machbarkeitsstudien)

Ansprechpartner

N. N.

Telefon: +49 (0) 331/58187-203

eva.ehrentreich@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:

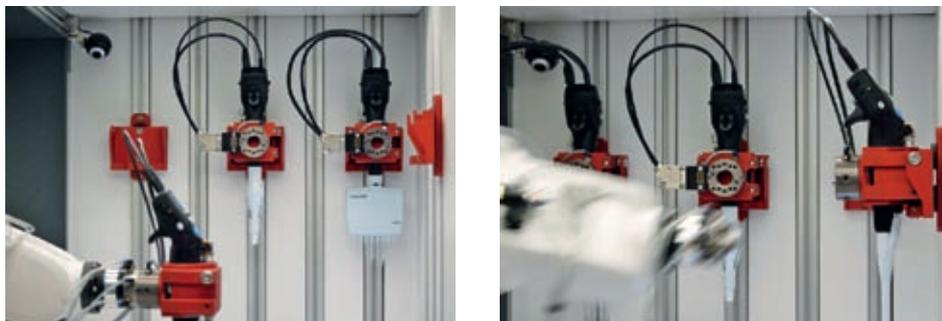
- Herstellung von DNA- und Peptidchips im Kundenauftrag
- Spotten auf unterschiedliche Träger
- Qualitätskontrolle

Ansprechpartnerin

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



Laborautomation/Systemintegration



Ausgangssituation

In der Biotechnologie besteht zunehmend die Notwendigkeit der hochparallelen und automatisierten Prozessierung von Laborarbeitsabläufen, von der Probenvorbereitung über Bibliothekssynthesen bis hin zum Zell-assay. Dabei stellt die Umstellung eines Arbeitsablaufes von der manuellen Tätigkeit zur Automatisierung wegen der damit verbundenen Systemwechsel einen arbeitsintensiven und damit zumeist teuren Schritt dar.

Lösung

Am Fraunhofer IBMT wurde das Basissystem »Anabel« entwickelt, das eine einfache Umsetzung von manuell ausgeführten Standard-Laborarbeitsabläufen direkt in die Automatisierung oder in die Produktion erlaubt. Grundlage des Systems ist ein eingehauster 6-Achs-Knickarmroboter, der über eine im Haus entwickelte Schnittstelle per TCP/IP kommuniziert und so für beliebige Programmier-Hochsprachen direkt zugänglich ist. Dabei sind wegen der vereinfachten Scriptsprache keine Kenntnisse in den üblichen Roboter-Programmiersprachen notwendig, sodass schnell und mit geringem Aufwand neue Anwendungen entwickelt bzw. angepasst werden können. Besondere Beachtung bei der Entwicklung fand die Verwendung von üblichen Arbeitsmitteln. Dies stellt nicht nur die Nutzung von praxiserprobten, weitverbreiteten und damit günstigen Werkzeugen sicher, darüber hinaus aber auch die Nutzungsmöglichkeit entsprechender Verbrauchsmaterialien. So können beispielsweise über einen pneumatischen Wechselflansch aus dem Maschinenbau verschiedene elektrische Pipetten vollautomatisch vom System gewechselt, angesteuert und zusammen mit Standardpipettenspitzen verwendet werden. Über



Abbildung 1: Werkzeugwechsel: Der Roboterarm bewegt sich zu einer Pipettenaufnahme-Position.



diesen pneumatischen Wechselflansch können beliebige »Werkzeuge« aus dem Laborbetrieb aufgenommen und über die 15 elektrischen und sieben pneumatischen Verbindungen vielfältig angesteuert und genutzt werden. Diese Grundeigenschaft des Systems ermöglicht zum einen den Wechsel von einer manuellen Entwicklung zur automatisierten Anwendung unter Beibehaltung der Arbeitsmaterialien und stellt zum anderen genau deshalb den schnellsten und kostengünstigsten Weg dazu dar.

Der Innenraum kann für chemische Synthesen an ein Laborabzugssystem angeschlossen werden. Die Zuluft wird dabei über ein Wechselfiltersystem im Dach der Einhausung geleitet und gleichmäßig über die gesamte Arbeitsfläche im Innenraum abgesaugt. Zusätzlich können bis zu acht weitere Geräte bzw. Stationen mit individuell geregelter Unterdruck versorgt werden. Die Arbeitsfläche selbst besteht aus einem chemisch besonders widerstandsfähigen Kunststoff und ist mit einem gleichmäßigen Lochraster zur vereinfachten Positionierung versehen. Die Kunststoffplatten vierteln die Arbeitsfläche und sind zum schnellen Wechsel experimenteller Aufbauten einzeln austauschbar. Unter der Arbeitsfläche befinden sich Edelstahlwannen mit Abfluss und Absaugung zur Aufnahme evtl. ungeplant ausgetretener Flüssigkeiten oder Substanzen.



Abbildung 2: Die Laborarbeitsplattform Anabel während einer Bibliothekssynthese.

Um während des regulären Betriebs der Anlage eine Betriebsunterbrechung zur Beschickung zu vermeiden, kann ein Teil der Arbeitsfläche als »Schublade« nach außen gefahren werden. Dabei wird die Öffnung zur Sicherheit und zur Erhaltung des Unterdrucks durch einen Schieber automatisch

verschlossen. Für die Ver- bzw. Entsorgung größerer Flüssigkeitsmengen beispielsweise während einer Bibliothekssynthese stehen unterhalb der Arbeitsfläche zwei große, mit Edelstahl ausgekleidete Schwerlastschubladen zur Verfügung.



Abbildung 4: Aufnahmemodul für Standard-Pipetten mit direkter Programmierung und Ansteuerung der Pipetten einschließlich pneumatischem Abwurf der Pipettenspitzen.



Abbildung 5: Ein Teil der eingehausten Arbeitsfläche wird durch ein Schubladenelement herausgefahren, eine Beschickung ist ohne Arbeitsunterbrechung wegen Eingriffs in den Sicherheitsbereich möglich.



Abbildung 3: Synthesevorbereitungen in einem modularen Tray.

Als ganz besonders flexibles Werkzeug steht zudem eine robotische Dreifingergreifhand bereit. Damit ist es ohne spezielle Greifwerkzeuge möglich, unterschiedlichste Objekte direkt zu greifen und zu positionieren. Ein taktiles Sensorsystem mit etwa 200 Sensorelementen überwacht die eingesetzte Kraft und bietet so die Möglichkeit unterschiedlich schwere und dimensionierte Objekte sicher zu handhaben.

Praxis

Als eine der ersten praktischen Anwendungen werden zurzeit kontinuierlich ablaufende Bibliothekssynthesen

implementiert. Die hohe Flexibilität des Gesamtsystems ermöglicht zusammen mit einer intelligenten Ablaufsteuerung der Synthesen die diskrete Behandlung einer jeden einzelnen Synthese innerhalb enger Grenzen, insgesamt jedoch eine kontinuierlich ablaufende Bibliothekssynthese mit einem gleichmäßigen Output.

Potenzial

Mit der Laborarbeitsplattform »Anabel« hat sich der Weg von der Idee über eine Testphase und Verifizierung bis hin zur Produktion ohne Systemwechsel mit identischen Arbeitsmitteln und Arbeitsabläufen deutlich verkürzt. Dieser neuartige Ansatz ermöglicht auch bei manipulationsintensiven Arbeiten eine hohe Zuverlässigkeit und konstante Qualität bei maximaler Flexibilität.

Ansprechpartner

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

Biosensorik

- labelfreie Biosensoren (Biacore™ T100, Ellipsometer)
- faseroptischer Immunosensor-Analysator
- Flow-Cytometer
- UV-NIR-Spektralphotometer
- μ L-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

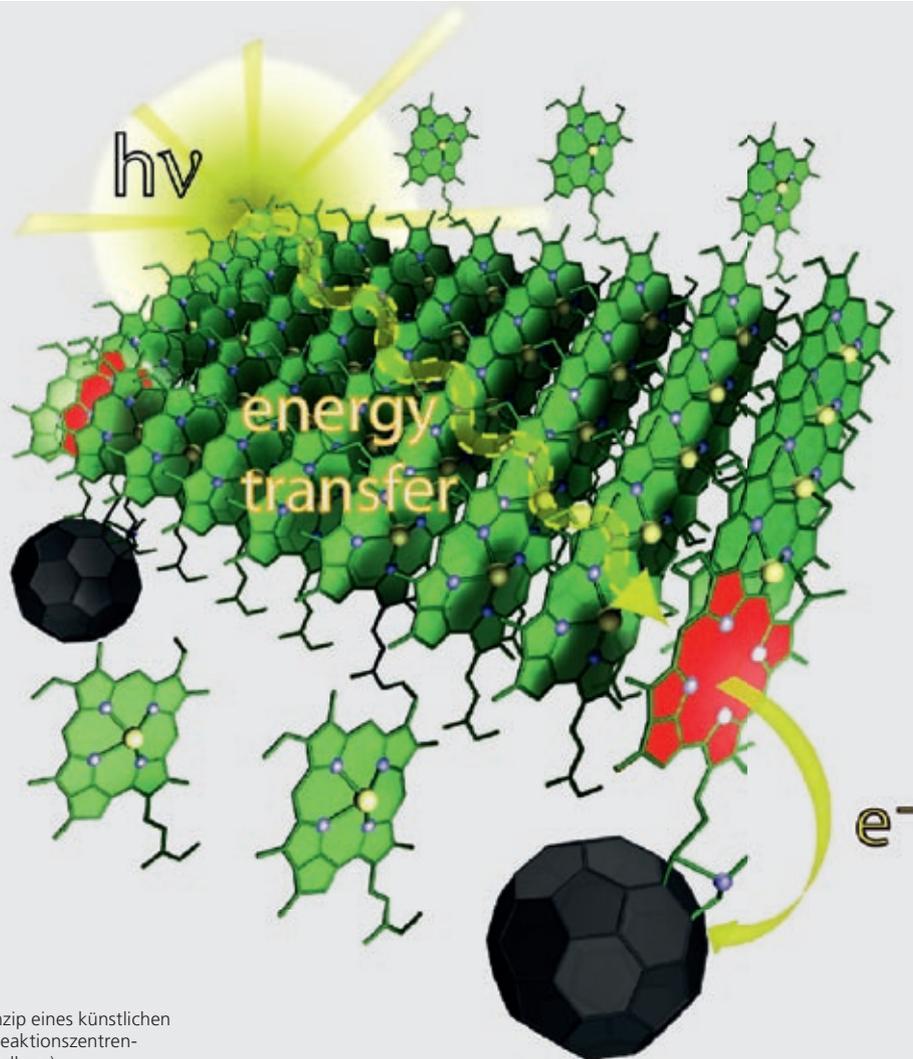
Laborautomation/ Systemintegration

- 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



Organisation und Funktionsprinzip eines künstlichen supramolekularen Antennen-/Reaktionszentren-Komplexes (schematische Darstellung).

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppe

– BMBF-Nachwuchsgruppe Biohybride Funktionssysteme

Projektbeispiel: Nachwuchsgruppe Biohybride Funktionssysteme auf supramolekularer Basis

Ausstattung

**Ansprechpartner BMBF-
Nachwuchsgruppe Biohybride
Funktionssysteme**
Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann
Institutsteil Potsdam-Golm
Am Mühlenberg 13
14476 Potsdam-Golm
Telefon: +49 (0) 331/58187-204
nenad.gajovic@ibmt.fraunhofer.de



BMBF-Nachwuchsgruppe Biohybride Funktionssysteme

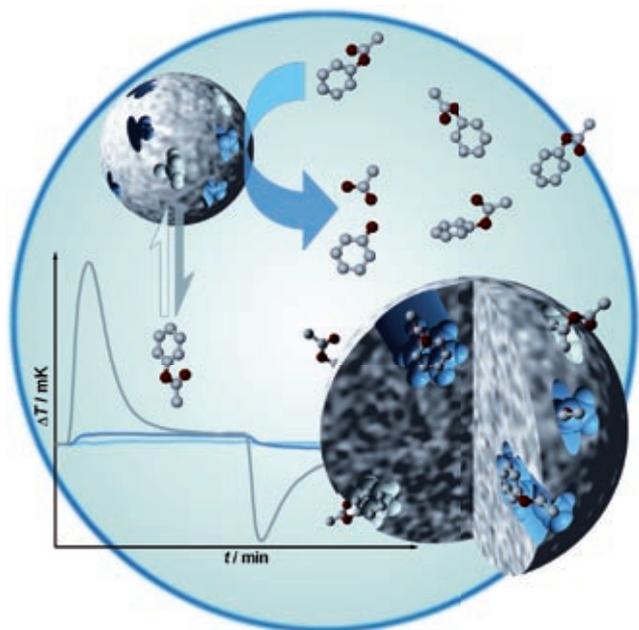


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines bi-funktionellen MIP mit Analyse von Bindung und Katalyse durch ein Durchflusskalorimeter.

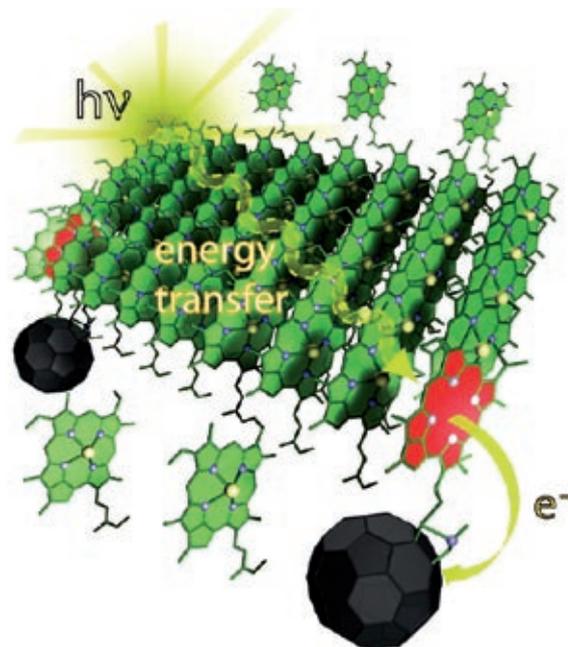


Abbildung 2: Organisation und Funktionsprinzip eines künstlichen supramolekularen Antennen-Reaktionszentren-Komplexes (schematische Darstellung).

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 ampero-

metrischen 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. Neu generierte, 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 temperatursensitiv)

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

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

- Promotionen, Diplom-, Master- und Bachelor-Arbeiten sowie Praktika 2008
- Publikationen/Vorträge
- Patente

Nationale/Internationale Gäste: Wissenschaftler, Stipendiaten, Gastdozenten

Gastwissenschaftler 2008

Paul Anastasiadis	University of Hawaii, Honolulu, USA
Michael Bender	Leibniz-Institut für Neue Materialien, Saarbrücken
Jenifer Blacklock	Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Potsdam-Golm
David Bruneel	Universität Jean Monnet, Saint Étienne, Frankreich
Josep M. C. Audi	Polytecnic University of Valencia, Spanien
Jonathan Döring	Universität Potsdam
Nutjaree Jeen Duang	Universität Potsdam
Lukasz Dudziak	Technische Universität Dresden
Olga Ernst	Fa. Gilupi GmbH, Potsdam
Celso M. P. Figueiredo	University of Minho, Portugal
Jun Fujima	Hokkaido University, Sapporo, Japan
Martina Fuß	Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Matthias Grießner	Universität Potsdam
Franziska Grüneberger	Universität Potsdam
Isabella Guido	Stiftung der Deutschen Wirtschaft, TU Berlin
Emel Gürleyik	Universität zu Lübeck
Nikolai Hentze	Universität Potsdam
Sebastian Hoppe	Universität Potsdam
Oliver Jonas	Humboldt-Universität zu Berlin
Maren Keller	Fa. Gilupi GmbH, Potsdam
Dr. Stefanie Koch	Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Vangelis Kritsotakis	Forth University of Heraklion, Kreta
Micke Kuwahara	Hokkaido University, Sapporo, Japan
Andre Lehmann	Universität Potsdam
Dr. Dongxiang LI	Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Potsdam-Golm
Wei LI	Universität von Beijing, China
Pawel Maciejasz	Warsaw University of Technology, Warschau, Polen
Madaboosi Narayanan	Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Potsdam-Golm

Rita M. Malpique	Universität Lissabon, Portugal
Daniel Mietchen	Universität Jena
Dr. Takashi Nakanishi	Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Potsdam-Golm
Lena Pawella	Universität Potsdam
Albora de Pablo Pena	EPFL Lausanne, Schweiz
Anja Pustlauck	Fa. Gilupi GmbH, Potsdam
Dr. Jürgen Rose	Universität Potsdam
Manuela Saathoff	Fa. Gilupi GmbH, Potsdam
Yanfei Shen	Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Potsdam-Golm
Ute Siebert	IPK Gartersleben
Prof. Dr. Michael Schiekkel	Technische Universität Dresden
Judith Schniederermann	Fa. Gilupi GmbH, Potsdam
Dr. Sebastian Storck	Berlin-Brandenburgische Akademie
Prashant Tathireddy	University of Utah, USA
Till Teschke	Universität Potsdam
Michael Wagner	TU München
Dr. Jiaobing Wang	Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Potsdam-Golm
Dr. Erik Wischerhoff	Fraunhofer IAP, Potsdam-Golm

Personalia

Ausstellungen in Golm – Idee und Zeichnung

Das Fraunhofer IBMT in Golm legt anstelle einer einmaligen »Kunst am Bau«-Investition über einen längeren Zeitraum eine Kunst- und Zeichnungssammlung an, begleitet von wechselnden Ausstellungen und Veranstaltungen, bei denen auch die Nachbarinstitute einbezogen und eingeladen werden.

Das spezielle Umfeld im Wissenschaftspark Golm legt eine thematische Eingrenzung des Sammlungsprofils nahe. Um mögliche Parallelen zwischen der Kreativität von Wissenschaftlern und Künstlern, festgemacht z. B. an Begriffen wie *Idee*, *Entwurf*, *Entwicklung*, und den Prozesscharakter menschlichen Schöpfergeistes zu zeigen, eignen sich sowohl in der Kunst als auch in der Wissenschaft vorzüglich die die Idee begleitenden Skizzen, Aufzeichnungen, Studien und gezeichneten Beobachtungen. Zeichnungen sind auch heute noch der unmittelbarste Ausdruck eines Schöpfungsprozesses, um Ideen und Vorstellungen bildlich sichtbar zu machen. Dabei muss es sich nicht vordergründig um die künstlerische Zeichnung handeln, die fasziniert. Gemeint sind jede Art von Veranschaulichung, Verdeutlichung einer Idee oder eines Ideenfindungsprozesses auf Papier, vorausgesetzt handschriftlich, eigenhändig und unmittelbar.

Diese nicht ganz übliche, aber zu den Anliegen der Fraunhofer-Gesellschaft ideal passende Kunstsammlung wird Überraschungen bereithalten, zur Diskussion anregen und gleichermaßen für Publikum und Fachleute interessant sein.



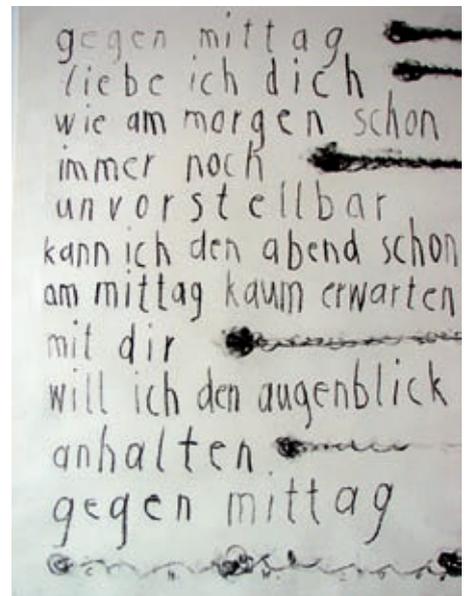
Christiane Wartenberg.

»gegen mittag«

Ausstellungseröffnung Christiane Wartenberg

Am 17. April 2008 wurde im Institutsteil Potsdam-Golm die neue Ausstellung mit Zeichnungen von Christiane Wartenberg eröffnet. Trotz strömenden Regens kamen mehrere Dutzend Gäste zu einer Performance als Interaktion von Text/Wort, Ton und Zeichnung. Im Mittelpunkt der Ausstellung steht der Zyklus »gegen mittag« mit 22 Zeichnungen, in denen ebenso viele Strophen eines Gedichts von Steffen Thiemann zeichnerisch interpretiert werden. Zudem sind Zeichnungen aus dem Zyklus »Erscheinungen« sowie Landschaften und Porträts zu sehen. Die Gäste nutzten im Anschluss die Gelegenheit, rege Diskussionen mit der Künstlerin zu führen.

Frau Wartenberg studierte Bildhauerei in Berlin und ist freischaffende Künstlerin in den Gewerken Bildhauerei, Rauminstallation, Landart, Kunst am Bau, Grafik, Zeichnung und Künstlerbuch. Seit 1993 lebt und arbeitet sie auf einem Loose-Gehöft im Oder-



gegen mittag 11

bruch. Zusammen mit der Künstlerin Susu Grunenberg kreierte sie 2005 eine begehbare Raumskulptur mit Live-Darstellern als eine serielle, soziale und performative Rauminstallation. Ihre Arbeiten stellte Frau Wartenberg in mehreren Ausstellungen im In- und Ausland aus, sowohl in öffentlichen als auch privaten Sammlungen.

»Zeichnen, wenn nichts mehr geht. Immer mit Kohle und Kreide direkt auf ein Blatt Papier. Schnell. Kein Weg ist kürzer vom Kopf über Hand und Stift zu Kohle- und Kreidestrich auf dem Blatt Papier. ... Die Ideen von etwas und deren Umsetzungen fallen zusammen. Und nichts ist dazwischen.«



Zyklus »Erkenntnis/Kassandra«.

Núria Quevedo – Zeichnungen

Die dritte Ausstellung des IBMT in Potsdam-Golm unter dem Stichwort »Zeichnungen« wurde am 23. Oktober 2008 eröffnet. Die Arbeiten von Frau Quevedo sind tief geprägt durch die Emigration aus Spanien und die Jahre des Exils. Mit eng gesetzten Strichen gezeichnet und häufig schattiert strahlen ihre Figuren Brutalität, Hoffnungslosigkeit, Traurigkeit und Niedergeschlagenheit aus. Aber auch Versöhnung und die Hoffnung auf einen Neubeginn zeigen sich wie z. B. in dem großformatigen, fünfteiligen Zyklus »Erkenntnis/Kassandra« (Kohle auf Leinwand).

Frau Quevedo widmete die Ausstellung der Erinnerung an Werner Krauss, dem Romanisten und Begründer der Aufklärungsforschung. Die von Krauss aus dem Spanischen übersetzten Sprichworte, die Núria Quevedo rezierte, wurden von Christine Schmidt in modernem Ausdruckstanz umgesetzt. Zudem interpretierte sie tänzerisch die Bilder zum Cassandra-Mythos.

Die Künstlerin Núria Quevedo, geboren 1938 in Barcelona, emigrierte mit ihren Eltern 1952 nach Berlin. Sie studierte 1958–1963 an der Hochschule für Bildende und Angewandte Kunst in Berlin-Weißensee mit der Fachrichtung Graphik. Seit 1963 arbeitet sie freischaffend als Graphikerin, Buchillustratorin und Zeichnerin. 1964 Meisterschülerin bei Werner Klemke an der Akademie der Künste der DDR. Von 1986 bis 1991 war sie Mitglied der Akademie der Künste. Seit 1965 hatte sie zahlreiche Ausstellungen in der DDR/Deutschland und Spanien und erhielt eine Reihe von Preisen und Auszeichnungen. Ihre Werke befinden sich in öffentlichen und privaten Sammlungen. Nuria Quevedo lebt und arbeitet seit 1997 abwechselnd in Berlin und Spanien.

Messe- und Veranstaltungsspiegel

MEDTEC 2008 – Messe und Konferenz
11.–13.03.2008, Stuttgart, Halle 6,
Stand 1509
Koordination Fraunhofer
Gemeinschaftsstand

AUTOMATICA 2008
10.–13.06.2008, München, Halle A2,
Stand 103
Schunk GmbH & Co KG

BIOTECHNICA 2008
07.–09.10.2008, Hannover, Halle 9
Stand E 29
Fraunhofer Gemeinschaftsstand

automotive.saarland-Veranstaltung
18.10.2008, Saarbrücken, Mercedes
Benz Niederlassung Saarland

Ambient Assisted Living (AAL) –
1. Saarländischer Fachkongress
Messe für Gesundheit, Wellness &
Homecare
07.11.2008, Saarbrücken, Halle 8

automotive.saarland-Veranstaltung
„Ein Teil von uns“
13./14.11.2008, Saarbrücken,
BMW-Niederlassung

NanoTech 2008
17.–19.11.2008, Montreux

MEDICA 2008 – Weltforum der
Medizin, Internationale Fachmesse mit
Kongress
19.–22.11.2008, Düsseldorf, Halle 10
Stand F05

MEDICA 2008 – Weltforum der
Medizin, Internationale Fachmesse mit
Kongress
19.–22.11.2008, Düsseldorf, MEDICA
MEDIA Halle 16



Núria Quevedo, Christine Schmidt.



Promotionen, Diplom-, Master- und Bachelor-Arbeiten sowie Praktika 2008

Name	Hochschule//Fachbereich	Art der Qualifikation
Cho, Sungbo	Universität des Saarlandes, Mechatronik	Promotion
Ernst, Oliver	TU Berlin, Prozesswissenschaften	Promotion
Beier, Axel	Universität Würzburg, Biotechnologie	Diplom
Bessler, Thomas	FH Zweibrücken, Informatik	Diplom
Burger, Bianca	FH Trier, Informatik	Diplom
Du, My Sa	FH Wiesbaden, Technische Physik	Diplom
Fuchs, Christian	Universität des Saarlandes, Mechatronik	Diplom
Groeber, Florian	Universität Würzburg, Biotechnologie	Diplom
Hentze, Nikolai	Freie Universität, Berlin	Diplom
Hinzen, Alain	FH Kaiserslautern, Mikrosystemtechnik	Diplom
Richter, Sebastian	FH Jena, Medizintechnik/Biotechnologie	Diplom
Schon, Stefan	HTW Saarbrücken, Elektrotechnik	Diplom
Stein, Richard	Humboldt-Universität zu Berlin, Mathematik	Diplom
Tröbner, Philipp	FH Jena, Medizintechnik+Biotechnologie	Diplom
de Pablo Peña, Albora	EPFL Lausanne, Bioengineering/Biotechnology	Master
Dörr, Daniel	HTW Saarbrücken, Maschinenbau	Master
Gros, Oliver	FU Berlin, Informatik	Master
Lobeda, Peter	TFH Wildau	Master
Sebastien, Isabell	Universität des Saarlandes, Biotechnologie	Master
Gerstner-Riewer, Florian	HTW Saarbrücken, Informatik+Sensortechnik	Bachelor
Hu, Xiaoshu	FH Aachen, Biomedical Engineering	Bachelor
Krämer, Sina	FH Koblenz, Medizintechnik und Sportmedizinische Technik	Bachelor
Lobeda, Peter	TFH Wildau	Bachelor
Petasch, Jan	Universität Potsdam, Biowissenschaften	Bachelor
Qing, Chenwei	FH Koblenz, Medizintechnik und Sportmedizinische Technik	Bachelor
Schulz, Christopher	TFH Wildau, Biosystemtechnik/Bioinformatik	Bachelor
Wiegner, Armin	FH Hamburg, Medizintechnik	Bachelor
Ewen, Marco	FH Kaiserslautern, Mikrosystemtechnik	Praxissemesterarbeit
Krämer, Sina	FH Koblenz, Medizintechnik und Sportmedizinische Technik	Praxisprojekt
Ochs, Peter	Universität des Saarlandes, Mathematik/Informatik	Berufspraktikum
Schenkelberger, Marc	Universität des Saarlandes, Mechatronik	Fachpraktikum

In Summe wurden im Jahr 2008 am IBMT 2 Promotionen, 12 Diplomarbeiten, 5 Masterarbeiten, 7 Bachelorarbeiten sowie 4 sonstige Praxisarbeiten abgeschlossen.

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

Hauptabteilung Ultraschall

BRAND, S., WEISS, E. C., LEMOR, R. M., KOLIOS, M. C.: „High Frequency Ultrasound Tissue Characterization and Acoustic Microscopy of Intracellular Changes“. *Ultrasound in Med. & Biol.* 34 (9), 1396–1407 (2008)

PLETTENBERG, S., WEISS, E. C., LEMOR, R. M., WEHNER, F.: „Subunits Alpha, Beta and Gamma of the Epithelial Na⁺ Channel (ENaC) are functionally related to the Hypertonicity-induced Cation Channel (HICC) in Rat Hepatocytes“. *Pflugers Archiv: European journal of physiology* 455(6), 1089–95 (2008)

STOLKA, P., FEDERSPIEL, P. A., HENRICH, D., TRETBAR, S. H.: „First 3D Ultrasound Scanning, Planning, and Execution of CT-free Milling Interventions with a Surgical Robot“. *EMBC 2008 - 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (Vancouver, British Columbia, Canada)*, Publication Date: 20–25 Aug. 2008, On page(s): 5605–5610, ISSN: 1557-170X, ISBN: 978-1-4244-1814-5, Digital Object Identifier: 10.1109 / IEMBS.2008.4650485, Current Version Published: 2008–10–14

Hauptabteilung Biophysik & Kryotechnologie

AKASHA, A. A., SOTIRIADOU, I., DOSS, M. X., HALBACH, M., WINKLER, J., BAUNACH, J. J. S., KATSEN-GLOBA, A., ZIMMERMANN, H., CHOO, Y., HESCHELER, J., SACHINIDIS, A.: „Culturing and Functional Validation of Embryonic Stem Cells-derived Cardiomyocytes in Macroporous Biodegradable Microspheres“. *Cellular Physiology and Biochemistry*, eingereicht

DÖRR, D., STARK, M., EHRHART, F., ZIMMERMANN, H., STRACKE, F.: „Multiphoton Microscopy for In-situ-Investigation of Cellular Processes and Integrity in Cryopreservation“. *Biotechnology Journal*, eingereicht

EHRHART, F., MEISER, I., SHIRLEY, S. G., ZIMMERMANN, H.: „Alginate Polymerisation validated by High Speed Video“. *BBRC*, in preparation

EHRHART, F., SCHULZ, J. C., KATSEN-GLOBA, A., HAIN, J., ZIMMERMANN, U., ZIMMERMANN, H.: „A Comparative Study of Freezing Single Cells and Spheroids: Towards a New Model System for Optimizing Freezing Protocols for Cryobanking of Human Tumors“. *Cryobiology*, akzeptiert

GAST, F. U., ZIMMERMANN, H., GEPP, M. M., FIEDLER, S., ESPIG, M., HOWITZ, S.: „Functionalization of Cell Chips by Non-contact Piezo Dispensing and Automated Microcontact Printing“. *Short communication in Journal of Chromatography A*, eingereicht

GEPP, M. M., EHRHART, F., SHIRLEY, S. G., HOWITZ, S., ZIMMERMANN, H.: „Contactless Dispensing of Ultra High Viscosity Alginate Gels: A New Tool for Rapid Prototyping of Scaffolds and Implants“. *Biotechniques*, akzeptiert

LE HARZIC, R., RIEMANN, I., WÜLLNER, C., DONITZKY, C., KÖNIG, K.: „Influence of Femtosecond Laser Pulses Irradiation on Cellular Response at 1035, 517 and 345 nm“. *Journal of Applied Physics* 102, 114701 (2007)

LE HARZIC, R., STARK, M., SCHUCK, H., BECKER, P., LAI, E., BRUNEEL, D., BAUERFELD, F., SAUER, D., VELTEN, T., KÖNIG, K.: „Nanostructuring with Nanjoule Femtosecond Laser Pulses“. *Journal of Laser Micro/Nanoengineering JLMN* 3 (2), 106–113 (2008)

LE HARZIC, R., WÜLLNER, C., DONITZKY, C., VOGLER, K., KÖNIG, K.: „UV Femtosecond Laser Corneal Surgery“. *Journal of Refractive Surgery*, accepted for publication June 10, 2008

MALPIQUE, R., EHRHART, F., KATSEN-GLOBA, A., CARRONDO, M. J. T., ZIMMERMANN, H., ALVES, P. M.: „Cryopreservation of Adherent Cells: Strategies to improve Cell Viability and Function after Thawing“. *Tissue Engineering*, eingereicht

SCHENKE-LAYLAND, K., XIE, J., ANGELIS, E., STARCHER, B., WU, K., RIEMANN, I., MACLELLAN, R., HAMM-ALVAREZ, S. F.: „Increased Degradation of Extracellular Matrix Structures of Lacrimal Glands implicated in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome“. *Matrix Biology* 27 (1), 53–66 (2008)

TOROPYGIN, S., KRAUSE, M., RIEMANN, I., HILD, M., MESTRES, P., SEITZ, B., KHURIEVA, E., RUPRECHT, K. W., LÖW, U., GATZIOUFAS, Z., KÖNIG, K.: „In Vitro Noncontact Intravascular Femtosecond Laser Surgery in Models of Branch Retinal Vein Occlusion“. *Current Eye Research* 33 (3), 277–283 (2008), DOI: 10.1080/02713680701875299

Abteilung Biohybride Systeme

CHO, S., THIELECKE, H.: „Electrical Characterization of Human Mesenchymal Stem Cell Growth on Microelectrode“. *Microelectronic Engineering*, 85 (5), 1272–1274 (2008)

CHO, S., CASTELLARNAU, M., SAMITIER, J., THIELECKE, H.: „Dependence of Impedance of Embedded Single Cell on Cellular Behavior“. *Sensors*, 8, 1198–1211 (2008)

CHO, S., GORJUP, E., THIELECKE, H.: „Chip-Based Time-continuous Monitoring of Toxic Effects on Stem Cell Differentiation“. *Annals of Anatomy*, in Druck (2008)

Abteilung Telematik & Intelligente Gesundheitssysteme

BROCHHAUSEN, M., WEILER, G., COCOS, C., STENZHORN, H., GRAF, N., DOERR, M., TSIKNAKIS, M.: „The ACGT Master Ontology on Cancer – a New Terminology Source for Oncological Practice“. In: Puuronen S, Pechenizkiy M, Tsybmal A, Lee DJ (eds.): *Proceedings of the 21st IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems*, IEEE Computer Society, Los Alamitos (USA), 324–329 (2008)

KIEFER, S., SCHÄFER, M., SAFDAR, A., RUFF, R., HOFFMANN, K.-P.: „Persönliche Gesundheitssysteme für die häusliche Schlaganfallnachsorge – Erfahrungen aus Pilotprojekten“. *Tagungsband Ambient Assisted Living, 1. Deutscher AAL-Kongress in Berlin (Berlin)*, 30.01.–01.02.2008, S. 357–361

SCHAEFER, M., FIGUEIREDO, C., KIEFER, S., MENDES, P. M., RUFF, R., HOFFMANN, K.-P.: „Electrode Localization in a Self-organizing Network for Electrophysiological Diagnostics“. *Tagungsband 4th European Congress for Medical and Biomedical Engineering 2008 in Antwerpen (Belgien)*, 23.11.–27.11.2008 (in Druck)

RUFF, R., SCHÄFER, M., KIEFER, ST., HOFFMANN, K.-P.: „Die Fusion innovativer Sensorik mit intelligenter Telematikinfrastruktur am Beispiel des Telemonitorings kardiovaskulärer Parameter.“ *Tagungsband Ambient Assisted Living, 1. Deutscher AAL-Kongress in Berlin (Berlin)*, 30.01.–01.02.2008

Abteilung Zellbiologie & Angewandte Virologie

ANHORN, M. G., WAGNER, S., KREUTER, J., LANGER, K., VON BRIESEN, H.: „Specific Targeting of HER2 Overexpressing Breast Cancer Cells with Doxorubicin loaded Trastuzumab modified Human Serum Albumin Nanoparticles.“ *Bioconjugate Chemistry*, akzeptiert

BROSE, C., SCHMITT, D., VON BRIESEN, H., REIMANN, M.: „Directed Differentiation of Pancreatic Stem Cells by Soluble and Immobilised Signalling Factors.“
Annals of Anatomy, akzeptiert

CHO, S., GORJUP, E., THIELECKE, H.: „Time-continuous Chip-based Monitoring of Toxic Effects on Stem Cell Differentiation.“
Annals of Anatomy, akzeptiert

GORJUP, E., WIEN, S., PETER, L., VON BRIESEN, H., SCHMITT, D.: „Automated Microscopic Quantification of Adipogenic Differentiation of Human Gland Stem Cells.“
Annals of Anatomy, akzeptiert

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, Vol. 87, Issue 1, Pages 39–46, 15.01.2008

SERRA, M., BRITO, C., LEITE, S., GORJUP, E., VON BRIESEN, H., CARRONDO, M. J. T., ALVES, P. M.: „Stirred Bioreactors for the Expansion of Undifferentiated Adult Pancreatic Stem Cells.“
Annals of Anatomy, akzeptiert

WAGNER, S., ROTHWEILER, F., ANHORN, M. G., SAUER, D., RIEMANN, I., WEISS, E. C., KATSEN-GLOBA, A., MICHAELIS, M., SCHWARTZ, D., KREUTER, J., VON BRIESEN, H., LANGER, K.: „Enhanced Drug Targeting by Attachment of an Anti α v-Integrin Antibody on Doxorubicin Loaded Human Serum Albumin Nanoparticles.“
Biomaterials, in Vorbereitung

ZENSI, A., BEGLEY, D., PONTIKIS, C., LEGROS, C., MIHOREANU, L., WAGNER, S., BÜCHEL, C., VON BRIESEN, H., KREUTER, J.: „Apolipoprotein E enables Brain Uptake of Nanoparticles by Transcytosis.“
Biomaterials, in Vorbereitung

Abteilung Biomedizinische Mikrosysteme

BIEHL, M., VELTEN, T.: „Gaps and Challenges of Point of Care Technology“.
IEEE Sensors Journal 8 (5), 593–600 (2008)

CORRADI, P., SCHMICKL, T., SCHOLZ, O., MENCIASSI, A., DARIO, P.: „Optical Networking in a Swarm of Microrobots“.
Konferenz Proceedings der Third International Conference on Nano-Networks (Nano-Net) 2008

HEYE, T., KUNTZ, C., DÜX, M., ENCKE, J., PALMOWSKI, M., AUTSCHBACH, F., VOLKE, F., KAUFFMANN, G. W., GRENACHER, L.: „CT and Endoscopic Ultrasound in Comparison to Endoluminal MRI – Preliminary Results in Staging Gastric Carcinoma“.
European Journal of Radiology (in Druck)

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“.
JLMN Journal of Laser Micro/Nanoengineering 3 (2), 106–113 (2008)

MANZ, B., BENECKE, M., VOLKE, F.: „A simple, small and Low Cost Permanent Magnet Design to produce Homogeneous Magnetic Fields“.
Journal of Magnetic Resonance 192 (1), 131–138 (2008)

MIETCHEN, D., ABERHAN, M., MANZ, B., HAMPE, O., MOHR, B., NEUMANN, C., VOLKE, F.: „Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging of Fossils across Taxa“.
Biogeosciences 5, 25–41 (2008)

MIETCHEN, D., MANZ, B., VOLKE, F., STOREY, K.: „In vivo Assessment of Cold Adaptation in Insect Larvae by Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy“.
PLoS ONE (in Druck)

SCHOLZ, O., WOLFF, A., SCHUMACHER, A., GIANNOLA, L. I., CAMPISI, G., CIACH, T., VELTEN, T.: „Drug Delivery from the Oral Cavity: Focus on a Novel Mechatronic Delivery Device“.
Drug Discovery Today 13 (5/6), 247–253 (2008)

SCHUMACHER, A., GÖTTSCHE, T., HAEBERLE, S., VELTEN, T., SCHOLZ, O., WOLFF, A., BEISKI, B., MESSNER, S., ZENGERLE, R.: „Intraoral Drug Delivery Microsystem“.
Konferenz Proceedings der IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference eMBEC 2008

VELTEN, T., BIEHL, M., KNOLL, T., HABERER, W.: „Concept for Packaging of a Silicon based Biochip“.
Proceedings der Konferenz 4M 4th International Conference on Multi-Material Micro Manufacture 2008

VELTEN, T., KNOLL, T., HABERER, W., KOCH, T., SCHOLZ, O.: „Biocompatible Flow Sensor with Integrated Solvent Concentration Measurement“.
Sensors and Actuators A, 145–146, 257–262 (2008)

VELTEN, T., SCHUCK, H., RICHTER, M., KLINK, G., BOCK, K., KHAN MALEK, C., POLSTER, S., BOLT, P.: „Microfluidics on Foil“.
Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Journal of Engineering Manufacture 222 (B1), 107–116 (2008)

Arbeitsgruppe Computerunterstützte Simulationen

GORJUP, E., PETER, L., WIEN, S., VON BRIESEN, H., SCHMITT, D.: „Automated Microscopic Quantification of Adipogenic Differentiation of Human Gland Stem Cells“.
Annals of Anatomy (in Druck)

Arbeitsgruppe In-vitro-Zellkultur- Applikationslabor

BROSE, C., SCHMITT, D., VON BRIESEN, H., REIMANN, M.: „Directed Differentiation of Pancreatic Stem Cells by soluble and immobilised Signalling Factors“.
Annals of Anatomy (in Druck)

Kompetenzzentren Biomedizintechnik

VOLKE, F., KELLER, J., SCHNEIDER, A., GERBER, J., REIMANN-ZAWADZKI, M., RABINOVITZ, E., MOUSSE, C. A., SWAIN, P.: „In-Vivo Remote Manipulation of Modified Capsule Endoscopes Using an External Magnetic Field“.
Elsevier, Volume 67, Issue 5, AB121–AB122 (2008)

Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips

BÖTTCHER, M., JÄGER, M. S., KIRSCHBAUM, M., MÜLLER, T., SCHNELLE, T., DUSCHL, C.: „Gravitation-driven Stress-reduced Cell Handling“.
Anal. Bioanal. Chem. 390, 857–863 (2008)

ERNST, O., LIESKE, A., HOLLÄNDER, A., LANKENAU, A., DUSCHL, C.: „Tuning of Thermo-responsive Self-assembly Monolayers on Gold for Cell Type Specific Control of Adhesion“.
Langmuir [Epub ahead of print] (21.08.2008)

FELTEN, M., STAROSKE, W., JÄGER, M. S., SCHWILLE, P., DUSCHL, C.: „Accumulation and Filtering of Nanoparticles in Microchannels using electrohydrodynamically Induced Vortical Flows“.
Electrophoresis 29, 2987–2996 (2008)

HENTSCHEL, J., BLEEK, K., ERNST, O., LUTZ, J.-F., BÖRNER, H.: „Easy Access to Bioactive Peptide-polymer Conjugates via RAFT“.
Macromolecules 41, 1073 (2008)

JÄGER, M. S., UHLIG, K., CLAUSEN-SCHAUMANN, H., DUSCHL, C.: „The Structure and Functionality of Contractile Forisome Protein Aggregates“.
Biomaterials 29, 247–256 (2008)

JÄGER, M. S., UHLIG, K., SCHNELLE, T., MÜLLER, T.: „Contact-free Single Cell Cultivation by Negative Dielectrophoresis“. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 41, 175502 (2008)

KIRSCHBAUM, M., JÄGER, M. S., SCHENKEL, T., BREINIG, T., MEYERHANS, A., DUSCHL, C.: „T-Cell Activation on a Single Cell Level in Dielectrophoresis-based Microfluidic Devices“. *Journal of Chromatography A*, 1202, 83–89 (2008)

UHLIG, K., JÄGER, M. S., LISDAT, F., DUSCHL, C.: „A Biohybrid Microfluidic Valve based on Forisome Protein Complexes“. *J MEMS* (in Druck) (2008)

WISCHERHOFF, E., UHLIG, K., LANKENAU, A., BÖRNER, H. G., LASCHEWSKY, A., DUSCHL, C., LUTZ, J. F.: „Controlled Cell Adhesion on PEG-based Switchable Surfaces“. *Angew Chem Int Ed Engl.* 47, 5666–8 (2008)

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“. *FEMS Microbiol. Ecol.* (under review) (2008)

Abteilung Nanobiotechnologie & Nanomedizin

HENNING, A., HENKEL, J., BIER, F. F., HÖLZEL, R.: „Label-free Electrical Quantification of the Dielectrophoretic Response of DNA“. *BMC Biophysics* (2008) (in Druck)

VON NICKISCH-ROSENEGK, M., MARSCHAN, X., ANDRESEN, D., BIER, F. F.: „Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction on a Microarray: The Integrating Concept of ‚Active Arrays‘“. *Anal Bioanal Chem.* 391: 1671–1678 [epub May 2008] (2008)

Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik

BIER, F. F., VON NICKISCH-ROSENEGK, M., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., REIB, E., HENKEL, J., STREHLOW, R., ANDRESEN, D.: „DNA Microarrays“. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 109: 433–53. Review (2008)

GUENTHER, S., NÖCKLER, K., VON NICKISCH-ROSENEGK, M., LANDGRAF, M., EWERS, C., WIELER, L. H., SCHIERACK, P.: „Detection of *Trichinella spiralis*, *T. britovi* and *T. pseudospiralis* in Muscle Tissue with Real-time PCR“. *J Microbiol Methods.* (2): 287–92 (2008)

NAGEL, T., GAJOVIC-EICHELMANN, N., TOBISCH, S., SCHULTE-SPECHTEL, U., BIER, F. F.: „Serodiagnosis of Lyme Borreliosis Infection using Surface Plasmon Resonance“. *Clinica Chimica Acta* 394, 110–113 (2008)

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“. *Sensors and Actuators B* 129, 934–940 (2008)

ANDRESEN, H., GRÖTZINGER C.: „Deciphering the Antibodyome – Peptide Arrays for Serum Antibody Biomarker Diagnostics“. *Current Proteomics* (in Druck) (2008)

Kompetenzzentrum Mentoring

Arbeitsgruppe BMBF-Nachwuchsgruppe Biohybride Funktionssysteme

ATHIKOMRATTANAKUL, U., PROMPTMAS, C., KATTERLE, M.: „Synthetic Receptors for Neutral Nitro Derivatives“. *Tetrahedron Lett.* (akzeptiert 16.09.2008)

LETTAU, K., KATTERLE, M., WARSINKE, A., SCHELLER, F. W.: „Sequential Conversion by catalytically Active MIP and Immobilized Tyrosinase in a Thermistor“. *Biosens. Bioelectr.* 23, 1216–1219 (2008)

RAJKUMAR, R., KATTERLE, M., WARSINKE, A., MÖHWALD, H., SCHELLER, F. W.: „Thermometric MIP-Sensor for Fructosyl Valine“. *Biosens. Bioelectr.* 23, 1195–1199 (2008)

RAJKUMAR, R., WARSINKE, A., MÖHWALD, H., SCHELLER, F. W., KATTERLE, M.: „Analysis of Recognition of Fructose by Imprinted Polymers.“ *Talanta* 76, 1119–1123 (2008)

SCHUMACHER, S., WÜSTNECK, R., PAULKE, B.-R., CARTIER, R., PISON, U.: „Gd³⁺ Binding of Carboxylated Polyglycidyl Methacrylate Latices and Their Colloidal Stability“. *Colloid Polym. Sci.* (eingereicht) (2008)

TUNCEL, D., KATTERLE, M.: „pH-Triggered Dethreading–Rethreading and Switching of Cucurbit[6]uril on Bistable [3]Pseudorotaxanes and [3]Rotaxanes“. *Chem. Eur. J.* 14, 4110–4116 (2008)

2. Artikel in Fachzeitschrift (print oder online), nicht peer-reviewed (oder scientific papers)

Hauptabteilung Ultraschall

BOST, W., LEMOR, R. M.: „Photoacoustic Microscopy for High-resolution Imaging“. *J Acoust Soc Am.* 2008 May; 123 (5), 3370 (2008)

DEGEL, C., BECKER, F. J., HEINZ, M., FONFARA, H., LEMOR, R. M.: „Airborne Phased Array for Airborne Applications based on Cellular Polymer“. *J Acoust Soc Am.* 2008 May; 123 (5), 3848 (2008)

FOURNELLE, M., MAASS, K., FONFARA, H., WELSCH, H.-J., HEWENER, H., GÜNTHER, C., LEMOR, R. M.: „A combined Platform for B-Mode and Real-time Optoacoustic Imaging based on Raw Data Acquisition“. *J Acoust Soc Am.* 2008 May; 123 (5), 3641 (2008)

HEWENER, H., LEMOR, R. M.: „Deconvolution of Freehand 3D Ultrasound Data Using Improved Reconstruction Techniques in Consideration of Ultrasound Point Spread Functions“. *J Acoust Soc Am.* 2008 May; 123 (5), 3915 (2008)

MAASS, K., DEGEL, C., FOURNELLE, M., FONFARA, H., LEMOR, R. M.: „Combined 2 Frequency Array for Optoacoustics and Acoustics“. *J Acoust Soc Am.* 2008 May; 123 (5), 3783 (2008)

WEISS, E. C., JAKOB, A., TRETBAR, S. H., HABERER, W., KNOLL, T., BAUERFELD, F., HERMANN, J., LEMOR R. M.: „Micro machined Linear Array with 100 MHz Center Frequency“. *J Acoust Soc Am.* 2008 May; 123 (5), 3784 (2008)

Hauptabteilung Biophysik & Kryotechnologie

BECKER, P., SAUER, D., BAUERFELD, F., KÖNIG, K., LE HARZIC, R.: „Surface and Bulk Micro- and Nano-Structuring with Nanojoule Femtosecond Laser Pulses at High Repetition Rate“. *Proceedings of SPIE 6879* (2008)

BOST, W., STRACKE, F., FOURNELLE, M., LEMOR, R.: „Developing a High-Resolution Photoacoustic Microscopy Platform“. *IFMBE Proceeding Series* (2008)

DOERR, D., STARK, M., EHRHART, F., ZIMMERMANN, H., STRACKE, F.: „Multiphoton Microscopy for the In-situ-Investigation of Cellular Processes and Integrity in Cryopreservation“. *Submitted to Biotechnology Journal* (2008)

EHRHART, F., KATSEN-GLOBA, A., ZIMMERMANN, H.: „Improving Tissue Cryopreservation, Development of new Freezing Technique“. *BIOForum Europe, VOL: 7/8 2008, S. 18–20* (2008)

MEISER, I., MÜLLER, S. C., GEPP, M. M., ZIMMERMANN, H., EHRHART, F.: „Quantitative High Speed Video Analysis of Biopolymer Encapsulated Cells while Capsule Formation“. *IFMBE Proceedings, akzeptiert*

RIEMANN, I., EHLERS, A., LE HARZIC, R., DIMITROW, E., KAATZ, M., ELSNER, P., BÜCKLE, R., KÖNIG, K.: „Non-Invasive Analysis/Diagnosis of Human Normal and Melanoma Skin Tissues with Two-Photon FLIM in vivo“. *Proceedings of SPIE 6842* (2008), DOI: 10.1117/12.762937

RIEMANN, I., SCHENKL, S., LE HARZIC, R., SAUER, D., EHLERS, A., MESSERSCHMIDT, B., BÜCKLE, R., KÖNIG, K.: „Two-Photon Imaging using a Flexible Endoscope“. *Proceedings of SPIE 6851* (2008), DOI: 10.1117/12.762970

WIEDEMEIER, S., GRODRIAN, A., ZIMMERMANN, H., EHRHART, F., ZIMMERMANN, U., WEBER, M. M., FORST, T., KROMMINGA, A., DANZEBRINK, R., METZE, J.: „Therapie des Diabetes mellitus mittels immunisolierter Inselzellen“. *BIOforum, eingereicht*

Abteilung Medizintechnik & Neuroprothetik

CITI, L., CARPANETO, J., YOSHIDA, K., HOFFMANN, K.-P., KOCH, K. P., DARIO, P., MICERA, S.: „On the Use of Wavelet Denoising and Spike sorting Techniques to Process Electroneurographic Signals Recorded Using Intraneural Electrodes.“ *Journal of Neuroscience Methods* 172 (2008) 294–302, JNEUMETH-D-07-00491R1

HOFFMANN, K.-P., POPPENDIECK, W.: „New Aspects in Hand Prosthetics“. *mstnews Ausgabe 04/2008, S. 11–14*

SOHEE, K., PRASHANT, T., RICHARD, A. N., SOLZBACHER, F.: „Thermal Impact of an Active 3-D Microelectrode Array Implanted in the Brain“. *IEEE Neural Systems and Rehabilitation Engineering, vol. 15 (4), 493–501* (2007)

Abteilung Biohybride Systeme

BÜTH, H., KOHL, Y., THIELECKE, H.: „Optimierte optische Einzelzellanalyse mittels Mikrochips“. *BIOspektrum* 6, 602–604 (2008)

Abteilung Zellbiologie & Angewandte Virologie

UCHUGONOVA, A., GORJUP, E., RIEMANN, I., SAUER D., KÖNIG, K.: „Two-photon Imaging of Stem Cells.“ *Multiphoton Microscopy in the Biomedical Science VIII, Proc. of SPIE, vol.6860, 15.02.2008*

Abteilung Biomedizinische Mikrosysteme

VELTEN, T., HEMPELMANN, W.: „Kleinen Flüssen auf den Zahn gefühlt“. *GIT Labor-Fachzeitschrift, pp. 410–411* (2008)

Arbeitsgruppe In-vitro-Zellkultur- Applikationslabor

FIEDLER, S., MÜLLER, T., JÄGER, M. S., BÖTTCHER, M., CSAKI, A., FRITZSCHE, W., HOWITZ, S., SCHMITT, D., HAMPP, N., SCHEEL, W., FUHR, G. R., REICHL, H.: „Touchless Component Handling – Towards Converging Assembly Strategies“. *mst-news 3/08, 25–28* (2008)

Arbeitsgruppe Biodatenbanken CRIP

SCHRÖDER, C.: „Vernetzte Gewebesammlungen für die Forschung – CRIP“. *Laborwelt* 5, 26–27 (2007)

Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips

FIEDLER, S., MÜLLER, T., ZWANZIG, M., JÄGER, M. S., BÖTTCHER, M., CSAKI, A., FRITZSCHE, W., HOWITZ, S., SCHMITT, D., HAMPP, N., SCHEEL, W., FUHR, G. R., REICHL, H.: „Touchless Component Handling – Towards Converging Assembly Strategies“. *mst news* 3, 25–28 (2008)

Abteilung Nanobiotechnologie & Nanomedizin

EHRENTREICH-FÖRSTER, E., ORGEL, D., KRAUSE-GRIEP, A., CECH, B., ERDMANN, V. A., BIER, F. F., SCHELLER, F. W., RIMMELE, M.: „Biosensor-based on-site Explosive Detection using Aptamers as Recognition Elements“. *Anal Bioanal Chem.* 391: 1793–1800 [epub 27.5.2008] (2008)

BIER, F. F., HÖLZEL, R.: „Nucleic Acid-Based Nanostructures – Recent Advancements and the Impact of NUCAN in DNA-based Nanodevices“. In: Fritzsche, W., Bier, F. F. (Eds.): *AIP Conference Proceedings*, vol. 1062, 3–12 (2008)

BREITENSTEIN, M., CHRISTMANN, A., HÖLZEL, R., BIER, F. F.: „Preparation of Nano-arrays by an Atomic Force Microscope“. In: Fritzsche, W., Bier, F. F. (Eds.): *AIP Conference Proceedings*, vol. 1062, 43–48 (2008)

Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik

BIER, F. F., HARTWIG, K.: „BioMicrosystem Technologies (bioMST)-enabler for a more Individual Medicine“. *mst news*, No. 1/08, 6–8 (2008)

ANDRESEN, H., BIER, F. F.: „Peptide Microarrays for Serum Antibody Diagnostics“. In: Bilitewski, U. (Ed.): *Microchip Methods in Diagnostics*. The Humana Press, Totowa, NJ, USA ISBN 978-1-58829-955-0 (2009)

ZERBE, I., GAJOVIC-EICHELMANN, N.: „Microbubble Targeting of Surface Proteins using an in vitro System“. In: Gaio Paradossi, Paolo Pellegretti, Andrea Trucco (Ed.): *Ultrasound Contrast Agents: Targeting and Processing Methods for Theranostics*. Springer-Verlag Italia, Milano, (in Druck) (2009)

3. Weitere Publikationen (u. a. Rezensionen, Lexikon-, Konferenzbeiträge, Vorträge, Abstracts, Poster), nicht peer-reviewed

FUHR, G. R.: „Stammzellen – Probleme, Hoffnung und Nutzung“.

Vortrag anlässlich der Jahrestagung der Saarländischen Chirurgenvereinigung in Saarbrücken (Saarland), 16.01.2008

FUHR, G. R.: „Tools for hESC Handling and Cryobanking“.

Vortrag anlässlich des 1st European Human Embryonic Stem Cell Registry – hESCreg Symposium in Berlin (Berlin), 18.01.2008

FUHR, G. R.: „Können Wildtiere durch Kryokonservierung erhalten werden?“.

Vortrag anlässlich des Saarländischen Biologentags in Sulzbach (Saarland), 21.02.2008

FUHR, G. R.: „Zellbiologische Forschung im Spannungsfeld zwischen Biotechnologie und Ethik“.

Vortrag auf Einladung des Zonta Clubs Trier anlässlich des Weltfrauentages in Trier (Rheinland-Pfalz), 08.03.2008

FUHR, G. R.: „Do we Need Nanotechnology-based in vitro Culture Systems for Animal and Human Cells?“.

Vortrag anlässlich des 22nd International Symposium on Microscale Bioseparation in Berlin (Berlin), 09.–13.03.2008

FUHR, G. R.: „Sample Quality = Technology + Standardization“.

Vortrag anlässlich des Besuchs der tmf in Sulzbach (Saarland), 01.04.2008

FUHR, G. R.: „Gentle Cell Handling“.

Vortrag anlässlich des Besuchs des Roslin Institute in Edinburgh (Großbritannien), 22.05.2008

FUHR, G. R.: „Wildtiererhaltung durch Kryokonservierung“.

Vortrag anlässlich des Besuchs der Saarländischen Apothekenkammer in Sulzbach (Saarland), 04.06.2008

FUHR, G. R.: „Can Species be Preserved by Cryoconservation?“.

Vortrag anlässlich des 1st International Workshop on Cryobanks in Trier (Rheinland-Pfalz), 18.06.2008

FUHR, G. R.: „Bio, Pharma and Medical Technology: A Worldwide Challenge for Better Lives“.

Vortrag auf Einladung des BMBF anlässlich der Delegationsreise mit Ministerin Schavan in New Delhi (Indien), 07.–10.09.2008

FUHR, G. R.: „Globalisierung und Management“.

Dialog anlässlich des Sommertreffens der Saarland-Botschafter in Otzenhausen (Saarland), 26.09.2008

FUHR, G. R.: „Overview of the GHRC Project: Mobile AIDS/TB Laboratory“.

Vortrag anlässlich der Aids Vaccine Conference an der Stellenbosch University in Kapstadt (Südafrika), 13.10.2008

FUHR, G. R.: „Biobanking & Kryotechnologie – Rückgrat der zukünftigen Biotechnologie und Medizin“.

Vortrag anlässlich der Deutschen Kälte-Klima-Tagung 2008 auf Einladung des Deutschen Vereins für Kälte- und Klimatechnik in Ulm (Baden-Württemberg), 20.11.2008

Institutsteil Potsdam-Golm

BIER, F. F.: „Cell-free Biosynthesis“.

Vortrag anlässlich des Heiligenstädter Kolloquium 2008 in Heilbad Heiligenstadt (Thüringen), 22.–24.09.2008

BIER, F. F.: „Potsdam is the Top Place for Bioanalytical Research and Development“.

In: BioTOPics 35, Biotech Hot Spots in Berlin-Brandenburg, Journal of Biotechnology in Berlin-Brandenburg 35, October 2008, 14–15 (2008)

Hauptabteilung Ultraschall

BENDER, M., VEITH, M., DRUMM, R., ADAM, J., JAKOB, A., LEMOR, R. M.:

„Mechanochemical Synthesis an Electrophoretic Deposition of Lead Zirconium Titanate (PZT) Films“.

Poster anlässlich der Electroceramics XI in Manchester (England), 31.08.–04.09.2008

FOURNELLE, M., BOST, W., LEMOR, R. M.:

„Sensing Nanogold with Laser-induced Ultrasound“.

Poster anlässlich der N2L Conference in Kreta (Griechenland), 25.–27.06.2008

FOURNELLE, M., GÜNTHER, C., HEWENER, H., FONFARA, H., WELSCH, H.-J., MAASS, K., LEMOR, R. M.: „A Multichannel System for Real-time Optoacoustics and its Suitability for Molecular Imaging“.

Vortrag anlässlich des 4th European Congress for Medical and Biomedical Engineering 2008 in Antwerpen (Niederlande), 23.–27.11.2008

FOURNELLE, M., LEMOR, R. M.: „Das ADONIS-Projekt“.

Vortrag anlässlich des 60. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. in Stuttgart (Baden-Württemberg), 24.–26.09.2008

JAKOB, A., KNOLL, T., WEISS, E. C., BAUERFELD, F., HERMANN, J., LEMOR R. M.:

„Silicon based GHz Acoustic Lenses for Time-resolved Acoustic Microscopy“.

Vortrag anlässlich der UBM 2008 in Malibu (USA), 23.–26.09.2008

TRETBAR, S. H., FEDERSPIEL, P. A., HENRICH, D.:

„SonoPointer® - Ein Ultraschallsystem zur CT-freien Planung und Registrierung bei HNO-Eingriffen“.

Vortrag anlässlich der 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Computer- und Roboter-Assistierte Chirurgie CURAC in Leipzig (Sachsen), 24.–26.09.2008

Hauptabteilung Biophysik & Kryotechnologie

BRUNEEL, D., HUOT, N., AUDOUARD, E., LE HARZIC, R., KÖNIG, K.:

„Determination of the Time Process for Ultra-Short Pulses Laser Processing“.

Poster anlässlich der Konferenz Laser Processing and Micromachining LPM 2008 in Quebec (Kanada), 16.–20.06.2008

DURST, C. H. P., IHMIG, F. R., SHIRLEY, S. G., FUCHS, C. C., ZIMMERMANN, H.:

„ChameleonLab@: A Workflow Management System for Biomedical Laboratories Based on Low Temperature Electronics“.

Posterbeitrag anlässlich des 8th International Workshops on Low Temperature Electronics (WOLTE-8) in Jena/Gabelbach (Thüringen), 22.–25.06.2008

FUCHS, C. C., IHMIG, F. R., SHIRLEY, S. G., ZIMMERMANN, H.:

„Development of a 32 Bit Microcontroller based Cryotank-backplane System for Use in the ‘Global HIV Vaccine Research Cryorepository’“.

Posterbeitrag anlässlich des 8th International Workshops on Low Temperature Electronics (WOLTE-8) in Jena/Gabelbach (Thüringen), 22.–25.06.2008

GEPP, M. M., GROEBER, F. K., BEIER, A. F. J., SCHULZ, J. C., EHRHART, F., KATSEN-GLOBA, A., ZIMMERMANN, H.:

„Towards a massively Parallelized and Scalable Bioimaging Approach for Observation of rare Cellular Events“.

Posterbeitrag anlässlich der European BioPerspectives 2008 in Hannover (Niedersachsen), 07.–9.10.2008

GEPP, M. M., GROEBER, F. K., BEIER, A. F. J., ZIMMERMANN, H., EHRHART, F., SCHULZ, J. C.:

„Ein neuer Ansatz zur Untersuchung dynamischer zellulärer Ereignisse mittels Lichtmikroskopie“.

Posterbeitrag anlässlich des 2. Dresdner Medizintechnik Symposiums, Haus der Kirche – Dreikönigskirche Dresden in Dresden (Sachsen), 01.–03.12.2008

- IHMIG, F. R., SHIRLEY, S. G., FUCHS, C. C., DURST, C. H. P., SCHULZ, J. C., ZIMMERMANN, H.: „Development of Electronic Cryovials and Electronic Cryotank Modules for the 'Global HIV Vaccine Research Cryorepository'". Posterbeitrag anlässlich des 8th International Workshops on Low Temperature Electronics (WOLTE-8) in Jena/Gabelbach (Thüringen), 22.–25.06.2008
- KATSEN-GLOBA, A., ZIMMERMANN, H.: „Modern Approaches to Cryobanking: From the Development and Fabrication of New Micro- and Nanostructured Cryosubstrates to Long-term Preservation for Regenerative Medicine". Vortrag anlässlich der zweiten internationalen Konferenz der Nanobiotechnologie „NanoBio 2008" in Sankt-Petersburg (Russland), 16.–18.06.2008
- KATSEN-GLOBA, A.: „Cryopreservation of Adherent Cells using Natural and Artificial Nanostructures Surfaces: Freezing and Validation Methods". Vortrag anlässlich des German-Ukrainian Symposiums on Nanoscience and Nanotechnology 2008 in Essen (Nordrhein-Westfalen), 22.–25.09.2008
- KOFANOVA, O. A., BABIJCHUK, L. A., ZIMMERMANN, H., BERNHARDT, I., KATSEN-GLOBA, A.: „Nano-porous Hydrogel Protection of Red Blood Cells during Cryopreservation". Posterbeitrag anlässlich des deutsch-ukrainischen Symposiums „Nanoscience and Nanotechnology" 2008 in Essen (Nordrhein-Westfalen), 22.–25.09.2008
- MALPIQUE, R., EHRHART, F., KATSEN-GLOBA, A., ZIMMERMANN, H., ALVES, P. M.: „Cryopreservation of Adherent Cells: Strategies to improve Cell Viability and Function after Thawing". Vortrag anlässlich des Society of Cryobiology Congresses 2008 in Charlotte, NC (USA), 20.–23.07.2008
- MEISER, I., SCHULZ, J. C., EHRHART, F., SHIRLEY, S. G., ZIMMERMANN, H.: „Dispersing biologically relevant Fluids by „Kinetic Masking" and its Applications". Posterbeitrag anlässlich der European BioPerspectives 2008 in Hannover (Niedersachsen), 07.–09.10.2008
- MEISER, I., MÜLLER, S. C., GEPP, M. M., ZIMMERMANN, H., EHRHART, F.: „Quantitative High Speed Video Analysis of Biopolymer Encapsulated Cells while Capsule Formation". Posterbeitrag anlässlich des European Congresses for Medical and Biomedical Engineering 2008 in Antwerpen (Belgien), 23.–27.11.2008
- MEISER, I., EHRHART, F., ZIMMERMANN, H.: „Ice Gun": Vorrichtung zur kontaktfreien Implantation gefrorener lebender Zellen in Geweben für die Medizin". Posterbeitrag anlässlich des Dresdner Medizintechniksymposiums 2008 in Dresden (Sachsen), 01.–02.12.2008
- SCHULZ, J. C., BAUNACH, J. J. S., KATSEN-GLOBA, A., WINKLER, J., SACHINIDIS, A., HESCHELER, J., ZIMMERMANN, H.: „CRYSTAL – CRYO-banking of Stem Cells for Human Therapeutic Application". Posterbeitrag anlässlich der 22nd European Immunogenetics and Histocompatibility Conference in Toulouse (Frankreich), 02.–05.04.2008
- SCHULZ, J. C., GROEBER, F. K., GEPP, M. M., BEIER, A. F. J., ZIMMERMANN, H., KATSEN-GLOBA, A.: „Optimisation of Cryopreservation Protocols for Cryo-banking of Human Stem Cells". Posterbeitrag anlässlich der European BioPerspectives 2008 in Hannover (Deutschland), 07.–09.10.2008
- SCHULZ, J. C., IHMIG, F. R., DURST, C. H. P., SHIRLEY, S. G., REICH, A., GERMANN, A., NOAH, C., KORIOTH, F., KROMMINGA, A., CLIMACO, M., ZIMMERMANN, H., VON BRIESEN, H.: „New Modular HIV-Cryosubstrates for Secure and Reliable Sample Identification and DMSO Reduction in Cryopreserved Peripheral Blood Mononuclear Cells". Posterbeitrag anlässlich der AIDS Vaccine 2008 Conference in Kapstadt (Südafrika), 13.–17.10.2008
- SHIRLEY, S. G., FUCHS, C. C., ZIMMERMANN, H., IHMIG, F. R.: „A Large-scale Cryo-Electronic System for Biological Sample Banking". Vortrag anlässlich des 8th International Workshops on Low Temperature Electronics (WOLTE-8) in Jena/Gabelbach (Thüringen), 22.–25.06.2008
- STRACKE, F., RIEMANN, I.: „Multimodal Nonlinear Luminescence Imaging of Human Skin and its Application". Posterbeitrag anlässlich der Konferenz Nonlinear Microscopy & Optical Control NMOC in Münster (Nordrhein-Westfalen), 19.–20.02.2008
- VON BRIESEN, H., FENYÖ, E. M., HOLMES, H., KARAMOV, E. V., MEYERHANS, A., MORGADO, M., MULLINS, J., OSMANOV, S., PREISER, W., SCARLATTI, G., SHARMA, O., SUTTHENT, R., ZIMMERMANN, H.: „Global HIV Vaccine Research Cryorepository – GHRC". Posterbeitrag anlässlich der AIDS Vaccine 2008 Conference in Kapstadt (Südafrika), 13.–17.10.2008
- WÄHLISCH, F., DÖRR, D., ZIMMERMANN, H., EGGERT, H.: „Active and Passive Rheology with the Photonic Force Microscope". Posterbeitrag anlässlich des 1st international Symposiums of Optical Tweezers in Live Sciences in Berlin (Berlin), 15.05.2008
- ZIMMERMANN, H.: „Cryomicrotechnology: Enabling Technology for Vaccine Research and Regenerative Medicine". Vortrag anlässlich des 4. Workshops „Chemische und biologische Mikrolabortechnik" an der TU Ilmenau in Ilmenau (Thüringen), 26.–28.02.2008
- ZIMMERMANN, H.: „New Integrated Cryotechnologies for Cell Banks: The Technology of the 'Global HIV Vaccine Research Cryorepository (GHRC)'". Vortrag anlässlich der Konferenz Cell Line Development & Engineering in Prag (Tschechische Republik), 03.–07.03.2008
- ZIMMERMANN, H.: „Neue Technologien und Anwendungen in der Kryobiotechnologie: Kryobanking für die HIV-Impfstoff-Forschung". Vortrag an der Universität Duisburg-Essen in Essen (Nordrhein-Westfalen), 14.04.2008
- ZIMMERMANN, H.: „Nano-Micro-Cryo: Nano- and Microtechnology enabled Cell Cryobanking for New Medical Therapies". Vortrag anlässlich des German-Ukrainian Symposiums on Nanoscience and Nanotechnology 2008 in Essen (Nordrhein-Westfalen), 22.–25.09.2008
- ZIMMERMANN, H.: „Miniaturisierte Kryotechnologie für Biobanken in der Medikamenten-Impfstoffforschung". Vortrag anlässlich der Veranstaltung des BMBF Miniaturisierte Biosystemtechnik: Innovationen für Diagnostik & Pharma in Hannover (Niedersachsen), 06.–07.10.2008

Abteilung Medizintechnik & Neuroprothetik

BOSSI, S., KAMMER, S., DOERGE, T., MENCIASSI, A., HOFFMANN, K.-P., MICERA, S.: „Development of the First Actuated Intraneural Electrode". Vortrag anlässlich 13th Annual International FES Society Conference in Freiburg (Baden-Württemberg), 21.–25.09.2008

HOFFMANN, K.-P.: „Implantierbare Mikroelektroden – Manufacturing implantable Microelectrodes". Vortrag anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomaterialien DGBM, in Hannover (Niedersachsen), 22.–24.11.2007

HOFFMANN, K.-P.: „Implantierbare Mikroelektroden“.
Vortrag anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurotraumatologie und Klinische Neurorehabilitation (DGNKN) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation (DGNR) DGNKN/DGNR Saarbrücken 2007, in Saarbrücken (Saarland), 02.–05.12.2007

HOFFMANN, K.-P., RUFF, R., KIEFER, S., ZIMMERMANN, H.: „Telemonitoring für den mobilen Einsatz“.
Vortrag anlässlich des Vorsymposiums zum 1. Deutschen AAL-Kongress in Berlin (Berlin), 29.01.2008

HOFFMANN, K.-P.: „Integration of chemFET Technology on Flexible Polyimide Electrodes“.
Vortrag am Imperial College in London (Großbritannien), 27.02.2008

HOFFMANN, K.-P.: „Ableittechnik/Artefakte/ technische und physikalische Grundlagen“.
Vortrag anlässlich der Klinischen Elektroenzephalographie im Kindes- und Erwachsenenalter in Bad Berka (Thüringen), 08.–09.03.2008

HOFFMANN, K.-P.: „Sensorik für telemedizinische Anwendungen im Rahmen des Ambient Assisted Living zur Aufrechterhaltung der Mobilität älterer Menschen.“
Vortrag anlässlich des Expertentages „Mikrosystemtechnik/Sensorik für ältere Menschen“ der Robert Bosch GmbH in Stuttgart (Baden-Württemberg), 23.06.2008

HU, X., RUFF, R., HOFFMANN, K.-P.: „The Influence of Dynamic Exercise on the Correlation between Pulse Transit Time and Blood Pressure from Healthy Subjects.“
Vortrag anlässlich des 4th European Congresses of the International Federation for Medical and Biological Engineering in Antwerpen (Belgien), 23.–27.11.2008

KIEFER, S., SCHÄFER, M., SAFDAR, A., RUFF, R., HOFFMANN, K.-P.: „Persönliche Gesundheitssysteme für die häusliche Schlaganfallnachsorge – Erfahrungen aus Pilotprojekten“.
Vortrag anlässlich des 1. Deutschen AAL-Kongresses in Berlin (Berlin), 31.01.–01.02.2008

KIEFER, S., SCHÄFER, M., SAFDAR, A., RUFF, R., HOFFMANN, K.-P.: „Persönliche Gesundheitssysteme für die häusliche Schlaganfallnachsorge – Erfahrungen aus Pilotprojekten“.
Tagungsband Ambient Assisted Living, 1. Deutscher Kongress mit Ausstellung Technologien – Anwendungen – Management 30.01.–01.02.2008, S. 357–361

MENDES, P. M., FIGUEIREDO, C., HOFFMANN, K.-P., DIAS, N. S.: „3D-Electrode Localization on Wireless Sensor Networks for Wearable BCI“.
Vortrag anlässlich 30th Annual International IEEE EMBS Conference in Vancouver, British Columbia (Kanada), 20.–24.08.2008

POPPENDIECK, W., DÖRGE, T., HOFFMANN, K.-P.: „Optimization of Microporous Platinum Coatings for Neural-Microelectrodes“.
Poster anlässlich 13th Annual International FES Society Conference in Freiburg (Baden-Württemberg), 21.–25.09.2008

RUFF, R., SCHÄFER, M., KIEFER, S., HOFFMANN, K.-P.: „Die Fusion innovativer Sensorik mit intelligenter Telematikinfrastruktur am Beispiel des Telemonitorings kardiovaskulärer Parameter.“
Vortrag anlässlich des 1. Deutschen AAL-Kongresses in Berlin (Berlin), 31.01.–01.02.2008

RUFF, R., SCHÄFER, M., KIEFER, S., HOFFMANN, K.-P.: „Die Fusion innovativer Sensorik mit intelligenter Telematikinfrastruktur am Beispiel des Telemonitorings kardiovaskulärer Parameter“.
Tagungsband Ambient Assisted Living, 1. Deutscher Kongress mit Ausstellung Technologien – Anwendungen – Management 30.01.–01.02.2008, S. 43–45

Abteilung Biohybride Systeme

THIELECKE, H.: „Impedance Spectroscopy for Non Destructive Monitoring of 2D and 3D (Stem) Cell Culture Models“.
Vortrag anlässlich der 7th Conference and Workshop on Biological Barriers and Nanomedicine – Advanced Drug Delivery and Predictive non vivo Testing Technologies an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken/Otzenhausen (Saarland), 20.–29.02.2008

THIELECKE, H.: „Non Destructive Cell-based Tests to Support the Engineering of Nanomaterials with a Desired Biological Function“.
Vortrag anlässlich der MSE 2008 Conference in Nürnberg (Bayern), 03.09.2008

Abteilung Telematik & Intelligente Gesundheitssysteme

ALI, S., KIEFER, S.: „Neuroblastoma Screening through Semantic Coordination of Ambient Intelligent Medical Devices“.
Vortrag anlässlich des First International Workshop on Internet of Things and Services in Sophia-Antipolis (Frankreich), 18.–19.09.2008

BRESSER, B., PAUL, V.: „Der Linux-Daemon“.
Vortrag anlässlich des 3. D2D-KV-Forum der KV Telematik ARGE in Düsseldorf (Deutschland), 22.01.2008

BROCHHAUSEN, M., WEILER, G., MARTIN, L., COCOS, C., STENZHORN, H., GRAF, N., DOERR, M., TSIKNAKIS, M.: „Applications of the ACGT Master Ontology on Cancer“.
Vortrag anlässlich des 4th International Workshop on Semantic Web & Web Semantics in Monterrey (Mexico), 09.–14.11.2008

BROCHHAUSEN, M., WEILER, G., COCOS, C., STENZHORN, H., GRAF, N., DOERR, M., TSIKNAKIS, M.: „The ACGT Master Ontology on Cancer – a New Terminology Source for Oncological Practice“.
In: Puuronen, S., Pechenizkiy, M., Tsymba, I. A., Lee DJ (eds.): Proceedings of the 21st IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems, IEEE Computer Society, in Los Alamitos (USA), 324–329 (2008)

KIEFER, S., KRUSE, J.: „TOPCARE – Eine telemedizinische Plattform zur häuslichen Pflege in der Integrierten Versorgung“.
Vortrag anlässlich des Workshops der ZTG GmbH in Kooperation mit dem Bundesverband Managed Care e.V. (BMC) „Der Patient im vernetzten Zuhause“ in Berlin (Deutschland), 10.10.2007

KIEFER, S., HOFFMANN, K.-P., RUFF, R., ZIMMERMANN, H.: „Telemonitoring für den mobilen Einsatz“.
Vortrag anlässlich der Konferenz Telehealth 2008 auf der CeBit 2008; Symposium „Ambient Assisted Living“ in Hannover (Niedersachsen), 07.03.2008

KIEFER, S.: „eHealth in Germany and Europe – Research and Reality“.
Vorlesungsreihe anlässlich einer Gastdozententätigkeit an der medizinischen Fakultät der Nationalen Universität Kolumbiens in Bogotá (Kolumbien), 23.06.–27.06.2008

KIEFER, S.: „Personal Health Systems and Ambient Assisted Living Technology in Europe – European R&D Roadmap“.
Key Notes anlässlich des MIT Future of Health Technology Summits in Cambridge (USA), 21.09.–22.09.2008

KIEFER, S.: „IT-Infrastrukturen für die vernetzte klinische Forschung: Biomaterialbanken und GRID-Infrastrukturen für die Krebsforschung“. Vortrag anlässlich der Kolloquiumsreihe „Neue Methoden und Verfahren der Informationsverarbeitung im Gesundheitswesen“ der Universität Erlangen, Fachbereich Medizinische Informatik in Erlangen (Bayern), 14.10.2008

KIEFER, S.: „Persönliche Gesundheitssysteme für das Disease Management – Erfahrungen aus Pilotprojekten“. Vortrag anlässlich des 1. Saarländischen Fachkongresses Ambient Assisted Living in Saarbrücken (Saarland), 07.11.2008

KIEFER, S.: „Artificial Organs and Personal Health Systems for Mental Health – State of the Play and Perspectives“. Vortrag anlässlich der ICT2008 in Lyon (Frankreich), 25.11.–27.11.2008

PAUL, V., BRESSER, B.: „Statusbericht D2D“. Vortrag anlässlich des 3. D2D-KV-Forum der KV Telematik ARGE in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 22.01.2008

PAUL, V., BRESSER, B.: „Softwareentwicklung D2D – Die Roadmap“. Vortrag anlässlich des 3. D2D-KV-Forum der KV Telematik ARGE in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 22.01.2008

PAUL, V., BRESSER, B.: „Das PaDok-Prozessmodell“. Vortrag anlässlich des Forums der GUS (Gemeinschaft unabhängiger Softwareanbieter) in Berlin (Berlin), 22.01.2008

BRESSER, B., PAUL, V.: „Grundbegriffe der Kryptographie – Eine Einführung“. Vortrag anlässlich des Forums der GUS (Gemeinschaft unabhängiger Softwareanbieter) in Berlin (Berlin), 22.01.2008

PAUL, V., BRESSER, B.: „Zentralisierung des D2D-Betriebs“. Vortrag anlässlich des „UAG Zentraler Serverbetrieb“ der KV Telematik ARGE in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 13.02.2008

PAUL, V., BRESSER, B.: „Technische Grundlagen für die elektronische Abrechnung mit D2D“. Vortrag anlässlich des Workshops „Neue elektronische Dienste“ der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 28.10.2008

Abteilung Zellbiologie & Angewandte Virologie

KUFLEITNER, J., WAGNER, S., VON BRIESEN, H., KREUTER, J.: „Development of Nanoparticles as Carriers for the Brain Delivery of Oximes.“ Abstrakt und Vortrag anlässlich der 11. Medizinische C-Schutz Tagung 2008 in München (Bayern), 22.–24.04.2008

VON BRIESEN, H.: „Die globale HIV Kryobank am Fraunhofer IBMT in Sulzbach.“ Vortrag anlässlich der Antrittsvorlesung in Homburg (Saarland), 13.02.2008

VON BRIESEN, H.: „Die Deutsche Antwort auf HIV/AIDS.“ Wandzeitung und Flyer anlässlich der XVII International AIDS Conference in Mexico City (Mexico), 03.–08.08.2008

VON BRIESEN, H., FENYÖ, E. M., HOLMES, H., KARAMOV, E. V., MEYERHANS, A., MORGADO, M., MULLINS, J., OSMANOV, S., PREISER, W., SCARLATTI, G., SHARMA, O., SUTTHENT, R., ZIMMERMANN, H.: „Global HIV Vaccine Research Cryorepository – GHRC.“ Abstrakt und Poster anlässlich der AIDS Vaccine 2008 Konferenz in Kapstadt (Südafrika), 13.–16.10.2008

WAGNER, S., ZENSI, A., BUNGERT, J., WIEN, S., KREUTER, J., VON BRIESEN, H.: „Isolation and Characterization of Primary Porcine Brain Capillary Endothelial Cells and Binding Studies of Apolipoprotein E Loaded Human Serum Albumin Nanoparticles.“ Abstrakt und Vortrag anlässlich des 6th World Meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology in Barcelona (Spanien), 07.–10.04.2008

WAGNER, S., KUFLEITNER, J., KREUTER, J., VON BRIESEN, H.: „Development and Cell Culture Testing of Nanoparticles for the Brain Delivery of Oximes.“ Abstrakt und Poster anlässlich der 11. Medizinische C-Schutz Tagung 2008 in München (Bayern), 22.–24.04.2008

WAGNER, S., VON BRIESEN, H.: „Zellkultur-Untersuchungen zur Aufnahme von ApoE-modifizierten HSA-Nanopartikeln in verschiedene Endothelzellen.“ Vortrag anlässlich des 10. Treffens der Blut-Hirn-Schranke-Experten und Caco-2-Anwender in Bad Herrenalb (Baden Württemberg), 21.05.2008

ZENSI, A., WAGNER, S., BÜCHEL, C., VON BRIESEN, H., KREUTER, J.: „Electron Microscopy of the Uptake of Apolipoprotein E Loaded Human Serum Albumin Nanoparticles into Mouse Endothelioma Cells.“ Abstrakt und Poster anlässlich des 6th World Meetings on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology in Barcelona (Spanien), 07.–10.04.2008

ZENSI, A., WAGNER, S., BÜCHEL, C., VON BRIESEN, H., KREUTER, J.: „Investigating the Uptake of Apolipoprotein-modified Nanoparticles into Brain Endothelial Cells.“ Abstrakt und Poster anlässlich des GPEN 2008 Kongress in Leuven (Belgien), 09.–12.09.2008

Abteilung Biomedizinische Mikrosysteme

CORRADI, P., SCHMICKL, T., SCHOLZ, O., MENCIASSI, A., DARIO, P.: „Optical Networking in a Swarm of Microrobots“. Vortrag anlässlich der Third International Conference on Nano-Networks (Nano-Net 2008) in Boston (USA), 14.–16.09.2008

KNOLL, T.: „RaSP: „Packaging and Integration of the NEMOSLAB Biosensor Chip“. Proceedings of the Third International Workshop on Multianalyte Biosensing Devices in Athen (Griechenland), 18.–19.09.2008

MANZ, B., VOLKE, F., NEU, T. R., HORN, H.: „Combination of MRI, NMR and CLSM for the Identification of Biofilm Structures“. Vortrag anlässlich der Konferenz IWA Biofilm Technologies in Singapur (China), 08.–10.01.2008

PIELOR, R., SEIFFERT, U., MANZ, B., WEIER, D., VOLKE, F., WESCHKE, W.: „4D Warping for Analysing Morphological Changes in Seed Development of Barley Grains“. Vortrag anlässlich der 3rd International Conference on Computer Vision Theory and Applications in Funchal (Madeira, Portugal), 22.–25.01.2008

SCHOLZ, O.: „Telemetry for an Intra-Oral Drug Delivery System“. Vortrag anlässlich der 28th European Telemetry Conference etc 2008 in München (Bayern), 15.–17.04.2008

SCHUMACHER, A., GÖTTSCHE, T., HAEBERLE, S., VELTEN, T., SCHOLZ, O., WOLFF, A., BEISKI, B., MESSNER, S., ZENGERLE, R.: „Intraoral Drug Delivery Microsystem“. Vortrag anlässlich der IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference eMBEC 2008 in Antwerpen (Belgien), 23.–28.11.2008

VELTEN, T.: „Cell Handling Systems at IBMT“. Vortrag anlässlich des Workshops „Cell handling and actuation“ in Wien (Österreich), 19.06.2008

VELTEN, T.: „Intelligent Teeth“. Vortrag anlässlich einer Einladung von „Old Tablers“ in Zweibrücken (Rheinland-Pfalz), 03.08.2008

VELTEN, T., BIEHL, M., KNOLL, T., HABERER, W.: „Concept for Packaging of a Silicon based Biochip“.
Vortrag anlässlich der Konferenz 4M 4th International Conference on Multi-Material Micro Manufacture in Cardiff (Großbritannien), 11.09.2008

VELTEN, T., KNOLL, T., HABERER, W., KOCH, T., SCHOLZ, O.: „Biocompatible Flow Sensor With Integrated Solvent Concentration Measurement“.
Konferenz Proceedings der 14th International Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems Conference, 2007, TRANSDUCERS 2007, pp. 257–262 (2008)

VELTEN, T.: „RaSP: Rapid SPR-System for Parallel Detection of Pathogens in Blood“.
Proceedings of the Third International Workshop on Multianalyte Biosensing Devices in Athen (Griechenland), 18.–19.09.2008

VELTEN, T., SCHOLZ, O.: „Drug Delivery Micro System for the Oral Cavity“.
Vortrag anlässlich des Workshops „Microdosing Systems“ in München (Bayern), 28.10.2008

VELTEN, T.: „Zahnprothesen als autonome Mikrosysteme“.
Vortrag anlässlich des Vortrags- und Diskussionsforums „MEDICA VISION“ im Rahmen der MEDICA 2008 in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 21.11.2008

VOLKE, F., KELLER, J., SCHNEIDER, A., GERBER, J., REIMANN-ZAWADZKI, M., RABINOWITZ, E., MOUSSE, C. A., SWAIN, P.: „In-Vivo Remote Manipulation of Modified Capsule Endoscopes using an External Magnetic Field“.
Vortrag anlässlich der Konferenz Digestive Disease Week DDW 2008 in San Diego (USA), 18.–21.05.2008

WAGNER, M., MANZ, B., VOLKE, F., HORN, H., KRAH, M., KOCH, P.: „1 Potential Successors of Confocal Laser Scanning Microscopy for the Three-dimensional Visualization of Biofilms“.
Poster mit Abstract anlässlich der Internationalen Konferenz Biofilms III in Garching (Bayern), 06.–08.10.2008

Arbeitsgruppe In-vitro-Zellkultur- Applikationslabor

SCHMITT, D.: „Surface supported Cell Programming – A New Dimension developing Nanomedicine and Cell based Therapies“.
Vortrag anlässlich der Vollversammlung der ETP Nanomedicine in Brüssel (Belgien), 16.01.2008

SCHMITT, D.: „In vitro Cell Cultivation Automation“.
Vortrag anlässlich der Nano2Life Research School in Saarbrücken (Saarland), 25.05.2008

Kompetenzzentren Biomedizintechnik

VOLKE, F., KELLER, J., SCHNEIDER, A., GERBER, J., REIMANN-ZAWADZKI, M., RABINOVITZ, E., MOUSSE, C. A., SWAIN, P.: „In-Vivo Remote Manipulation of Modified Capsule Endoscopes Using an External Magnetic Field“.
Poster anlässlich der DDW (Digestive Disease Week)-Konferenz in San Diego (USA), 17.–22.05.2008

Arbeitsgruppe Biodatenbanken CRIP

SCHRÖDER, C.: „Central research Infrastructure for molecular Pathology“.
Vortrag anlässlich des German-Israeli Symposiums in Potsdam (Brandenburg), 12.10.2007

SCHRÖDER, C.: „Biobanken für die Diagnostika-Forschung“.
Vortrag anlässlich des Technologie-Forums der IHK zum Thema „In vitro – Diagnostik“ in Potsdam (Brandenburg), 21.11.2007

HEIDTKE, K. R., SELBIG, J., GROS, O., BIER, F. F., SCHRÖDER, C.: „CRIP – eine zentrale Infrastruktur für die molekularpathologische Forschung“.
Poster anlässlich der 3. Telematikkonferenz der Telemed-Initiative Brandenburg e. V. in Potsdam (Brandenburg), 13.02.2008

SCHRÖDER, C.: „CRIP: A German-Austrian Tissue Banking Infrastructure“.
Vortrag anlässlich des BBMRI Joint Meeting, WP 3 in Florenz (Italien), 18.04.2008

SCHRÖDER, C.: „CRIP: A German-Austrian Tissue Banking Infrastructure“.
Poster anlässlich des BBMRI Joint Meeting, WP 3 in Florenz (Italien), 17.–18.04.2008

SCHRÖDER, C.: „Harmonisierung und Vernetzung von Biobanken: ein ethisches Gebot“.
Vortrag anlässlich des HTCR Expertentreffens in München (Bayern), 16.05.2008

SCHRÖDER, C., HEIDTKE, K., ZATLOUKAL, K., DIETEL, M., STEIN, H., HÖFLER, H., STEGE, A., HUMMEL, M., BIER, F. F.: „CRIP: eine zentrale Infrastruktur für molekularpathologische Forschungsprojekte“.
Poster anlässlich der Woche der Pathologie in Berlin (Berlin), 15.–18.05.2008

SCHRÖDER, C.: „CRIP: The Central Research Infrastructure for Molecular Pathology“.
Vortrag anlässlich der Biobanking and Biorepositories Konferenz der Informa Life Sciences in München (Bayern), 11.–12.11.2008

Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips

BOYSEN, B.: „Experimental Approaches to Quorum Sensing of MCF-7 Mammospheres“.
Vortrag anlässlich des Workshops on Theoretical Insights into Therapeutics for Cancer Stem Cells im Institute for Medical Biomathematics in Dalia (Israel), 09.–12.09.2008

BOYSEN, B.: „Experimental Growth of MCF-7 Cells in 1, 2 and 3 Dimensions“.
Vortrag anlässlich des Workshops on Theoretical Insights into Therapeutics for Cancer Stem Cells im Institute for Medical Biomathematics in Dalia (Israel), 09.–12.09.2008

BOYSEN, B., MISSLER, C., LANKENAU, A., DUSCHL, C.: „Two Simple Methods to Facilitate Cell Cultivation“.
Poster anlässlich des 2nd International Congress on Stem Cells and Tissue Formation in Dresden (Sachsen), 06.–09.07.2008

DUSCHL, C.: „Dielectrophoresis and Microfluidics: Key Methods for the Manipulation of Biological Objects ranging from Nanoparticles to Cells.“
Vortrag anlässlich des Ceramic Interconnect and Ceramic Microsystems Technologies (CICMT) Meetings in München (Bayern), 21.–24.04.2008

DUSCHL, C.: „Surface Coatings with Switchable Properties for Applications in Cellular Biotechnology“.
Vortrag anlässlich des 1st Golm Workshops on Bioactive Surfaces am Fraunhofer-Institut für Angewandte Polymerforschung in Golm (Brandenburg), 09.05.2008

DUSCHL, C.: „Approaches for Controlling the Microenvironment of Cells“.
Vortrag anlässlich des Workshops on Theoretical Insights into Therapeutics for Cancer Stem Cells im Institute for Medical Biomathematics in Dalia (Israel), 09.–12.09.2008

GUIDO, I., JÄGER, M., DUSCHL, C.: „Dielectrophoretic Stretching for Single Cell Identification“.
Poster anlässlich des FEBS Workshops Mechanics and Dynamics of the Cytoskeleton in Potsdam (Brandenburg), 22.–26.06.2008

JÄGER, M. S., BÖTTCHER, M., FIEDLER, S., ZWANZIG, M., DUSCHL, C.: „Single Particle Control by Electric Fields: From Living Cells to Viruses and Nanowires“.
Vortrag anlässlich der 6th USWNet Conference in Zürich (Schweiz), 13.–14.11.2008

JÄGER, M. S.: „Thermal and Non-thermal Effects of Shortwave Radiation in Single Cell Applications“.
Vortrag anlässlich des International Scientific Workshops Open Questions in the Research on Biological and Health Effects of Low-intensity RF-EMF
in Stuttgart (Baden-Württemberg), 17.–19.11.2008

JONAS, O., JÄGER, M. S., DUSCHL, C.: „A Novel Approach to describe Cytoskeletal Dynamics in Cells using AFM and TIRF“.
Poster anlässlich des FEBS Workshops Mechanics and Dynamics of the Cytoskeleton in Potsdam (Brandenburg), 22.–26.06.2008

KIRSCHBAUM, M., JÄGER, M. S., DUSCHL, C.: „Custom-made Microfluidic Solutions for the Gentle Processing of Small Cell Numbers“.
Poster anlässlich der 2nd Vienna International Conference Nanosensors for Industrial Applications
in Wien (Österreich), 29.–30.09.2008

KIRSCHBAUM, M., JÄGER, M. S., DUSCHL, C.: „A Novel Chip Technology for Controlled Triggering of T cell Activation on Single Cell Level“.
Poster anlässlich des 22nd International Symposiums on Microscale Bioseparations and Methods for Systems Biology
in Berlin (Berlin), 09.–13.03.2008

KIRSCHBAUM, M., JÄGER, M. S., DUSCHL, C.: „Measurement of Intracellular Calcium Responses of Single Cells in a Lab-On-Chip Environment“.
Poster anlässlich der 12th Annual European Conference on Micro & Nanoscale Technologies for the Biosciences
in Montreux (Schweiz), 17.–19.11.2008

KIRSCHBAUM, M., JÄGER, M. S., DUSCHL, C.: „Surface-induced Activation of Single T cells in Dielectrophoresis-based Microfluidic Chips“.
Vortrag anlässlich der 12th Annual European Conference on Micro & Nanoscale Technologies for the Biosciences
in Montreux (Schweiz), 17.–19.11.2008

MISSLER, C.: „Controlling the Local Environment of Differentiating Stem Cells“.
Vortrag anlässlich des Workshops on Theoretical Insights into Therapeutics for Cancer Stem Cells im Institute for Medical Biomathematics
in Dalia (Israel), 09.–12.09.2008

MISSLER, C., LANKENAU, A., DUSCHL, C.: „Embryonic Stem Cell Differentiation inside a Microchannel“.
Poster anlässlich des 2nd International Congress on Stem Cells and Tissue Formation
in Dresden (Sachsen), 06.–09.07.2008

STEIN, R., JÄGER, M. S., MÜNCH, A., MIELKE, A., BÖTTCHER, M., STUKE, M., DUSCHL, C.: „Vortex Formation in Travelling Wave-driven Micropumps“.
Vortrag anlässlich der 72. Jahrestagung der Deutschen Physikalischen Gesellschaft e. V. (DPG)
in Berlin (Berlin), 28.02.2008

ZACKE, T.: „Untersuchungen zur temperaturabhängigen Photosyntheseaktivität in Schneeealgen“.
Vortrag anlässlich der Konferenz 12. Tagung der Sektion Phykologie in der Deutschen Botanischen Gesellschaft
in Lutherstadt Wittenberg (Sachsen-Anhalt), 30.03.–02.04.2008

Abteilung Nanobiotechnologie & Nanomedizin

BIER, F. F.: „Nucleic Acid-based Nanostructures – An Overview“.
Vortrag anlässlich des International Symposiums DNA-Based Nanodevices 2008
in Jena (Thüringen), 29.–31.05.2008

HÖLZEL, R.: „Positioning of Nanostructures by Surface-anchored DNA Synthesis and Molecular Ink Lithography“.
Vortrag anlässlich des International Symposiums DNA-Based Nanodevices 2008
in Jena (Thüringen), 29.–31.05.2008

REIß, E., HÖLZEL, R., BIER, F. F.: „Exploiting the Principle of Enzymatic Rolling Circle Amplification (RCA) for the Construction of DNA Nanostructures“.
Poster anlässlich des International Symposiums DNA-Based Nanodevices 2008
in Jena (Thüringen), 29.–31.05.2008

HENNING, A., REIß, E., HÖLZEL, R., BIER, F. F.: „Electrical Detection of DNA.“
Poster anlässlich des International Symposiums DNA-based Nanodevices 2008
in Jena (Thüringen), 29.–31.05.2008

SEIDEL, M., HENNING, A., REIß, E., HÖLZEL, R., BIER, F. F.: „Determination of the Dielectrophoretic Behaviour of DNA up to 500 MHz“.
Poster anlässlich des International Symposiums DNA-Based Nanodevices 2008
in Jena (Thüringen), 29.–31.05.2008

BREITENSTEIN, M., CHRISTMANN, A., HÖLZEL, R., BIER, F. F.: „Preparation of Nano-arrays by an Atomic Force Microscope“.
Poster anlässlich des International Symposiums DNA-Based Nanodevices 2008
in Jena (Thüringen), 29.–31.05.2008

LEITERER, A., CSAKI, A., HÖLZEL, R., KRETSCHMER, R., WOLFF, A., FRITZSCHE, W.: „Microintegration of DNA-framework Molecules using Dielectrophoresis for Nanoelectronic Applications“.
Poster anlässlich des International Symposiums DNA-Based Nanodevices 2008
in Jena (Thüringen), 29.–31.05.2008

HÖLZEL, R.: „Single Molecule Manipulation of DNA and Proteins by AC Electric Fields“.
Vortrag anlässlich des Workshops Molecular Interactions
in Berlin (Berlin), 23.–25.07.2008

STREHLOW, R., JUNKER, B., MISSLER, C., MORGENSTERN, B., BIER, F. F., FUHR, G. R.: „Proof of Principle Experiments in the ‚MagnaLab‘ System: Mouse Embryonic Stem Cell Differentiation on Nanoscaled Surfaces“.
Vortrag anlässlich des CellPROM (EU Integrated Project) Final Meetings
in Sulzbach (Saarland), 26.02.2008

Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik

BIER, F. F.: „Modulare Plattform für Lab-On-Chip-Systeme in der Point of Care Diagnostik“.
Poster anlässlich des Dechema Statusseminars Chiptechnologien
in Frankfurt (Hessen), 31.01.–01.02.2008

BIER, F. F.: „Cell-free Biosynthesis in Microsystems – Active Arrays“.
Vortrag anlässlich des Kolloquiums der Universität Lund
in Lund (Schweden), 12.03.2008

BIER, F. F.: „Strategisches Wachsen mit einer verteilten Organisation“.
Vortrag anlässlich des Strategieseminars der Fraunhofer-Gesellschaft
in Berlin (Berlin), 12.06.2008

BIER, F. F.: „Multiparameter-Analytik in Point-of-Care Geräten – Technologische Voraussetzungen für marktfähige Produkte“.
Vortrag anlässlich des Medizin Innovativ Kongresses
in Nürnberg (Bayern), 09.–10.07.2008

BIER, F. F.: „Microsystems for Sustainability“.
Vortrag anlässlich des MINAPIM Seminars
in Manaus (Brasilien), 09.–14.09.2008

BIER, F. F.: „Zellfreie Proteinsynthese auf dem Chip“.

Vortrag anlässlich des Heiligenstädter Kolloquiums Technische Systeme für die Lebenswissenschaften in Heilbad Heiligenstadt (Thüringen), 22.–23.09.2008

BIER, F. F.: „Integrierter Biochip für die zellfreie Biosynthese“.

Vortrag auf Einladung der Süd-Chemie AG in München (Bayern), 14.10.2008

BIER, F. F.: „Diagnostics and Bioanalytics from Brandenburg“.

Kurzvortrag anlässlich des Länderempfangs der Hauptstadtregion im Rahmen der MEDICA 2008 in Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 19.–21.11.2008

BIER, F. F., NAGEL, T., EHRENTREICH-FÖRSTER, E.: „Label-free Optical Biosensors for the Diagnosis of Infectious Diseases“.

Vortrag anlässlich der Analytica Conference in München (Bayern), 01.–03.04.2008

STREHLOW, R.: „mESC Differentiation on Nanoscaled Surfaces“.

Vortrag anlässlich des CellPROM Meetings in Sulzbach (Saarland), 26.02.2008

SCHUMACHER, S.: „Molecularly Imprinted Nanoparticles for the Recognition of Monosaccharides“.

Poster anlässlich der Molecular Separation Biology Tagung in Berlin (Berlin), 09.–13.03.2008

NAGEL, B.: „Nanostructured Hydrophilic RedoxPolymers for Enzyme Array Technology“.

Poster anlässlich des Tenth World Congress on Biosensors in Shanghai (China), 14.–16.05.2008

NAGEL, T.: „A New Polymer Matrix for the Modification of Biosensor Surfaces“.

Poster anlässlich des Tenth World Congress on Biosensors in Shanghai (China), 14.–16.05.2008

REIB, E., HÖLZEL, F., BIER, F. F.: „Exploiting the Principle of Enzymatic Rolling Circle Amplification (RCA) for the Construction of DNA Nanostructures“.

Poster anlässlich des International Symposiums DNA-Based Nanodevices 2008 in Jena (Thüringen), 29.–31.05.2008

EHRENTREICH-FÖRSTER, E., GREB, R., KIESEL, L., MICHEL, D., SCHELLHASE, M., BIER, F. F.: „Highly Sensitive Determinations of a Complete Panel of Hormones using Biochips“.

Poster anlässlich des Third International Workshops on Multianalyte Biosensing Devices in Athen (Griechenland), 18.–19.09.2008

NAGEL, T., GAJOVIC-EICHELMANN, N., BIER, F. F., WARSINKE, A.: „A New Polymer Matrix for the Modification of Biosensor Surfaces“.

Poster anlässlich des Tenth World Congress on Biosensors in Shanghai (China), 14.–16.05.2008

GÄRTNER, S., GAJOVIC-EICHELMANN, N., KULLING, S.: „Elektrochemische Charakterisierung von Anthocyanen mittels Cyclovoltammetrie und Square-Wave-Voltammetrie“.

Poster anlässlich des 37. Deutschen Lebensmittelchemikertags der GdCh in Kaiserslautern (Rheinland-Pfalz), 08.–10.09.2008

GAJOVIC-EICHELMANN, N.: „Entwicklung von Immunosensoren für Lab-on-a-Chip-Anwendungen“.

Vortrag anlässlich des BioHyTec Workshops Immunanalytik in Berlin (Berlin), 23.10.2008

Kompetenzzentrum Mentoring

Arbeitsgruppe BMBF-Nachwuchsgruppe Biohybride Funktionssysteme

ATHIKOMRATTANAKUL, U., PROMPTMAS, C., KATTERLE, M.: „Molecularly Imprinted Polymers for Nitrofurantoin“.

Vortrag anlässlich der Pure and Applied Chemistry International Conference (PACCON) in Bangkok (Thailand), 30.01.–01.02.2008

NAGEL, B., PÄNKE, O., KATTERLE, M.: „Nanostructured Hydrophilic Redox Polymers for Enzyme Array Technology“.

Poster anlässlich des Tenth World Congress on Biosensors in Shanghai (China), 14.–16.05.2008

RAJKUMAR, R., KATTERLE, M., WARSINKE, A., MÖHWALD, H., SCHELLER, F. W.: „Label-free Sensing using Molecular Imprints“.

Vortrag anlässlich des Tenth World Congress on Biosensors in Shanghai (China), 14.–16.05.2008

SCHUMACHER, S., RAJKUMAR, R., HETTRICH, C., STROTMEYER, K. P., PAULKE, B.-R., KATTERLE, M., SCHELLER, F. W.:

„Nanoparticulate Approach towards Monosaccharide Recognition“.

Vortrag anlässlich des 5th International Workshops on Molecular Imprinting (MIP 2008) in Kobe (Japan) 07.–11.09.2008

SCHUMACHER, S., STROTMEYER, K. P., KATTERLE, M.: „Molecularly Imprinted Polymers for the Recognition of Monosaccharides“.

Poster anlässlich des 22nd International Symposiums on MicroScale Bioseparation and Methods for Systems Biology (MSB 2008) in Berlin (Berlin), 09.–13.03.2008

NAGEL, B., PÄNKE, O., KATTERLE, M.: „Micro- and Nanostructured Hydrophilic Redox Polymers for Enzyme Array Technology“.

Poster anlässlich des Tenth World Congress on Biosensors in Shanghai (China), 14.–16.05.2008

SCHELLER, F. W., ANDRESEN, H.: „4. Generation Biosensoren“.

Vortrag anlässlich des Heiligenstädter Kolloquiums 2008 in Heilbad Heiligenstadt (Thüringen), 22.–24.09.2008

4. Übersichtsartikel

Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik

NAGEL, T., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., BIER, F. F.: „Label-free Serodiagnosis on a Grating Coupler“.
Methods in Molecular Biology. Biosensors and Biodetection Methods and Protocols, Volume 1: Optical-Based Detectors. The Humana Press Inc., Totowa, NJ, USA, (in press) (2009)

5. Zeitschrift (Herausgeberschaft)

FRITZSCHE, W., BIER, F. F., HÖLZEL, R.: „DNA-based Nanodevices“.
Eds.: AIP Conference Proceedings, vol. 1062 (2008)

HOFFMANN, K.-P.: „Das Neurophysiologie Labor“.
Wissenschaftlicher Beirat

SCHNEIDER, A.: „Medical Device Technology“.
Editorial Advisory Board

6. Buchbeitrag

FUHR, G. R.: „In vivo – in vitro: Zukünftige Anforderungen an die tierische Zellkultur“.
Sitzungsberichte der Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften. Vorträge I 22 Ingenieur- und Wirtschaftswissenschaften, Paderborn, 1–24 (2008)

BIER, F. F.: „DNA Microarrays“.
In: R. Renneberg: Bioanalysis, Springer-Verlag Heidelberg, New York, (2008)

Patente

Von Nickisch-Rosenegk, Markus; Bier, Frank
„Verfahren zur ad-hoc-Analyse der phänotypischen Ausprägung und Zuordnung des Genotyps von Proteinen auf dem Biochip“
Patentanmeldung 10 2007 054 558.6-41
Prioritätstag 15.11.2007, 07F48397

Andresen, Heiko; Bier, Frank; Katterle, Martin
„Affinitätsstrukturen zur spezifischen Bindung von Substanzen durch nicht-kovalente Interaktionsformen“
Patentanmeldung 10 2007 056 875.6 (eingereicht: 26.11.07)
Prioritätstag 26.11.2007, 07F48690

Tiefensee, Frank; Becker-Willinger, Carsten (INM); Heppe, Gisela (INM); Herbeck-Engel, Petra (INM)
„Ultraschallwandler mit akustischer Anpassungsschicht für hohe Ultraschallfrequenzen sowie Verfahren zur Herstellung der Anpassungsschicht“
Patentanmeldung 10 2008 014 120.8
Prioritätstag 13.03.2008, 07F48711

Gruber, Robin (DLR); Kübler, Bernhard (DLR); Passig, Georg (DLR); Degel, Christian; Tretbar, Steffen (Gemeinschaftserfindung, Anmelder: DLR)
„Ultraschallgestütztes Verfahren zur zuverlässigen, richtungsabhängigen Detektion und Verfolgung von im und unter Gewebe liegenden Arterien“
Patentanmeldung 10 2008 005 041.5
Prioritätstag 18.01.2008, 07F48779

Schmitt, Daniel; Degel, Christian
„Ultraschall-Sensorprinzip zur Erzeugung stark asymmetrischer Schallfelder“
Patentanmeldung 10 2008 003 594.7
Prioritätstag 09.01.2008, 08F49007

Fuhr, Günter R.; Zimmermann, Heiko
„Verfahren und Vorrichtung zur Herstellung von gefrorenen biologischen Partikeln“
Patentanmeldung 10 2008 016 217.5
Prioritätstag: 28.03.2008, 08F49021

Fuhr, Günter R.; Zimmermann, Heiko; von Briesen, Hagen; Germann, Anja
„Probenkammer-Adapter, insbesondere für die Kryokonservierung biologischer Proben“
Patentanmeldung 10 2008 028 334.7
Prioritätstag: 13.06.2008, 08F49302

Velten, Thomas; Scholz, Oliver
„Tragbare Benutzerschnittstelle mit Zugriff auf einen Host-Computer“
Patentanmeldung 10 2008 027 096.2
Prioritätstag 06.06.08, 08F49210

Wortmarke „Kryo-Brehm“
Markenanmeldung 30 2008 030 616.5
Prioritätstag 09.05.2008, 08F49313

Wortmarke „Cryo-Brehm“
Markenanmeldung 30 2008 030 617.3/42
Prioritätstag 09.05.2008, 08F49314

Wortmarke „Brehm-Biobank“
Markenanmeldung 30 2008 030 618.1/42
Prioritätstag: 09.05.2008, 08F49315

Scholz, Oliver; Biehl, Margit
„Implantierbares Kraftübertragungssystem, insbesondere zur Einstellung eines Ventils“
Patentanmeldung 10 2008 061 639.7
Prioritätstag 11.12.2008, 08F49439

Lemor, Robert
„Kennzeichnungsmerkmal zur Kennzeichnung eines Gewebebereichs“
Patentanmeldung 10 2008 045 988.7
Prioritätstag 05.09.2008, 08F49440

Fuhr, Günter R.; Zimmermann, Heiko
„Kryobehälter“
Patentanmeldung 10 2008 031 666.0
Prioritätstag 04.07.2008, 08F49542

Safdar, Ali; Kiefer, Stephan
„Semantic Coordination of Ambient Intelligent Medical Devices“
Patentanmeldung EP 08016368.6
Prioritätstag 17.09.2008, 08F49628

Fuhr, Günter R.; Zimmermann, Heiko; Schön, Uwe; Leuthold, Dirk; Belke, Marianne
„Kryospeichereinrichtung“
Patentanmeldung 10 2008 057 981.5
Prioritätstag 19.11.2008, 08F49632

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
E-Mail: info@ibmt.fraunhofer.de
Internet: <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
annette.maurer@ibmt.fraunhofer.de

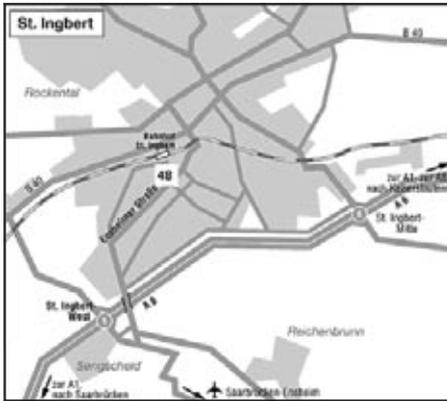
**Fraunhofer-Institut
für Biomedizinische Technik (IBMT)**
Institutsteil Potsdam-Golm
Am Mühlenberg 13
14476 Potsdam
Telefon: +49 (0) 331/58187-0
Fax: +49 (0) 331/58187-199

**Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Potsdam-Golm**
Dr. Stephanie Schwarz
Telefon: +49 (0) 331/58187-101
Fax: +49 (0) 331/58187-199
stephanie.schwarz@ibmt.fraunhofer.de

Satz und Layout:
Ottweiler Druckerei und Verlag GmbH
Johannes-Gutenberg-Straße 14
66564 Ottweiler

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

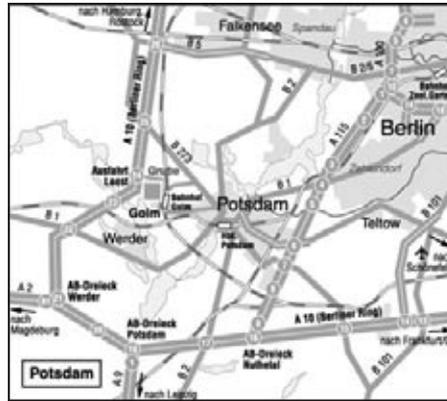
Mit der Bahn

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 Institutsteil Potsdam-Golm:



Mit dem Auto

Autobahn A 10 (Berliner Ring) Ausfahrt Leest (nördlich des Autobahndreiecks Werder), Richtung Potsdam, am Ende der Wublitzstr. rechts abbiegen in Richtung Golm, am Kreisverkehr links zum Wissenschaftspark Golm, das Fraunhofer IBMT liegt zurückgesetzt auf rechten Seite.

Mit der Bahn oder Bus von Potsdam Hauptbahnhof

Regionalbahn RB 21 nach Bahnhof Golm (halbstündlich), Fußweg 10 min. von Bahnhof Golm in Richtung Campus. Bus 605 und 606 von Bahnhofsvorplatz nach „Wissenschaftspark Golm“ bzw. „Alt-Golm“.

Mit dem Flugzeug

von Flughafen Berlin Tegel

Airportbus TXL oder Bus X9 bzw. 109 bis Zoologischer Garten; Regionalzug RE 1 (Richtung Brandenburg/Magdeburg, halbstündlich) nach Potsdam Hauptbahnhof, umsteigen in RB 21 nach Golm.

von Flughafen Schönefeld

Regionalbahn RB 7 (Airport-Express) von Berlin-Schönefeld Flughafen nach Belzig/Dessau oder RB 14 nach Nauen (halbstündlich) bis Berlin Zoologischer Garten oder S-Bahn 9 von Bahnhof Schönefeld bis Ostbahnhof; jeweils umsteigen in Regionalzug RE 1 (Richtung Brandenburg/Magdeburg, halbstündlich) nach Potsdam Hauptbahnhof; oder: Regionalzug RE 22 (xx.54 Uhr jede Stunde ab Schönefeld) direkt nach Potsdam Hbf, umsteigen in RB 21 nach Golm oder Taxi ab Potsdam Hauptbahnhof.