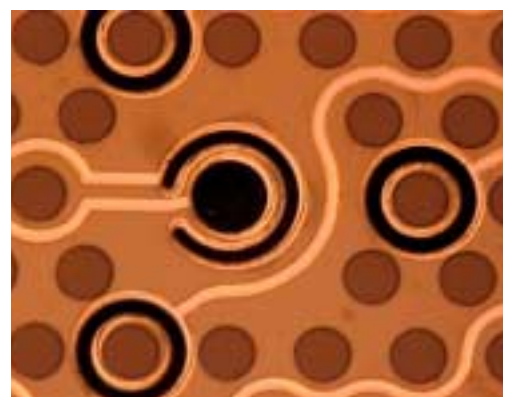
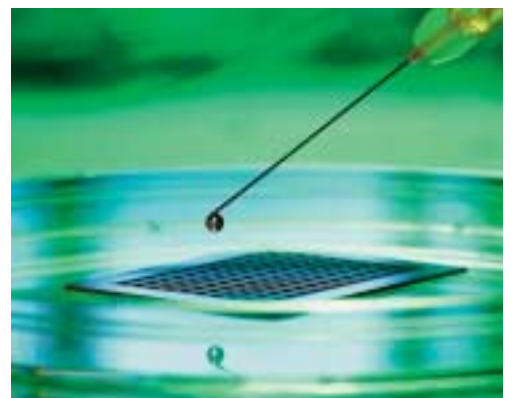




**Fraunhofer** Institut  
Biomedizinische  
Technik

# Leistungen und Ergebnisse Jahresbericht 2003



Fraunhofer-Gesellschaft  
Fraunhofer-Institut  
für Biomedizinische Technik  
(IBMT)

Leistungen und Ergebnisse

Jahresbericht 2003

# Standorte des Instituts



Mutterinstitut in St. Ingbert



Sulzbach



 SAAR  
EuroCRYO  
Mikrosystemzentrale Zellbank in Saarland



Bergholz-Rehbrücke



Humboldt-Universität zu Berlin



Hialeah, Florida, USA



Shenzhen, China

<b>Vorwort</b>	6
<b>Zum Institut</b>	
<b>Das Institut im Profil</b>	10
Ziele	10
Kurzporträt mit Organigramm	10
Arbeitsschwerpunkte	12
Kompetenzen und Anwendungen	13
Organisation und Ansprechpartner	14
Angebote, Ergebnisse und Produkte	15
Kuratorium	19
Wissenschaftliche Ereignisse des Jahres	19
Zukunftsfelder	22
<b>Das Forschungs- und Dienstleistungsangebot</b>	26
Institutsspezifische Angebote zur Vertragsforschung	26
Verträge und Patentvereinbarungen	28
Kunden	28
Innovationskatalog	28
Ausstattung	33
Kontakt und weitere Informationen	35
<b>Das Institut in Zahlen</b>	36
Mitarbeiterentwicklung	36
Betriebshaushalt	36
Vertragsforschung mit der Wirtschaft	36
<b>Die Fraunhofer-Gesellschaft auf einen Blick</b>	37
Gesamtkompetenz im Überblick	37
Forschungsfelder	37
Zielgruppen	38
Leistungsangebot	38
Vorteile der Vertragsforschung	38
Landkarte mit Forschungseinrichtungen	39
<b>Ausgewählte Forschungsergebnisse und Anwendungen</b>	40
<b>Sensorsysteme/Mikrosysteme</b>	40
<b>Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz</b>	40
Projektbericht 1: Nichtinvasive Untersuchung der Struktur und mechanischen Belastung von Biofilmsystemen mittels Magnetresonanz-Bildgebung	40
Projektbericht 2: Nichtinvasive MR-Microimaging-Untersuchungen von trockenen und rehydrierten Überlebenspflanzen ( <i>Myrothamnus flabellifolia</i> ) – Ein Beitrag zur Entwicklung biologisch verträglicher Kryoprotektion	42
<b>Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme</b>	44
Projektbericht: »Enabling Technologies« für Lab-on-a-Chip Systeme	44

<b>Biohybride Systeme</b>	46
<b>Arbeitsgruppe Zell-basierte Sensorik &amp; Biomonitoring</b>	46
Projektbericht: Markierungsfreie Charakterisierung kleinster Gewebeproben für die medizinische Diagnostik und Therapieevaluierung	46
<b>Arbeitsgruppe Molekulares Zell- &amp; Tissue Engineering</b>	48
Projektbericht: <i>In vitro</i> Untersuchung der Zytotoxizität von Implantatmaterialien mit Hilfe ausgewählter Zelllinien	48
<b>Arbeitsgruppe Neuroprothetik:</b>	49
Projektbericht 1: Siebelektroden als technische Schnittstelle an Nerven nach Amputationsverletzungen zur Prothesensteuerung	49
Projektbericht 2: Modulare biomedizinische Mikrosysteme – Auf dem Weg zu standardisierten Schnittstellen	51
<b>Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT)</b>	54
<b>Molekulare Bioanalytik &amp; Bioelektronik</b>	54
<b>Arbeitsgruppe Biosensorik</b>	54
Projektbericht: Biochip für die Detektion von Steroidhormonen im Vollblut	54
<b>Arbeitsgruppe Nanobiotechnologie</b>	55
Projektbericht: Nanobiotechnologie – Manipulation einzelner Proteinmoleküle durch elektrische Wechselfelder	55
<b>Arbeitsgruppe Mikroarray &amp; Biochiptechnologie</b>	57
Projektbericht: Oberflächenmodifizierung – Entwicklung eines Scanners für den Tuberkulosenachweis in Blutproben	57
<b>Zelluläre Biotechnologie &amp; Biochips</b>	59
<b>Arbeitsgruppe Lab-On-Chip Technologie</b>	59
Projektbericht: Chip-basierte Werkzeuge zur Manipulation und Analyse einzelner Zellen	59
<b>Arbeitsgruppe Zell-Assay-Entwicklung</b>	60
Projektbericht: Zellhaftung und -wanderung auf festen Oberflächen als Basis für die Entwicklung von Zellassays	60
<b>Arbeitsgruppe Extremophilenforschung</b>	63
Projektbericht: Grundlagenforschung an kryophilen Mikroalgen und ihr Anwendungspotenzial in der Biotechnologie	63
<b>Kryobiophysik &amp; Kryotechnologie</b>	66
Projektbericht: Miniaturisierte Kryokonservierung von Lebendproben	66
<b>Arbeitsgruppe Kryoequipment &amp; Kryorobotik</b>	69
Projektbericht: Kryoequipment für das Labor	69
<b>Arbeitsgruppe Kryoforschungsbank</b>	71
Projektbericht: Europäische Forschungszellbank – Eurocryo	71

<b>Ultraschall</b>	74
<b>Arbeitsgruppe Ultraschall-Systementwicklung</b>	74
Projektbericht: Hochpräzise Ultraschall-basierte Qualitätskontrolle	74
<b>Arbeitsgruppe Biomedizinische Ultraschallforschung</b>	76
Projektbericht : Akustische Mikroskopie einzelner vitaler Zellen	76
<b>Arbeitsgruppe Piezosysteme &amp; Entwicklung</b>	78
Projektbericht: Entwicklung eines edelstahlgekapselten Ultraschall-Wandlers zur Durchflussmessung in einem Wärmezähler	78
<b>Arbeitsgruppe Sensorfertigung</b>	80
Projektbericht: Entwicklung von Fertigungstechnik und Sensorfertigung in Kleinserien	80
<b>Arbeitsgruppe Medizin-Telematik</b>	81
Projektbericht: TOPCARE – Eine Telematik-Plattform für die häusliche Gesundheitsversorgung	81
<b>Arbeitsgruppe Computerunterstützte Simulationen</b>	83
Projektbericht: PARMENIDE – Mikrosystemtechnisch strukturierte siliziumbasierte piezoelektrische Ultraschallsensoren	83
<b>Europäisches Kompetenzzentrum für Biomedizinische Mikroprodukte – MEDICS</b>	85
Projektbericht: Europäisches Kompetenzzentrum für Biomedizinische Mikroprodukte – MEDICS	85
<b>Medizintechnisches Kompetenzzentrum für Miniaturisierte Monitoring- und Interventionssysteme (MOTIV)</b>	87
Projektbericht: Kompetenzzentrum MOTIV	87
<b>Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH)</b>	89
Projektbericht 1: Automated Aggregate Analysis	89
Projektbericht 2: Vision System for Automated Bottle Inspections	90
<b>Fraunhofer-IBMT Technology Center Shenzhen (FTeCS)</b>	91
Projektbericht: Fraunhofer-IBMT Technology Center Shenzhen	91
<b>Faktenteil</b>	92
Namen, Daten, Ereignisse	92
Internationale Gäste: Wissenschaftler, Stipendiaten, Gastdozenten	92
Wissenschaftliche Veröffentlichungen	92
Diplomarbeiten und Promotionen	92
Personalien	93
Publikationen/Vorträge	96
Messe- und Veranstaltungsspiegel	95
Patente	102
Impressum	104



Der jährliche Bericht des Fraunhofer-Instituts für Biomedizinische Technik bietet neben der Darstellung der Ergebnisse und der Bilanz die Gelegenheit, zu Fragen von allgemeinem Interesse der Medizintechnik und Biotechnologie Stellung zu beziehen. Fragen gibt es genug, aus der Wirtschaft, der Politik, der Bevölkerung, aber auch der Forschung selbst. Breiten Bevölkerungskreisen ist bewusst geworden, dass wir vor einer tief greifenden Umgestaltung der Gesellschaft stehen, bei der die Biowissenschaften eine zentrale Rolle spielen werden. Sehr widersprüchlich sind allerdings die Aussagen, wann dieser Prozess in vollem Gange sein wird, z.B. wie lange wir noch auf zellbasierte Behandlungen von Tumoren warten müssen, ob Organe tatsächlich unter Laborbedingungen für die Transplantationsmedizin hergestellt werden können, und inwieweit die häufig zitierten Stammzellen bereits therapeutisch einsetzbar sind. Diese Fragen aufzugreifen und eine Antwort vorzuschlagen, gehört wie die Projektarbeit des Fraunhofer IBMT zu den Aufgaben einer öffentlichen Forschungseinrichtung. In zunehmendem Maße spüren wir in allen Abteilungen, dass Öffentlichkeitsarbeit ein unabdingbarer Bestandteil der Problemlösung ist und sich ebenso auszahlt, wie ein hervorragendes Forschungsergebnis. Zudem besteht großes Interesse an allgemeiner Information zu biowissenschaftlich-medizinischen Themen, eine Wissenschaftsermüdung der Bevölkerung, wie sie in den Medien z.T. diagnostiziert wurde, konnten wir nicht feststellen. Die Akzeptanz einer Antwort oder Prognose steigt erfahrungsgemäß mit der Kompetenz des Befragten, wengleich das nicht zwingend ist, da ein Blick – ungetrübt durch Sachkenntnis – immer noch den Vorteil der vorurteilsfreien Bewertung besitzen kann. Fachkenntnisse, vor allem aber praktische Erfahrungen bilden letztendlich aber doch die beste Voraussetzung für eine fundierte Einschätzung und vor allem wiederholbare Erfolge.

Das Fraunhofer IBMT kann auf eine sehr gute Bilanz des Jahres 2003 und ein charakteristisches, in seinen Schwerpunkten geschärftes Forschungs- und Entwicklungsprofil verweisen. Das ist nicht selbstverständlich in den Biowissenschaften, für die das letzte Jahr weltweit keine Periode der Hochkonjunktur gewesen ist. Zu Beginn einige Zahlen zur Institutsbilanz: Der Institutshaushalt des IBMT liegt nach Stand Dezember im Jahre 2003 bei 8,9 Mio €, bei einer erwirtschafteten Projektfinanzierung von 8,5 Mio €. Bezieht man die Grundfinanzierung ein, so ergibt das eine betriebswirtschaftlich konsolidierte Lage, die dem Institut in erheblichem Umfang Geräteinvestitionen und Erweiterungen gestattete (in Höhe von ca. 2,1 Mio €). Anders ausgedrückt bedeutet diese Bilanz, dass aus jedem Euro des Steuerzahlers am IBMT nahezu vier Euro für die Forschung und industrielle Umsetzung von Wissenschaftserkenntnissen wurden und in gleichem Maßstab Arbeitsplätze geschaffen werden – ein Verhältnis, das kaum günstiger ausfallen kann. Aus dieser Bilanz Tendenzen zur Reduzierung der Grundförderung von Forschungsgesellschaften abzuleiten wäre jedoch grundlegend verkehrt. So erfolgreich das Fraunhofer-Modell auch ist, muss dennoch deutlich gemacht werden, dass Forschung und Entwicklung niemals flächendeckend profitabel aus sich selbst heraus sein kann, sondern einer angemessenen öffentlichen Grundfinanzierung bedarf. Andernfalls würden Firmen mit renommierten eigenen Forschungsabteilungen sich mehr und mehr von ihren Produkten lösen, da Wissenschaft sowie Geräte- und Verfahrensentwicklung von allen Ingenieuren, Technikern und Technologen als besonders erstrebenswert und befriedigend betrachtet werden, im Gegensatz zu den technologischen Mühsalen der Produktion. Wissenschaft, innovative Projektarbeit und visionäre Technologieentwicklung selbst sind kein Produkt an sich, sie

bleiben zu einem nicht unerheblichen Teil stets Investitionen in die Zukunft. Die Bundesrepublik Deutschland ist ein Land der Hochtechnologien und des Wissenstransfers vor allem aus den Natur- und Ingenieurwissenschaften in alle Bereiche der Gesellschaft. Unser Wohlstand begründet sich nahezu ausschließlich auf den intellektuellen Ressourcen unserer Forschungs- und Wirtschaftslandschaft. Eine finanzarme Wissenschaftslandschaft hätte Auswirkungen auf unser Leben wie eine Dürre auf ein Agrarland.

Erfolg und Misserfolg von Forschungsergebnissen wird in Zeiten wirtschaftlicher Schwierigkeiten häufig in immer kürzeren Etappen bewertet. Auch das ist problematisch. So erschienen beispielsweise im Herbst kritische Ergebnisse zur Injektion von Stammzellen in Mäusehirne aus der Max-Planck-Gesellschaft (große Teile der Hirnmasse hatten sich danach aufgelöst), die sofort von einigen Seiten als Bankrotterklärung der »Wunderwaffe Stammzelle« interpretiert wurden. Ohne jeden Zweifel sind die Beobachtungen korrekt und müssen Anlass zum Überdenken der Konzepte geben. Zutreffender in der ersten Interpretation dieser Befunde erscheint jedoch, dass wir noch zu wenig über die Wechselwirkung dieses Zelltyps mit Gewebezellen wissen und folglich gerade mehr anstatt weniger Forschung brauchen, um gesicherte Vorhersagen machen und nebenwirkungsfreie Therapien entwickeln zu können. Ganz ohne Zweifel kommt den Stammzellen, welcher Herkunft auch immer sie sind, eine hohe Bedeutung für die Medizin, Pharmakologie und Biotechnologie der Zukunft zu. Es gäbe sie nicht in dieser wohl abgestimmten Verteilung in unserem Körper, wenn sie nicht eine wesentliche Funktion erfüllen würden. Eine davon ist, defekte oder verbrauchte Zellen sowie Gewebeteile zu ersetzen und die unendliche Vielfalt der immunologischen molekularen und zellulären Abwehrfront permanent

aufrecht zu erhalten. Anzumerken ist, dass wir durch einfaches Einspritzen von mehr oder minder gut charakterisierten Zellsuspensionen nicht hoffen können, komplexe Krankheiten wie Alzheimer oder Gewebedefekte nach einem Infarkt vollständig zu beheben. Dieser Wunsch und Versuch ist verständlich, der universelle Erfolg derartiger Bemühungen aber eher unwahrscheinlich. Gelingt ein erster Versuch dieser Art nicht, ist damit noch nicht viel belegt, der Weg ist der richtige. Komplexe Prozesse erfordern in der Regel auch komplexe Strategien, um nicht nur eingreifen, sondern vor allem gezielt steuern zu können. Ein universelles »Wundermittel« werden auch Stammzellen nicht sein. Es erscheint notwendig, daran zu erinnern, dass der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn in neuen Feldern immer eine Art Langstreckenlauf ist, der nicht beliebig verkürzt werden kann. Zwar stehen uns sehr effektive Mittel, wie die Bioformatik, die bereits erwähnten Hochtechnologien und eine große Anzahl gut ausgebildeter interdisziplinärer Spezialisten zur Verfügung, das treibende Moment sind jedoch Innovationen. Deren Generierungszeit ist physiologisch durch die Geschwindigkeit der Denkvorgänge in unserem Gehirn determiniert. Es ist zu bezweifeln, dass ein guter Kopf heute schneller erfinden kann als vor einhundert Jahren. Beschleunigend wirkt somit nur die Zahl der denkenden Köpfe und deren Qualität, was die besondere Bedeutung der Ausbildung und Lehre unterstreicht.

Das IBMT trägt dem neben der Ausbildung am Institut seit dem Jahre 2003 über drei Professuren an universitären Einrichtungen Rechnung. Dieses Wechselspiel erweist sich als fundamental für die angewandte Forschung und außerordentlich fruchtbar, insbesondere im interdisziplinären Feld der Biowissenschaften. Viele Studenten und Absolventen nutzten auch im letzten Jahr die Qualifizierungsmöglichkeiten

am Fraunhofer IBMT, die vom Praktikum, über die Diplomarbeit, Promotion bis zur Habilitation reichen. Das Durchschnittsalter am IBMT betrug im Jahre 2003 36 Jahre. Das macht ein Institut dieser Größe flexibel und reaktions-schnell. Doch auch die Berufserfahrung gereifter Mitarbeiter spielt eine entscheidende Rolle in unserer Einrichtung. Drei Abteilungsleiter mit Forschungs- und Industrieerfahrung wechselten an das Institut, so dass eine ausgewogene Personalstruktur entstanden ist.

Leider haben wir auch Schicksalsschläge hinnehmen müssen. Der von allen Mitarbeitern des IBMT als fester Bestandteil des Instituts betrachtete Direktor unserer Zweigstelle in Florida, Herr Dr. S.-E. Eagle Park, verstarb nach kurzer schwerer Krankheit im Alter von nur 38 Jahren. Er hat die Auslandsarbeit und -wirkung des IBMT maßgeblich geprägt. Wir werden ihn als einen außerordentlich zuverlässigen, kreativen und menschlich überaus angenehmen Kollegen in Erinnerung behalten und trauern mit seiner Familie.

Die amerikanische Zweigstelle des IBMT, das Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH), hat sich ungeachtet dessen als medizintechnisch-biotechnologischer Partner in der Forschungslandschaft der USA etablieren können. NIH-Projekte und vielfältige Kooperationen mit Universitäten und Firmen belegen dies. Am 15. Oktober 2003 übernahm Frau Dr. S. Rhee durch Wechsel von der Penn State University nach Hialeah die Einrichtung in der Position des Executive Director. So fiel es bei den Strategieentscheidungen des IBMT nicht schwer, auch in den USA hochaktuelle Themen, wie den Stammzell-nahen Technologien, der Kryotechnologie, den vielfältigen Ultraschallanwendungen und biohybriden Systemen den Vorrang gegenüber anderen Forschungsfeldern einzuräumen, da sie nach unserer Ansicht das breiteste Anwendungsspektrum in



medizinisch-diagnostischer und therapeutischer Hinsicht für die nächsten 3 – 10 Jahre aufzeigen. Wir betrachten das als einen Teil der Vorlaufforschung, die wir zusätzlich zu unseren klassisch medizintechnischen Geschäftsfeldern für die aussichtsreichste halten. Dabei kann sich das Institut auf eine beachtliche Technologiebreite stützen. So konnten die Kernkompetenzen im Ultraschall, vom Transducer über Multi-kanalssysteme zur bildhaften Darstellung bis hin zu neuen Verfahren der hochauflösenden Ultraschallmikroskopie deutlich ausgebaut werden. Mehr als 61 Projekte laufen in der Abteilung Ultraschall derzeit parallel und eine Vielzahl technischer, medizintechnischer und biotechnologischer Anwendungen befinden sich in Arbeit.

Wer hätte noch vor Jahren eine Verbesserung der Optiken in der Mikroskopie für möglich gehalten, wie wir sie gegenwärtig erleben? Man mikroskopiert tatsächlich zur Zeit mit einem sehr guten alten Mikroskop schlechter als mit einem neuen Gerät der mittleren Preisklasse. Möglich wurde dieser Sprung durch CAD-basierte Konstruktionsverfahren, numerische Berechnungen und eine Vielzahl von Software-gesteuerten Hochpräzisionsmaschinen. Ähnliche Entwicklungen zeichnen sich auch in vielen Gebieten der Medizintechnik ab. Verfahren und Geräte, die als Endpunkt betrachtet wurden, werden markante Verbesserungen erfahren. Ein Signal in dieser Richtung ist auch die Vergabe des diesjährigen Nobelpreises für Medizin für eine vor allem wissenschaftlich methodische Leistung auf dem Gebiet der Medizintechnik, die MRT-Bildgebung (Paul Lauterbur, USA und Sir Peter Mansfield, Großbritannien). Das IBMT hat diesen Trend bereits vor 10 Jahren erkannt und eine eigene Arbeitsgruppe für Modellierung und Numerik installiert. Zuerst profitierten davon vor allem die Projekte des Ultraschalls, der NMR und der Mikrosystemtechnik; inzwischen sind die Ergebnisse der Arbeitsgruppe

für Neuroprothetik, der Abteilung Biohybride Systeme, der Sensorfertigung, Biochip- und Nanobiotechnologie in Potsdam und Berlin ohne dieses Grundwerkzeug kaum mehr vorstellbar.

Im Jahresbericht 2003 können nur ausgewählte Forschungsergebnisse und Gerätesysteme, wie die nichtinvasive Untersuchung von Biofilmen mittels Magnetresonanzbildgebung, die markierungsfreie Charakterisierung kleinster Gewebeproben, Siebelektroden als technische Schnittstelle an Nerven als Prothesensteuerung, Biochips für die Detektion von Steroidhormonen im Vollblut, Chip-basierte Werkzeuge zur Manipulation und Analyse einzelner Zellen, miniaturisierte Kryokonservierung von Lebendproben, akustische Mikroskopie einzelner vitaler Zellen, Entwicklung von Ultraschallwandlern, eine Telematik-Plattform für die häusliche Gesundheitsfürsorge und die Arbeit der Kompetenzzentren MOTIV und MEDICS vorgestellt werden. Die Zahl der bearbeiteten Projekte überschritt 290. Nicht alle Projekte, die es verdient hätten genannt und dargestellt zu werden, konnten in diesem Heft Berücksichtigung finden. Ich bitte die Mitarbeiter hierfür um ihr Verständnis. Der gezeigte Ausschnitt soll ein Bild des breit angelegten Spektrums der Forschungsfelder des Fraunhofer IBMT vermitteln. Ich möchte an dieser Stelle allen Kooperationspartnern, Kunden und Förderern des IBMT für ihr Vertrauen und die erteilten Aufträge danken.

Das Institut investierte im Jahre 2003 erneut in erheblichem Maße in die Vorlaufforschung, unterstützt durch eine Vielzahl von Drittmittelprojekten nationaler und internationaler Organisationen. Für diese Leistung sei den Mitarbeitern, den Ressourcen-, Arbeitsgruppen- und Abteilungsleitern ausdrücklich gedankt. Im Berichtszeitraum wurde eine Firmenausgründung vorbereitet, die Ende des Jahres erfolgen

wird. Wieder konnten Preise, wie der Humboldt-Preis für eine Diplomarbeit und die Auszeichnung mit einer Nachwuchsgruppe des BMBF errungen werden. Ein Projekt, die »Feldfallen zur Einzelzellmanipulation« kam unter die vier Nominierten für den Deutschen Zukunftspreis des Bundespräsidenten (2003). Bei den Ausschreibungen zu großen, europaweiten Integrierten Projekten ist das IBMT in koordinierender Funktion mit einem Projekt aus dem Gebiet der Nanobiotechnologie in den Kreis der geförderten Projekte gekommen. An vier weiteren EU-Projekten sind wir als Partnerinstitut beteiligt. In seiner Konstanz über die letzten fünf Jahre belegen derartige Würdigungen und Vergaben von Forschungsgeldern eine Qualität der Arbeit, wie sie auf wenigen anderen Wegen so zweifelsfrei übermittelt werden kann und zur Motivation sowie Stimulation der Mitarbeiter in allen Bereichen beiträgt. Eingebettet in den Life Science Verbund, ist das Institut für Biomedizinische Technik mit seiner unikalen technologischen Orientierung in der Medizintechnik und Biotechnologie zu einem Träger der Innovation mit multidisziplinären stabilen Geschäftsfeldern geworden. Die vier Institute des Life Science Verbundes sind zu einem Begriff der Angewandten Forschung nicht nur in Deutschland geworden. Unter der Führung des Präsidenten der Fraunhofer-Gesellschaft, Herrn Prof. Bullinger, starten die Biowissenschaften in die industrienaher Forschung, die in kaum einem anderen Gebiet so engen Bezug zwischen Grundlagenforschung und industrieller Produktentwicklung aufweisen. Die Technologiebreite in den 57 Instituten der Fraunhofer-Gesellschaft prädestinieren diesen Forschungsverbund für die Biotechnologie.

Das Institut für Biomedizinische Technik mit seinen Zweigstellen in Sulzbach, Berlin/Potsdam, den USA und China sieht sich auf der Basis der Arbeit des Jahres 2003 in seinen stra-

tegischen Entscheidungen in vollem Umfang bestätigt. Neben der praktischen Forschungsarbeit ist es zu einem gefragten Partner und Berater für Firmen, Banken und bei der Ausgründung von Start up-Unternehmen geworden.

Lassen Sie sich durch den folgenden Jahresbericht an die Schnittstelle der Biotechnologie und Medizin führen, vermittelt durch ein Mosaik illustrierter Innovationen. Treten Sie mit Ihren Problemen an einen hochmotivierten Mitarbeiterstab heran, nutzen Sie die technologischen Möglichkeiten des Hauses und prüfen Sie die Leistungsfähigkeit des IBMT.

St. Ingbert, den 10. Dezember 2003



Prof. Dr. Günter R. Fuhr

# Das Institut im Profil

## Ziele

Das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) ist eines der vier Institute des Life Science-Verbunds der Fraunhofer-Gesellschaft. Seit seiner Gründung im Jahre 1987 ist das Fraunhofer IBMT Partner der Wirtschaft bei der Bearbeitung von Aufgabenstellungen in den Gebieten Biomedizin-/Medizintechnik, Biotechnologie, Gesundheitstelematik, Umwelttechnik, Materialprüftechnik, Haus-, Klima- und Sicherheitstechnik sowie industrielle Prozessautomatisierung und inline/online Prozessüberwachung, insbesondere für die Nahrungsmittel-, chemische und pharmazeutische Industrie. Das Institut unterstützt den »gelebten« Technologie-Transfer in die Medizin und in die unterschiedlichsten Bereiche der produzierenden Industrie und wissensintensiven Dienstleistung. Kernkompetenzen sind auf die Nicht- bzw. Minimal-Invasivität, Miniaturisierung, Ankopplung technischer Mikrosysteme an biologische Mikrosysteme (Biohybrid-Systeme, Molekulare Bioanalytik), molekulare und zelluläre Biotechnologie, Biokompatibilität, Ultraschall-Technik, Sensor-Fertigungstechnik, magnetische Resonanz, kontinuierliches Messen, telemetrische Daten- und Energieübertragung, multilokale Sensorik verbunden durch Kommunikationstechnik sowie telematische Systeme ausgerichtet. 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. Der Technologie-Transfer aus der Grundlagenforschung wird entlang der Innovationsschiene über die wissenschaftlich-technische Beratung, Machbarkeitsstudie, Prototyp-

entwicklung, Feldtests bis hin zur Fertigungstechnologie realisiert. Ausgründungen des IBMT übernehmen bei Bedarf die Systemfertigung als Service-Leistung, so dass eine schnellstmögliche Umsetzung der Wünsche unserer Kunden bis hin zum Markt gegeben ist. Weitere Geschäftsfelder stellen die Beratung von Venture Capital (VC)-Gesellschaften sowie die Begleitung von Start-up-Unternehmen dar. Das IBMT erstellt darüber hinaus für seine Auftraggeber Gutachten, Studien und Analysen. Das IBMT ist in fünf Regionen (Saarland, Berlin, Brandenburg, Florida (USA), Shenzhen (China)) tätig und erfüllt somit in diesen Regionen übergeordnete Aufgaben bei der regionalen Umstrukturierung mit globaler Orientierung und Schaffung neuer regionaler Arbeitsmarktpotenziale.

## Kurzporträt

Mit der Gründung des Instituts für Biomedizinische Technik bzw. eines Vorläufers im Jahre 1987 verfolgte die Fraunhofer-Gesellschaft das Ziel, natur- und ingenieurwissenschaftliche Forschung, moderne Technik und Technologie-Transfer im Bereich der klinischen Forschung im Saarland in Zusammenarbeit mit den Universitätskliniken in Homburg/Saar voranzutreiben. Das Institut hat seinen Sitz in St. Ingbert (Saarland) und wird seit dem 1. 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 des Fraunhofer-Instituts für zerstörungsfreie Prüfverfahren (IZFP) in St. Ingbert, die sich dann aufgrund einer stetigen Entwicklung 1992 als selbständiges 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. Im Jahre 1996 wurde im Rahmen des Aufbaus eines global agierenden IBMT-Netzwerkes die IBMT-Außenstelle Hialeah als Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH) in den USA (Florida) gegründet.

Das Institut finanziert sich über Forschungs- und Entwicklungsaufträge von öffentlichen und privaten (industriellen) Auftraggebern. Die enge Verbindung von Medizintechnik, Biotechnologie und Mikrosystemtechnik verleiht ihm eine herausragende Stellung in Europa. Seit 1997 befindet sich im IBMT am Standort Sulzbach/Saar das European Center of Competence for Biomedical Microdevices (MEDICS). Mit Wirkung vom 01.10.1998 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 aufbaut. Im Jahre 2000 wurden die China-Aktivitäten durch das Fraunhofer-IBMT Technology Center in Xiamen (FTeCX) abgerundet.

Am 1. April 2001 fand der altersbedingte Wechsel in der Leitung des Fraunhofer IBMT statt. Professor Fuhr ist Biophysiker und wechselte von der Humboldt-Universität (Lehrstuhl für Membranphysiologie seit 1993 und Vertretung des Lehrstuhls für Experimentelle Biophysik seit 2000) in die

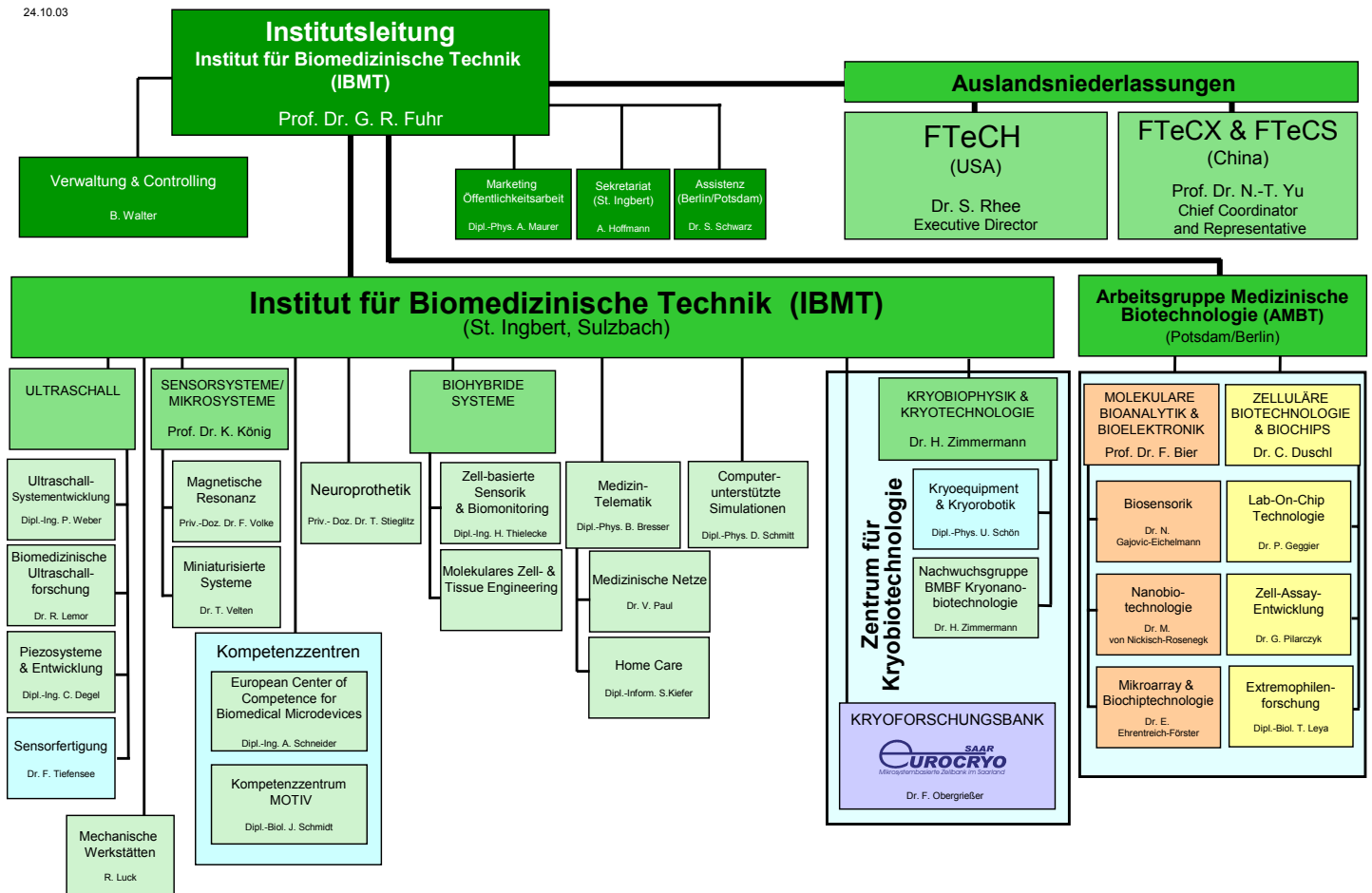
Fraunhofer-Gesellschaft und an die Universität des Saarlandes. Er ist wie auch sein Amtsvorgänger nicht nur Mitglied in der Medizinischen Fakultät, sondern auch kooptiertes Mitglied der Fakultät Physik/Elektrotechnik sowie Mitglied des Zentrums für Bioinformatik. Professor Fuhr promovierte 1981 auf dem 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 Direktor er bis zum Ausscheiden am 1. April 2001 war.

Das IBMT ist in den Verbund von 57 Fraunhofer-Instituten und -Einrichtungen eingegliedert. Am IBMT waren 95 wissenschaftliche und 46 sonstige (Technik & Verwaltung) Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sowie 45 studentische Hilfskräfte und 48 Praktikanten beschäftigt. Am Lehrstuhl für Biotechnologie und Medizintechnik, der räumlich in das IBMT integriert ist, arbeiten 8 wissenschaftliche und technische Mitarbeiter. Am Lehrstuhl für Mikrosystemtechnik arbeiteten 2 wissenschaftliche und 2 technische Mitarbeiter. Ein weiterer Lehrstuhl befindet sich in der Ausschreibung. Über Herrn Prof. Dr. Frank Bier ist das Institut nunmehr eng

auch an die Potsdamer Universität angebunden. Zusätzlich beherbergt das Institut 10 Gastwissenschaftler.

Das Institut ist entsprechend seinen Arbeitsgebieten in acht Abteilungen gegliedert: Sensorsysteme/Mikrosysteme, Biohybride Systeme, Kryobiophysik & Kryotechnologie, Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik, Zelluläre Biotechnologie & Biochips, Ultraschall sowie das Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH) und das Fraunhofer-Technology Center Shenzhen (China). Die Abteilungen werden als eigenständige »Profit«- und »Cost«-Zentren geführt. Neben den Abteilungen

24.10.03



Enseimer Straße 48 \* 66386 St. Ingbert  
 Tel.: 06894/980-0 \* Fax: 06894/980-400  
 http://www.ibmt.fraunhofer.de

Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT)  
 Arthur-Scheunert-Allee 114-116  
 14568 Bergholz-Rehbrücke  
 Tel.: 033207/884511 \* Fax: 033200/88-452

Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT)  
 Am Zentrum für Biophysik & Bioinformatik  
 Humboldt-Universität zu Berlin  
 Invalidenstraße 42 \* 10115 Berlin  
 Tel.: 030/2093-8634 \* Fax: 030/2093-8635

Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH)  
 601 West 20th Street  
 Hialeah, Florida 33010, USA  
 Tel.: 001/305/925-1261  
 Fax: 001/305/925-1269

Fraunhofer-IBMT Technology Center Shenzhen & Xiamen (FTeCS, FTeCX)  
 Department of Chemistry HKUST  
 Clear Water Bay, Hong Kong, China  
 Tel.: 00852/2358-7363  
 Fax: 00852/2358-9671

Aktuelles Organigramm: Gliederung des IBMT in Abteilungen und Arbeitsgruppen.

gen sind unabhängige Arbeitsgruppen installiert, die sich auf dem Entwicklungsweg hin zu einer Abteilung bewegen. Das Organigramm (s. S. 11 unten) lässt die Untergliederung der Abteilungen in Arbeitsgruppen mit ihren Themenschwerpunkten erkennen. Das Organigramm zeigt darüber hinaus die Einbindung der IBMT-Außenstellen Sulzbach/Saar, Hialeah/Florida (USA), Shenzhen (China) und Potsdam/Brandenburg und des seit dem 1. Oktober 1997 am Standort Sulzbach befindlichen European Center of Competence for Biomedical Microdevices (MEDICS). Seit September 2001 ist das IBMT Gründungsmitglied des Fraunhofer-Verbundes »Life Sciences«.

### Arbeitsschwerpunkte

Das Fraunhofer IBMT befasst sich in seinen technologischen Schwerpunkten mit Themen wie die Ankopplung technischer Mikrosysteme an biologische Komponenten wie Zellen und Gewebe, die molekulare und zelluläre Biotechnologie mit medizinischer Zielstellung, die Biokompatibilitätsprüfung, Kryobiotechnologie, Biochipentwicklung, aber auch die Mikrosystemtechnik (Mikrosensorik, Mikroaktorik und Signalverarbeitung), die Ultraschall-Technik, die Sensor-Fertigungstechnik sowie multilokale Sensorik verbunden durch Kommunikationstechnik, Gesundheitstelematik, telemetrische Daten- und Energieübertragung und die magnetische 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, Materialprüftechnik finden im IBMT Beratung und problem-spezifische 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 2.500 Quadratmetern werden im benachbarten Industriepark Sulzbach-Neuweiler neue Techniken zur flexiblen Fertigung von Sensoren und Kryoequipment entwickelt, die es kleinen und mittleren Unternehmen ermöglichen, 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 in zwei zukunftsweisenden Telematikprojekten »Schlaganfall-Nachsorge Saar« (»Home Care«-Bereich) und »Patientenbegleitende Dokumentation – PaDok« (Arzt/Arzt-sowie Arzt/Krankenhaus-Vernetzung) umgesetzt.


Im Rahmen der weiteren Globalisierung der IBMT-Aktivitäten ist vor allem auch die 1999 erfolgte Etablierung der China-Repräsentanz des IBMT, das Fraunhofer-IBMT Technology Center China in Shenzhen, Guangdong, (FTeCS) zu nennen. Im Vordergrund des FuE-Angebotes des FTeCS steht die Unterstützung der Automatisierungs-

und Prozessüberwachungstechnik unterschiedlichster Industriebereiche durch Einbringen von Mikrosystemen, Mikrosensoren, Mikroaktoren und Signalverarbeitungsroutinen. Einen ersten Kundenkreis bilden die medizintechnische, kunststoffverarbeitende und chemieveredelnde Industrie. Neben diesen spezifischen Aufgaben ist FTeCS Anlaufstelle für FuE-Kunden, die sich der Expertise der gesamten Fraunhofer-Gesellschaft bedienen wollen. FTeCS nimmt daher die Repräsentanz der FhG in China wahr. Eine wesentliche Aufgabe besteht auch darin, deutsche Unternehmen in China beim Aufbau und bei der Optimierung von Sensor-Fertigungsverfahren und Sensor-Fertigungsstätten sowie der Einführung der Biotechnologie zu unterstützen.

Ein wichtiger Beitrag zur besseren Bedienung des USA-Marktes durch das IBMT wird durch das seit 1996 bestehende Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH) geleistet. In dieser Einheit bietet das IBMT, ergänzend zum Mutter-Institut in St. Ingbert, Forschung und Entwicklung (Schwerpunkte liegen auf dem Gebiet der Aktorik/Mikroaktorik und der komplexen Systeme/Mikrosysteme), Systemtechnik (mit Produktentwicklungen des Instituts in St. Ingbert als Ausgangspunkt), Kurse und Training für industrielle Mitarbeiter sowie Sensor-Fertigung als Service für Unternehmen und Firmen an. Im Jahre 2002 wurde auf 600 m<sup>2</sup> die Laborfläche für den Einstieg in die Biotechnologie gelegt. In Applikationslaboren können kleine und mittlere Unternehmen einen Gerätepark installieren, der einerseits bei der Akquisition amerikanischer Kunden behilflich ist, andererseits auch für Forschungsprojekte der Zweigstelle FTeCH zur Verfügung steht. Die Nachfrage bestätigt diesen Ansatz.

Im November 1998 wurde die Arbeitsgruppe Molekulare Bioanalytik in Potsdam-Rehbrücke als eine neue

Außenaktivität 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 Produkt-Monitoring während der Produktion 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 & Biochiptechnik an der Humboldt-Universität zu Berlin eingebettet in das Zentrum für Biophysik & Bioinformatik zur Arbeitsgruppe Medizinische Biotechnologie (AMBT) zusammengefasst. Bis zum Jahre 2006 wird für diese noch dezentralen Arbeitsgruppen ein Teilinstitut des IBMT als Neubau in Golm bei Potsdam errichtet. Die Raumbedarfsplanung ist bereits abgeschlossen und die Feinplanung des Gebäudes mit den Architekten und Installationsplanern hat bereits begonnen. Das Forschungs- und Entwicklungsspektrum der beiden Abteilungen ergänzt sich in nahezu idealer Weise zu einem Kompetenz-Cluster für Biochipsysteme und Nanobiotechnologie.

Gemeinsam mit dem saarländischen Ministerpräsidenten Peter Müller eröffnete die Fraunhofer-Gesellschaft unter Leitung von Professor Günter Fuhr am 9. September 2003 in Sulzbach/Saar die Kryoforschungsbank . Damit nimmt das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) nach dem Zentrum für Kryobiotechno-

	Mikrofluidik (alternativ: Mikrofluidik)	Diagnostik (Diagnostik-Sensoren (Hybrid))	Ultraschall-Sensoren-Systeme (1000-Army-Technologien/Arbeitsgruppen)	Medizin-Telematik (Sensoren/Kommunikation/Internet/Telemedizin)	Magnetische Resonanz (Mikroskopie, Spektroskopie, Imaging)	Multimediale Sensoren und Telekommunikation	In-Situ-Prozesskontrolle	Biopolymere/Biochemie (Zell-/Tissue/Modell)	Überwachungs-Systeme (Erdschicht, Umwelt)	Sensoren-Fertigung (Erzeugung, Service)
Bildgebende Systeme (Sonographie, NMR)										
Monitor-Systeme (Volumenfluss, Vizeparameter)										
Prozessüberwachung (Luftschicht, Fluidkontrolle)										
Plattenwellen-Sensoren (Biosensor, massen-sensitive Sensoren)										
Taktile Sensoren, Endosysteme (z.B. Endosensoren)										
NMR-Probenkopferwicklung (Hochfrequenzsysteme)										
Materialcharakterisierung (Polymere/Pharmazie/Kosmetika)										
Bio-Interfaces (Webware, neuronale Interfaces, Mikroimplantate)										
Kryo-Biotechnologie										
Biochip-Technologien										

Kompetenzmatrix.

 In rascher Entwicklung begriffen.  Kernfelder des IBMT.

logie und Kryobiophysik eine zweite Einheit zur Entwicklung einer den Anforderungen der zukünftigen Biotechnologie und Medizin entsprechenden Technologieplattform in Betrieb. Aufgabe der Europäischen Kryoforschungsbank ist es, wertvolle und einzigartige Zellsammlungen (Bioressourcen) aus den verschiedensten Bereichen der Biowissenschaften anzulegen und moderne automatisierbare Technologie zu demonstrieren. Die Lebendablage von Zellsuspensionen erlaubt eine Vermehrung zu jedem späteren Zeitpunkt, insbesondere aber retrospektive Untersuchung von Proben. D.h. auch 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, man kann sagen, vollständigste Dokumentation der Eigenschaften einer Bioprobe. Auf mehr als 1200 Quadratmetern werden Kryolagertanks mit einem Nettovolumen von jeweils bis zu 1400 Litern installiert. Die Kryobankanlage trägt neben der Forschungsaufgabe den Charakter einer Demonstrationsbank für neue Technologien, insbesondere auch für industri-

elle Nutzer und die öffentliche Hand.

## Kompetenzen und Anwendungen

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse und praktischen Ergebnisse aus langjähriger Erfahrung in den Bereichen Sensoren/Mikrosysteme, Ultraschall und Magnetische Resonanz sowie die neuen Erfahrungen auf dem Gebiet der Sensorfertigung, Biotechnologie, Biosysteme, Kryotechnologie, Bio-Chip Technik und Medizin-Telematik gewährleisten eine hohe Qualität der FuE-Leistungen und die flexible, kunden- und problemorientierte Aufgabendefinition. Zahlreiche Referate, Publikationen und Patente dokumentieren die Qualifikation der Mitarbeiter und den modernen technischen Stand von Einrichtungen und Ausrüstungen. Im Jahre 2002 hat das IBMT begonnen, seine Patentpolitik zu reformieren und bietet nunmehr über die Kompetenzzentren MOTIV und MEDICS in Sulzbach mehr als 100 Patente an.

## Organisation und Ansprechpartner

<b>Institutsleitung:</b>	Prof. Dr. Günter R. Fuhr	Telefon: +49 (0) 6894/980-100
<b>Verwaltungsleitung:</b>	Bärbel Walter	+49 (0) 6894/980-104
<b>Marketingleitung/Öffentlichkeitsarbeit:</b>	Dipl.-Phys. Annette Eva Maurer	+49 (0) 6894/980-102

### Abteilungsleitung:

Sensorsysteme/Mikrosysteme	Prof. Dr. Karsten König	+49 (0) 6894/980-150
Biohybride Systeme	N.N. (stellvertr. Dr. Hagen Thielecke)	+49 (0) 6894/980-162
Kryobiophysik & Kryotechnologie	Dr. Heiko Zimmermann	+49 (0) 6894/980-257
Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik	Prof. Dr. Frank F. Bier	+49 (0) 33200/88-378
Zelluläre Biotechnologie & Biochips	Dr. Claus Duschl	+49 (0) 30/2093-8688
Ultraschall	N.N. (stellvertr. Dipl.-Ing. Peter Weber)	+49 (0) 6894/980-227

### Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH):

Executive Director	Dr. Sorah Rhee	+1 305/925-1261
--------------------	----------------	-----------------

### Fraunhofer-IBMT Technology Center China (FTeCC):

Chief Coordinator and Representative:	Prof. Dr. Nai-Teng Yu	+852/2358-7363
---------------------------------------	-----------------------	----------------

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

Leiter	Dipl.-Ing. Andreas Schneider	+49 (0) 6897/9071-42
--------	------------------------------	----------------------

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

Leiter	Dipl.-Biol. Jochen Schmidt	+49 (0) 6897/9071-41
--------	----------------------------	----------------------

### Einbindung in Universitäten:

Lehrstuhl für Biotechnologie und Medizintechnik  
Fachbereich Klinische Medizin (Medizinische Fakultät)  
Fachbereich Physik und Elektrotechnik (Naturwissenschaftlich-Technische Fakultät)  
Universität des Saarlandes sowie  
Kooptiertes Mitglied der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I der Humboldt-Universität zu Berlin

Lehrstuhlinhaber	Prof. Dr. Günter R. Fuhr	+49 (0) 6894/980-100
------------------	--------------------------	----------------------

Lehrstuhl für Mikrosensorik mit Aufbau- und Verbindungstechnik  
Fachbereich Physik und Elektrotechnik (Naturwissenschaftlich-Technische Fakultät)  
Universität des Saarlandes

Lehrstuhlinhaber	Prof. Dr. Karsten König	+49 (0) 6894/980-150
------------------	-------------------------	----------------------

Lehrstuhl für Angewandte Bioelektronik und Biochip-Technologie  
Institut für Biochemie und Biologie  
Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät  
Universität Potsdam

Lehrstuhlinhaber	Prof. Dr. Frank F. Bier	+49 (0) 33200/88-378
------------------	-------------------------	----------------------

## Angebote, Ergebnisse und Produkte

Im Folgenden sind Abteilungs- und Arbeitsgruppen-bezogen stichwortartig die Angebote und Produkte des IBMT zusammengestellt:

### Abteilung Sensorsysteme/Mikrosysteme:

Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz:

Biomedizinische Forschung (NMR, FT-IR):

- Evaluierung von Wirkstoffen mit NMR-Spektroskopie und MR-Imaging
- NMR-Mikroimaging und MRI (Magnetresonanztomografie)
- Arzneimitteltest in Zellkulturen, Tumorsphäroiden und künstlicher Haut
- 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 Biominalisierungsprozessen
- Alterungsprozesse in Gelen, Cremes etc.
- Hydratationseigenschaften von Biopolymeren
- Hydratationseigenschaften von Werkstoffen
- Beschichtung von Oberflächen (Biokompatibilität)
- *in vitro* und *in vivo* Studien zur Wirkung von Cremes und Salben auf Haut
- Biokleber
- Biosensoren
- Zellen unter extremen Belastungen

Materialforschung (NMR, FT-IR, AFM)

- molekulare Struktur und Dynamik in Polymeren und Biopolymeren
- Diffusionsverhalten von Flüssigkeiten in Polymeren
- NMR-Mikroimaging in Verbundmaterialien
- Quellfähigkeit von Polymeren und Biopolymeren
- Evaluierung von Filtermaterialien (chemische Industrie, Lebensmitteltechnologie, Biotechnologie, Pharmazie)
- Evaluierung der Schutzwirkung von Wachsen
- selbstorganisierende Moleküle zur Herstellung von Nanostrukturen für den technischen Einsatz

NMR-Technologie

- nicht-invasive NMR-Fluss-Messungen mit hoher Auflösung, schnelle Bildgebungsverfahren für On-Line-Kontrolle, Flussverhalten an Oberflächen unterschiedlicher physiko-chemischer Eigenschaften (Biokompatibilität)

- schnelle 3D-MR-Bildgebung auch für Festkörper
- NMR-Probenköpfe für Spektroskopie und Microimaging mit Spulendurchmesser von 2 mm bis 40 mm, angepasst an entsprechende Untersuchungsobjekte
- State-of-the-Art Gradientenspulen für NMR-Microimaging, z.B. 200 G/cm Gradientensysteme in x,y,z-Richtung und Zeiten für die Messbereitschaft beginnend bei 50 Mikrosekunden
- NMR-Spulen für medizinische Ganzkörper-Tomografen, z.B. Lungen-Spule für MRI am klinischen Gerät für (polarisiertes) Helium und/oder Xenon
- minimal-invasive NMR-Technik, z.B. NMR-Spulen in Verbindung mit endoskopischen Eingriffen

Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme:

- miniaturisierte, Sensor- und Aktor-Systeme, auf Wunsch mit drahtloser Ansteuerung/Datenakquisition
- mikromechanische Silizium-Sensoren als massen-sensitive Bakterien- und Zellsensoren
- Puls-/Blutpuls-Sensoren
- taktile Sensoren (Endoskopie, Robotik)
- miniaturisierte Telemetriesysteme (nicht nur für biomedizinische Anwendungen)
- Mikrofluidik-Systeme für Biosensoren und Biochips
- Biozell-Handlingsysteme (z.B. mikromechanisch hergestellte Multidüsenstruktur zum parallelen Handling mehrerer Zellen)
- Aufbau- und Verbindungstechnik (u.a. von Mikroimplantaten und Bio-Analysechips)
- Design und Fertigung ultradünner (5–10 µm), flexibler Printed Circuit Boards mit Leiterbahnbreite  $\geq 5 \mu\text{m}$
- Mikrostrukturierung verschiedener, insbesondere flexibler, biokompatibler Materialien (Ätzen, Heißprägen, Silikonabformen)
- Hybrid-integrierte Schichttechniken (Dickschicht-, Dünnschichttechnik)
- Abscheidung und Mikrostrukturierung stressarmer Siliziumnitrid-Schichten (PECVD)
- Abscheidung und Mikrostrukturierung feuchteundurchlässiger Parylene-Schichten
- Abscheidung metallischer und dielektrischer Schichten (Aufdampfen, Sputtern)

### Abteilung Biohybride Systeme:

Arbeitsgruppe Zell-basierte Sensorik & Biomonitoring:

- Zell- und Gewebe-basierte Biosensoren für den funktionellen Wirkstofftest sowie für die medizinische Diagnostik in den Bereichen Onkologie, Neurologie und Kardiologie
- elektrochemische Mikrosensoren und Methoden für das funktionelle, markierungsfreie Testen von Wirkstoffen, für das *in vivo* Monitoring und für die Bioprozesstechnik

- Bioimpedanzspektroskopie (*in vitro* und *in vivo*)
- Biointerfaces (z. B. implantierbare, geregelte Wirkstofffreisetzungsmodule)
- Sensorsysteme für die medizinische *in vivo* Diagnostik
- Sensorsysteme und Verfahren für toxikologische Untersuchungen im Umweltbereich
- Methodenentwicklung für die Detektion und das Monitoring von Nervengiften (z. B. biologische und chemische Kampfstoffe, Umwelttoxine, Lebensmittelgifte)
- Mikroarrays zur Charakterisierung, Manipulation (z. B. Gentransfer) und Positionierung von Einzelzellen in line-Sensorik für die Lebensmittelindustrie und Bioprozesskontrolle
- Durchführung von theoretischen und experimentellen Studien auf den oben genannten Gebieten

Arbeitsgruppe Molekulares Zell- & Tissue-Engineering:

Angewandte Forschung und Entwicklung:

- Zellkultur- und Zellaggregationsmodelle für Medizintechnik und Pharmaka-Untersuchung
- Kultivierung neuronaler Zellen, Zelllinien und Primärzellkulturen (z.B. Neuroblastoma, Retina-, retinale Pigmentepithelzellen, Oligodendrogliazellen) u.a. auf mikrostrukturierten Materialien
- dreidimensionale, organotypische Zellkulturtechnik unter Rotationsbedingungen (Tumor-, Retinosphäroide (*in vitro* Retina), 3D-Herzmuskelzellsphäroide)
- Gentechnologie und Biotechnologie (Gentherapie, Fermentation, Bioreaktoren)
- Gentransferstudien und Mikromanipulation
- experimentelle Zytogenetik, funktionelles Biomonitoring
- Immunhistochemie und *In situ*-Hybridisierung, Fluoreszenzmikroskopie
- Protein- und Nukleinsäureanalytik

Toxizitätsprüfungen *in vitro* (Medizinprodukteprüfung nach EN 30993 / ISO 10993):

- Biomaterialforschung (z.B. heat shock Protein-, Cytokin-, Metalloproteinase-Expression, Gewebeinhibitoren)
- Biokompatibilitätsprüfungen (z.B. Zytotoxizitätstests, Genotoxizitätstests)
- Produktion rekombinanter Wachstumsfaktoren (Neurotropher Faktoren) und Enzyme; Fixierung der Proteine bzw. Enzyme auf implantierbare Biomatrizes, Bestimmung von Stoffwechselmetaboliten
- quantitative morphometrische Bildanalyse
- Literatur- und Patentrecherchen, Biomaterialien und Tissue Engineering

Technologie-Schulung:

- Anforderungen an biologische Sicherheitsprüfungen für Medizinprodukte in Europa, USA, Kanada, Japan
- Schulungen in Zellkulturtechniken
- Machbarkeitsstudien im Gesundheitswesen



- wissenschaftlich-technische Informationsvermittlung

#### Arbeitsgruppe Neuroprothetik:

- 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
- Untersuchungen zur Charakterisierung von Mikroelektroden
- Design von Manschettenelektroden (Cuff-Elektroden)
- Design von Epimysialektroden
- Entwicklung von externen Elektrostimulatoren
- Untersuchungen zur funktionellen Elektrostimulation an peripheren Nerven
- Parametrisierung von Stimulations- und Ableitungssystemen für Greif-Prothesen
- Entwicklung von implantierbaren Stimulatoren
- Implantattechnologie für unterschiedliche Anwendungsbereiche
- Kapselungsmethoden für Mikroimplantate
- Untersuchungsmethoden für Kapselungsmaterialien
- Maskendesign für 2D- und 3D-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
- Technische Assistenz bei Implantation und Versuchen

#### Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT):

##### Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik:

Arbeitsgruppe Biosensorik:

Angewandte Forschung & Entwicklung:

- Entwicklung von integrierten Biosensor-Lösungen (Mikrofluidik, Detektion und Auswertesoftware)
- Entwicklung von Vor-Ort-Analysesystemen zur kostengünstigen Diagnose und Therapiekontrolle bzw. Umweltüberwachung (z.B. Point-of-Care-Analysen für die medizinische Sofortdia-

gnostik, Beprobung kontaminierter Böden und systematisches Produktmonitoring während der Produktion)

- chemische-/biochemische Kopplung von biologischen Funktionsmolekülen an anorganische Oberflächen
- optische Transducer mit Evaneszenzfeld- und Fluoreszenz-basierten Sensoren
- Nukleinsäure- und Biosensorik
- Faseroptischer Sensor für Telomeraseaktivität (Cancerogenitätstests)
- Hormonbestimmung in Blutproben
- Detektion von Sprengstoffderivaten

Service:

- biomolekulare Wechselwirkungsanalyse und Modellierung (Affinitätsanalyse)
- Assayentwicklung

Arbeitsgruppe Nanobiotechnologie:

Angewandte Forschung & Entwicklung:

- hochaufgelöste, laterale Strukturierung von Immobilisaten (»Nanostrukturen«)
- Etablierung der Nanotechnologie mit Biomolekülen, Einzelmolekülverankerung
- PCR auf dem Chip
- DNA-Protein-Wechselwirkungsanalyse
- DNA-Computing
- Oberflächenanalytik (Rastersondenmikroskopie, AFM, SNOM, MFM)

Technologie-Schulung:

- Workshop für Rastersondenmikroskopie

Arbeitsgruppe Mikroarray & Biochip-Technologie:

Angewandte Forschung & Entwicklung:

- chemische-/biochemische Kopplung von biologischen Funktionsmolekülen an anorganische Oberflächen
- laterale Strukturierung von Immobilisaten (Bio-Chip-Design)
- DNA-Chip-Entwicklung
- Antikörper-Mikroarrays
- Entwicklung von Fertigungstechniken für die Biochip-Herstellung
- SNP-Analyse mit dynamischem Mikroarray
- Enzymaktivität an immobilisierten Substraten
- chemische Arrays
- Softwareentwicklung
- Bioinformatik/Datenbanken

Service:

- Fertigung von Test- und Kleinserien

Technologie-Schulung:

- Workshop Biochip-Technologie
- Workshop Bioinformatik

#### Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips:

Arbeitsgruppe Lab-On-Chip-Technologie:

- Design und Entwicklung Chip-basierter modularer Mikrosysteme für die zelluläre und molekulare Analytik
- kundenspezifische Planung und Konstruktion von Chip-basierten Mikrosystemen für ein berührungsfreies und schnelles Sortieren, Speichern und Transportieren von biologischen Objekten (Zellen, Bakterien und Viren)
- Entwicklung von Mikrosystemen zur kontrollierten Positionierung, Translation und Rotation einzelner, suspendierter Mikro- und Nanopartikel
- Kombination von optischen und elektrischen Fallen zur berührungsfreien Positionierung von zwei voneinander unabhängigen Mikropartikeln in Lösung
- Design und Entwicklung modular aufgebauter Biochip-Baukästen zur Zellanalytik bestehend aus: Injektoren, Sortier- und Filtereinheiten, Waschmodulen, Modulen zur Zellbeladung mit biologisch relevanten Substanzen, Speicher- und Transportmodulen sowie hochempfindlichen Detektoren
- Durchführung von Auftragsmessungen: Teilchentransport in Mikrosystemen, Akkumulation und Nachweis von Mikro- und Nanopartikeln in komplexen biologischen Lösungen, Untersuchungen chemischer Reaktionen in Mikroreaktoren
- Berechnung und Modellierung elektrophoretischer und dielektrophoretischer Kräfte in beliebigen Mikrosystemen (in Zusammenarbeit mit Evotec und der Humboldt-Universität zu Berlin)
- Untersuchung zur Wirkung hochfrequenter elektrischer Felder (10 kHz bis 2 GHz) auf biologische Objekte
- Charakterisierung der Zelladhäsion auf Biomaterialien mit Hilfe hochauflösender Grenzflächenmikroskopie (Totalreflexions- und Interferenz-Reflexions-Mikroskopie)
- Untersuchungen zur Wechselwirkung von Zellen mit Biomaterialien mittels ultrahochauflösender Rasterkraftmikroskopie
- Strukturierung von Oberflächen mittels Excimer-Laser-Ablation

Arbeitsgruppe Zell-Assay-Entwicklung:

- Charakterisierung der Zelladhäsion auf Biomaterialien mit Hilfe hochauflösender Grenzflächenmikroskopie (Totalreflexions- und Interferenz-Reflexions Mikroskopie)
- Untersuchungen zur Wechselwirkung von Zellen mit Biomaterialien
- Strukturierung von Oberflächen mittels Excimer-Laser-Ablation
- Erzeugung definierter Schichten aus Komponenten der extrazellulären Matrix

- Erzeugung von Oberflächentopographien im Nano- und Mikrometerbereich
- Testung biologisch aktiver Oberflächentopographien
- Erfolgskontrolle der Besiedelung von Oberflächen durch eukaryontische Zellen
- Testung der Zellvitalität auf definierten Oberflächen
- zeitaufgelöste Abbildung des Zellverhaltens an Oberflächen
- Biokompatibilitätsstudien transparenter Materialien und von Beschichtungen

#### Arbeitsgruppe Extremophilenforschung:

- Kultur kryophiler Süßwasser- und Bodenmikroalgen aus polaren und alpinen Regionen der Erde (Schneevalgen)
- Systematik und Artidentifizierung
- physiologische Untersuchungen zur Psychrophilie (Kryomikroskopie u.a.)
- phylogenetische Analysen anhand der 18S rRNA-, ITS-Gensequenzen
- populationsgenetische Untersuchungen zur bipolaren Verbreitung kryophiler Algen zur Unterstützung von Klimamodellen
- Auftragsanzucht von Algenmaterial unter definierten Bedingungen (Licht, Temperatur, Nährstoffe) und Isolierung von DNA und RNA
- Forschung auf den Gebieten der Extremozyme (Proteom- und Transkriptanalysen) sowie der primären und sekundären Pflanzenmetabolite (Gefrierschutzsubstanzen, mehrfachungesättigte Fettsäuren, Karotinoide, Astaxanthin)
- Verwaltung und Versand von Proben aus der unikalen Extremophilenzellbank CCCryo

#### Abteilung Kryobiophysik & Kryotechnologie:

- Forschung und Entwicklung im Bereich Tieftemperatur-Biophysik und Kryo-Biotechnologie
- Entwicklung von Kryodisposables (Substrate, Heiz-/Kühltsche, Mikroskope etc.)
- Entwicklung von Einfrierprozeduren für Einzelzellen, Zellverbände und Gewebe
- Entwicklung von Tieftemperaturelektronik-Messplätzen
- Tieftemperatur-tolerante und -optimierte digitale Speichersysteme
- Datenbankkonzeption für Probenbanken mit industrieller Skalierung
- Forschung und Entwicklung im Bereich Chip-basiertes, adaptives Labor- und Workflowmanagement (»ChameleonLab«-Technologie)
- Dynamische Infrarotthermographie
- Forschung und Entwicklung im Bereich Mikrosystembasierte Kryokonservierung

#### Arbeitsgruppe Kryoequipment & Kryorobotik:

- Entwicklung von Kryoequipment (Substrate, Heiz-/Kühltsche, Mikroskope etc.)

- Entwicklung von Automatisierungskonzepten für Kryobanken und Kryobehälter
- Spezialanfertigung von Kryo-Infrastrukturelementen (z.B. »Intelligente« Transportbehälter, Installationen für die Probensicherheit)
- Tooldesign im Bereich Kryo-Biotechnologie
- Tieftemperatur-Imaging (Spezial-Video-Lösungen), Tieftemperatur-Sensorik
- Forschung und Entwicklung im Bereich Kryorobotik
- Spezialentwicklung im Bereich Temperaturmessung (Tieftemperatur) und -steuerung

#### Nachwuchsgruppe »Kryo-Nanobiotechnologie« des BMBF:

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

#### Arbeitsgruppe 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 mit spezifischen Software-Lösungen

#### Abteilung Ultraschall:

##### Arbeitsgruppe Ultraschall-Systementwicklung:

- Signal-Processing-Werkzeuge
- Hardware-Komponenten für die Kommunikationselektronik
- Elektronik

##### Arbeitsgruppe Biomedizinische Ultraschallforschung:

- akustische Bildsysteme
- hochfrequenter Ultraschall 50 MHz - 2 GHz
- akustische Mikroskopie (SAM)
- Computertomographie (2D, 3D)
- Ultraschall-Therapiesysteme (energiereicher Ultraschall)
- Ultraschall-Sensorsysteme für die Therapie-Kontrolle (minimal-invasive Chirurgie, laser-induzierte Thermotherapie)
- Navigationssysteme

- Doppler-Monitore (Blutströmungsüberwachungssysteme, Fluss- und Volumenflussmessung)
- Gewebe- und Materialcharakterisierung mit Hilfe des quantitativen Ultraschalls
- Ultraschall-Sensorsysteme für die Prozess-Überwachung und -steuerung (Wasser-, Abwasser, Wärmezähler, Partikeldetektion und -analyse im  $\mu\text{m}$ -Bereich, Ultraschall-Resonanz-Spektrometer zur Größenbestimmung von Mikroblassen)
- Füllstandsmessungen
- Luftschall-Sensorik (3D-Oberflächen-Scanner, Volumenbestimmung und Positionsdetektoren)
- Signalverarbeitung
- Bildverarbeitung
- Hard- und Software-Entwicklung

##### Arbeitsgruppe Piezosysteme & Entwicklung:

- Durchführung von Machbarkeits- und Konzeptionsstudien für Ultraschall-Sensoren und -Systeme
- Spezifizierung, Entwicklung und Prototypenherstellung von low-cost Luftschall-Sensoren
- Spezifizierung, Entwicklung und Prototypenherstellung von high-end Luftschall-Sensoren (hohe Bandbreite, hohe Mittenfrequenz, Miniaturisierung)
- Durchführung von elektromechanischen Messungen und Entwicklung von Messtechnik für Luftschall-Sensoren
- Spezifizierung, Entwicklung und Prototypenherstellung von benetzenden Ultraschall-Wandlern für den kostengünstigen und den high-end Bereich
- Spezifizierung, Entwicklung und Prototypenherstellung von Ultraschall-Wandlern für die Durchflussmessung
- Spezifizierung, Entwicklung und Prototypenherstellung von Clamp-On Ultraschall-Wandlern
- Spezifizierung, Entwicklung und Prototypenherstellung von Ultraschall-Wandlern mit Trockenankopplung
- Spezifizierung, Entwicklung und Prototypenherstellung von Ultraschall-Arrays (linear, phased, 2D-, flüssige, feste und gasförmige Medien)
- piezoelektrische Messtechnik
- Auslegung und Realisierung von Piezoaktoren und entsprechenden Systemen
- aktive und passive Schwingungsdämpfung mit piezoelektrischen Komponenten
- Systeme zur Durchflussmessung von Flüssigkeiten, Gasen und Mehrphasenmedien (Speckle-Tracker, Laufzeitdifferenz, Doppler)
- Systeme zur Charakterisierung von Strömungsprofilen
- Systeme zur Abstands- und Pegelmessung (Clamp-On, integriert, berührungslos)
- Entwicklung von Leistungsschall-Systemen

#### Arbeitsgruppe Sensorfertigung:

- Entwicklung von Fertigungstechnik für Ultraschall-Sensoren
- Fertigungstechnik für low-cost Ultraschall-Einzelement-Wandler für die Einsatzgebiete Festkörper, Flüssigkeiten und gasförmige Medien
- hochfrequente Ultraschall-Einzelement-Wandler (20–50 MHz) für die Medizintechnik und industrielle Prüftechnik
- Hydrophone für die akustische Messtechnik
- Entwicklung von Fertigungstechnologien für Ultraschall-Sensoren für den Hochtemperatur-Bereich
- Fertigungstechnik für ein- und zweidimensionale Transducer-Arrays für medizinische und technische Anwendungen
- Herstellung von Piezo-Composite-Materialien (Standard, »Full-Custom« -spezifiziert)
- (Klein-)Serienfertigung von Ultraschall-Sensor- und Ultraschall-Mikrosystemen, insbesondere für den industriellen Anwendungsbereich (Prozesssensorik)
- Entwicklung von Fertigungstechnik für Dünnschicht-/Dickschicht-Sensoren
- Entwicklung von Aufbau- und Verbindungstechnologien zur Fertigung hybrider Mikrosysteme
- Entwicklung und Fertigung von implantierbaren Mikroelektroden

#### Arbeitsgruppe Medizin-Telematik:

- Vernetzung von Dienstleistungen und Dienstleistern des Gesundheitswesens
- elektronische patientenbegleitende Dokumentation
- elektronische Fall-Patientenakte
- Einbindung von Praxis- und Klinik-Informationssystemen, Hausbasis-Stationen, medizinischen Geräten in medizinische Kommunikationsnetzwerke
- medizinische Standards (DICOM 3.0, HL7, xDT, ICD10, XML, CDA etc.)
- XML-basierende Gateways zwischen medizinischen Standards
- Geronto-Sensorik
- Telematiksysteme für häusliche Versorgung von Patienten, Älteren und behinderten Menschen
- telematisches Vitalmonitoring im Hausbereich
- Home-Care
- Home-Teleservice

#### Arbeitsgruppe Computerunterstützte Simulationen:

- Computerunterstützte Entwicklung und Test von Ultraschall-Wandlern
- Computerunterstützte Entwicklung von Test-Ultraschall-Arrays
- Schallfeldberechnungen
- Simulation der Innenraumakustik

- Optimierung von Ultraschall-Sensoren und -Systemen
- Visualisierung komplexer dynamischer Vorgänge (Animationen, physikalische Simulationen)
- Computerunterstützte Entwicklung und Test von Gradientenspulen
- Computerunterstützte Entwicklung von Test-Gradientenspulen-Arrays
- EM-Feldberechnungen
- Computerunterstützte Entwicklung und Test von MEMS
- Strömungsberechnungen
- gekoppelte Strömungs-Akustik-Berechnung
- Festigkeitsanalysen und -berechnungen
- FEM-basierte Bauteiloptimierung
- medizinische Operationsroboter
- Simulation von Mikrofluidikbauelementen und -systemen
- Temperaturberechnungen

#### Europäisches Kompetenzzentrum für Biomedizinische Mikrosysteme:

- Dienstleistungen für biomedizinische Gerätehersteller
- Mikrotechnologien für biomedizinische Anwendungen
- Machbarkeitsstudien
- Konzeptberatung und -bewertung
- Marktstudien
- Patentrecherchen
- Unterstützung bei Zulassungsfragen
- unabhängiges Projektmanagement
- Internet-Informationsdienstleistungen
- Informationsrecherchen
- Workshops & Schulungen

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

- Informations-, Markt- und Patentrecherchen
- Machbarkeitsstudien und Konzeptbewertung
- unabhängiges Projektmanagement
- Vermittlung industrieller und wissenschaftlicher Partner

## Kuratorium

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

Mitglieder des Kuratoriums:

MinDirig Dr. Walter Döllinger, Leiter der Abteilung Neue Technologien, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Bonn

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

Dr. Karsten Henco, Vorstand der EVO-TEC Biosystems AG, Hamburg

Dr. Erwin Klar, Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kultur, Potsdam

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

Daniela Schlegel-Friedrich, Staatssekretärin, Ministerium für Wirtschaft des Saarlandes, Saarbrücken

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

Prof. Dr. Margret Wintermantel, Präsidentin der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

## Wissenschaftliche Ereignisse des Jahres

### Nominierung für den Deutschen Zukunftspreis: Zellen halten ohne zu berühren

Professor Fuhr und sein Team waren für den Deutschen Zukunftspreis 2003 – Preis des Bundespräsidenten für Technik und Innovation – nominiert. Der Leiter des Fraunhofer-Instituts für Biomedizinische Technik IBMT entwickelte gemeinsam mit seinen Kollegen Dr. Rolf Hagedorn von der Humboldt-Universität zu Berlin und Dr. Thomas Schnelle von der Hamburger Biotechnologiefirma Evotec Technologies GmbH ein universelles Instrument im Chip-Format, mit dem einzelne Zellen schonend sortiert, charakterisiert und behandelt werden können. Das mikrometerkleine Zell-Labor ist ein wichtiges Instrument für die moderne Biotechnologie.

Die Zelle ist die kleinste individuelle Einheit eines Organismus. Sie enthält alle wesentlichen Informationen eines Lebewesens. Diese Eigenschaft will die Biotechnologie für medizinische und biotechnologische Untersuchungen nutzen. Das Problem: Jeglicher Oberflächenkontakt mit Glas oder Plastik – etwa über eine Pipette oder ein Reagenzglas – ist für die Zelle ein Signal, das Veränderungen der originär beinhalteten Informationen bewirken kann. Daher müssen undefinierte Oberflächenkontakte vermieden werden. Das ist mit den herkömmlichen Technologien bislang nur schwer möglich. In jahrelanger Entwicklungsarbeit wurde nun ein System entwickelt, mit dem sich die nur wenige tausendstel Millimeter großen Zellen submikrometergenau in einer Nährlösung festhalten, drehen und bewegen lassen, ohne sie zu berühren.

Genutzt wird das Prinzip elektromagnetischer Feldfallen: In einem

geschlossenen Kraftfeld zwischen Mikroelektroden werden die Zellen zum Schweben gebracht, berührungslos gehalten, transportiert und gedreht. Das Kraftfeld wird mit sehr hohen Frequenzen erzeugt, die die Signalrezeptoren der Zellen nicht ansprechen. Die Eigenschaften der Zellen werden daher nicht verändert. Dieses Prinzip wurde in einer multidisziplinären Zusammenarbeit in einer Familie universell einsetzbarer Biochips umgesetzt. Der Chip kann auf die jeweiligen Anforderungen hin konfiguriert oder zu einem »Lab on Chip« kombiniert werden. Integriert in eine Peripherie mit Mikroskop, Signalgenerator, Fluidiksystemen und Steuercomputer ist ein flexibles Gerätesystem zur Lösung vielfältiger biotechnologischer und medizinischer Aufgaben entstanden. In mehrjähriger Zusammenarbeit zwischen der Humboldt-Universität zu Berlin, der Fraunhofer-Gesellschaft und der Biotechnologiefirma EVOTEC Technologies wurde das Verfahren bis zur Produktreife gebracht.

### Der Deutsche Zukunftspreis:

Mit dem Deutschen Zukunftspreis möchte der Bundespräsident Spitzenleistungen in Wissenschaft und Technik in Deutschland würdigen und einer breiten Öffentlichkeit vorstellen. Der Preis wird jährlich vergeben und ist mit 250.000 Euro dotiert. Der Deutsche Zukunftspreis – Preis des Bundespräsidenten für Technik und Innovation – wurde am 13. November 2003 im Deutschen Technikmuseum an eines der vier nominierten Teams – Dr. rer. nat. Kazuaki Tarumi (Sprecher), Dr. rer. nat. Melanie Klasen-Memmer, Dr. rer. nat. Matthias Bremer, Merck KGaA, Darmstadt – verliehen. Sie wurden für ihr Projekt »Leichter, heller, schneller: Flüssigkristalle für Fernsehbildschirme« ausgezeichnet.

An Mitarbeiter des Institutes gingen im Jahre 2003 vier Preise: Der Nachwuchswettbewerb »Nanotechnologie«

des BMBF an Herrn Dr. Heiko Zimmermann; der Humboldt-Preis an Herrn Sebastian Schelenz; ein Poster-Preis auf dem 3. Nationalen BioSensor Symposium in Potsdam an Herrn Dr. Gajovic-Eichelmann; eine der Auszeichnungen im Innovationswettbewerb 2003 zur Förderung der Medizintechnik des BMBF an Herrn Prof. Dr. Karsten König.

### **BMBF-Nachwuchswettbewerb »Nanotechnologie«**

Herr Dr. Heiko Zimmermann zählte im Jahre 2003 zu den Preisträgern des Nachwuchswettbewerbes »Nanotechnologie« des Bundesministeriums für Bildung und Forschung. Dabei wurden durch das Bundesministerium Mittel bereitgestellt, um die neue Arbeitsgruppe »Kryo-Nanobiotechnologie« am Fraunhofer IBMT zu installieren. Im Rahmen dieser Arbeitsgruppe wird in den nächsten fünf Jahren das neue Forschungsgebiet »Molekulare und zelluläre Nanobiotechnologie unter Tieftemperaturbedingungen« bearbeitet. Wissenschaftliches Ziel dieser Arbeitsgruppe ist es, für molekulare bis hin zu zellulären biologischen Ensembles auf Substraten der Nanotechnologie Randbedingungen zu ermöglichen und hochdefiniert einzustellen, so dass eine Steigerung der Überlebensrate, das lagegetreue und definierte Einfrieren, Langzeit-Konservieren und Auftauen sowie die miniaturisierte, skalierbare Ablage einer großen Anzahl von Proben ermöglicht wird. Zusätzlich sollen durch die Applikation tiefer Temperaturen komplementäre Werkzeuge für alle Bereiche der Nanotechnologien entstehen.

### **Humboldt-Preis**

Im Rahmen der feierlichen Eröffnung des Akademischen Jahres der Humboldt-Universität zu Berlin wurde am 21. Oktober 2003 einer der Humboldt-Preise an Herrn Sebastian Schelenz verliehen. In seiner ausgezeichneten



Dr. Heiko Zimmermann, 30 Jahre, Studium der Physik an der Universität Würzburg und Humboldt-Universität zu Berlin, Promotion mit Auszeichnung auf dem Gebiet der experimentellen Biophysik, seit 2001 in leitender Funktion am Fraunhofer IBMT beim Aufbau der Arbeitsgruppe Tieftemperatur-Biophysik tätig, die im Oktober 2003 unter seiner Leitung in die Abteilung Kryobiophysik & Kryotechnologie überführt wurde.

Diplomarbeit mit dem Titel »Untersuchung schneller Einfrierprozesse beim Aufprall auf gekühlte Oberflächen« befasste er sich mit der Verringerung von Kryoprotektiva bei der Kryokonservierung.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um ein Kooperationsprojekt des Fraunhofer IBMT mit der Humboldt-Universität. Mit dem Humboldt-Preis werden jährlich herausragende Doktor- und Abschlussarbeiten an der Humboldt-Universität zu Berlin ausgezeichnet. In diesem Jahr wurden aus 30 eingereichten Arbeiten 5 Doktorarbeiten, 2 Masterarbeiten und eine Diplomarbeit prämiert.

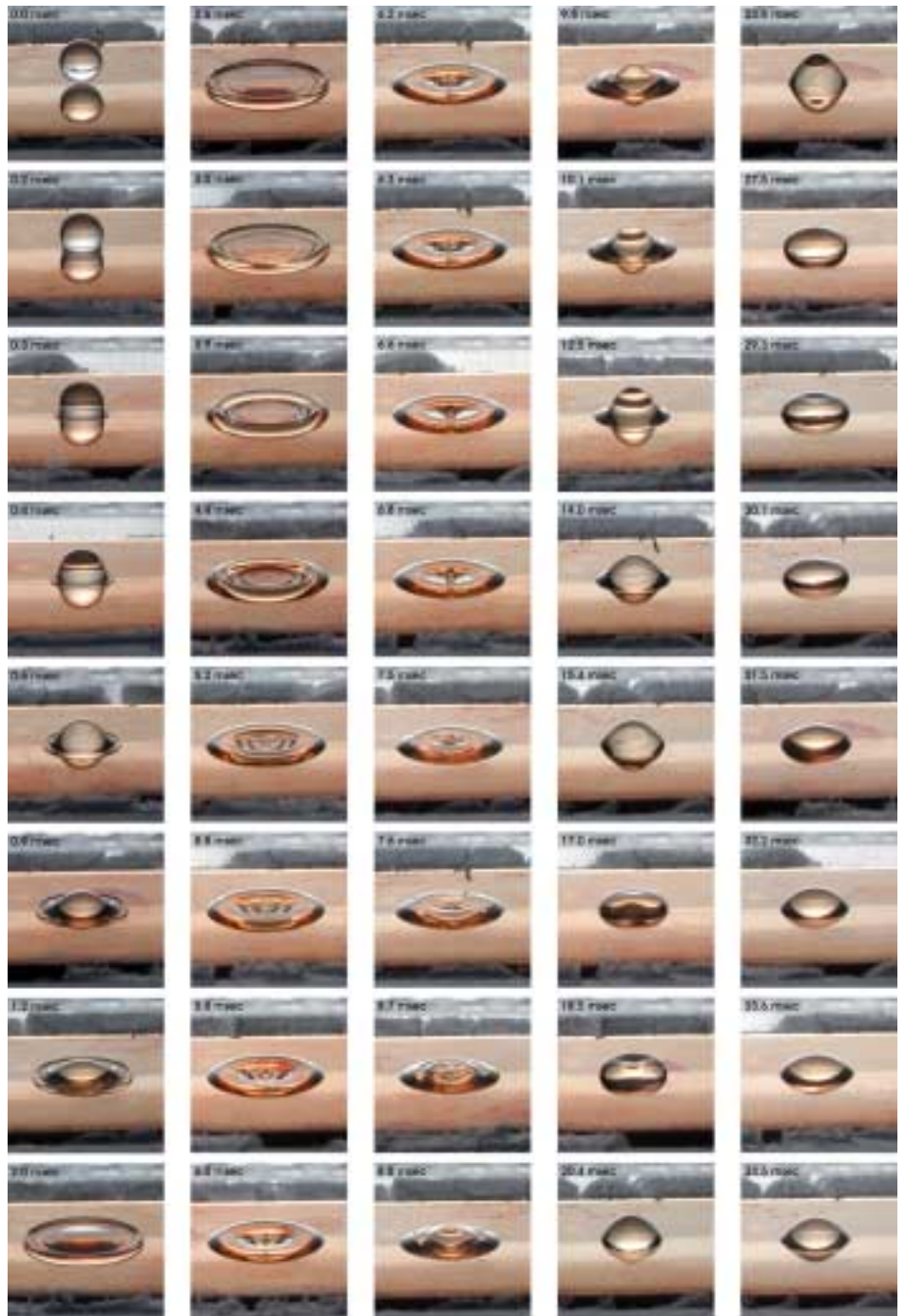
Die Lebendkonservierung von Zellen ist unverzichtbarer Bestandteil der Biotechnologie und Medizintechnik (Ablösung von Tierexperimenten, Konservierung von Stammzellen, autologe Zelltherapien). Der Grad des Fortschritts in diesen Gebieten ist dabei unmittelbar an die Weiterentwicklungen angepasster Technologien gebunden. Die einzige Möglichkeit Säugerzellen – und damit menschliche Zellen – über

Zeiträume von Wochen, Monaten und darüber hinaus zu konservieren ist jedoch nach wie vor das Einfrieren und Lagern von Zellen bei Temperaturen unter  $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Kryokonservierung). Die mittlerweile im Labormaßstab eingesetzten Konservierungsverfahren bieten aber insbesondere den Nachteil unverzichtbarer, zellbelastender und in ihrer Langzeitwirkung ungeklärter Verwendung von zugesetzten Kryoprotektiva (Dimethyl-Sulfoxid). Auch bleiben eine Vielzahl relevanter Zelllinien, mangels verfügbarer Methoden, derzeit von einer Konservierung ausgeschlossen. Fortschritte auf dem Gebiet der Kryokonservierung suspendierter Zellen sind für die Konservierung medizinisch und wissenschaftlich relevanter Zelllinien von hoher Bedeutung. Einen vielversprechender Ansatz in diese Richtungen eröffnen Verfahren zum Einfrieren bei hohen Kühlraten, durch die sich die Menge der zugegebenen Kryoprotektiva verringern lässt. Wenig untersucht wurde bisher das schnelle Einfrieren von Zellen in kleinen Tropfen mit dem Ziel hoher und höchster Kühlraten. Insbesondere die Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen physikalischen und biologischen Faktoren (Auswirkung von Kristallisations- und Umkristallisierungsvorgängen, Kristallisationsdauer u. Ä. auf die Zellvitalität) sind weitestgehend ungeklärt. Gefrorene Tropfen bieten aber auch den Vorteil einer gut definierten Begrenzung der Kryoprobe auf nahezu beliebigen Oberflächen, was sie für eine präzise, mikroskalige Konservierung und Archivierung wertvoller Zelllinien und Einzelproben interessant macht. Die Aufgabe der nun mit dem Humboldt-Preis ausgezeichneten Diplomarbeit bestand darin, den Prozess der Kristallisierung auf gekühlten Oberflächen zu visualisieren, zu optimieren, die Einfrierzeit exakt zu erfassen, Eisbildung und Umbildungsprozesse mittels objektiver Parameter zu charakterisieren und ihre Auswirkung auf die Vitalität der so konservierten Zellen zu untersuchen. Alle vier Teilbe-

reiche wurden im Rahmen der Arbeit bearbeitet oder in beispielgebender Weise gelöst. Ein Versuchsaufbau zur Hochgeschwindigkeitsphotographie (Auflösung: 100  $\mu$ sec) wurde an die Versuchsanforderungen angepasst, ein neuartiges Streulichtmessverfahren zur parallelen Bestimmung von Kristallisations- und Rekristallisationsvorgängen entwickelt und etabliert und Untersuchungen der Zellvitalität konservierter Proben durch Fluoreszenzfärbung durchgeführt. Die Ergebnisse der Arbeit umfassen hochauflösende Bilder des Kristallisationsprozesses, die präzise Ermittlung von Einfrier- und Auftauzeiten unter Berücksichtigung unterschiedlicher Einflussfaktoren (Oberflächentemperatur, Medienzusammensetzung), ihre Auswirkungen auf das Zellüberleben sowie neue Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Zellvitalität und Rekristallisation. Damit geben die Untersuchungen neue Ansätze für Biotechnologie, Medizintechnik und Pharmakologie. Aufgrund der weit reichenden Möglichkeiten des in der Arbeit entwickelten Streulichtverfahrens ist dieses mittlerweile zur Patentierung eingereicht.



Preisträger Sebastian Schelenz. Herr Sebastian Schelenz, 26 Jahre, studierte ab Oktober 1997 Biologie und ab Oktober 1998 Biophysik an der Humboldt-Universität zu Berlin, ab Oktober 1999 im Rahmen eines Nebenfachs Mikrosystemtechnik an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Im April 2003 schloss er sein Studium in Biophysik mit Auszeichnung mit dem Diplom in Biophysik an der Humboldt-Universität zu Berlin ab.



Auftreffen eines Tropfens (Durchmesser ca. 1mm) auf eine kalte Oberfläche. Gezeigt ist die Dynamik der Tropfenbewegung in den ersten 100 ms vor dem Erstarren. Die Oberfläche ist poliert, wodurch die Spiegeleffekte entstehen, die zu landschaftsähnlichen Bildern einer gewissen Ästhetik geführt haben.

## Innovationswettbewerb 2003 zur Förderung der Medizintechnik: »Multiphotonen-Tomographie von Hauttumoren«

Professor Karsten König gewann mit seinem Projekt »Multiphotonen-Tomographie von Hauttumoren« eine der Auszeichnungen im diesjährigen Innovationswettbewerb zur Förderung der Medizintechnik des BMBF. Unter 119 Einreichungen wurden von einer international eingesetzten Expertenjury 9 herausragende Konzepte prämiert. Sie werden mit jeweils 200.000 € für die kommenden zwei Jahre gefördert.

Um die gezielte Früherkennung von Hauttumoren zu verbessern, entwickelt die Arbeitsgruppe von Professor König des Fraunhofer IBMT und der Universität des Saarlandes ein System, das Laserdiagnostik und ein neuartiges endoskopisches Verfahren verknüpft. Zunächst wird die natürliche Fluoreszenz bestimmter in der Haut vorkommender Pigmente und Moleküle genutzt, um wesentliche Informationen über die Hautveränderung zu erhalten. Hierzu wird ein Femtosekunden-Laser im Bereich des Nahen Infrarot (700–1200 nm) eingesetzt, dessen Licht den Vorteil einer hohen Eindringtiefe ins Gewebe besitzt. Ein Mini-Endoskop mit einem Außendurchmesser von ca. 1 mm ist Bestandteil des neuartigen Diagnostiksystems. Das Projekt wird in Kooperation der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Universität Jena bearbeitet.

## Zukunftsfelder

Ein neues und sehr hoffnungsvolles Standbein des IBMT ist die Tieftemperaturkonservierung von Zellmaterial ohne Verlust der Vitalität und über beliebige Zeiträume geworden. Dies ist für höhere Zellen, insbesondere menschliche Zelllinien (auch adulte Stammzellen) derzeit ohne Zeitbegrenzung nur bei Temperaturen unter  $-130\text{ °C}$  möglich. Das preiswerteste Kühlmittel für jede Skalierung in diesem Temperaturbereich ist flüssiger Stickstoff mit einer Temperatur von  $-196\text{ °C}$ . Die zukünftige Biotechnologie und Medizin wird eine massenhafte Ablage von Lebendproben erfordern. Obwohl die Kryokonservierung nahezu in jedem größeren Institut und Biotechnologie- bzw. Pharmaunternehmen erfolgreich angewendet wird, sind die erprobten Prozeduren weitgehend empirisch, wenig standardisiert, vor allem aber kaum technologisch entwickelt. Dies beginnt bei den Kryosubstraten, in die die Zellsuspensionen gefüllt werden, und setzt sich über die Kontrolle der Temperaturverläufe beim Einfrieren bis zur automatischen Handhabung und Datenerfassung fort.

Es ist ein Privileg des IBMT, und damit der Fraunhofer-Gesellschaft, dies frühzeitig erkannt zu haben und nunmehr bereits nach zwei Jahren international eine Führungsposition mit ersten Forschungs- aber auch Industrieprojekten und in Aussicht stehenden Großprojekten (vor allem in den USA und Nordamerika) einnehmen zu können. Es ist nicht das Ziel des IBMT, die Kryokonservierung erneut zu erfinden, sondern eine den Anforderungen entsprechende Technologie bereitzustellen. Wegbegleiter bei der Installation eines Zentrums für Kryotechnologie und Kryobiophysik sowie beim Aufbau einer der modernsten Kryoforschungshallen war das Saarland über sein Wirtschaftsministerium, der Dienstherr des IBMT, und seit dem Sommer 2003 auch das

BMBF. Im letzten Jahr wurden die Labore für Kryobiophysik in St. Ingbert in Betrieb genommen, so dass nunmehr die Kryohalle funktionsbereit ist. Damit verfügt das IBMT über die wohl größte Kryokompetenz und -kapazität in Europa, wahrscheinlich sogar international. Das Institut ist gerüstet, nationale wie internationale Aufgaben bei der kurzfristigen Installation von Zellbanken zu übernehmen.

Der Grund für dieses außerordentlich günstige Alleinstellungsmerkmal liegt in der hohen Interdisziplinärität des Themas, mit einer Verknüpfung einer Vielzahl von Hochtechnologien wie der *in vitro*-Zellkultur, molekularen Biotechnologie, Tieftemperaturphysik, Mikrosystemtechnik und Nanotechnologie. Hinzu kommt, dass es dem IBMT gelungen ist, kleine elektronische Memory-Chips in die gelagerten Kryosubstrate zu integrieren, die bei Temperaturen bis zu  $-190\text{ °C}$  gelesen und beschrieben werden können. Dies zusammen macht das Thema geradezu prädestiniert für die Fraunhofer-Gesellschaft. Da das IBMT bereits nach zweijähriger Arbeit völlig neue Kryosubstrate, Gefriersysteme, Datenbankkonzepte und erste Automatisierungsschritte vorweisen kann, bot die öffentliche Einweihung am 9. September des Berichtsjahres eine besondere und wichtige Plattform, diese Aktivität für die Öffentlichkeit sichtbar zu machen und das Interesse aus Forschung und Wirtschaft zu wecken. Ein Ereignis in der Geschichte des IBMT war die Eröffnung der Kryohalle und der Kryoforschungslabore.



Begrüßung des Präsidenten der Fraunhofer-Gesellschaft, Herrn Professor Bullingers, und des Wirtschaftsministers des Saarlandes, Herrn Dr. Georgi, durch den Institutsdirektor.



Blick in den Festsaal, von links: Ministerpräsident des Saarlandes, Herr Peter Müller, Präsident der Fraunhofer-Gesellschaft, Herr Prof. H.-J. Bullinger, Ministerialdirektor im BMBF, Herr R. Junker, Alt-Direktor des IBMT, Prof. K. Gersonde, Wirtschaftsminister des Saarlandes, Herr Dr. H. Georgi.



Jeder Gast erhielt zur Begrüßung eine Eurocryo-Ansteckplakette.



Grußworte des Präsidenten der Fraunhofer-Gesellschaft.



Blick in die Kryohalle; von links: der Wirtschaftsminister des Saarlandes, Dr. Georgi, der Präsident der Fraunhofer-Gesellschaft, Prof. Dr. Bullinger, Ministerialdirektor R. Junker (BMBF), der Leiter der Kryobank, Dr. Obergrisser, der Institutsdirektor des IBMT, Prof. Dr. Fuhr, der Ministerpräsident des Saarlandes, Peter Müller.



Inbetriebnahme der Kryobank durch Ministerpräsident Peter Müller, Professor H.-J. Bullinger und Ministerialdirektor R. Junker (BMBF).





Professor Fuhr im Gespräch mit Professor Hotz, Universität des Saarlandes.



Presseempfang in der Kryohalle.



Wirtschaftsminister Dr. Georgi und Professor Lee, Direktor KIST Europe, im Hintergrund Professor Janocha, Dekan der Fakultät Physik/Elektrotechnik der Universität des Saarlandes.



Presse-Termin mit dem Saarländischen Rundfunk und dem Fernsehen.



Professor Fritz Kemper, Leiter der Umweltprobenbank für Humanorganproben an der Universität Münster, mit Gattin, im Gespräch mit dem Leiter der Kryoforschungsbank, Dr. Obergrisser.

# Fraunhofer-Kryotechnologieplattform



## Kryobiophysik



Verständnis  
Optimierung  
Dokumentation  
der Einfrier- und  
Auftauprozesse

## Kryosubstrate



fraktionierbar  
miniaturisiert  
verwechslungssicher  
automatisierbar  
intelligent

## Kryoequipment



Befüllsysteme  
Heiz-Kühltische  
Kryomikroskope  
Transportbehälter  
Kryotanks

## Kryobank-Design



Konzeption  
Automatisierung  
Datenbanken  
Probenverwaltung  
Sicherheit

Fraunhofer-Institut für  
Biomedizinische Technik (IBMT)

Ensheimer Straße 48  
66386 St. Ingbert

Direktor  
Prof. Dr. Günter R. Fuhr

Telefon 0 68 94/980-100  
Fax 0 68 94/980-110

gunter.fuhr@ibmt.fraunhofer.de  
<http://www.ibmt.fraunhofer.de>

Kryobiophysik & Kryotechnologie  
Dr. Heiko Zimmermann

Telefon 0 68 94/980-257  
Fax 0 68 94/980-400

heiko.zimmermann@  
ibmt.fraunhofer.de

eurocryo

Industriestraße 5  
66280 Sulzbach  
Dr. Frank Obergriesser

Telefon 0 68 97/90 71-90  
Fax 0 68 97/90 71-99

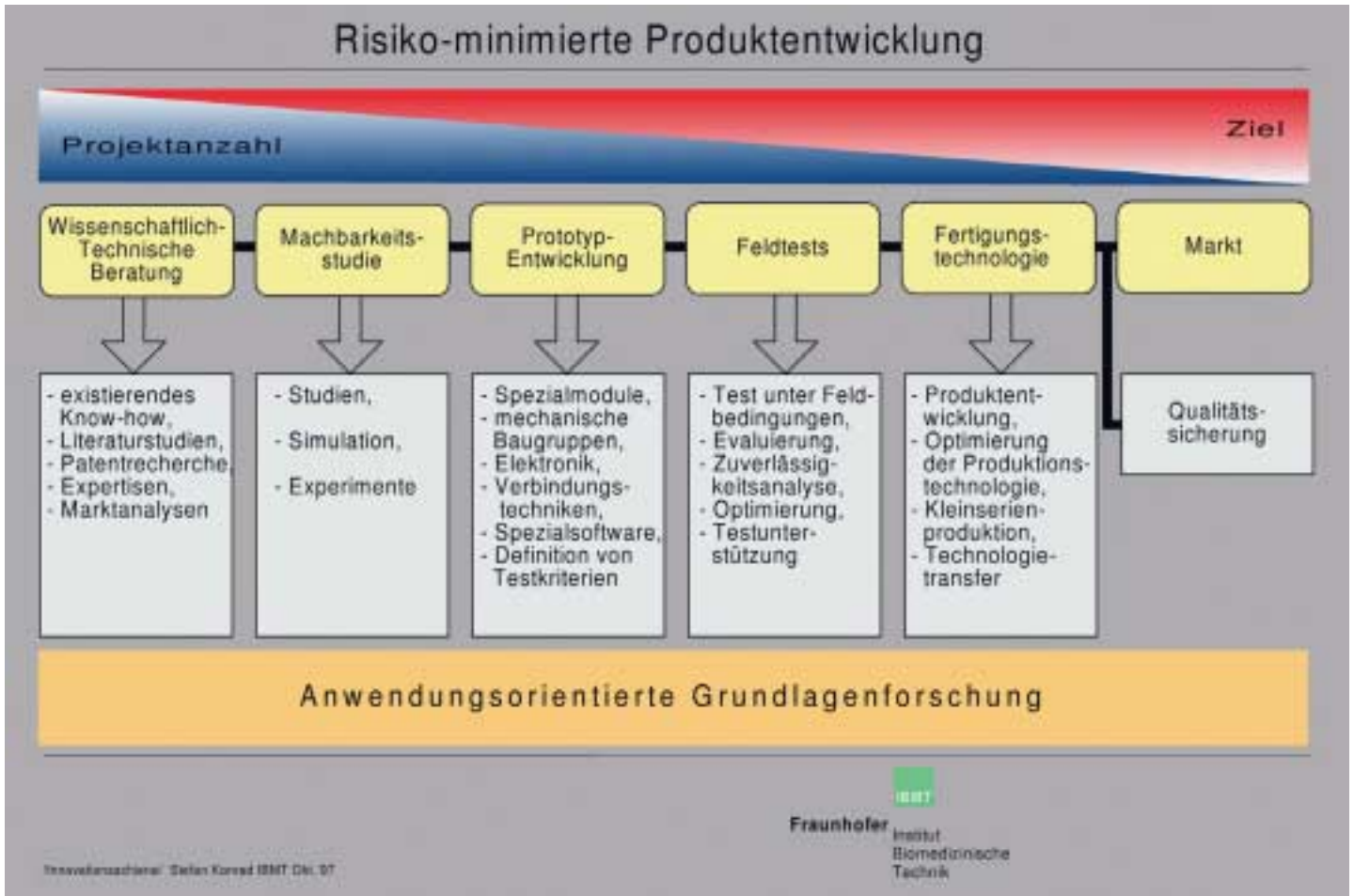
frank.obergriesser@  
ibmt.fraunhofer.de

# Das Forschungs- und Dienstleistungsangebot

## Institutspezifische 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. Service-Fertigung von Sensoren und Mikrosystemen wird auf Wunsch des Kunden von ausgegliederten Vertragsfirmen kostengünstig übernommen.
- 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 den Verbund der Fraunhofer-Gesellschaft mit ihren 57 Instituten 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 durch Sicherstellung des Anlagenbaues und der Materialentwicklung garantiert.

- 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.
- Nutzungsrechte:** Nach erfolgter Bearbeitung eines FuE-Auftrages steht dem Kunden das Ergebnis zur alleinigen Nutzung zur Verfügung.
- Vertraulichkeit:** Anfragen und Aufträge werden auf Wunsch des Kunden absolut vertraulich behandelt und bearbeitet.
- Phasenmodell:** Die Projektierung erfolgt im Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik nach einem Phasenmodell. Am Beginn eines Projektes steht eine wissenschaftlich-technische Beratung. Hierbei werden anhand von existierendem Know-how sowie mittels Literatur-, Patent- und Marktrecherchen die möglichen Probleme des Projektes aufbereitet und das Projektrisiko abgeschätzt. Darauf folgt eine Machbarkeitsstudie, die das Projekt spezifiziert und den Aufwand abschätzt. Eine Laborprototyp-Entwicklung dient dem praktischen Funktionsnachweis in Form eines Demonstrators. Diese Phase mündet in die Feldprototyp-Entwicklung, an deren Ende umfangreiche Tests stehen. Daraus ergeben sich Erfahrungen mit Kunden. Das Redesign, die Techno-



logieoptimierung, die Kleinserienfertigung und der Technologie-Transfer sind Elemente der Produktionsvorbereitung. Begleitend leistet das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik auch Hilfestellung bei Marketing und Qualitätssicherung. Dies steht im Dienste des Produktionsanlaufes und der Risikominimierung im Rahmen der Fertigung. Der Kunde hat die Möglichkeit, seinen Auftrag entsprechend dieser Phasen ein- und aufzuteilen und am Ende jeder einzelnen Stufe neu zu entscheiden, ob es 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. Die Patentstelle für die Deutsche Forschung der Fraunhofer-Gesellschaft PST steht für die Verwertung patentfähiger Lösungen beratend zur Verfügung.

**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 Reibungsverluste zu minimieren.

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

**Qualitätssicherung:** Die Wissenschaftler und Entwicklungsingenieure des Fraunhofer-Instituts für Biomedizinische Technik arbeiten nach den Regeln des modernen Projektmanagements. Die Projekte und Arbeiten unterliegen einer dauernden 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 im Jahre 1987 mit Unternehmen unterschiedlicher Größen zusammen.

## Innovationskatalog

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. Es sei auf die Kompetenzmatrix und den folgenden Innovationskatalog hingewiesen.

## Innovationskatalog

Produkt	Markt	Ansprechpartner im Institut
Tele-Medizinische Kommunikations-Software/Telematische Medizinprodukte	Telematik, Medizin	Dipl.-Phys. Bertram Bresser Tel.: +49 (0) 6894/980-206
Elektroden für Muskeln, Nerven und Biohybride Systeme; Neuro-Stimulatoren; Implantat-Entwicklung	Medizintechnik, Medizin	Priv.-Doz. Dr. Thomas Stieglitz Tel.: +49 (0) 6894/980-160
Plattenwellen-Sensoren	Medizin, Lebensmittelindustrie Chemie, Umweltprüfung	Dr. Hans-Heinrich Ruf Tel.: +49 (0) 6894/980-350
Mikrofluidik-Aufsätze für Lab-on-Chip-Systeme; Mikrofluidische Applikationen auf Wafer »Mikrofluidik-Prober«	Medizin, Biotechnologie, Pharmazie	Dr. Hans-Heinrich Ruf Tel.: +49 (0) 6894/980-350
Medizinische Telemetrie-Systeme, Bio-monitoring-Systeme (Infrarot, induktiv, RF)	Medizintechnik, Medizin	Dr. Oliver Scholz Tel.: +49 (0) 6894/980-157
Mikro- und nanostrukturierte biokompatible Substrate (Polysulfon, Polyimid, PMMA, ...)	Biotechnologie, Medizin, Pharmazie	Dr. Thomas Velten Tel.: +49 (0) 6894/980-301
Abscheiden und Charakterisieren dünner Schichten	Beschichtungs- und Verbindungstechnik	Dr. Thomas Velten Tel.: +49 (0) 6894/980-301
Aufbau- und Verbindungstechnik für miniaturisierte Systeme	Sensorik, Aktorik, Mikrosysteme, Medizintechnik, Biotechnologie	Dr. Thomas Velten Tel.: +49 (0) 6894/980-301
Technologie zur Qualitätssicherung von Ultraschall-Wandlern	Medizin, Werkstoffprüfer, Maschinen- und Anlagenbau	Dipl.-Ing. Christian Degel Tel.: +49 (0) 6894/980-221
Ultraschall-Wandler	Abstandsmessung (Einparkhilfen), Produkte in der Prozesskontrolle, Gas-Durchflussmessung, Produkte im Bereich Füllstandsmessung, Durchflussmessung für Flüssigkeiten, Nicht zerstörende Prüfung (NDT) Produkte und Prototypen im Bereich: Flussmesstechnik, Medizintechnik, Sonar, Abstandsmessung	Dipl.-Ing. Christian Degel Tel.: +49 (0) 6894/980-221
Leistungs-Ultraschall-Wandler (Leistungsschall, Sonotroden, Reinigungsschwinger)	Schweißen, Reinigen, Sonar, therapeutischer Ultraschall, Sonochemie, Verfahrenstechnik	Dipl.-Ing. Christian Degel Tel.: +49 (0) 6894/980-221
Ultraschall-Wandler (Array-Technik)	Abbildende Verfahren in der Industrie und Medizintechnik	Dipl.-Ing. Christian Degel Tel.: +49 (0) 6894/980-221
Entwicklung von Fertigungstechnologie	Ultraschallsensoren	Dipl.-Ing. Christian Degel Tel.: +49 (0) 6894/980-221
Sensorproduktion	Gerätehersteller	Dr. Frank Tiefensee Tel.: +49 (0) 6897/9071-70
Ultraschall-Elektronik	Beamformer-, Sende-, Empfangs-Elektronik	Dipl.-Ing. Peter Weber Tel.: +49 (0) 6894/980-227
Phased-Array-System	Ultraschalldiagnose	Dipl.-Ing. Peter Weber Tel.: +49 (0) 6894/980-227

Sende-Empfangselektronik	Ultraschalldiagnose Nichtmedizinischer Ultraschall	Dipl.-Ing. Peter Weber Tel.: +49 (0) 6894/980-227
Bildgebender Ultraschall	Medizinischer Gerätemarkt, klinische Forschung, 2D, 3D	Dr. Robert Lemor Tel.: +49 (0) 6894/980-225
Hochauflösender Ultraschall zur Untersuchung von Zell- und Gewebestrukturen	Biomedizinische Technik, Pharmaindustrie	Dr. Robert Lemor Tel.: +49 (0) 6894/980-225
Therapiekontrolle	Medizin, Hyperthermie, Koagulations- prozesse, klinische Forschung	Dr. Robert Lemor Tel.: +49 (0) 6894/980-225
Ultraschall-Prozesssensorik	Kontrolle von Polymerisations- und Vulkanisationsprozessen	Dipl.-Ing. Steffen Tretbar Tel.: +49 (0) 6894/980-226
Abstandsmesstechnik	Prozesskontrolle, Prozesssicherheit, Messtechnik	Dipl.-Ing. Matthias Molitor Tel.: +49 (0) 6894/980-210
Füllstands-Messtechnik	Mess-, Umwelt- und Verfahrens- technik	Dipl.-Ing. Matthias Molitor Tel.: +49 (0) 6894/980-210
Therapeutischer Ultraschall	Ophthalmologie, Physiotherapie, Dentalmedizin	Dipl.-Ing. Christian Degel Tel.: +49 (0) 6894/980-221
Ultraschall-Strömungsmessung	Medizin, Technik, Flüssigkeiten, Gase	Dipl.-Ing. Christian Degel Tel.: +49 (0) 6894/980-221
Ultraschall-Signalverarbeitung	Parameterextraktion	Dr. Robert Lemor Tel.: +49 (0) 6894/980-225
Ultraschall-basierte chirurgische Systeme (Planung, Navigation, Visualisierung)	Medizin	Dr. Robert Lemor Tel.: +49 (0) 6894/980-225
Magnetische Resonanz zur Untersuchung der Penetration kosmetischer und pharmazeutischer Cremes und Salben durch die Haut	Pharmaindustrie, Kosmetikindustrie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Polymercharakterisierung	Reifenindustrie, Ölindustrie, Neue Materialien	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Flussmesstechnik in porösen Materialien, Röhren und Kapillaren	Biotechnologie, Chemische Analyse (HPLC), Prozesstechnologie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
In situ Katalysator-Entwicklung	Automobilindustrie, Polymerindustrie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Bau von HF-Systemen für die Magnetische Resonanz im Frequenzbereich von 1 MHz bis 750 MHz	Medizin, Werkstoffwissenschaften, Prüftechnik	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Entwicklung und Produktion von klinisch zertifizierten Spulen für MRI-Scanner, MR-Endoskope, MR-Mikrospulen	Medizin, Radiologie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Untersuchung der Struktur und Dynamik komplexer Molekülstrukturen mittels mehrdimensionaler NMR, AFM, SIM, FT-IR und den entsprechenden mikroskopischen Techniken	Chemie, Polymerindustrie, Biotechnologie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Arzneimittelvalidierung mittels NMR-Spektroskopie, -Bildgebung und -Mikroskopie	Medizin, Arzneimittelindustrie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Durchführung klinischer Studien für die Arzneimittelvalidierung	Medizin, Arzneimittelindustrie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405

Nicht-invasive Prozesskontrolle in der Lebensmitteltechnologie	Lebensmittel, Gefriertrocknung, Lagerung, Qualitätsbestimmung	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Biofilme an Grenzflächen	Biotechnologie, Energiewirtschaft	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Bildverarbeitungssoftware 2D/3D	Medizin, andere	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Molekulare Struktur, Dynamik, Diffusion In Verbundmaterialien	Materialwissenschaft, Bauindustrie, Luft- und Raumfahrt, Autoindustrie, Medizintechnik	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Qualitätsbestimmung von Saatgut, nicht-invasive on-line Beobachtung des Keimungsprozesses	Landwirtschaft	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Lehrgänge für NMR-Spektroskopie und MR-Bildgebung	Industrie allgemein	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
CAD/CAM	Medizintechnik, Feinmechanik, andere	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Optimierung von Gefrierprozessen und Online-Kontrolle	Kryobiologie, Lebensmittelindustrie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Struktur und Dynamik pharmazeutisch relevanter Pflanzen und Organismen	Pharmaindustrie, Nachwachsende Rohstoffe	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Consulting/Gutachten: Nichtinvasive Bildgebungsverfahren, neue Technologien	Joint Venture Kapital, Spin-off Firmen	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Computer-unterstützte chirurgische Systeme (Planung, Navigation, Visualisierung)	Medizin	Dipl.-Ing. Peter Weber Tel.: +49 (0) 6894/980-227
Simulationstechnik und -technologie im Bereich Ultraschall	Medizin, Werkstoffprüfung, Maschinen- und Anlagenbau	Dipl.-Phys. Daniel Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-120
Akustikberechnungen	Automotive, Maschinenbau, Prüf- und Prozesstechnik	Dipl.-Phys. Daniel Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-120
Mikrofluidik, CFD	Medizin, Biotechnologie, Prozesstechnik	Dipl.-Phys. Daniel Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-120
Mikroakustik	Medizin, Prüf- und Prozesstechnik	Dipl.-Phys. Daniel Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-120
MEMS-Modellierung	Medizin, Biotechnologie, Nanotechnologie	Dipl.-Phys. Daniel Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-120
Ultraschall-Wandler-Simulationen (pMUT)	Medizin, Biotechnologie Prüf- und Prozesstechnik	Dipl.-Phys. Daniel Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-120
3D-Rekonstruktion und Visualisierung	Medizin, Biotechnologie	Dipl.-Phys. Daniel Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-120
Algenkultursammlung kryophiler Mikroalgen (CCryo)	Reinigungsmittel-, Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie	Dipl.-Biol. Thomas Leya Tel.: +49 (0) 30/2093-8350
Algenrohmaterial aus kundenspezifischer Anzucht	Reinigungsmittel-, Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie	Dipl.-Biol. Thomas Leya Tel.: +49 (0) 30/2093-8350
DNA, RNA, cDNA für Downstream-prozesse	Reinigungsmittel-, Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie	Dipl.-Biol. Thomas Leya Tel.: +49 (0) 30/2093-8350
Miniaturisiertes Design von biologisch aktiven Oberflächen	Biotechnologie, Nahrungsmittelproduktion, Pharmakoscreening	Dr. Götz Pilarczyk Tel.: +49 (0) 30/2093-8767



Charakterisierung von Zellspuren als diagnostische Ersatzstrukturen	Biotechnologie, Nahrungsmittelproduktion, Pharmakoscreening	Dr. Götz Pilarczyk Tel.: +49 (0) 30/2093-8767
Biologische Mikrosysteme (Bio-Lab-on-Chip)	Medizin, Biotechnologie, Pharmazie	Dr. Gabriele Gradl Tel.: +49 (0) 30/2093-9002
Mikrosysteme für die Zell-, Bakterien- und Virendiagnostik	Medizin, Biotechnologie, Pharmazie	Dr. Peter Geggier Tel.: + 49 (0) 30/2093-8809
Optische und elektrische Fallen zur berührungsfreien Partikelpositionierung in Lösung	Medizin, Biotechnologie, Pharmazie	Dr. Peter Geggier Tel.: + 49 (0) 30/2093-8809
Chip-basierte Elektrophorese	Medizin, Biotechnologie, Pharmazie	Dr. Peter Geggier Tel.: + 49 (0) 30/2093-8809
Wechselwirkung von Zellen mit Biomaterialien	Medizin, Biotechnologie, Pharmazie	Dr. Peter Geggier Tel.: + 49 (0) 30/2093-8809
Biomolekulare Nanostrukturierung	Biotechnologie, Medizin, Pharmazie, Bioinformatik, EDV	Prof. Dr. Frank F. Bier Tel: +49 (0) 33200/88-378
Optische Biosensoren für Sprengstoffderivate, Hormone, Pestizide	Umweltanalytik, Medizin, Lebensmitteltechnologie, Diagnostik	Prof. Dr. Frank F. Bier Tel: +49 (0) 33200/88-378
Microarray und BioChip-Herstellung	Diagnostik, Umweltanalytik, Lebensmittelanalytik	Dr. Eva Ehrentreich-Förster Tel.: +49 (0) 33200/88-293
PCR auf dem Chip	Diagnostik, Umweltanalytik, Lebensmittelanalytik	Dr. Markus von Nickisch-Roseneck Tel.: +49 (0) 33200/88-207
Molekularbiologische DNA-Konstrukte	Biotechnologie, Nanobiotechnologie	Priv.-Doz. Dr. Ralph Hölzel Tel.: +49 (0) 33200/88-289
Datenbank Zugriff für BioChip-Daten LIMS für das Biochip-Handling von der Produktion bis zur Auswertung	Biotechnologie, Pharmazie, Diagnostik	Dipl.-Biol. Rothin Strehlow Tel.: +49 (0) 33200/88-296
Oberflächencharakterisierung mit Rastersondenmikroskopie (AFM, SNOM)	Biotechnologie	Dipl.-Ing. Alexander Christmann Tel.: +49 (0) 33200/88-296
BioChip-Detektion	Biotechnologie, Pharmazie, Diagnostik	Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann Tel.: +49 (0) 33200/88-350
Elektrochemische Biosensoren	Biotechnologie, Pharmazie, Diagnostik, Lebensmittelindustrie	Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann Tel.: +49 (0) 33200/88-350
<i>in vitro</i> -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 mikroanatomischen Untersuchung von Gefäßen	Medizin, Medizintechnik	Dr. Hagen Thielecke Tel.: +49 (0) 6894/980-162
Tiefentemperaturmesstechnik (digital/analog)	Elektronik	Dr. Heiko Zimmermann Tel.: +49 (0) 6894/980-257
Echtzeit-Infrarotthermographie	Medizin, Biotechnologie, Neue Materialien	Dr. Heiko Zimmermann Tel.: +49 (0) 6894/980-257

## Ausstattung

Auf 5.585 m<sup>2</sup> Grundfläche in St. Ingbert und 6.000 m<sup>2</sup> Grundfläche in Sulzbach-Neuweiler stellt das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik modernste Forschungs-, Entwicklungs- und Fertigungslaboratorien bereit. Hinzu kommen jeweils 600 m<sup>2</sup> in Brandenburg und Berlin.

### Sensorsysteme/Mikrosysteme:

Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz:

- zwei 9,4 Tesla Hochfeld-NMR-Spektrometer für Spektroskopie (Flüssigkeiten, Gele, Festkörper) und Mikroimaging (Auflösung bis 6 µm), einschließlich nichtinvasiver Flussmessungen
- schnelle MR 3D-Bildgebung
- hochauflösende-MAS (Magic Angle Spinning)-NMR-Spektroskopie an viskosen Stoffen und Festkörpern in Verbindung mit mehrdimensionaler NMR
- Diffusionsmessungen (Selbstdiffusionskoeffizienten) bis 10–14 m<sup>2</sup>/s mit Pulsed-Field-Gradient-NMR
- CAD und CAM von NMR-Probenköpfen (bis 800 MHz) und magnetischen Feldgradienten-Einheiten (bis 500 G/cm) für Mikroimaging und Sonderanfertigungen für klinische MRT-Systeme
- CAD und CAM von MRI und NMR Zubehör, z.B. Positioniersysteme
- 200 MHz NMR-Spektrometer mit Zusatz für Festkörperhochauflösung (MAS)
- FT-IT-Spektrometer mit ATR-Zusatz für Spektroskopie an Grenzflächen
- medizinische Software (z.B. Hautkrebs-Früherkennung)

Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme:

- vollständige Photo-Lithographie 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
- Heißprägeanlage

- Labor für Silikonabformen
- Hybrid-Laborlinie
- Design-Technik für Masken-Layout
- Design-Technik für Schaltungs-Layout
- 3D Laser-Profilometer
- Rasterelektronenmikroskop (REM, EDX)
- Rastersondenmikroskop (SPM, AFM)

### Biohybride Systeme:

- Zellkulturlaboratorien (Gentechnik-Sicherheitsklasse S1 (Ausstattung für S2-Zulassung); L2) mit Schleusenbereich und separierten Medien-/Autoklavenräume für (a) prokaryotische Zellen und (b) eukaryotische Zellen (jeweils 2 Laminar Flow Sterilarbeitsbänke der Klasse 2)
- Genlaboratorien (Gentechnik-Sicherheitsklasse S1 (Ausstattung für S2-Zulassung) mit 3 Laminar Flow-Sterilarbeitsbänken der Klasse 1 und 2)
- Durchlicht- und Auflichtmikroskope mit Phasen- und Differentialinterferenzkontrast und Fluoreszenzeinrichtung
- Bildverarbeitungssystem inkl. 3D-Videokamera
- Spektralphotometer für Mikrotiterplatten
- SNOM (optisches Nahfeldmikroskop)
- Axiphot-Fluoreszenzmikroskop mit Foto- & Digitalkameravorrichtung
- Bildverarbeitungssysteme inkl. 3D-Videokamera
- Spektralphotometer für Mikrotiterplatten
- UV/VIS-Spektralphotometer
- automatisches Partikelmessgerät zur Bestimmung der Zellkonzentration und Zelldurchmesser (Multisizer II)
- Gefriermikrotom
- molekularbiologische Ausstattung (PCR-, Elektrophorese-Equipment etc.)
- Bioelektroniklabor (Gentechnik-Sicherheitsstufe S1)
- Impedanzmessplatz (elektro-chemischer Messplatz) mit Solartron SI 1260, SI 1281, SI 1287, SI 1294
- elektrophysiologischer Messplatz mit Datenerfassungssystem
- Grass-Stimulator
- BX 50 WI-Forschungsmikroskop

### Arbeitsgruppe Neuroprothetik:

- Entwurfswerkzeuge zur Entwicklung von flexiblen Substraten mit integrierten Elektroden für Neuroimplantate (CAD: LASI, elektromechanische Simulation: FlexPDE)
- Zugriff auf Reinraum zur Fertigung und Assemblierung von Neuroimplantaten mit minimaler Strukturgröße von ca. 5 Mikrometern (Lithographie, Metallabscheidung, reaktives Ionenätzen, Polyimidofen, Parylene C-Abscheidung, Bonder)
- Labor zur Assemblierung (Kleben, Löten, Schweißen) und Kapselung (Parylene, Silikon) von Elektroden, Kabeln und Implantaten; Herstellung von Gussformen

- PC-gesteuerter Messplatz zur Charakterisierung von Elektroden: Impedanz, transiente Strompulse, zyklische Voltammetrie (HP 3245 A, HP 3458 A, EG&G 5302); Scanner zur Messung der elektrischen Potenzialverteilung in physiologischen Medien; Stabilität unter mechanischer Belastung
- PC-gesteuerter Messplatz für elektrische Impedanzspektroskopie (Solartron 1255B/1287)
- PC-gesteuerter Messplatz zur Charakterisierung von Leckströmen bis in den Sub-Picoampere-Bereich in physiologischen Medien unter Umgebungstemperatur und beschleunigter Alterung (Keithley 617 E Elektrometer)
- 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)
- 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)
- Messaufbauten zur nicht-invasiven Messung der Griffkraft und von Momenten an der unteren Extremität
- Multikanal-Stimulator mit willkürlichen Pulsformen (strom-/spannungskonstant) zur Elektrostimulation und Mehrkanal-Ableitsystem für elektrophysiologische Fragestellungen

### Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT Brandenburg-Berlin):

#### Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik:

Arbeitsgruppe Biosensorik:

- Bioaffinitäts-Analyse mit labelfreien Detektionstechniken
- Laborausstattung zum Arbeiten mit gentechnisch veränderten Organismen (S1, Zellkultur, Hefe-Labor, PCR, Elektrophorese, Gel-Imager, Zentrifugen etc.)
- UV-vis-Spektralphotometer
- Biolumineszenz
- FT-IR-Spektrometer
- Fluoreszenz-MTP-Reader
- Fluoreszenz-Polarisation
- elektrochemische Workstation (Impedanz-Spektroskopie, Amperometrie etc.)
- optische Messtechnik (u.a. Leistungsmessung, Spektralanalyse)

#### Arbeitsgruppe Nanobiotechnologie:

- Laser-Scanning-Mikroskop (LSM, 350–633 nm)
- Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskop (Zeiss »Confocor«, mit LSM gekoppelt)
- Rastersondenmikroskopie (AFM, SNOM)
- Laborausstattung zum Arbeiten mit gentechnisch veränderten Organismen (S1, Zellkultur, Hefe-Labor, PCR, Elektrophorese, Gel-Imager, Zentrifugen etc.)

#### Arbeitsgruppe Mikroarray & Biochip-Technologie:

- Biochip-Arrayer zur Herstellung von DNA- und Bio-Chips (verschiedene Arrayer verfügbar, Kontakt und non-Kontakt)
- Biochip-Scanner: Applied Precision »Arrayworx«
- Eigenentwicklung »FLOW« zur simultanen kinetischen Messung im Durchfluss
- Laser-Scanning-Mikroskop (LSM, 350-633 nm)
- Rastersondenmikroskopie (AFM, SNOM)
- Plasma-Reinigung
- Spin-Coating
- Sputtern

#### Zelluläre Biotechnologie & Biochips:

##### Arbeitsgruppe Lab-On-Chip Technologie:

- Kryomikroskop mit piezogesteuertem Objektisch und digitaler Bildverarbeitung
- Mikro-Robot-Stage (P.A.L.M.) mit optischer Pinzette (In Zusammenarbeit mit Evotec)
- Cytoman TM und Cytocon TM300 und Technologie zur Ausführung zellbiologischer Operationen in mikrofluidischen Chips (In Zusammenarbeit mit Evotec)
- Fluoreszenz-Korrelationsspektrometer (FCS) (In Zusammenarbeit mit Evotec)
- Excimer-Laser-Ablationsanlage
- Durchlicht- und Auflichtmikroskope mit Differentialinterferenzkontrast und Fluoreszenzeinrichtung
- Raster-Kraft-Mikroskopie (AFM) in Kombination mit Totalreflexionsmikroskopie (TIRF)

##### Arbeitsgruppe Zell-Assay-Entwicklung:

- konfokales Laser-Scanning Mikroskop (CLSM)
- Interferenzreflexionsmikroskop (IRM) mit temperierbarer Messkammer und Zeitraffereinrichtung zur mehrtägigen Zellbeobachtung
- Durchlicht- und Auflichtmikroskope mit Differentialinterferenzkontrast und Fluoreszenzeinrichtung
- Standard-Zellzuchtlabore mit begasten Inkubatoren
- Raster-Elektronenmikroskop (In Zusammenarbeit mit der Humboldt-Universität zu Berlin)
- Räumlich und zeitlich hochauflösendes Totalreflexionsfluoreszenzmikroskop (TIRF) mit thermoelektrisch gekühlter CCD-Kamera

#### Arbeitsgruppe Extremophilenforschung:

- Durchlicht- und Auflichtmikroskope mit Differentialinterferenzkontrast und Fluoreszenzeinrichtung und digitaler Bildverarbeitung
- Zellkulturschränke (+3 bis +15°C)
- Klimakulturräum (-10 bis +35 °C)
- Kryomikroskop mit piezogesteuertem Objektisch und digitaler Bildverarbeitung

##### In Zusammenarbeit mit verschiedenen Lehrstühlen der Humboldt-Universität zu Berlin:

- konfokales Laser-Scanning Mikroskop (CLSM)
- Raster-Elektronenmikroskop
- Transmissions-Elektronenmikroskop
- Genlabore der Sicherheitsklassen S1 und S2
- PCR-Thermozykler
- DNA-Sequenzierer

#### Kryobiophysik & Kryotechnologie:

- Tieftemperatur-Lagersysteme (bis –196 °C) mit medizinischer Zulassung
- modifizierte, programmierbare Einfrier-Automaten für biologische, materialwissenschaftliche und elektronische Applikationen
- zellbiologisches Labor
- modifizierte Forschungsmikroskope
- Invertiertes Kryomikroskop (Eigenentwicklung, Peltier-basiert)
- kombiniertes Reflexions-/Rasterkraftmikroskop für Messungen biologischer Objekte in wässriger Umgebung
- Test-Equipment (digital/analog) für Tieftemperatur-Elektronik
- Tieftemperatur-Messkammer für Elektronik-/Materialtests
- Thermographiesystem (Temperaturmessbereich –20 °C bis 250 °C)
- Mikropipettiersystem/Automatisierungsplattform
- »ChameleonLab«-basiertes Labormanagement
- Hochgeschwindigkeitskamerasystem für Mikrotropfen-basiertes Einfrieren

##### Arbeitsgruppe Kryoequipment & Kryorobotik:

- Computer-gesteuerte Einfrier-Automaten (Eigenentwicklungen)
- Kryotank-Entnahmesysteme
- Probenhandling Schleusensysteme
- Kaltgasgeräte
- Kryotransportbehälter (Eigenentwicklungen)
- 20-Kanal Kryo-Temperaturmesssysteme
- Kryoroboter zum Probenhandling
- LN<sub>2</sub>-Füllstands-Ultraschall-Messsysteme

##### Nachwuchsgruppe »Kryo-Nanobiotechnologie« des BMBF:

- Mikroverkapselungsanlage (Crystal-Gun-Prinzip)

- »Freezing-Spin-Coater« für das Frieren ultradünner Schichten (Eigenentwicklung)
- Infrarotlasersystem für das hoch-lokalisiertere und hochdefinierte Erwärmen dünner Schichten (geplant)

#### Arbeitsgruppe Kryoforschungsbank:

Erste Teilbereiche des Europäischen Zentrums für Kryo-Biotechnologie sind in Betrieb genommen.

- Tieftemperaturlagersysteme (–130 bis –196° C) mit medizinischer Zulassung
- programmierbare Einfrierautomaten
- zellbiologisches Labor
- Zellkulturmikroskop für Hellfeld, Phasenkontrast und variablen Reliefkontrast sowie Fluoreszenz
- Sterilwerkbank
- CO<sub>2</sub>-Inkubator
- Nanoplotter
- Notstromaggregat 15 kVA
- Datenbankserver mit RAID-Systemen und LTO-Bandlaufwerk
- Sauerstoffmangelüberwachung
- Einbruchmeldeanlage

#### Ultraschall:

- Phased Array- und Linear Array-Ultraschall-Entwicklungssysteme
- Bestückungstechnik: SMD-Feinpitch-bestückung
- Verbindungstechnik Elektronik: Mikrolötstation, Schwall-Lötanlage, Reflow-Lötanlage
- Durchflussmesstechnik: Labormessstände für Durchflüsse (Speckle Tracking, Laufzeitdifferenz; flüssig: 7m/s, DN 50/100/200; Gas: variabel bis 30 m/s, DN 200)
- Ultraschalluniversalmessplatz für industrielle Anwendungen (Beton, Stahl, Kunststoffe)
- Kryostatmessplatz für Sensorcharakterisierung und Zero-Flow-Messungen
- SPS-Entwicklungsplatz (Siemens S 6)
- 8 Kanal Laufzeitdifferenz-Messsystem für Luftschallanwendungen
- Computerunterstützte Entwicklungsumgebung für Elektronikboards (ORCAD)
- DSP- und Microcontroller Entwicklungsumgebung (Microchip, Motorola)
- FPGA-Entwicklungsumgebung
- Entwicklungssystem für industrielle Bildverarbeitung (Lage, Position, OCR, Patternmatching)
- vollparametrische 3D CAD-Systeme (Pro/Engineer )
- Messtechnik: Pygrometer, 3D-Schallfeld-Scanner, Impedanzmessplatz, Spezialmesssoftware für den Entwicklungsbereich, Rauheitsmessplatz
- Verbindungstechnik Sensortechnik: Lateral-Move-Klebesandwicher, Löt- und Bondtechnologie

- Bauteilvorbereitung: Innenloch-Diamantkreissäge zum Direktschneiden von Präzisionsbauteilen, Vakuummührgerät zu Vergusszwecken, Lappmaschine

Siehe auch Liste Sensorfertigung nachfolgend.

Arbeitsgruppe Biomedizinische Ultraschallforschung:

- Single Element, Phased- und Linear Array-Ultraschall-Systeme
- Akustisches Mikroskop
- Doppler-Systeme
- Ultraschall-Labor

Arbeitsgruppe Sensorfertigung:

- Fertigungsanlage für Ultraschall-Sensoren in kleiner und mittlerer Stückzahl
- CNC-Flachbettschleifmaschine (Ziersch & Baltrusch)
- Präzisionslapp- und Poliermaschinen (Wolters)
- CNC-Universalfräsmaschine (Mikron UM 600); Arbeitsbereich (AB): 600x500x450mm
- CNC-Werkzeugfräsmaschine (Korradi UW 10 CNC); AB: 500x300x400mm
- CNC-Drehzentrum (Weiler DZ 32 CNC); Drehdurchmesser 100mm, Drehlänge 150mm, angetriebene Werkzeuge
- CNC-Universaldrehmaschine (Rael Meka RT 5, zyklengesteuert); Querverstellung 200 mm, Längsverstellung 600 mm, angetriebene Werkzeuge
- Drehmaschine Colchester Master VS 3250, Drehdurchmesser 1 – 300mm, Drehlänge 650mm
- CNC-Hochpräzisions Trenn- und Profilschleifmaschine (Berney T38-4 CNC), AB 160x220x120mm, NC Rundtisch 360°, Schnittbreite min. ca. 20 µm
- CNC-Diamantkreissägen (Loadpoint)
- CNC-Mikro Bohr-FräS-Schleifmaschine (Kern), AB 220x160x200mm, schwenkbarer NC-Rundtisch, fünfachsig
- CNC-Laserschneid-Schweißeinrichtung (Haas), YAG-Laser mit variabler Optik, Schnittbreite 60-200 µm, Schneiden von Keramik, Metallen, Hohlkörpern und Blechen, Materialstärke 5 µm – 2mm
- konventionelle Bohr-FräS-Drehmaschinen (inkl. Rundschleifeinrichtung)
- Bandsägevollautomat, Sägebereich 200 x 200mm, Ablänggenauigkeit ±0,1mm
- Sandstrahlanlagen
- Gewindeschneidautomat
- Motortafelschere
- diverse Messmittel
- Präzisionsdosieranlagen
- 5-Becken-Reinigungsanlage
- Plasma-Reinigungsanlage
- digitales Impedometer
- Messplatz für Flüssigkeitsvolumenstrommessung

- Messplatz für Gasvolumenstrommessung
- Strahlungsdruckwaage
- Schallfeldvermessungsplatz
- Ultraschall-Mikroskop
- Impedanzvermessungsplatz
- Insertion-Loss-Messplatz
- Klimakammermessplatz
- Zero-Flow-Messplatz
- Temperaturschock-Messplatz
- dynamisches Laserinterferometer
- 3-Achsen-Messmikroskop inkl. Bildarchivierung und -verarbeitung

#### Arbeitsgruppe Medizin-Telematik:

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

#### Arbeitsgruppe Computerunterstützte Simulationen:

- 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 (Code zur Berechnung der transienten Ausbreitung akustischer oder elektromagnetischer Wellen), LabView™ (Signalanalysecode), 3D Studio MAX™ (Visualisierung und Animation komplexer physikalischer und technischer Vorgänge), Evoluti (Optimierungscode auf der Basis genetischer Algorithmen)

#### Europäisches Kompetenzzentrum für Biomedizinische Mikrosysteme:

- biomedizinische Datenbank
- biomedizinische Internet-Suchmaschine
- europäisches Netzwerk von Lieferanten und Verbrauchern

## 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

Marketingleitung / Öffentlichkeitsarbeit:  
 Dipl.-Phys. Annette Maurer  
 Telefon: +49 (0) 6894/980-102

## Mitarbeiterentwicklung

Im Jahr 2003 waren am Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT 141 wissenschaftliche, technische und verwaltende Mitarbeiter sowie 45 studentische Hilfskräfte und 48 Praktikanten beschäftigt. Hinzu kommen die Mitarbeiter an den universitären Lehrstühlen. Zusätzlich arbeiteten 10 Gastwissenschaftler im Institut.

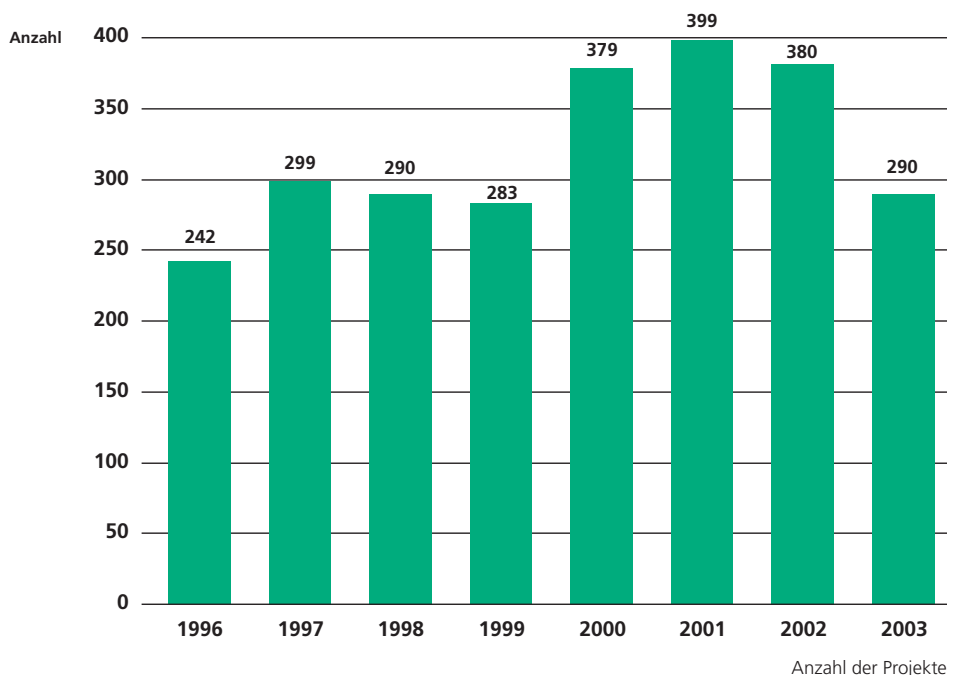
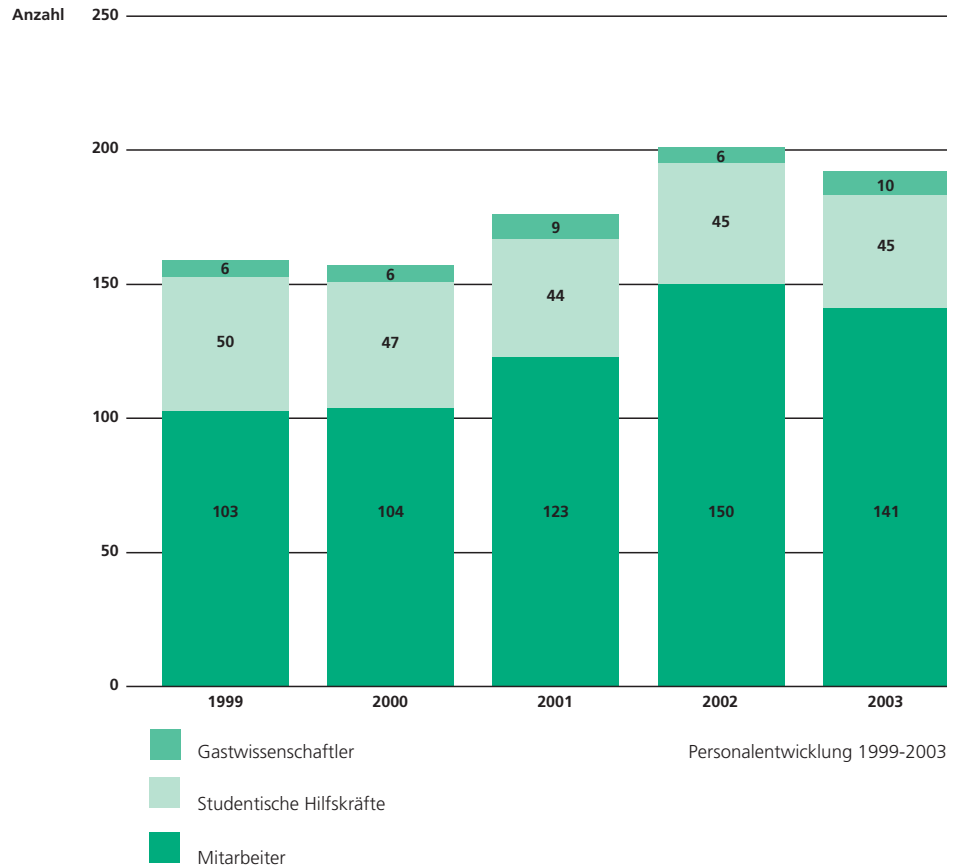
## Betriebshaushalt

Der voraussichtliche Betriebshaushalt 2003 beträgt 8.5 Mio. €.

Der Anteil der Industrieerlöse zur Deckung des Gesamtaufwandes beträgt im Jahre 2003 voraussichtlich 25 %.

## Vertragsforschung mit der Wirtschaft

Projektarbeit steht im Vordergrund der Forschungsaktivitäten am Institut. Es war Ziel des Jahres 2003, die Zahl der Projekte zugunsten größerer Projekte zu verringern, da teilweise bis zu 8 Projekte gleichzeitig von einzelnen Mitarbeitern bearbeitet werden mussten. Dies ist bei steigendem Gesamtprojektumfang mit nunmehr 290 Projekten gelungen. Davon entfielen 110 Projekte auf industrielle Auftraggeber, das entspricht ca. 40 %.



# Die Fraunhofer-Gesellschaft auf einen Blick

Die Gesellschaft umfasst zur Zeit 57 Institute, die sich in acht thematische Forschungsfelder organisieren. Aufgrund der starken Interdisziplinarität im Feld der Biotechnologie ist es ein gravierender Vorteil der Fraunhofer-Gesellschaft, mit ihren Instituten und Verbänden nahezu alle Technologiefelder aus Forschung und Industrie abdecken zu können. Zur optimalen Nutzung dieser Kompetenz durch unsere Auftraggeber sind deshalb im Folgenden die Kerngebiete der Fraunhofer-Gesellschaft zusammengestellt.

## Gesamtkompetenz im Überblick

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt anwendungsorientierte Forschung zum unmittelbaren Nutzen für Unternehmen und zum Vorteil der Gesellschaft. Vertragspartner und Auftraggeber sind Industrie- und Dienstleistungsunternehmen sowie die öffentliche Hand. Im Auftrag und mit Förderung durch Ministerien und Behörden des Bundes und der Länder werden zukunftsrelevante Forschungsprojekte durchgeführt, die zu Innovationen im öffentlichen Nachfragebereich und in der Wirtschaft beitragen.

Mit technologie- und systemorientierten Innovationen für ihre Kunden tragen die Fraunhofer-Institute zur Wettbewerbsfähigkeit der Region, Deutschlands und Europas bei. Dabei zielen sie auf eine wirtschaftliche, sozial gerechte und umweltverträgliche Entwicklung der Gesellschaft.

Ihren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern bietet die Fraunhofer-Gesellschaft eine Plattform zur fachlichen und persönlichen Qualifizierung für verantwortliche Positionen in ihren Instituten, in der Wirtschaft und in anderen Bereichen der Wissenschaft.

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt derzeit rund 80 Forschungseinrichtungen, davon 57 Institute, an über 40

Standorten in ganz Deutschland. Rund 13 000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, bearbeiten das jährliche Forschungsvolumen von etwa einer Milliarde €. Davon fallen etwa 900 Millionen € auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Für rund zwei Drittel dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft Erträge aus Aufträgen der Industrie und öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Ein Drittel wird von Bund und Ländern beigesteuert, um damit den Instituten die Möglichkeit zu geben, Problemlösungen vorzubereiten, die 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.

Mitglieder der 1949 gegründeten und als gemeinnützig anerkannten Fraunhofer-Gesellschaft sind namhafte Unternehmen und private Förderer. Von ihnen wird die bedarfsorientierte Entwicklung der Fraunhofer-Gesellschaft mitgestaltet.

Ihren Namen verdankt die Gesellschaft dem als Forscher, Erfinder und Unternehmer gleichermaßen erfolgreichen Münchner Gelehrten 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

## 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. Wenn Systemlösungen gefragt sind, arbeiten mehrere Fraunhofer-Institute unter Führung und Koordination eines auftragnehmenden Institutes zusammen.
- Im Auftrag von Bund und Ländern werden strategische Forschungsprojekte durchgeführt. Sie dienen der Förderung von Schlüsseltechnologien und Innovationen auf Gebieten, die von besonderem öffentlichen Interesse sind, wie z.B. der Umweltschutz, die Energietechniken und die Gesundheitsvorsorge. Im Rahmen der Europäischen Union beteiligt sich die Fraunhofer-Gesellschaft an Technologieprogrammen, die der Steigerung der Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Wirtschaft dienen.

## Leistungsangebot

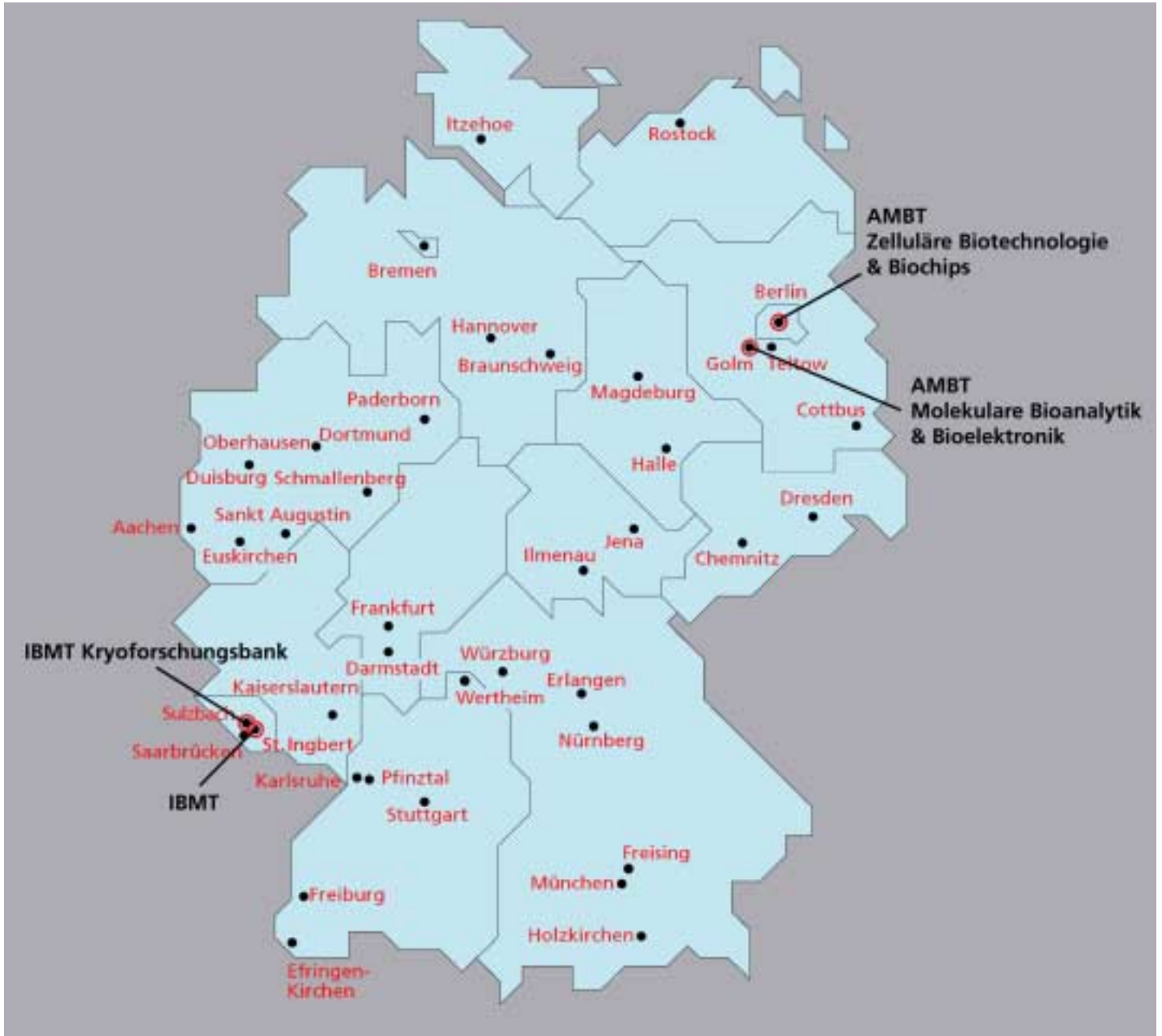
Die Fraunhofer-Gesellschaft bietet Forschung und Entwicklung in vielen Leistungsbereichen an:

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

## Vorteile der Vertragsforschung

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

# Landkarte mit Forschungseinrichtungen und den Standorten des IBMT





# Ausgewählte Forschungsergebnisse und Anwendungen

Abteilung Sensorsysteme/Mikrosysteme

Prof. Dr. Karsten König

Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz

Priv.-Doz. Dr. Frank Volke

## Nichtinvasive Untersuchung der Struktur und mechanischen Belastung von Biofilmsystemen mittels Magnetresonanz-Bildgebung

### Ausgangssituation

Biofilme bestehen im Wesentlichen aus immobilisierten Bakterienzellen, die miteinander verbunden sind und auf einem Substrat anheften. Sie gelten als älteste Form des Lebens auf der Erde, und es wird angenommen, dass über 99 % aller Mikroorganismen in Biofilmen leben. Es gibt praktisch kein Material, das auf Dauer nicht von einem Biofilm besiedelt werden kann. Biofilme werden immer häufiger für die Degradation, aber auch für die biotechnologische Produktion (z.B. Biofilmreaktoren) eingesetzt. Ein Hauptargument für den Einsatz von Biofilmreaktoren ist die hohe Biomassekonzentration bei gleichzeitig hoher Betriebsstabilität. Darüber hinaus wurde gerade in den letzten Jahren die Bedeutung von Biofilmen beim Abbau und der Akkumulation von Schadstoffen in der Biosphäre zunehmend erkannt. Ein weiterer Bereich, der in den letzten Jahren als Forschungsfeld an Bedeutung gewinnt, sind die unerwünschten Biofilme, die z.B. die Funktionsfähigkeit von Reaktoren oder technischen Apparaten einschränken oder gar zu einer Gefahr für die Gesundheit von Menschen werden können. Letzteres ist der Fall, wenn die Biofilme pathogene Keime beherbergen, die dann über Aerosole die Nahrung oder aber durch invasive Geräte (z.B. Katheter) und Implantate in den menschlichen Körper gelangen.

Zur effektiven Nutzung bzw. Vermeidung von Biofilmen ist es nötig, deren Wachstum und Stofftransport in einfachen Modellreaktoren unter kontrollierten Bedingungen zu beobachten. Die bisher bekannten Methoden (z. B. Mikroelektroden, konfokale Mikroskopie) sind invasiv, d. h. der Messvorgang

an sich verändert bzw. zerstört die Probe. Es ist also wünschenswert, Untersuchungsmethoden zu besitzen, die das Wachstum und die Struktur des Biofilms nicht verändern und trotzdem möglichst umfassende Informationen über seine physiko-chemischen Eigenschaften liefern. Die Magnetresonanz-Bildgebung (Magnetic Resonance Imaging, MRI) ist eine in der Medizin etablierte, nichtinvasive Technik, die nun erstmalig zu einer systematischen Studie von Biofilmsystemen eingesetzt wurde.

### Aufgabe

Mittels MRI sollte die Struktur von unterschiedlich kultivierten Biofilmen charakterisiert und die bei einer Strömung auftretenden Kräfte gemessen werden. Dazu musste zunächst die Frage der Kontrastgebung gelöst werden, da Biofilme zu über 90 % aus Wasser bestehen und sich in einer wässrigen Lösung befinden.

### Ergebnisse

Abb. 1 zeigt die dreidimensionale Darstellung der Struktur eines Biofilms in einem Rohrreaktor und dem dazugehörigen Feld der Fließgeschwindigkeiten.

In Abb. 2 (a) ist ein Bild der so genannten  $T_2$ -Relaxationszeit in einem 1 mm dicken Schnitt durch die Mitte des gleichen Probenröhrchens gezeigt. Die  $T_2$ -Relaxationszeit hängt von der Beweglichkeit der untersuchten Moleküle ab und dient somit als Maß für den Vernetzungsgrad der Moleküle. Es ist klar erkennbar, dass die Relaxationszeit im Biofilm gegenüber dem umströmenden Medium erheblich reduziert ist. Aus diesem Bild können nun Struktur-

parameter wie Dicke sowie Größe der Oberfläche des Biofilms und dessen Rauigkeit abgeleitet werden. Die Grenze zwischen Biofilm und Medium, sowie der Rand des Reaktors sind in Abb. 2 markiert.

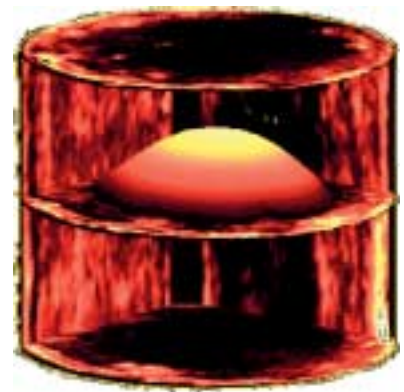


Abb. 1: Bild der dreidimensionalen Struktur eines Biofilms in einem Rohrreaktor und dem dazugehörigen Feld der Fließgeschwindigkeiten (parabolischer Kegel in der Bildmitte).

In Abb. 2 (b) ist ein Bild der axialen Fließgeschwindigkeit im laminar durchströmten Reaktor gezeigt. Die Fließgeschwindigkeit ist maximal im Zentrum des Mediums und fällt stetig auf Null im Inneren der Biofilmmatrix ab. Von besonderer Bedeutung für die mechanische Stabilität sind die Scherkräfte am Rand des Biofilms, die in Abb. 2 (c) dargestellt sind. An gewissen Stellen in der Grenzschicht zwischen Biofilm und Medium sind die Scherkräfte besonders stark (helle Farben). Es ist zu erwarten, dass der Biofilm dort entweder besonders fest gebunden ist oder vorzugsweise erodiert wird.

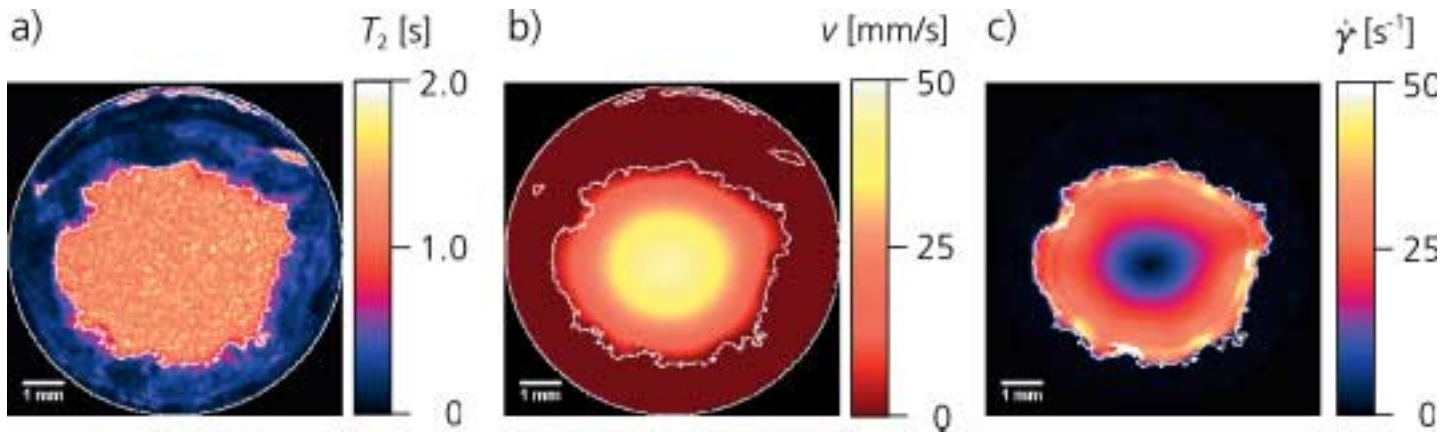


Abb. 2: (a) Bild der  $T_2$ -Relaxationszeit durch eine 1 mm dünne Schicht eines mit einem Biofilm bewachsenen Rohrreaktors, (b) Bild der axialen Fließgeschwindigkeit durch die gleiche Probe, (c) Bild der aus (b) errechneten Schergeschwindigkeiten. Die Auflösung der Bilder liegt bei 31  $\mu\text{m}$  pro Voxel.

## Potenzial

Das dreidimensionale Magnet-Resonanz-Imaging (MRI) eröffnet neue Möglichkeiten zur Untersuchung und Charakterisierung von Biofilmen. Sowohl die Struktur als auch die mechanische Beanspruchung von weichen Medien lassen sich zerstörungsfrei bestimmen. Dies eröffnet in Zukunft weitere Applikationsfelder, so z. B. in der Lebensmittelforschung, der Prozess- und Verfahrenstechnik und der Medizintechnik.

## Referenzen

B. Manz, F. Volke, D. Goll, H. Horn, Measuring Local Flow Velocities and Biofilm Structure in Biofilm Systems With Magnetic Resonance Imaging (MRI), *Biotechnology and Bioengineering*, 84, 424-432 (2003).  
 B. Manz, F. Volke, A. León Ohl, H. Horn, D. C. Hempel, Measuring local flow velocities in biofilm systems with Magnetic Resonance Imaging (MRI), *Water Intelligence Online* (2002).  
 B. Manz, F. Volke, A. León Ohl, D. C. Hempel, H. Horn, Nichtinvasive Messung von Geschwindigkeitsprofilen mittels Kernspinresonanztomographie, *GIT Laborfachzeitschrift* 2, 148-151 (2001)

## Projektförderung

Das Projekt wurde vom Land Sachsen-Anhalt (FKZ: 3341A/0021L) unterstützt.

## Kooperationspartner

Professor H. Horn, Hydrochemie, Hochschule Magdeburg-Stendal (FH), 39114 Magdeburg.

## Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr. Frank Volke  
 Telefon: +49 (0) 6894/980-405  
 Fax: +49 (0) 6894/980-400  
 Email: frank.volke@ibmt.fraunhofer.de

Bertram Manz, PhD (NZ)  
 Telefon: +49 (0) 6894/980-251  
 Fax: +49 (0) 6894/980-400  
 Email: bertram.manz@ibmt.fraunhofer.de

# Nichtinvasive MR-Microimaging-Untersuchungen von trockenen und rehydratisierten Überlebenspflanzen (*Myrothamnus flabellifolia*) – Ein Beitrag zur Entwicklung biologisch verträglicher Kryoprotektion

## Ausgangssituation

Es wäre wünschenswert, »bewährte« Kryoprotektoren, wie z.B. DMSO (Dimethylsulfoxid), das toxische Nebeneffekte besitzt, durch möglichst natürliche Substanzen, die im Verlauf der Evolution bei zahlreichen Einzelnern, bestimmten Würmern, in einigen Pflanzen, Sporen und Samen und auch in höher entwickelten Lebewesen (Fröschen) entdeckt worden sind, zu ersetzen. Diese Kryoprotektoren schützen bei Wasserentzug (Trocknung und/oder Wasserentzug durch Eisbildung, bei der nur an der Grenzfläche der Eisfront bewegliches (freies) Wasser in geringen Mengen zur Verfügung steht) Zellstrukturen und wirken damit für lange Zeit funktionserhaltend. Zu diesen biologischen Schutzsubstanzen gehören bestimmte Zuckermoleküle, Proteine und – wie kürzlich festgestellt – zumindest in trockenresistenten Pflanzen – auch Lipide (u.a. Phospholipide). Da Lipide auch bei kryotoleranten Algen der Polarregionen in großer Menge in Ölvakuolen anzutreffen sind, liegt es nahe, zwischen der Trockenresistenz von Pflanzen und der Gefriertoleranz der Algen Parallelen zu vermuten. In beiden Fällen handelt es sich um eine Dehydrierung, für die die genannten Organismen Überlebensmechanismen entwickelt haben. Die in Afrika vorkommende Überlebenspflanze *Myrothamnus flabellifolia* bildet Sträucher von etwa 1 bis 2 Meter Höhe. Die Pflanze kann lange Trockenperioden schadlos überstehen. Selbst abgeschnittene Zweige lassen sich sehr lange Zeit vollkommen trocken lagern. Sobald diese Zweige (oder der intakte Busch) in Kontakt mit Wasser kommt, beginnt dieses die Leitgefäße zu füllen, und innerhalb von wenigen Stunden bilden sich aromatisch duftende grüne Blätter, die in Afrika auch als Heilmittel für Bronchialerkrankungen verwendet werden.

## Aufgabe

Aus botanischer und biotechnologischer Sicht sind zwei Aspekte von besonderem Interesse. Einmal das prinzipielle Verständnis der Mechanismen, die diese extreme Trockenresistenz ermöglichen. Zum anderen ihre Nutzung für den Gefrierschutz hoher Zellen tierischer Herkunft. Dazu wurden am Fraunhofer IBMT Methoden der NMR-Spektroskopie und des NMR-Microimaging (MRI) mit hoher spektraler Auflösung eingesetzt. Dies ermöglicht den Wassertransport in trockenen Zweigen online und dreidimensional zerstörungsfrei zu verfolgen sowie die spektroskopische Bestimmung der Moleküle, die die Struktur der Leitbündel bilden, in den trockenen sowie rehydratisierten Zweigen auch zeitabhängig zu beobachten.

Diese Arbeiten wurden in enger Kooperation mit dem Biozentrum der Universität Würzburg unter Leitung von Prof. U. Zimmermann und seinen Mitarbeitern ausgeführt.

## Ergebnisse

Mit Hilfe der »Magic Angle Spinning« (MAS)-NMR-Technik (schnelle Probenrotation zwischen 5000 und 15000 Hz um einen Winkel zum externen starken Magnetfeld von  $54.7^\circ$ ) von *Myrothamnus*-Zweigstücken (trocken oder rehydratisiert) konnten die Wasserkonzentration und andere chemische Komponenten wie Polysaccharide, aber auch insbesondere Lipide und Phospholipide in größeren Mengen detektiert und zugeordnet werden. Bei dieser schnellen Rotation sind die Spektren jedoch so stark verschmälert, dass sie denen von gelösten Substanzen in Lösungsmitteln ähnlich sind. Dies ermöglicht eine deutlich leichtere Zuordnung der einzelnen spektroskopischen Peaks, die ohne Probenrotation nicht zu beobachten sind (Abb. 1), insbesondere bei der aussagekräftigen  $^{13}\text{C}$ -NMR.

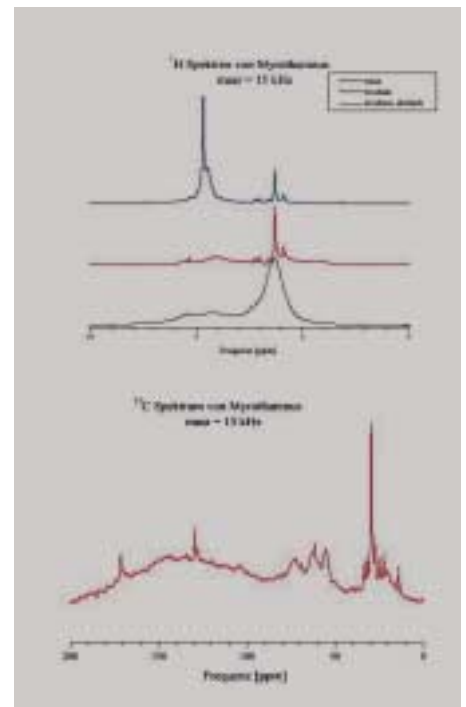


Abb. 1: Wasserstoff  $^1\text{H}$ - (oben) und  $^{13}\text{C}$ -NMR-MAS-Spektren (unten). Die rechten Peaks sind hauptsächlich Lipide und Fette; Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (oben) ist der große Peak links, das Signal des Wassers, der in der trockenen Probe weitgehend fehlt, bzw. von geringster Intensität ist.

Interessanterweise wird das 3D-NMR-Mikroimaging der trockenen Zweige weitgehend durch den Lipid-/Fett-Anteil dominiert. Abb. 2 zeigt ein 3D-NMR-Image eines trockenen Zweiges, wobei das Bild die Verteilung der Lipide/Fette zeigt.

Bereits nach zwei Stunden verändern sich die Spektren und NMR-Images und werden durch aufgenommenes Wasser dominiert (Abb. 3). Blattstrukturen und innere Wasserkanäle sind nun gut zu erkennen.

Zeitabhängige Untersuchungen haben gezeigt, dass innerhalb von 2 Stunden das Wasser den Zweig durchfeuchtet und nach 8 bis 10 Stunden sich die oben genannten aromatischen grünen Blätter entfalten. Trockene Zweige enthalten weniger als 3 % Wasser. Die Befüllung erfolgt nicht kontinuierlich axial. Zunächst gibt es eine axiale Befüllung, die an bestimmten Stellen dann in eine radiale Befüllung (Wasser-ring) übergeht, um dann wieder axial weiter fortzuschreiten. Man kann dies als eine Art »molekulares Wasser-Hebewerk« bezeichnen. Die Ergebnisse zeigen, dass der Wassertransport in Pflanzen (hier am Beispiel Myrothamnus) sehr komplex erfolgt und vielfältige molekulare Kräfte dazu beitragen. Zum Beispiel üben trockene Phospholipide in Doppelschichtstrukturen (künstliche Zellmembranen) osmotische Drücke von ca. 200 MPa aus (Volke et al.). Dazu kommen andere osmotisch aktive Moleküle wie z.B. Zucker. Ergebnisse dieser Arbeit wurden kürzlich von Schneider et al. publiziert. Das Anwendungspotenzial dieser Erkenntnisse ist erheblich. Man kann sich gut vorstellen in künstlichen Röhrensystemen eines bestimmten Durchmessers mit Hilfe geeigneter osmotisch wirksamer Moleküle die Wasserförderung aus tieferen Erdschichten in z.B. Wüstengebieten zu erleichtern. Weiterhin wurden Molekülklassen identifiziert, die sich für eine schonende Konservierung von

Organismen eignen. Dazu wurden und werden weitere viel versprechende Untersuchungen an diesen »exotischen«, aber auch anderen Pflanzen und Organismen am Fraunhofer IBMT durchgeführt. Ziel ist es, alternative Wege für die Entwicklung von Kryoprotektiva (Gefrierschutzsubstanzen) zu finden.

## Referenzen

H. Schneider, B. Manz, M. Westhoff, S. Mimietz, M. Szimtenings, T. Neuberger, C. Faber, G. Krohne, A. Haase, F. Volke, U. Zimmermann, The impact of lipid distribution, composition and mobility on xylem water refilling of the resurrection plant *Myrothamnus flabellifolia*, *New Phytologist* 159, 487-505 (2003).

F. Volke, St. Eisenblätter, G. Klose; Hydration force parameters of phosphatidylcholine lipid bilayers as determined from 2H-NMR studies of deuterated water, *Biophys. J.*, 67, 1882-1887 (1994).

## Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr. Frank Volke  
 Telefon: +49 (0) 6894 /980-405  
 Fax: +49 (0) 6894 /980-400  
 Email: frank.volke@ibmt.fraunhofer.de

Bertram Manz (PhD, NZ)  
 Telefon: +49 (0) 6894 /980-251  
 Fax: +49 (0) 6894 /980-400  
 Email: bertram.manz@ibmt.fraunhofer.de

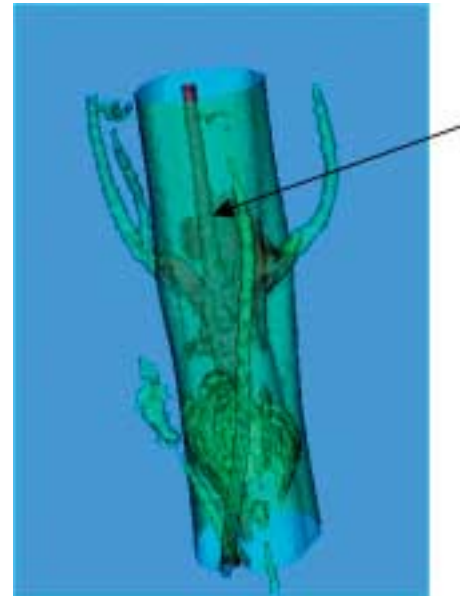


Abb.2: 3D-NMR-Image eines vollständig trockenen Zweiges von *Myrothamnus*. Die Signale, die dieses Bild erzeugen, stammen ausschließlich von Lipiden und Fett/Öl. Gut aufgelöste innere Feinstrukturen sind sichtbar sowie Lipid-Schalen um den zentralen Kanal, die diskontinuierlich sind (siehe Pfeil).



Abb.3: 3D-NMR Image eines wasserbefüllten Zweiges.

## »Enabling Technologies« für Lab-on-a-Chip-Systeme

### Ausgangssituation

Ein viel versprechendes Werkzeug zur Analyse von Proteinen, DNA und Zellen in einem diagnostischen und biologischen Labor der Zukunft sowie in Point-of-Care-Anwendungen stellen mikrofluidische Analysensysteme, so genannte Lab-on-a-Chip-Systeme, dar. Diese Mikrolaboratorien enthalten winzige Einlassöffnungen, Kammern, Kanäle und weitere Komponenten, die mittels Methoden gefertigt werden, die sich aus Prozessen der Mikroelektronik entwickelt haben. Auf einem einzigen Lab-on-a-Chip-System können mit Hilfe von mikrofluidischen Strukturen geringste Flüssigkeitsmengen gemischt, verdünnt, getrennt oder einfach nur an einen bestimmten Ort transportiert werden. Die kleinen Abmessungen der Strukturen dieser Mikrosysteme reduzieren die Prozessdauer sowie das benötigte Volumen des Analyten und erlauben eine massive Parallelisierung durch mehrfaches Aufbringen der gleichen Mikrofluidikstrukturen auf einem Substrat. Dadurch lassen sich die Kosten reduzieren.

### Aufgabe

Lab-on-a-Chip-Systeme bestehen im Wesentlichen aus einem Biochip sowie einem Mikrofluidikmodul, welches dichtend auf den Chip aufgesetzt wird und die Mikrokanäle zum Transport der Probe auf dem eigentlichen Biochip enthält. Ein solches System kann am Markt nur dann erfolgreich sein, wenn es gelingt, die Stückkosten gering zu halten. Die Methoden zur Herstellung mikrofluidischer Strukturen sind der Halbleiterelektronik entlehnt. Dort können trotz teurer Prozessschritte relativ billige Bauteile entstehen, da auf einem einzigen Siliziumwafer Tausende von Bauteilen gleichzeitig prozessiert werden. Mikrofluidikkomponenten für Lab-on-a-Chip-Systeme sind

in der Regel deutlich größer als mikroelektronische Bauteile. Außerdem kommt es hier nicht so sehr auf kleinste Strukturbreiten an, sondern mehr auf Attribute wie dichte Verbindung zum Biochip, Mikro-Makro-Interface, Systemintegration und geringe Kosten (Einwegartikel). Daher ist die Verwendung teurer Siliziumsubstrate sowie teurer Prozessschritte zu vermeiden. Zudem stellen die zu untersuchenden Probenflüssigkeiten und Pufferlösungen weitere Anforderungen an die chemische Resistenz der verwendeten Materialien. Daher bietet sich die Verwendung in der Biologie erprobter Polymer-Materialien an.

### Lösung

Um der Forderung eines kostengünstigen Mikrofluidikmoduls nachzukommen, empfiehlt sich die Verwendung von Replika-Techniken wie Mikro-Spritzgießen oder Heißprägen, die zudem eine Massenfertigung zulassen. Dabei können billige, in der Biologie erprobte Polymer-Materialien eingesetzt werden. Vor einer Massenfertigung steht die Entwicklung, d.h. die Ermittlung des optimalen Designs inklusive erster Testläufe. Hier ist in der Regel die Erprobung mehrerer verschiedener Designs erforderlich. Daher ist das Mikro-Spritzgießen, aufgrund der benötigten teureren Formen, während der Entwicklungsphase ungeeignet. Benötigt werden flexible Verfahren, welche auf billig herzustellenden Masterformen beruhen. Am Fraunhofer IBMT kommt zu diesem Zweck in erster Linie das Silikonabformen als »Enabling Technology« zum Einsatz. Bei diesem Verfahren wird eine Form mit der Negativstruktur des gewünschten Mikrofluidikmoduls gefertigt und das eigentliche Modul durch Einfüllen und Aushärten von Silikon (PDMS) hergestellt. Die Formen sind im Vergleich zu Mikro-Spritzgussformen kostengünstig produzierbar. Der Abformvorgang erfolgt sehr exakt;

selbst Strukturen im Nanometerbereich können formtreu übertragen werden. Das Fraunhofer IBMT verfügt über langjährige Erfahrung im Silikonabformen sowie im Mikroformenbau (Abb. 1 und 2) unter Nutzung von Präzisionsmechanik sowie Mikromechanik (Photolithographie mit dickem SU8-Lack). Ein eigener Reinraum der Klasse 100 zur Herstellung mikrostrukturierter Formeinsätze ist am IBMT vorhanden.



Abb. 1: Unterteil einer Form zum Silikonabformen. Als Formeinsatz dient ein Siliziumplättchen mit photostrukturiertem SU8-Lack.

Neben der Technologie des Silikonabformens wird derzeit das Know-how im Bereich des Heißprägens weiter ausgebaut. Entsprechendes Equipment ist am IBMT vorhanden. Erste Erfahrungen im kleberfreien Verbinden von Silikon-Silikon, Silikon-Glas, Silikon-Plexiglas, Plexiglas-Plexiglas sind vorhanden und werden laufend erweitert.



Abb. 2: Oberteil einer Form zum Silikonabformen. Daneben: abgeformtes Mikrofluidikmodul aus Silikon (PDMS).

## Ausblick

Die Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme des Fraunhofer IBMT verfügt über Erfahrung im Designen von Mikrofluidikmodulen zur Integration von Biosensoren und Biochips. Der Entwurf erfolgt mit CAD- und CFD-Simulations-Werkzeugen (Abb. 3). Zur Herstellung von Mustern, Prototypen und Kleinserien können Replika-Techniken (Silikonabformen, Heißprägen) und Mikromontage mit biochipkompatibler Aufbau- und Verbindungstechnik eingesetzt werden. Komplett messfähige Gesamtsysteme können am IBMT durch Fluidintegration von Biosensoren und Biochips mit optischer, optoelektronischer und elektrischer Detektion aufgebaut werden. Abdichtungs- und Verkapselungsverfahren für die Mikromontage, welche eine zuverlässige Trennung zwischen Fluid- und empfindlichen Elektronikbereichen in Biochip- und Lab-on-a-Chip-Systemen gewährleisten, stehen zur Verfügung.

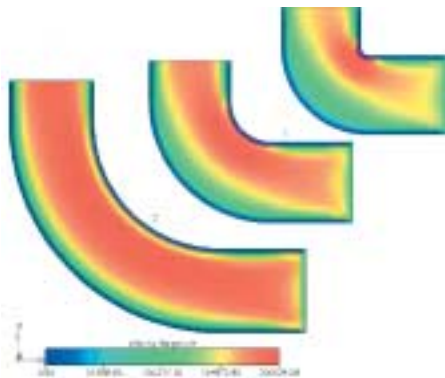


Abb. 3: Flussgeschwindigkeit in mikrofluidischen »L-Turns« verschiedener Radien. Angestrebt wird eine möglichst gleichförmige Flussgeschwindigkeit.

Somit stehen vom Entwurf über den Aufbau und Test von Mustern (Abb. 4) bis zur Integration zu einem funktionierenden Biochipsystem (Abb. 5) am IBMT alle nötigen Expertisen und Technologien bereit.



Abb. 4: Testsocket für optoelektronischen Biochip. Aufgesetzt ist ein Fluidikmodul aus Silikon mit Zu- und Abfluss.

## Ansprechpartner

Dr. Hans Ruf  
Telefon: +49 (0) 6894/980-350  
Fax: +49 (0) 6894/980-400  
Email: [hans.ruf@ibmt.fraunhofer.de](mailto:hans.ruf@ibmt.fraunhofer.de)

Dr. Thomas Velten  
Telefon: +49 (0) 6894/980-301  
Fax: +49 (0) 6894/980-400  
Email: [thomas.velten@ibmt.fraunhofer.de](mailto:thomas.velten@ibmt.fraunhofer.de)

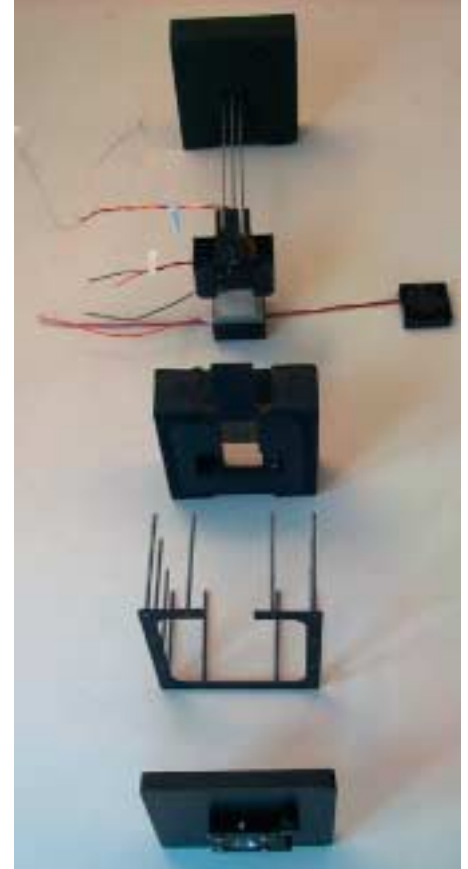


Abb. 5: Chipgehäuse eines DNA-Scanners.

# Markierungsfreie Charakterisierung kleinster Gewebeproben für die medizinische Diagnostik und Therapieevaluierung

## Ausgangssituation

Viele Krankheiten werden letztendlich durch das Zusammenspiel von Proteinen bedingt. Die Gesamtheit aller Proteine, die eine Zelle unter natürlichen Bedingungen synthetisiert, bezeichnet man als Proteom. Im Gegensatz zum Genom, das in jeder Körperzelle zu verschiedenen Zeitpunkten identisch ist, zeichnet sich das Proteom eines Lebewesens durch seine von Umweltbedingungen abhängige Veränderlichkeit aus. Für eine optimale Therapieevaluierung oder Diagnose muss das Zusammenspiel der Proteine eines Proteoms in seiner Gesamtheit berücksichtigt werden. Das kann nur mittels Zellbasierter Testverfahren erfolgen. Leistungsfähige Zell- und Gewebe-basierte Testsysteme werden in der Medizin zur Evaluierung von neuen Therapievarianten, von personenspezifischen Therapien, für die klinische Diagnostik und zunehmend auch für die Qualitätskontrolle im Zelltherapieprozess benötigt. In den meisten der existierenden Zellbasierten Biosensor- und Testsysteme kommen 2D-Zelllayer zum Einsatz. Für viele Fragestellungen sind jedoch 3D-Gewebeproben oder Gewebemodelle erforderlich, weil diese oft die *in vivo* Situation (z. B. Zell/Zell-Wechselwirkungen und Zell/Matrix-Wechselwirkungen) besser repräsentieren. Zur Therapie- und Therapieevaluierung kommen in der Abteilung Biohybride Systeme des Fraunhofer IBMT 3D-Gewebemodelle für solide *in vivo* Tumoren, für Bereiche des zentralen Nervensystems und für Herzmuskelgewebe in Form von multizellulären Sphäroiden zum Einsatz (siehe Abb. 1). Multizelluläre Sphäroide stellen für viele Fragestellungen etablierte und biologisch gut untersuchte Modellsysteme dar. Allerdings ließen sich 3D-Gewebemodelle aufgrund der aufwendigen Charakterisierung (histopathologische und molekularbiologische Untersuchungen) bisher nicht für den routinemäßigen Einsatz in Biosensoren

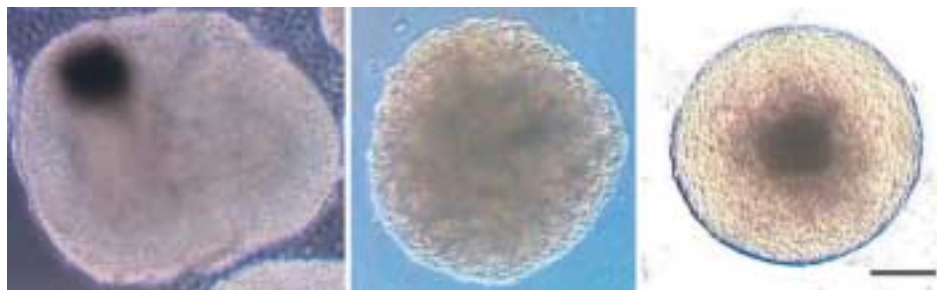


Abb. 1: 3D-Gewebemodelle (Balken = 100 µm). Links: *in vitro* Retina. Mitte: Herzmuskelzellsphäroid. Rechts: Tumorsphäroid.

und Testsystemen verwenden.

Zur markierungsfreien, nichtinvasiven und schnellen Charakterisierung von multizellulären Sphäroiden mittels Impedanzspektroskopie wurde am IBMT ein System mit einer kapillaren Messzelle als zentralem Bestandteil entwickelt. Da die physiologischen und morphologischen Eigenschaften eines Gewebes die elektrischen Gewebeeigenschaften bestimmen, lassen sich durch Aufnahme der elektrischen Impedanz über einen Frequenzbereich (Impedanzspektroskopie) physiologische Vorgänge und die Gewebemorphologie erfassen. Zur Charakterisierung der Gewebeproben werden diese hydrodynamisch in eine vertikal angeordnete Messkapillare mit trichterförmigen Öffnungen positioniert (siehe Abb. 2 oben). Zur Impedanzmessung sind über und unter dem Positionierbereich Elektroden integriert, mit deren Hilfe ein Strom eingespeist und der resultierende Spannungsabfall erfasst wird.

## Aufgabe

Die Arbeitsgruppe Zell-basierte Sensorik & Biomonitoring entwickelte in der Vergangenheit ein Verfahren für die markierungsfreie, nichtinvasive Charakterisierung von 3D-Zellverbänden. Dieses Verfahren basiert auf einer speziellen Kapillarmesszelle. Die Aufgabe bestand nun in einer ersten Evaluierung der Methode für klinische Fragestellungen. Konkret sollte untersucht

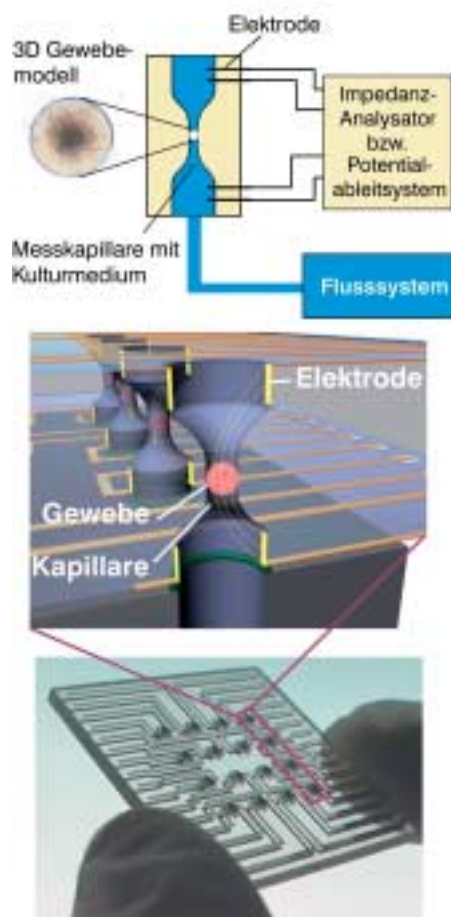


Abb. 2: Impedanzmessung bzw. Potenzialableitung an kleinen Zellverbänden mit Hilfe einer Kapillarmesszelle. Oben: Schematische Darstellung des Prinzips. Mitte: Schematische Darstellung eines Kapillarraychip-Ausschnittes. Unten: Fotografische Abbildung eines Kapillarraychips. Der Chip enthält Kapillaren mit unterschiedlichen Innendurchmessern (Durchmesser im Positionierbereich 100 µm bis 400 µm).

werden, ob sich eine strahleninduzierte Zellschädigung in *in vitro* Tumoren mittels der Impedanzspektroskopie erfassen lässt. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob sich mit der ent-

wickelten Kapillarmesszelle kleinste Gewebeprobe durch Potenzialableitung hinsichtlich ihrer elektrophysiologischen Aktivität charakterisieren lassen.

## Projektkurzbeschreibung

### 1. Bestimmung der strahleninduzierten Schädigung in kleinsten Gewebeprobe:

Es sollte untersucht werden, ob das dosisabhängige Ausmaß einer strahleninduzierten Zellschädigung an Tumorsphäroiden mit Hilfe des entwickelten impedanzspektroskopischen Verfahrens evaluierbar ist. Als *in vitro* Gewebemodell kamen 3D-Zellagregate (Tumorsphäroide) aus einer Mammakarzinom-Zelllinie T47D zum Einsatz. Die Behandlung der Tumorsphäroide erfolgte mit unterschiedlichen Strahlendosen am Universitätsklinikum Homburg. Der Bestrahlung und einer weiteren Kultivierung schloss sich die Aufnahme der Impedanzspektren der Sphäroide mit Hilfe eines kapillaren Messsystems an. Aus den Impedanzdaten wurden die Parameter eines Ersatzschaltbildmodells für Tumoraggregate bestimmt. Die Strahlenwirkung spiegelte sich im effektiven extrazellulären Widerstand wider. Mit Zunahme der Strahlendosis verringerte sich der effektive extrazelluläre Widerstand der Sphäroide (siehe Abb. 3). Die Impedanzdaten korrelierten mit histochemischen Untersuchungen, die parallel zu den Impedanzmessungen erfolgten. Somit lassen sich relevante Effekte einer Radiotherapie auf 3D *in vitro* Tumore mit Hilfe des Kapillarmesssystems und der Impedanzspektroskopie in kurzer Zeit, markierungsfrei und nichtinvasiv nachweisen. Die Ergebnisse sind ein wichtiger Schritt für die Realisierung von Gewebe-basierten Testsystemen zur Evaluierung neuer Antitumorthérapien und zur Bestimmung personalisierter Therapien unter Verwendung von Biopsiematerial.

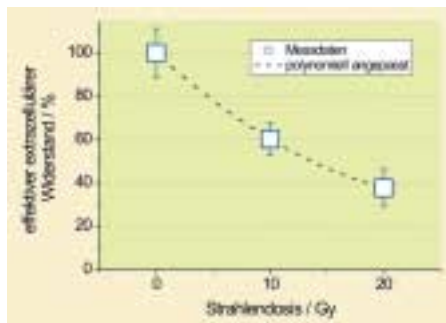


Abb. 3: Effektiver extrazellulärer Widerstand von bestrahlten *in vitro* Tumormodellen in Abhängigkeit von der Strahlendosis.

### 2. Potenzialableitung an kleinsten Gewebeprobe

Es sollte untersucht werden, ob sich mit Hilfe der Kapillarmesszelle elektrophysiologische Ereignisse in kleinsten Gewebeprobe erfassen lassen. Als biologische Probe dienten 3D-Herzmuskelzellaggregate, die aus embryonalen Zellen des Huhnes (Entwicklungstag 6) unter Rotationsbedingungen reaggregiert wurden. Die Ableitung von Feldpotenzialen erfolgte nach der Positionierung von spontan aktiven Zellagregaten in die Messkapillare, die an ein Potenzialableitungs-system angeschlossen war. Das Kapillar-basierte Messsystem erfasste die Feldpotenziale mit gutem Signal/Rausch-Verhältnis (siehe Abb. 4). Die Ergebnisse haben eine Bedeutung für die Realisierung von Gewebe-basierten Testsystemen zur Evaluierung neuer Therapien und Wirkstoffe im Herzkreislaufbereich, für die Therapiekontrolle und Diagnostik sowie zur Qualitätssicherung im Zelltherapieprozess.

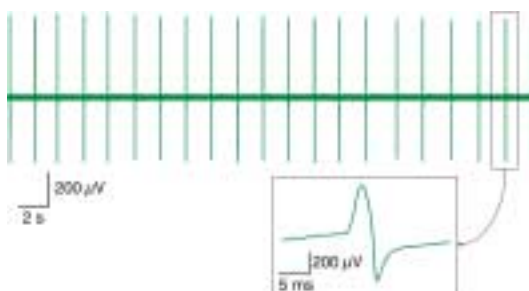


Abb. 4: Abgeleitete Feldpotenziale eines spontan aktiven 3D-Aggregates aus Herzmuskelzellen.

## Projektdurchführung

Dr. Hagen Thielecke  
Dipl.-Ing. Impidjati  
Dipl.-Biol. Pia Bartholomä

## Kooperationspartner

Universitätskliniken des Saarlandes,  
Abteilung für Strahlentherapie  
Prof. Dr. Ch. Rube,  
Dr. J. Fleckenstein

## Ansprechpartner

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



# *In vitro* Untersuchung der Zytotoxizität von Implantatmaterialien mit Hilfe ausgewählter Zelllinien

## Ausgangssituation

Wesentlich bei der Entwicklung von Medizinprodukten, die in akutem oder chronischem Kontakt mit Körperzellen oder -gewebe (z. B. Implantate, Katheter, Inhalatoren, Dialysatoren) stehen, ist die Körperverträglichkeit. Jedes Material, das im Körper eingesetzt wird, löst Gewebereaktionen aus. Ein bioverträgliches Material wird vom Körper ohne krankhafte Reaktionen toleriert bzw. in ihm integriert; bio-unverträgliche Materialien führen zu unerwünschten Körperreaktionen. Für die oben genannten Medizinprodukte schreibt der Gesetzgeber vor der Marktzulassung biologische Sicherheitsprüfungen vor. Bei neuartigen Materialien oder Materialkombinationen verlangt die Zulassungsbehörde zunächst eine toxikologische Überprüfung im Zellkulturversuch (Zytotoxizitätsuntersuchungen). Am Fraunhofer IBMT werden entwicklungsbegleitend Zytotoxizitätsuntersuchungen nach ISO 10993 und USP-23 sowie erweiterte Zytotoxizitätsuntersuchungen durchgeführt. Bei den Untersuchungen werden Zellen definierten Typs mit dem Material bzw. mit einem Extrakt des Materials in Kontakt gebracht und hinsichtlich ihrer Vitalität überprüft. Für viele Fragestellungen sind die in den Normen vorgeschlagenen Zellen zu unempfindlich oder zu unspezifisch. Durch eine anwendungsspezifische Auswahl der Zelllinien, mit denen die Zellverträglichkeitsprüfungen durchgeführt werden, können wertvolle Informationen gewonnen werden, was bei den nachfolgenden *in vivo* Untersuchungen und klinischen Studien zu einer Zeit- und Kostenersparnis führt (vgl. zu diesem Thema auch Untersuchungen zur Dynamik der Zellen in der Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips, Berlin).

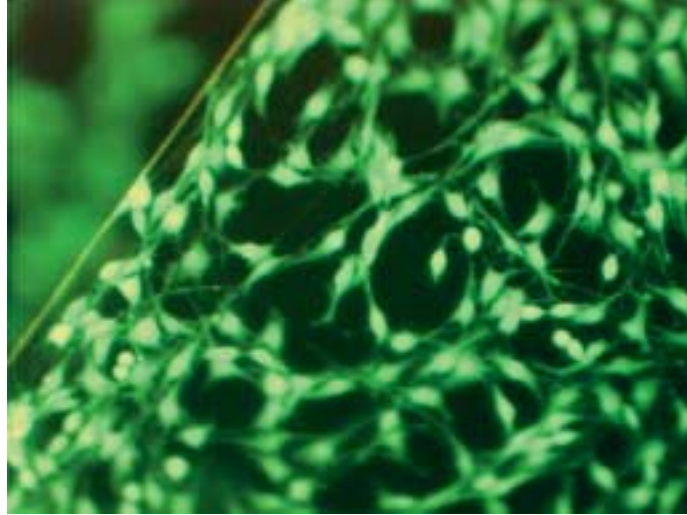


Abb. 1: Zytotoxizitätstest an OLN-93-Zellen. Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme nach Vitalfärbung zum Nachweis vitaler Zellen im direkten Kontakttest.

## Aufgabenstellung

Es sollten an flexiblen, mikromechanisch prozessierten Materialien, die in der Neuroprothetik sowie in biohybriden Systemen Anwendung finden, qualitative und quantitative Untersuchungen zur Zytotoxizität durchgeführt werden. Ziel war es, durch die Auswahl geeigneter Zelllinien Informationen über mögliche Auswirkungen eines Implantates im direkten Kontakt mit dem peripheren und zentralen Nervensystem zu erhalten.

## Projektbeschreibung

Die durchgeführten Untersuchungen beinhalteten den Nachweis der Stoffwechselaktivität, der DNA-Syntheserate und der Zellmorphologie von Zellen in Kontakt mit verschiedenen Polyimidmaterialien. Polyimide werden beispielsweise als Träger und Isolationsmaterial für flexible Mikrosysteme eingesetzt und unterscheiden sich in ihrer chemischen Zusammensetzung und Struktur erheblich. Für die Studien kamen Oligodentroyten des Rattenhirns (OLN-93-Zellen) zum Einsatz. Ansonsten erfolgte die Durchführung

entsprechend der Norm ISO 10993. Zusätzlich wurden Polyimide, auf welchen Elektrodenmaterialien abgeschieden waren (Platin und Iridium in Dünnschichttechnik abgeschieden), getestet. Die getesteten Polyamidmaterialien und die in Dünnschichttechnik abgeschiedenen Metalle zeigten eine sehr gute *in vitro* Zellverträglichkeit (siehe Abb. 1). Diese *in vitro* Ergebnisse korrespondieren mit den Ergebnissen akuter und chronischer Tierexperimente verschiedener anderer Gruppen hinsichtlich der Eignung von Polyimiden als Biomaterial sehr gut.

## Projektdurchführung

Sascha L. Wien  
Sybille Kofer  
Priv.-Doz. Dr. Thomas Stieglitz

## Ansprechpartner

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

# Siebelektroden als technische Schnittstelle an Nerven nach Amputationsverletzungen zur Prothesensteuerung

## Ausgangssituation

Nach Amputationsverletzungen der oberen Extremität stehen Patienten verschiedene Produkte für künstliche Arme und Hände zur Verfügung. Die am weitesten entwickelten benutzen die elektrischen Signale der Beuger- und Streckermuskulatur im Amputationsstumpf, um eine technische Hand elektrisch zu öffnen und zu schließen. Sie bieten dem Patienten mit dem Dreifingergriff eine Möglichkeit, Gegenstände zu ergreifen und zu halten. Bislang sind Prothesen mit weitergehenden Griffarten, wie Präzisions- oder Schlüsselgriff, erst im experimentellen Stadium. Eine Rückkopplung von Griffkraft oder Temperaturempfindungen kann dem Patienten ohne eine geeignete Schnittstelle nicht zur Verfügung gestellt werden.

## Projektbeschreibung

Die Projektpartner im u.a. Konsortium bringen innovative Technologien aus verschiedenen Gebieten ein, um eine neuartige Handprothese zu entwickeln, die die Nachteile der heute verfügbaren Produkte überwindet. Diese kybernetische Handprothese soll vom Patienten wie die verlorene Gliedmaße angenommen werden, indem sie eine sensorische Rückkopplung, z.B. über Griffkraft in die aufsteigenden Nervenfasern des Amputationsstumpfes bietet. Sie soll in einer natürlichen Weise, quasi durch Denken, die Signale der motorischen Nervenfasern benutzen, um die Handprothese zu steuern. Die Handprothese ist leicht, belastet die Patienten nicht und bietet eine Funktionalität, die diejenige der heutigen Prothesen bei weitem überbietet, auch wenn die natürliche Funktionalität der menschlichen Hand bislang technisch nicht nachzuahmen ist. Biomedizinische Mikrosysteme in Siebform stellen als Neuroprothesen die Schnittstelle zu den Nervenstümpfen her.

## Aufgabe

Im Rahmen der beiden EU-Projekte ROSANA und CYBERHAND ist das Fraunhofer IBMT verantwortlich für den Entwurf und die Entwicklung von Mikrosonden als technisches, bidirektionales Interface zu peripheren Nerven, um in einer Neuroprothese nach Amputationsverletzung eine künstliche Gliedmaße steuern zu können. Nervenimpulse, die von motorischen Nervenfasern aus den Gehirn kommen, steuern die Greiffunktion einer künstlichen Handprothese. Technische Sensoren in dieser Prothese liefern Informationen über die Stellung der Hand aber auch über die Griffkraft und das eventuelle Rutschen von Objekten. Diese Information wird, nachdem sie für das menschliche Nervensystem »übersetzt« worden ist, ebenfalls über diese Siebelektrode eingebracht. Als Ergebnis sollen die Patienten mit ihrer Prothese das Fühlen wieder lernen. Weiterhin erhofft sich das IBMT eine Reduktion der Phantomschmerzen durch eine frühzeitige Bereitstellung von Signalen an die entsprechenden sensorischen Großhirnareale über die Siebelektroden im Nervenstumpf. Grundlegende Erkenntnisse, wie Muster von Informationen der sensorischen Rezeptoren der Haut in Empfindungen in der Großhirnrinde umgesetzt werden, liegen bislang noch nicht ausreichend vor. Im Rahmen des ROSANA Projektes wird untersucht, welche Muster elektrischer Stimulation am peripheren Nerven in der somatosensorischen Großhirnrinde die gleiche Erregung hervorrufen wie sie von natürlichen Stimuli kommen. Die theoretischen Erkenntnisse sollen zu Modellen führen, die eine Vorhersage der Wirkung von Stimulationsmustern am peripheren Nerv auf die Wahrnehmung, das Fühlen, erlauben. Sie werden entscheidend dazu beitragen, bei einer kybernetischen Handprothese die



Abb. 1: Schemazeichnung einer kybernetischen Handprothese (Quelle: Cyberhand, SSSA-ARTS & MITECH LABS, Prof. Paolo Dario und Mitarbeiter, Pisa, Italien). Die CYBERHAND System besteht aus den folgenden Komponenten: Siebelektroden zur Kontaktierung afferenter und efferenter Nerven; einem implantierbaren System zur Neurostimulation (um dem Patienten sensorische Rückkopplung zu geben) und zur Ableitung (um den Patientenwillen zum Greifen zu detektieren); einer Telemetrieinheit zur Übertragung afferenter und efferenter Signale; einer biologisch inspirierten mechatrischen Hand mit biomimetischen Signalen; einer externen Einheit zur Detektion des Patientenwillens und zur Prothesensteuerung; einem System zur Erzeugung einer kognitiven Rückkopplung für den Patienten.



Abb. 2: Siebelektrode aus Polyimid mit Führungskanälen aus Silikon. Bauform mit 19 integrierten Elektroden. Anwendungsszenario: Schnittstelle zu peripheren Nerven nach Amputationsverletzung.

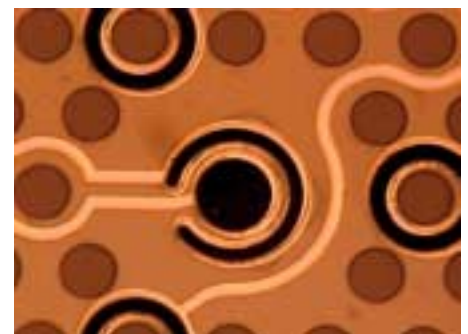


Abb. 3: Detailaufnahme einer Siebelektrode; Durchgangslöcher für regenerierende Nerven, drei ringförmige Elektroden zur Ableitung und Stimulation, zwei Elektroden für Referenzmessungen (Bildmitte). Alle Elektroden sind mit »Platinum Black« beschichtet.

sensorische Rückkopplung für den Patienten nicht nur begreifbar, sondern auch fühlbar werden zu lassen.

## Ergebnis

Siebelektroden mit 19, 27 und 54 Elektroden wurden auf Basis von Polyimid mit mikrotechnischen Methoden hergestellt und bei Partnern in tierexperimentellen Studien implantiert. Die biomedizinischen Mikrosysteme, die als Neuroprothesen die Schnittstelle zwischen einem peripheren Nerv und einem technischen System zur Nervensignalleitung und Stimulation darstellen, zeichneten sich durch eine exzellente Strukturbiokompatibilität aus, die in chronischen Studien bis zu 12 Monaten wiederholt gezeigt wurde. Die Oberflächenbiokompatibilität für den Nervenkontakt wurde zuvor in Zytokompatibilitätstests in Anlehnung an ISO 10993 (Teil 5 und 12) sowohl an Mausfibroblasten (L 929) als auch an einer Nervenzellvorläuferlinie (OLN 93) bewiesen. Die Beschichtung der Elektroden mit »Platinum Black« führt zu einem verbesserten Signal-/Rauschverhältnis bei der Signalleitung sowie zu einer höheren reversiblen Ladungsinjektion bei der Stimulation.

## Projektförderung

European Community, IST-2001-35094 (CYBERHAND), IST-2001-34892 (ROSANA)  
Projektdauer: 01.05.2002-30.04.2005.

## Zahlen/Technische Daten

Substrat- und Isolationsmaterial der Sonde: Polyimid  
Zuleitungen: Gold  
Elektrodenmetallisierung: Platin, Iridium  
Anzahl der Elektroden: 27 bzw 54 ringförmige Elektroden auf dem Sieb, Gegenelektroden  
Dicke der Sonde: 10 µm

## Projektdurchführung im IBMT

Priv.-Doz. Dr.-Ing. Thomas Stieglitz  
Telefon: +49 (0) 6894/980-160  
Fax: +49 (0) 6894/980-400  
Email:  
thomas.stieglitz@ibmt.fraunhofer.de

Dr.-Ing. Klaus-Peter Koch  
Telefon: +49 (0) 6894/980-404  
Fax: +49 (0) 6894/980-400  
Email:  
klauspeter.koch@ibmt.fraunhofer.de

## Projektkonsortium

### *CYBERHAND (Development of a Cybernetic HAND Prosthesis)*

Scuola Superiore Sant'Anna (SSSA), ARTS & MiTech Labs, Prof. Paolo Dario (Koordinator), Pisa, Italien

Inail RTD Center (CP-RPR), Prof. Maria Chiara Carozza, Viareggio, Italien  
Centro Nacional de Microelectronica (CSIC-CNM), Dr. M. Teresa Oses, Bellaterra, Spanien

Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT), Arbeitsgruppe Neuroprothetik, Priv.-Doz. Dr.-Ing. Thomas Stieglitz, Dr.-Ing. Klaus Peter Koch, St. Ingbert/Saar, Deutschland

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Prof. Xavier Navarro, Bellaterra, Spanien

Center for Sensory-Motor Interaction (SMI), Aalborg University, Prof. Ron R. Riso, Aalborg, Dänemark

### *ROSANA (Representation of Stimuli as Neural Activity)*

Universidad Complutense de Madrid, Matematica Aplicada / Biomatemática (UCM-BIO), Dr. Fivos Panetsos (Koordinator), Madrid, Spanien

Universidad Complutense de Madrid (IP-UCM), Instituto Pluridisciplinar, Prof. Manuel G. Velarde, Madrid, Spanien

Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT), Arbeitsgruppe Neuroprothetik, Priv.-Doz. Dr.-Ing. Thomas Stieglitz, Dr.-Ing. Klaus Peter Koch, St. Ingbert/Saar, Deutschland

Associação de Instituto de Biologia Molecular e Celular (AIBMC), Morphophysiology Unit, Dr. Vasco Galhardo, Porto, Portugal

Universidad Autónoma de Madrid (UAM-FM), Facultad de Medicina, Depto. Morfología, Prof. Carlos Avendano, Madrid, Spanien

University of Exeter (UNEXE), School of Physics, Biomedical Physics Group, Dr. Ian Summers, Exeter, UK

## Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr.-Ing. Thomas Stieglitz  
Telefon: +49 (0) 6894/980-160  
Fax: +49 (0) 6894/980-400  
Email:  
thomas.stieglitz@ibmt.fraunhofer.de

# Modulare biomedizinische Mikrosysteme – Auf dem Weg zu standardisierten Schnittstellen

## Ausgangssituation

Die Mikrosystemtechnik (MST) hat heute einen bedeutenden Anteil an den Innovationsschüben in der Medizintechnik. Zusätzlich erwarten Experten für die Zukunft eine Steigerung des Einsatzes von Mikrosystemtechnik auf diesem Gebiet. Die Bundesrepublik Deutschland zählt international zu den führenden Anbietern von Mikrosystemen in der Medizintechnik. Deutsche Unternehmen haben einen wichtigen Anteil an dem im Jahr 2002 weltweit erwarteten Umsatz von 11,75 Milliarden € in diesem Marktsegment. Um im internationalen Vergleich diese Stellung halten zu können, müssen künftig Forschungsinstitute, Medizingeräteindustrie und anwendende Ärzte noch enger und frühzeitiger zusammenarbeiten. In diesem Kontext soll auch den hochinnovativen kleinen und mittelständischen Unternehmen (KMU) das Potenzial der Schlüsseltechnologie Mikrosystemtechnik, verbunden mit den speziellen Erfordernissen der Medizintechnik über Wissenstransfer, Standardisierung und Fertigungsmöglichkeiten erschlossen werden.

## Projektbeschreibung

Die Formulierung der Ziele des Gesamtvorhabens IMEX (Implantierbare und extrakorporale modulare Mikrosystemtechnikplattform) erfolgt auf der Grundlage einer detaillierten Analyse der Situation der Mikrosystemtechnik in der Medizintechnik in der Bundesrepublik Deutschland. Die möglichen Partner für Innovationen in der Mikrosystemtechnik in der Medizintechnik sind mit zahlreichen kleinen und mittleren Unternehmen, Instituten, Dienstleistungszentren und Großunternehmen grundsätzlich vorhanden. Insbesondere kleine Unternehmen können sich jedoch offenbar nur schwer Zugang zu der Technologieketten verschaffen und zögern deshalb mit dem

Einstieg in diese neue Technologie. Derzeitige technische und nichttechnische Schwierigkeiten fließen vor allem in den integralen Größen zu langer Entwicklungszeiten und zu hoher Kosten zusammen.

Ziel des Gesamtvorhabens IMEX ist der Aufbau eines dauerhaft funktionierenden Kompetenznetzes von Instituten aus der MST-Forschung, MST-Dienstleistern, Unternehmen aus der Medizintechnik (insbesondere KMU) und anwendenden Ärzten. Den teilnehmenden Instituten und Unternehmen werden in dem Netzwerk alle relevanten Informationen aus wichtigen Querschnittsthemen der Mikrosystemtechnik in der Medizintechnik zur Verfügung gestellt. Darin enthalten sind unter anderem umfangreiches Wissen über technische Lösungsmöglichkeiten, Entwurfskriterien, Markterfordernisse und Kontaktmöglichkeiten zu potenziellen Partnern für Entwicklungsprojekte. Das Netzwerk wird von der »Initiative Mikromedizin« betrieben, die alle Projektpartner mit ihren Kompetenzen maßgeblich betreiben und unterstützen. Firmen und weitere akademische Institutionen werden als Mitglieder dieser Initiative geworben, um über Netzwerkaktivitäten und gemeinsame Arbeit Mikrosysteme in der Medizin zu einem verbreiteten Einsatz zu führen.

## Aufgabe

In einer technischen Recherche wurde begonnen, Materialien zu beschreiben, die als Biomaterialien die Schnittstelle eines technischen Mikrosystems zu biologischen Flüssigkeiten und Geweben bilden sollen. Sowohl die physikalischen als auch die biologischen Eigenschaften einer Auswahl von Materialien wurden zusammengestellt und im Hinblick auf ihr Verhalten bei Kontakt mit biologischem Material (akut, subchronisch, chronisch) charakterisiert. Eine zwischen allen Partnern (formal) abgestimmte Version der Berichte

wurde im Jahr 2003 im Rahmen der Initiative Mikromedizin im Internet allen Interessierten zugänglich gemacht. Die Anwendbarkeit, die Chancen und Grenzen der Modularisierung sowie die spezifischen Anforderungen technischer Mikrosysteme für biomedizinische Anwendungen wird anhand von zwei repräsentativen Systemen dargestellt und in Demonstratoren umgesetzt. Das Fraunhofer IBMT koordiniert die Aktivitäten, die zu einem Demonstrator für ein Mikroimplantat, das als Monitoringsystem für diagnostische Zwecke ausgelegt wird, führen. Exemplarisch werden hieran die einzelnen Schnittstellen des technischen Systems zum Gewebe, zwischen Sensorik, Datenverarbeitung, Datenübertragung und intrakorporalen Energieversorgung, extrakorporalem Empfang der Implantatdaten sowie deren Übertragung bis in eine digitale Patientenakte aufgezeigt. Ein besonderes Augenmerk wird auf die technischen Lösungsansätze gelegt, die eine biokompatible Aufbau- und Verbindungstechnik sowie eine Verkapselung des Implantates im Mikromaßstab ermöglichen. Kapselungen und Kombinationen von dünnsten Materialien sollen den Einsatz von Gehäusen aus Titan und Keramik obsolet machen und eine Biostabilität über Jahrzehnte hinweg gewährleisten. Als Applikation wird eine Ausführung gewählt, die für eine breite Bevölkerungsgruppe Hilfestellung bieten kann.

Als Anwendungsbeispiel wurde ein Mikrosystem zum Monitoring des Innendrucks der Harnblase ausgewählt. Die chronische Aufzeichnung von Daten zum Blasendruck soll zu diagnostischen Zwecken und zur Therapiekontrolle bei Inkontinenz bzw. hyperaktiver Blase eingesetzt werden. Aufgrund einer Patientengruppe von momentan mehr als vier Millionen Menschen allein in Deutschland, wird von einer hohen Verbreitungsmöglichkeit und Relevanz der Applikation ausgegangen. Technisch umgesetzt wird

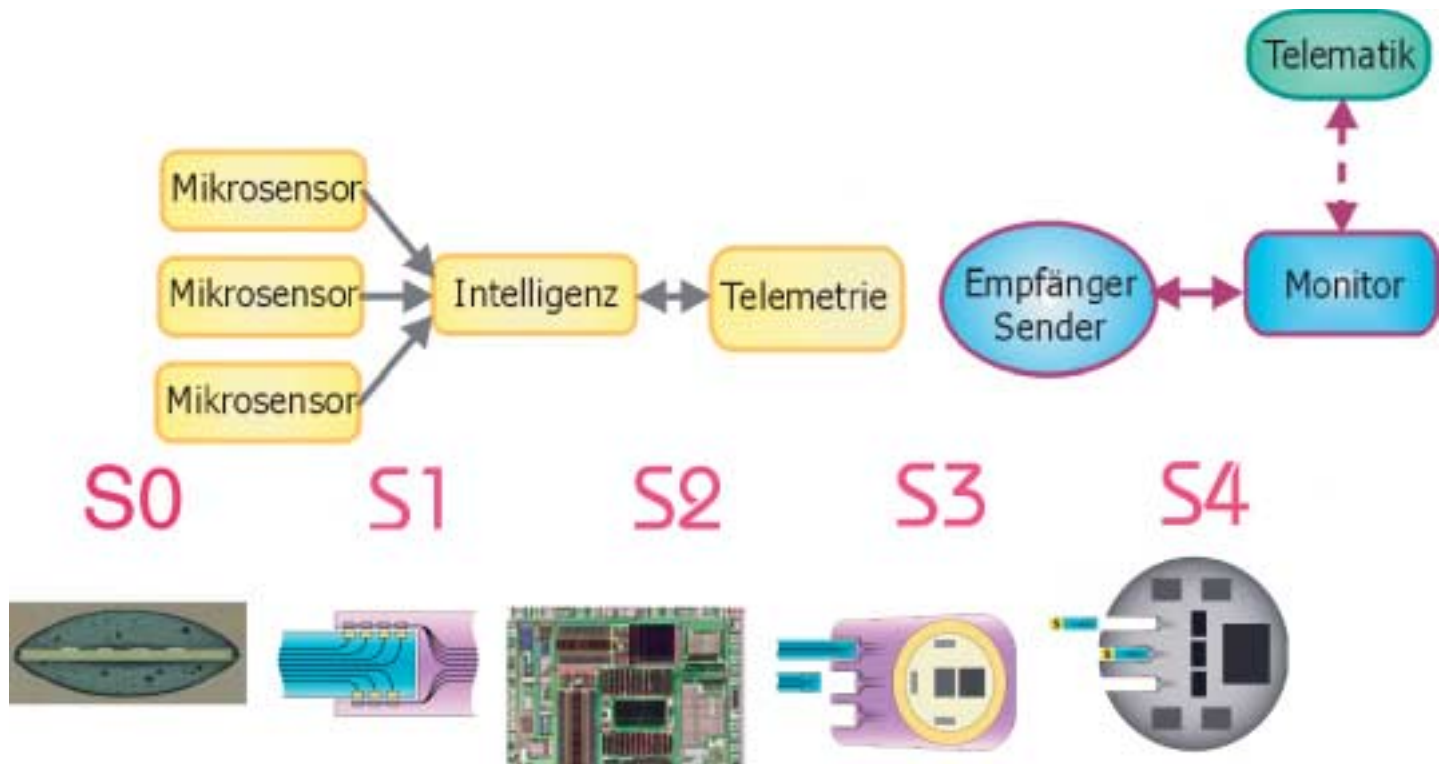


Abb. 1: Klassifikation von Schnittstellen und Modulen in biomedizinischen Mikrosystemen. S0-Schnittstelle zwischen biologischem Gewebe und technischen Sensorer, S1-Schnittstelle zwischen technischen Sensoren und intelligenter Chiptechnologie, S2 – Schnittstelle zwischen Chiptechnologie und Signalverarbeitungs- und Telemetrieelektronik, S3 - Schnittstelle interner und externer Telemetrieinheit, S4 – externe Schnittstelle vom Empfänger zu Monitoreinheiten oder Datenfernübertragung im Rahmen von Telematik-/Telemedizinanwendungen.

das Implantat mittels Drucksensoren in Siliziumoberflächenmikromechanik mit monolithisch integrierter Elektronik in CMOS-Technologie. Das Implantat wird telemetrisch mit Energie versorgt und sendet die Daten drahtlos aus dem Körper heraus an eine tragbare Empfangsstation. Zur einer schnellen Evaluierung verschiedener neuartiger Ansätze wird die erste Version des Systems kathetergeführt eingesetzt, während das endgültige System vollständig implantierbar ist.

### Ergebnis

Eine Übersicht zu Materialien und Systemen im Bereich biomedizinische Mikrosysteme wurde im Rahmen einer technischen Recherche modular in Bezug auf verschiedene zu standardisierende Schnittstellen im Internet im Rahmen der Initiative Mikromedizin publiziert. Erste Bestrebungen zur internationalen Standardisierung wurden begonnen. Ergebnisse und Zusammenfassungen können über das Internet an den folgenden Stellen gefunden werden:

Initiative Mikromedizin:  
[www.vde-mikromedizin.de](http://www.vde-mikromedizin.de)  
 Arbeitskreis biokompatible Aufbau- und Verbindungstechnik:  
[www.bio-AVT.de](http://www.bio-AVT.de)

### Projektförderung

»Implantierbare und extrakorporale modulare Mikrosystemtechnikplattform (IMEX)«, Infrastrukturprojekt im BMBF Förderkonzept Mikrosystemtechnik 2000+, Teilvorhaben: Schnittstellen zwischen dem biologischen und dem technischen System; Förderkennzeichen: 16 SV 1588  
 Projektdauer: 01.06.2002-30.11.2004

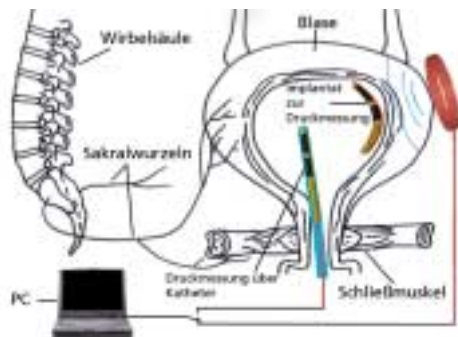


Abb. 2: Ein System zur telemetrischen Messung des Blaseninnendrucks als Beispiel eines implantierbaren, modularen Mikrosystems.

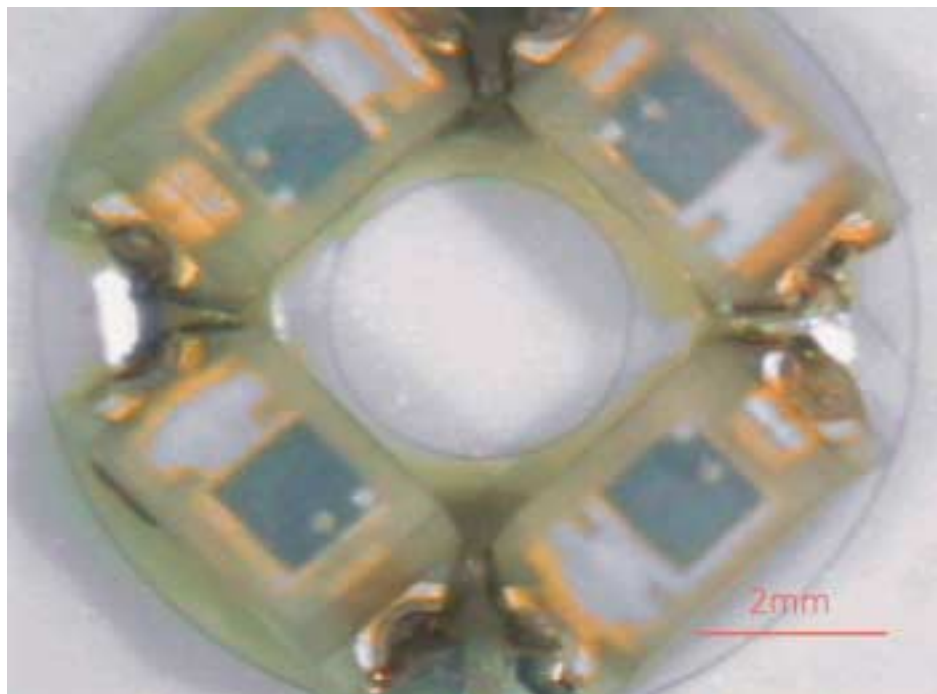


Abb. 3: Ansätze zu einer biokompatiblen Aufbau- und Verbindungstechnik - Verwendung flexibler Substrate und dünner Parylen C Schichten zur Kapselung elektronischer Bauelemente und Baugruppen.

### Projektdurchführung im IBMT

Priv.-Doz. Dr.-Ing. Thomas Stieglitz  
 Telefon: +49 (0) 6894/980-160  
 Fax: +49 (0) 6894/980-400  
 Email:  
 thomas.stieglitz@ibmt.fraunhofer.de

Dr.-Ing. Klaus-Peter Koch  
 Telefon: +49 (0) 6894/980-404  
 Fax: +49 (0) 6894/980-400  
 Email:  
 klauspeter.koch@ibmt.fraunhofer.de

### Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr.-Ing. Thomas Stieglitz  
 Telefon: +49 (0) 6894/980-160  
 Fax: +49 (0) 6894/980-400  
 Email:  
 thomas.stieglitz@ibmt.fraunhofer.de

### Projektkonsortium

Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE,  
 Dipl.-Ing. Johannes Dehm, Dr.-Ing. Thomas Becks, Frankfurt am Main (Projektkoordination)

Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil, OA Dr. med. Bernhard Clasbrummel, Bochum

Fraunhofer-Institut für Photonische Mikroelektronische Systeme, Prof. Dr. Wolf-Joachim Fischer, Dresden

Institut für Halbleiter- und Mikrosystemtechnik, Prof. Dr. Ekkehart Meusel, Dresden

Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT),  
 Priv.-Doz. Dr.-Ing. Thomas Stieglitz, Dr.-Ing. Klaus Peter Koch, St. Ingbert/Saar

Institut für Werkstoffe der Elektrotechnik, RWTH Aachen,  
 Prof. Dr. Wilfried Mokwa, Aachen

FZI Forschungszentrum Informatik, Dipl.-Ing. Martin Fischer, Karlsruhe  
 Steinbeis Institute for Health Care Industries, Prof. Dr. Marc O. Schurr, Berlin

## Biochip für die Detektion von Steroidhormonen in Vollblut



Abb. 1: Spotten eines Hormon-Arrays.

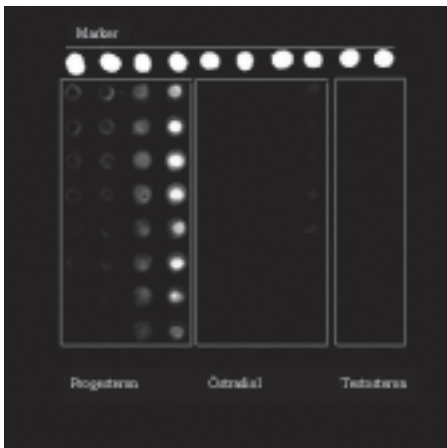


Abb. 2: Hormon-Biochip für Progesteron, 17- $\beta$ -Östradiol und Testosteron.

### Ausgangssituation

Steroidhormone, wie Progesteron und Östradiol, stellen wichtige diagnostische Parameter bei Fertilitätsuntersuchungen in der Diagnostik der Postmenopause von Frauen, aber auch in der Sportmedizin dar. Oft wird statt der Bestimmung nur einer Substanz ein umfangreicherer Hormonstatus gewünscht. Neben den hohen Kosten für mehrere Steroidhormon-Immunoassays stellt auch das benötigte Blutprobe-Volumen ein praktisches Hindernis dar.

### Aufgabe

Ziel des Projektes war die Entwicklung eines miniaturisierten Biochip-Immunoassays, mit dem bis zu 10 Analyten aus einer Vollblutprobe von 20-40  $\mu$ l quantitativ bestimmt werden können. Die Probenkonditionierung, -prozessierung und -detektion sollte weitgehend ohne Benutzerinteraktion in einem neuartigen Biochip-Reader erfolgen, der einen neu entwickelten Fluid-Adapter als Schnittstelle zwischen Blutprobe und Biochip enthält.

### Realisierung

Mit Hilfe eines Spotting-Roboters werden verschiedene Hormon-Derivate in einem Array an chemisch modifizierte Glasoberflächen gekoppelt (Abb.1). Jeder einzelne Spot stellt dabei einen unabhängigen Sensorpunkt dar, die Gesamtheit den Biochip. Dieser Array wird im Biochip-Reader mit der Blutprobe und einem Cocktail fluoreszenzmarkierter Antikörper inkubiert. Die Detektion erfolgt im Gerät mit einem scannenden, hoch empfindlichen Fluoreszenzdetektor. Aus den Rohdaten werden nach einem einfachen Algorithmus die Hormonkonzentrationen

berechnet. Ein wichtiges Merkmal ist der Verzicht auf eine interaktive Bildauswertung, was die Bedienbarkeit vereinfacht.

### Ergebnisse

Biochip-Immunoassays für Progesteron, 17- $\beta$ -Östradiol und Testosteron wurden auf der Basis dieser Technologie entwickelt. Die erreichten Nachweisgrenzen sind mit denen etablierter immunchemischer Nachweiskits vergleichbar (Abb. 2). Bis zu 5 Parameter können parallel mit einem Chip bestimmt werden. Das System lässt sich auf einfache Weise für weitere chemische Substanzklassen (z.B. Betäubungsmittel) modifizieren.

Die Arbeiten in diesem Projekt erfolgten in enger Zusammenarbeit mit der Abteilung Sensorsysteme/Mikrosysteme des Fraunhofer IBMT in St. Ingbert.

### Ansprechpartner

Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann  
Prof. Dr. Frank F. Bier  
Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik  
Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT)  
Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik  
Arthur-Scheunert-Allee 114-116  
14558 Bergholz-Rehbrücke  
Telefon: +49 (0) 33200/88-350  
Fax: +49 (0) 33200/88-452  
Email:  
nenad.gajovic@ibmt.fraunhofer.de  
Email: frank.bier@ibmt.fraunhofer.de

# Nanobiotechnologie – Manipulation einzelner Proteinmoleküle durch elektrische Wechselfelder

## Ausgangssituation

Einzelmolekülbeobachtung und -manipulation in natürlicher, d.h. wässriger Umgebung bei Raumtemperatur ist der Wunsch molekularbiologischer Forschung. Bis heute ist es zwar gelungen Einzelmolekül-Analysen im Hochvakuum oder auf Oberflächen von Festkörpern zu realisieren. Andererseits wird aus Molekülkristallen und aus NMR-Messungen auf die Struktur einzelner Moleküle geschlossen. Doch ist gerade in der molekularen Biologie, und folglich in der molekularen Medizin, die Frage nach dem Verhalten einzelner Moleküle im Zusammenhang der Zelle und des Zellverbandes von größtem Interesse.

## Aufgabenstellung

Es ist schon lange bekannt, auf welche Weise sich Partikel und auch ganze Zellen durch Photonendruck (Laser-Pinzette) oder dielektrische Kräfte (Feld-Käfige) manipulieren lassen. In Dimensionen unterhalb etwa  $1 \mu\text{m}$  nimmt aber der Einfluss der Brownschen Molekularbewegung stark zu und dominiert das Verhalten der Partikel und Moleküle. Um einzelne Moleküle bei Raumtemperatur zu manipulieren, müssen diese Kräfte überwunden werden. Es wurde daher lange angenommen, dass die Einzelmolekülmanipulation bei Raumtemperatur im Labor nicht möglich sei, da die dafür benötigten elektrischen Felder zu groß sein würden und der damit verbundene Energieeintrag den Untersuchungsgegenstand oder den Versuchsaufbau beschädigen würde. Durch neue Halbleiterfertigungstechniken können nun auch nanometerskalige Elektroden hergestellt werden, so dass es möglich wird, lokal hohe Felder mit starken Gradienten auszubilden, wie sie zur Manipulation sehr kleiner Partikel benötigt werden (siehe Abb. 1).

## Ergebnisse

In der Studie der Arbeitsgruppe Nanobiotechnologie des Fraunhofer IBMT wird gezeigt, dass diese Überlegungen richtig sind und am Beispiel des Biomakromoleküls Phycoerythrin demonstriert. Phycoerythrin ist ein 240 kDa Protein aus dem Lichtsammelkomplex der roten Algen. Es hat intern ca. 30 Fluoreszenzzentren mit einem breiten Absorptionsbereich um 488 nm und Emission bei 580 nm. In der Abb. 2 ist das Layout der verwendeten Elektroden gezeigt. Um das Verhalten einzelner Moleküle sichtbar zu machen, wurde ein Fluoreszenzmikroskop verwendet und die Elektroden mit dem größten Abstand (500 nm) mit einer Wechselspannung angesteuert. 10 Sekunden nach Einschalten des Feldes mit einer Frequenz von 0,1 MHz und 5V-Spannung sind deutliche Emissionsquellen an den Elektrodenspitzen zu erkennen (siehe Abb. 3). Der Intensitätsvergleich zeigt, dass es sich um die Fixierung einzelner Phycoerythrinmoleküle handelt. Nach Abschalten des Feldes verschwindet die Fluoreszenz unmittelbar, d.h. die Proteine sind nicht adhärirt, sondern werden ausschließlich durch das elektrische Wechselfeld gehalten.

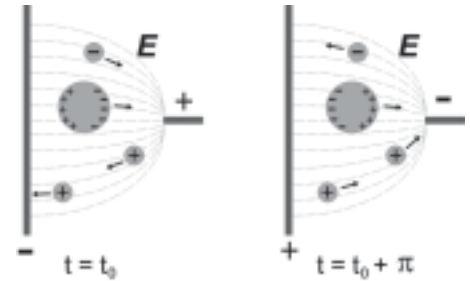


Abb. 1: Die resultierende Bewegung eines polarisierbaren Partikels im Wechselfeld ergibt sich aus der Resonanzfrequenz und dem Gradienten des Feldes.

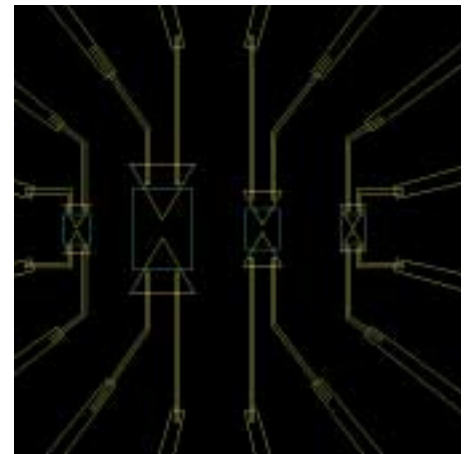


Abb. 2a: Layout der sub- $\mu\text{m}$ -Elektroden mit denen einzelne Moleküle gehalten werden können.



Abb. 2b: Lichtmikroskopische Aufnahme. Die Strukturen sind an der Auflösungsgrenze der Lichtmikroskopie und somit gerade noch mit diesem Werkzeug erkennbar.



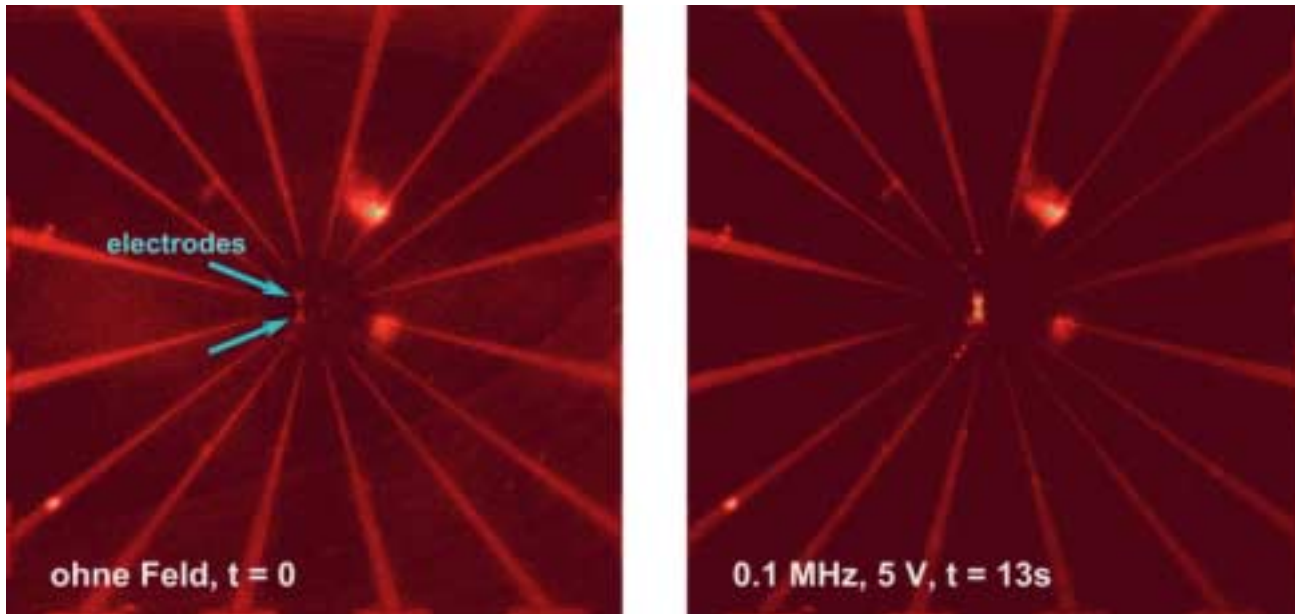


Abb. 3: Fluoreszenzmikrophotographie mit 1000facher Vergrößerung. Im Zentrum befindet sich die Elektrode mit dem Aufbau der Abb. 2. Vor Anschalten des Feldes (0s) ist keine Fluoreszenz im Zentrum. Nach 10s befindet sich an beiden Stellen eine deutliche Fluoreszenzspitze, die aufgrund der Wellenlänge und der Intensität jeweils einem Phycoerythrinmolekül zugeordnet werden kann.

## Partner

Die Arbeiten werden im Rahmen der Projekte NANOCELL (EU-Contract: QLK3-CT-2001-00278) und Nanostrukturen (BMBF-PTJ: BioFuture Wettbewerb Az. 0311482A) durchgeführt. Die Elektroden wurden von Nils Calander und Magnus Willander vom Physics Department der Chalmers University, Göteborg, Schweden, entwickelt und hergestellt.

## Projektdurchführung

Priv.-Doz. Dr. Ralph Hölzel,  
Dipl.-Ing. Alexander Christmann

## Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr. Ralph Hölzel  
Prof. Dr. Frank F. Bier  
Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik  
Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT)  
Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik  
Arthur-Scheunert-Allee 114-116  
14558 Bergholz-Rehbrücke  
Telefon: +49 (0) 33200/88-483  
Fax: +49 (0) 33200/88-452  
Email:  
ralph.hoezel@ibmt.fraunhofer.de

# Oberflächenmodifizierung – Entwicklung eines Sensors für den Tuberkulosenachweis in Blutproben

## Ausgangssituation

Tuberkulose (TB) ist nach wie vor ein weltweites Gesundheitsproblem. 1993 rief die WHO die Tuberkulose zu einer globalen Bedrohung aus (World Health Organization, 1994). Es wird geschätzt, dass ein Drittel der Menschheit latent mit Tuberkulose-Bakterien infiziert ist, jährlich treten acht Millionen neue Fälle an aktiver Tuberkulose auf. Tuberkulose ist ein hauptsächlich von den Bakterien *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium bovis* hervorgerufenes Krankheitsbild, das jährlich bei mehr ca. 2,9 Millionen Menschen zum Tode führt. Somit ist die Tuberkulose die häufigste zum Tode führende Infektionskrankheit bei Jugendlichen und Erwachsenen und die führende Todesursache bei HIV-Infizierten. Die Zahl der Krankheitsfälle nimmt zwar in den so genannten Industriestaaten ab, in den Entwicklungsländern hingegen steigt die Zahl stark an. Heute treten 80 % der Neuinfektionen in nur 23 Ländern auf. Besonders betroffen sind die afrikanischen Länder südlich der Sahara, der Süden und Osten Asiens, einige lateinamerikanische Staaten und auch zunehmend die Nachfolgestaaten der ehemaligen Sowjetunion. Schnelle flächendeckende Diagnostik könnte dazu beitragen, die Ausbreitung der Seuche einzudämmen.

## Aufgabe

Ziel dieses Projektes ist die Schaffung eines Systems, das auf einfache Weise Tuberkulose eindeutig und schnell identifizieren kann. Dabei soll auch berücksichtigt werden, dass in den Ländern mit höchsten Ansteckungsraten aufwendige Analysentechnik nicht einsetzbar ist. Die biochemische Grundlage des von uns gewählten Verfahrens ist die Detektion der spezifischen Antikörperreaktion gegen charakteristische Proteine der relevanten

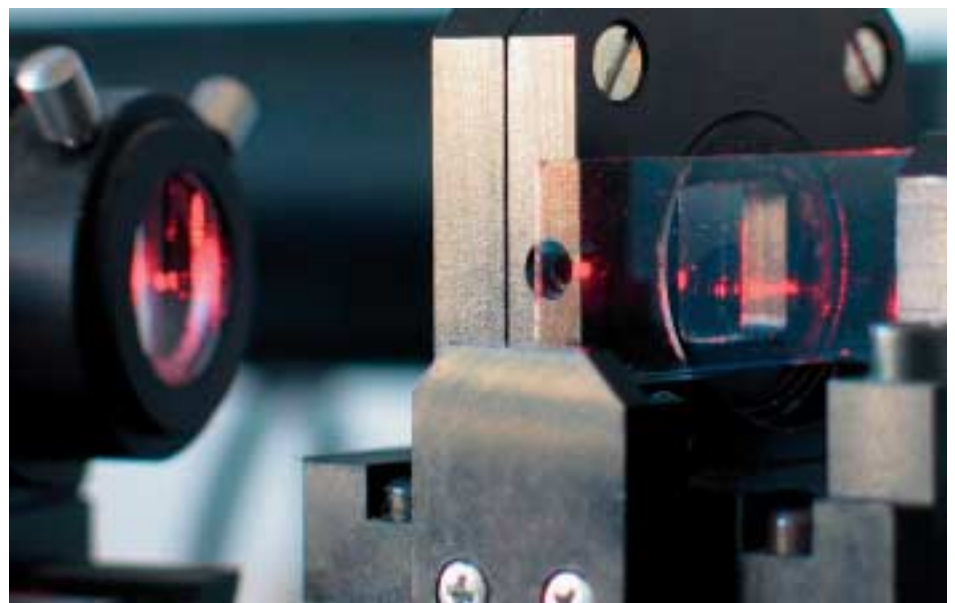
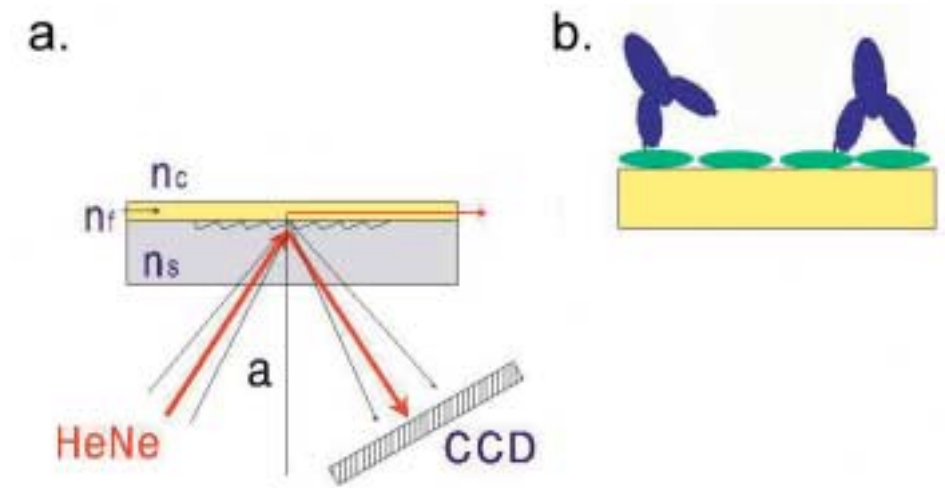


Abb.1: Schema eines Gitterkopplers (a) mit modifizierter Oberfläche. Der Laserstrahl eines HeNe-Lasers koppelt unter einem Winkel  $a$  über ein Gitter in den Wellenleiter mit dem Brechungsindex  $n_s$  ein. Das eingekoppelte Licht fehlt im Reflexionswinkelspektrum, das durch die CCD-Kamera aufgenommen wird. Die Brechungsindexänderung, hervorgerufen durch die Antikörperbindung an der Oberfläche (b), verschiebt diesen Winkel. Die Position des Koppelwinkels im zeitlichen Verlauf ergibt die Belegungsdichte bzw. das Maß für die Bindung von Antikörpern an der Proteinbeschichteten Oberfläche als Bindungskurve in der Zeit. Ein Beispiel eines solchen »Sensorgramms« ist in der Abb. 2 dargestellt.

Mycobakterienarten. Die Messung erfolgt auf optischer Basis ohne Einsatz von Labeln. Dazu wird ein integrierter optischer Gitterkoppler verwendet. Der Gitterkoppler ist ein optisches Messgerät, das ohne Zusatz von Markern, oberflächennahe Bindungsreaktionen nachweisen kann. Grundlage dafür ist die Bestimmung der Veränderung des relativen Brechungsindex  $n_{\text{eff}}$ . Der

schematische Aufbau des Gitterkopplers ist in Abb. 1 dargestellt. Ein planarer Wellenleiter wird von einem Laserstrahl unter verschiedenen Winkeln angestrahlt. Das Einkoppeln des Lichtes in den Lichtwellenleiter erfolgt durch Beugung an der Gitterstruktur. Die Brechungsindizes des Glasträgers und des Wellenleiters sind konstant und bekannt. Der Brechungsindex der

Probe ist daher die einzige Variable in diesem System. Die Änderung des effektiven Brechungsindex  $\Delta N_{\text{eff}}$  wird durch die biomolekulare Interaktion an der Wellenleiter-Oberfläche hervorgerufen und sichtbar gemacht.

## Ergebnisse

Für die Experimente wurden zwei verschiedene Antigene untersucht. Das 16 kDa-Antigen wurde zunächst als ein immundominantes Antigen identifiziert, es ist tatsächlich das Hauptmembranprotein. Seine Struktur ist jedoch weitgehend unbekannt. Es zeigte sich während der Experimente, dass man dieses Antigen nur unspezifisch immobilisieren kann, dabei aber scheinbar seine Antikörperbindungsstellen mit zur Immobilisation nutzt. Man konnte anschließend den Antikörper nicht mehr spezifisch binden, die Messsignale unterschieden sich nicht von denen der Kontrollen. Das verwendete 38 kDa-TB-Antigen ist im Mycobacterium tuberculosis für den Import von anorganischem Phosphat mitverantwortlich. Es ist Bestandteil der ATP bindenden Kasette (ABC). Das 38 kDa-TB-AG ist dem phosphatspezifischen Importer (Pst-System) aus E.coli sehr ähnlich. Des Weiteren ist dieses Protein eines der stärksten immunogenen Antigene bei einer Tuberkuloseinfektion. Es ist ein Lipoprotein, das sowohl intrazellulär als auch extrazellulär vorkommt. Die Struktur dieses Antigens ist bekannt. Anhand dieser bekannten Struktur wurde eine Immobilisierungstechnik ausgewählt und das Antigen auf der Oberfläche gekoppelt. Die anschließenden Messungen mit Tuberkulose-Antikörpern in Puffer wie in Vollblut zeigten reproduzierbare, eindeutig positive Ergebnisse (Abb.2), die sich deutlich von den Negativproben unterschieden. Antikörper gegen diese Antigene konnten auch in Patientenproben nachgewiesen werden.

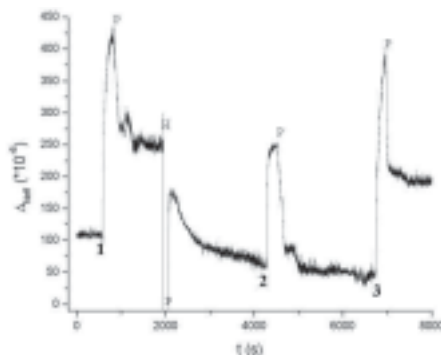


Abb.2: Messsignale einer Blutuntersuchung: Die Sensoroberfläche wurde mit dem Tuberkulose-Antigen sensitiviert. Blut, das Antikörper gegen dieses Antigen enthält, wurde verdünnt und dem Sensor zugeführt: 1: Blut (mit Puffer verdünnt) mit Antikörper, 2: Blut ohne Antikörper 3: Blut mit Antikörper wie (1.) H: Regenerierungslösung zum Entfernen der Antikörper, P: Pufferlösung zum Spülen des Sensors.

## Projektdurchführung

Thomas Nagel, Dr. Eva Ehrentreich-Förster, Dr. Peter M. Schmidt mit den Projektpartnern: Lionex Diagnostics and Therapeutics, Braunschweig Schmidt & Haentsch GmbH, Berlin

## Projektförderung

Das Projekt wird gefördert vom BMWA im Rahmen der ProInno-Aktion durch die AiF »Otto v. Guericke« e.V., Fördernummer KF 0027803KMD2

## Ansprechpartner

Dr. Eva Ehrentreich-Förster  
Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik  
Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT)  
Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik  
Arthur-Scheunert-Allee 114-116  
14558 Bergholz-Rehbrücke  
Telefon: +49 (0) 33200/88-293  
Fax: +49 (0) 33200/88-452  
Email: [eva.ehrentreich@ibmt.fraunhofer.de](mailto:eva.ehrentreich@ibmt.fraunhofer.de)

## Chip-basierte Werkzeuge zur Manipulation und Analyse einzelner Zellen

### Ausgangssituation

Die Manipulation, d. h. die Positionierung, Funktionalisierung und Analyse einzelner biologischer Partikel wie Zellen, Bakterien oder sogar Viren stellt ein zentrales Problem in der zellulären und molekularen Biotechnologie dar. Eine wesentliche Bedingung in der Entwicklung von Mikromanipulationssystemen für biologische Objekte ist, dass sie kontaktfrei arbeiten, d. h. eine unmittelbare Belastung der Zellmembran durch Scherkräfte weitestgehend ausgeschlossen ist. Einzelzellmanipulation ist in der Entwicklung von Biohybridsystemen (z. B. bei der Entwicklung zellbasierter neuronaler Netzwerke), in der Diagnostik (direkter Nachweis von Bakterien und Viren im Blut), in der Entwicklung von Drug-Delivery-Systemen aber auch in der Stammzellforschung (Programmieren von Zellen durch molekulare Landschaften) von großer Bedeutung.

### Aufgabe

Zu den aktuellen Fragestellungen in der Einzelzellmanipulation gehören insbesondere die Beladung einzelner Zellen mit Toxinen, Effektoren, Inhibitoren oder anderen biologisch relevanten Substanzen, der schnelle Transfer einzelner Zellen aus einer unphysiologischen in eine physiologische Lösung sowie die Akkumulation einzelner Zellen aus einer komplexen biologischen Flüssigkeit. Die Mikrosystemtechnik hat sich im Bereich der Biotechnologie als Schlüsseltechnologie etabliert, um kompakte modulare Systeme für diese Aufgaben zu realisieren. Hauptziel der derzeitigen Forschungsarbeiten in der Arbeitsgruppe Lab-On-Chip Technologie ist die Entwicklung integrierter mikromechanisch gefertigter Fluidiksysteme, die das Sortieren, Speichern, Kultivieren und Transportieren einzelner Zellen ermöglichen.

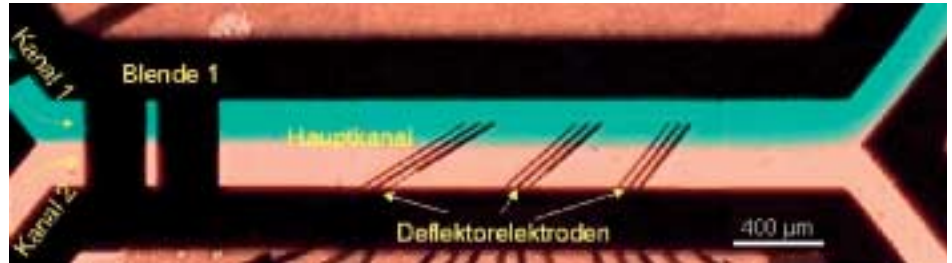


Abb. 1: Über die Kanäle 1 und 2 werden zwei Flüssigkeiten in den Hauptkanal fokussiert. Beide Flüssigkeiten (blau-grün in Kanal 1 und orange in Kanal 2) strömen auf der gesamten Kanallänge laminar nebeneinander. Über die Deflektorelektroden können gezielt Partikel über die Flüssigkeitsgrenzfläche transportiert werden.

### Lösung

Die Manipulation suspendierter Partikel erfolgt über elektrophoretische und dielektrische Kräfte in Kombination mit hydrodynamischen Kräften. Die Partikel strömen dabei an Mikroelektroden vorbei, werden polarisiert und erfahren in dem inhomogenen elektrischen Feld eine Kraftkomponente, die sie von den Elektroden weg zum Ort minimaler Feldstärke drückt. Über die Geometrie der einzelnen Elektroden und deren Anordnung in Arrays sowie über die Amplitude und Frequenz der angelegten Spannung werden die Partikel auf beliebig vordefinierte Bahnen gelenkt. So lassen sich die Teilchen über die Grenzfläche zweier zueinander parallel strömender Flüssigkeiten (s. Abb. 1 und 2a) koppeln, sie lassen sich positionieren, parken, zu vordefinierten Aggregaten formen und danach weiterverarbeiten (vgl. Abb. 2).

### Potenzial

Mit den hier vorgestellten, auf dem Prinzip der Dielektrophorese basierenden, Mikromanipulatoren wird das Fraunhofer IBMT Schieberegister und Speicherarrays mit parallelen Ladeeingängen für dielektrische Partikel (Zellen, Bakterien etc.) herstellen und miteinander kombinieren. Das eröffnet nicht nur neue Felder in der zellulären Biotechnologie, sondern ermöglicht auch die Entwicklung einer chipbasierten Zelldiagnostik die sich beliebig parallelisieren lässt.

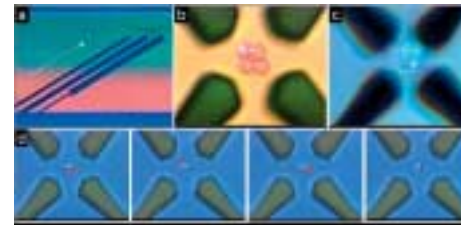


Abb. 2: a) Mit Hilfe von linearen Elektroden können elektrische Felder generiert werden, die suspendierte Mikropartikel über eine Flüssigkeitsgrenzfläche transportieren. In einer Elektrodenkonfiguration aus acht Elektroden lassen sich b) Mikropartikel sowie c) Zellen auf vordefinierten Bahnen bewegen und d) um alle Rotationsachsen drehen.

### Kooperationspartner

Dr. Gabriele Gradl, Evotec Technologies GmbH

Dr. Rolf Hagedorn, Humboldt-Universität zu Berlin

### Ansprechpartner

Dr. Peter Geggier  
Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik  
Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT)  
Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips  
Am Zentrum für Biophysik & Bioinformatik  
Humboldt-Universität zu Berlin  
Invalidenstraße 42  
10115 Berlin  
Telefon: +49 (0) 30/2093-8809  
Fax: +49 (0) 30/2093-8635  
Email:  
peter.geggier@ibmt.fraunhofer.de

## Zellhaftung und -wanderung auf festen Oberflächen als Basis für die Entwicklung von Zellassays

### Ausgangssituation

Die Wechselwirkung von eukaryontischen Zellen mit festen Substraten aus Glas, Titan, Kunststoffen oder Biomineralien stellt ein zentrales Problemfeld in der modernen Biotechnologie dar: Fragen der Biokompatibilität, also der Verträglichkeit von Zellen mit synthetischen Materialien, müssen z. B. bei der Entwicklung von künstlichen Implantaten wie Hüftgelenken oder Stents gelöst werden. Die erfolgreiche Kultivierung von Zelllinien basiert auf der Bereitstellung von geeigneten Substraten, die eine Besiedelung und Teilung der Zellen favorisieren. Zellen empfangen beim Kontakt mit Oberflächen Signale, die sie dazu veranlassen bestimmte Verhaltensmuster bzw. Programme zu durchlaufen. Durch geschickt gewählte Oberflächenstrukturen auf der Mikro- und Nanometer-Skala kann man nun Zellen veranlassen auf diesen zu wandern und dabei Zellspuren zu deponieren. Solche nanoskopischen Zellspuren können als eine Art Fingerabdruck dienen, der es erlaubt, verschiedene Parameter von Zellen zerstörungsfrei zu bestimmen. Dieser Ansatz wird in Zukunft von großer Bedeutung sein, z. B. für autologe Therapieansätze, bei denen der Zustand von nur in kleinsten Mengen verfügbarer Zellen über einen längeren Zeitraum aufgezeichnet wird und zugleich das Überleben der Zellen gewährleistet sein muss.

### Aufgabe

Zellen können während der Wanderung über eine Oberfläche schlauchartige Strukturen, die Zellspuren (Biotubes), zurücklassen (siehe Abb. 2 und 3). Diese haben einen Durchmesser von ca. 100 nm, beinhalten einen beträchtlichen Proteinanteil und werden von einer der Zellmembran entsprechenden Lipiddoppelschicht umgeben. Ziel dieses Projektes ist die Ent-

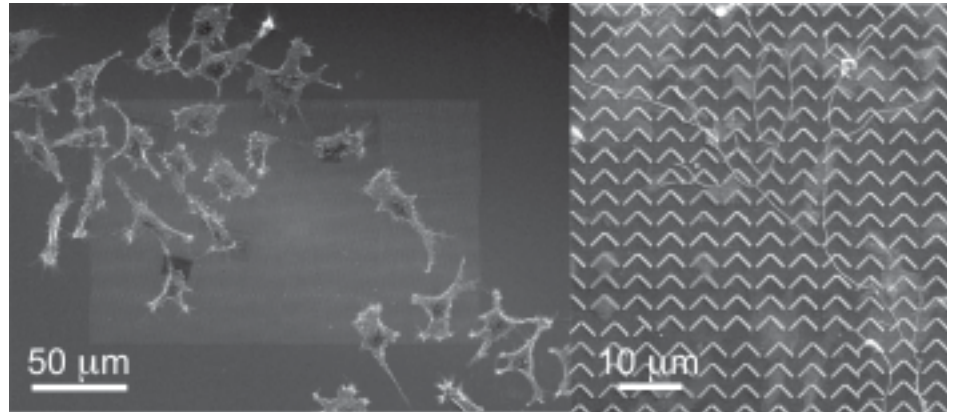


Abb. 1: Rasterelektronenmikroskopische (REM) Abbildung von nanostrukturierten Substraten mit L929 Fibroblasten. Die Höhe der Winkelstrukturen beträgt ca. 50 nm. Links: Das Substrat wird von den Zellen mit vergleichbarer Dichte wie die unstrukturierte Umgebung besiedelt. Rechts: Die höher aufgelöste Abbildung zeigt die Verteilung von Zellspuren auf der Nanostruktur. Es ist zwar eine begrenzte Orientierung der Spuren zu beobachten, aber eine eindeutige Ausrichtung konnte mit den bisherigen Strukturen noch nicht erzielt werden.

wicklung eines Biochips, mit dem Zellspuren einer detaillierten Analyse unterworfen werden können und deren Ergebnisse eindeutige Rückschlüsse über den Zustand der Erzeugerzelle erlauben. Die Zelle selbst muss dabei das Analyseverfahren ohne Einschränkungen ihrer Aktivität überstehen, so dass ihrer weiteren Verwertung nichts im Wege steht.

Die Entwicklung des Zellassays erfordert die Lösung von drei Aufgabebereichen:

- 1) Zellen sollen veranlasst werden, gezielt in bestimmte Richtungen zu wandern und dabei ausgerichtete, geometrisch definierte Zellspuren auf der Oberfläche abzulegen. Die definierte Ablage soll eine spätere automatisierte Analyse wesentlich erleichtern. Dies soll durch topographische Oberflächenmuster induziert werden, die mittels Elektronenstrahl-Lithographie erzeugt werden. Zur Musterung auf molekularer Ebene werden so genannte Selbstassemblierungstechniken angewendet.
- 2) Die Verwendung der Zellspuren der Probe anstatt der Zelle selbst, setzt voraus, dass die Proteinausstattung der Spuren weitestgehend derjenigen der Zelle entspricht. Die Immunlokalisierung von Proteinen, speziell von Membranproteinen ermöglicht fundierte

Aussagen über die Proteinverteilung in und auf den Zellspuren. Dazu werden fluoreszenzmarkierte Antikörper gegen wichtige Proteine eingesetzt.

3) Die Charakterisierung der Zellspuren setzt eine hochempfindliche und zugleich hochspezifische Analytik voraus. Totale interne Reflexions-Fluoreszenz (TIRF)-Mikroskopie bietet sich hier in idealer Weise an. Die dabei erzeugten evaneszenten Wellen bilden Objekte an Grenzflächen mit einer Tiefe von nur ca. 100 nm ab und ignorieren Strukturen außerhalb dieses Bereiches. Somit hat man hier eine oberflächenspezifische und speziell die Kontaktregion der Zellen und der Zellspuren abbildende Detektionstechnik. Die extrem hohe Empfindlichkeit und die gute Zeitauflösung machen diese Methode auch bestens geeignet, dynamische Prozesse der Zellproliferation zu erfassen, die bei Fragestellungen zur Biokompatibilität eine wichtige Rolle spielen.

### Geordnete Ablage von zellulären Fragmenten: Nanostrukturierung von Oberflächen

Voraussetzung einer automatisierbaren Charakterisierung der Zellspuren ist, deren Eigenschaften (Menge, geometrische Verteilung und Ausrichtung, Proteinverteilung) gezielt kontrollieren

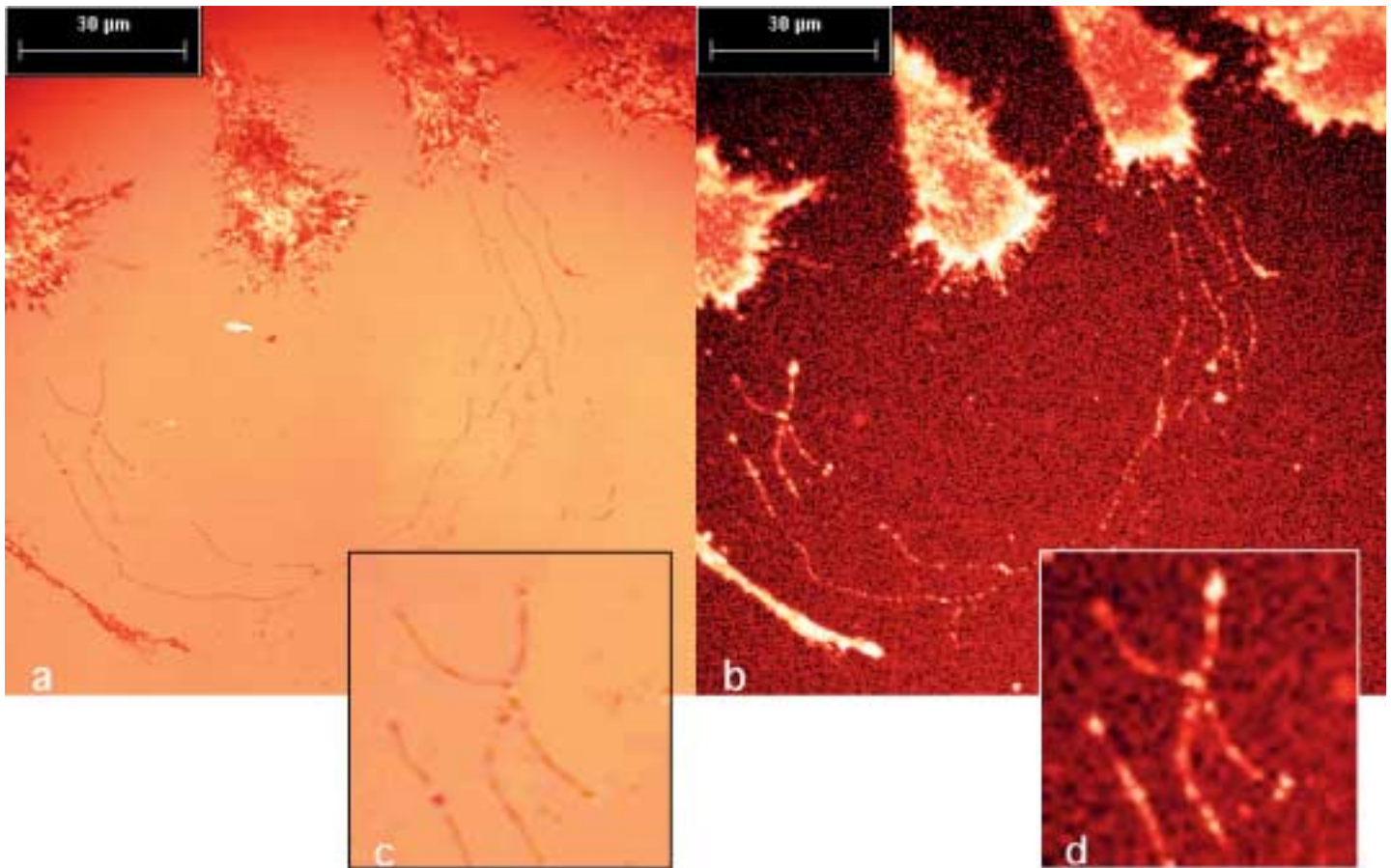


Abb. 2: L929 Fibroblasten mit dazugehörigen Zellspuren. Links: Optische Lagebestimmung der Zellen und ihrer Zellspuren im Reflexionsmodus. Rechts: Korrespondierendes Fluoreszenzbild nach Antikörperfärbung (primär: MHC-I; sekundär: Cy2-markiert). Reflexion und Fluoreszenz wurden simultan am Leica CLSM Aristoplan (Objektiv Oil 40x/1.30) aufgenommen.

zu können. Dazu werden nanostrukturierte Oberflächentopographien hergestellt. Durch die Vorgabe definierter Ankerpunkte auf den Substraten soll die Zellmigration und das damit verbundene Ablegen von Zellspuren systematisch gesteuert werden. In diesem Rahmen müssen auch die generellen zellbiologischen Mechanismen des Zellkontaktes mit Oberflächenstrukturen untersucht und verstanden werden. Zur Herstellung der Oberflächenstrukturen mittels Elektronenstrahl-Lithographie kommt eine Lift Off-Technik zum Einsatz. Hierbei wird eine Polymer-schicht auf dem durch Metallbedampfung leitfähig gemachten Glasträger mit dem Muster der Nanostruktur belichtet. Der Entwicklungsprozess legt die belichteten Bereiche des Trägers frei. Die Vertiefungen der so entstan-

denen Maske werden bei der nachfolgenden Bedampfung mit Titan gefüllt. Ein abschließendes Waschen mit Lösemittel entfernt das Polymer und lässt die Strukturen erhaben zurück.

### Der MHC-I als Leitprotein zur Zelltypisierung: Immunlokalisation in Zellspuren

Um Zellspuren als repräsentativen Vertreter für die sie erzeugende Spenderzelle nützen zu können, müssen sie eine weitgehend vergleichbare Proteinausstattung und evtl. biochemische Aktivität besitzen. Als ein erster Ansatz zur Entwicklung eines auf Zellspuren basierenden Assays wurde die spezifische Bindung eines monoklonalen Primärantikörpers gegen den Hauptstokompatibilitätskomplex der Klasse I

(MHC-I) mit einem fluoreszenzmarkierten Sekundärantikörper nachgewiesen. Der MHC-I dient der Erkennung der Gewebeidentität. Diese Erkennung spielt in der medizinischen Immunologie und bei der Transplantationsmedizin (Verträglichkeit von Spenderorganen etc.) eine große Rolle. Wie Abb. 1 zeigt, kann MHC-I in Zellspuren mittels Antikörperfärbung nachgewiesen werden. Der Nachweis ist spezifisch, wie Kontrollmessungen mit nichtspezifischen Antikörpern zeigen. Dies zeigt, dass Zellspuren zur Charakterisierung von Zellen des Immunsystems und von Zellen, die Wundgewebe besiedeln, verwendbar sind. Ähnliche Versuche wurden mit dem Transferrin-Rezeptor unternommen, der zur Gruppe der Cluster of Differentiation Proteine (CDnn) gerechnet wird. Hier kann die

Zellspur also nach Identifikation eines ausreichenden Satzes von CD-Proteinen genutzt werden, den Differenzierungszustand von blutbildenden Zellen und pluripotenten Stammzellen zu bestimmen. Eine weitere Versuchsreihe, die sich auf membranständige Metalloproteinasen (Disintegrine, insb. Meltrin G = ADAM 9) konzentriert, wird die Signalwirkung der Zellspur auf überwachsene lebendige Oberflächen (Monoschicht aus Endothelzellen) überprüfen und so die Wirkung der Zellspur im Gewebe einschätzen helfen.

### **Totale interne Reflexions-Fluoreszenz (TIRF) Mikroskopie auf mit Kulturzellen besiedelten Struktursubstraten**

Die direkte Kontaktstelle zwischen dem nanostrukturierten Substrat und der Zelle ist für die Charakterisierung der Substrat-Zell-Wechselwirkung von besonderem Interesse. Hier lässt sich direkt überprüfen, ob und in welchem Umfang Oberfläche und lebendes System kombinierbar sind und ob sie evtl. Informationen austauschen. Neben der oben gezeigten Untersuchung mittels Rasterelektronenmikroskopie (REM) müssen alternative Verfahren zur Anwendung kommen, da REM prinzipielle Nachteile besitzt: z. B. lassen sich nur tote Präparate untersuchen, was Beurteilungen von Wanderungs- und Anheftungsdynamik nicht möglich macht. Um Informationen unmittelbar von den Kontaktstellen der Zelle mit den nanostrukturierten Substraten zu erhalten, ist TIRF-Mikroskopie bestens geeignet. Sie bildet nur den interessanten Bereich ab, in dem sich Zellspuren und Haftpunkte befinden. Eine Lebendfärbung der auf dem Substrat aufgewachsenen L929 Zellen mittels des Fluoreszenzfarbstoffes Calcein färbt das gesamte Cytosol. Die nachfolgende TIRF-Beleuchtung blendet die eigentliche Zelle (Höhe 0.2 – 10 Mikrometer) aus und stellt die Haftstrukturen und ihre Wechselwirkung mit dem Nanosubstrat exklusiv dar.

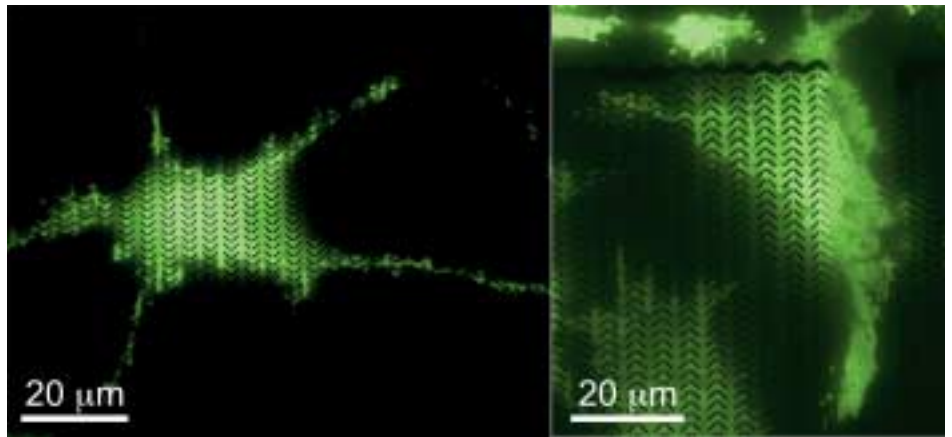


Abb. 3: Das Cytosol lebender L929 Fibroblasten wird mit dem Vitalfarbstoff Calcein gefärbt. Die TIRF-Mikroskopie macht die Haftzonen der Zelle auf den Winkelstrukturen sichtbar. Links: Die Nanostrukturierung erschwert die TIRF-Beleuchtung im zentralen Zellbereich. Die Optimierung der Struktureigenschaften wird zu einer verbesserten Abbildung führen. Rechts: Eine Zelle besiedelt gleichzeitig Nanostruktur und strukturfreies Substrat. Diese Aufnahme zeigt die Haftstrukturen auf dem blanken Glasträger, in den strukturierten Bereichen ist diese Information zwar auch enthalten, aber schwerer zu identifizieren.

#### **Weitere Arbeiten**

Neben weiterer biochemischer und immunologischer Charakterisierung von Zellspuren mittels fluoreszenter Vitalfärbungen und antikörpervermittelter Proteinlokalisierung wird das verstärkte Augenmerk des IBMT der gezielten Ablage von Zellspuren gelten. Neben der Erweiterung der TIRF-Mikroskopie, Kontaktstrukturen zeit aufgelöst und im Zweikanalmodus aufzeichnen zu können, wird die gezielte Anfärbung von Proteinen im lebenden Zellsystem etabliert werden. Schließlich wird die Musterung der Zell-Oberflächenkontakte analysiert, um das Ergebnis als Eingabeparameter im Rahmen eines Rational Surface Topography Design zu nutzen.

#### **Potenzial**

Zellassays zur zerstörungsfreien Analyse von Zellen; Bereitstellung von Methoden für Untersuchungen von Zell-Substrat-Kontakten wie sie z.B. bei der Evaluierung der Biokompatibilität von Oberflächen nötig sind.

#### **Projektdurchführung**

Biotubes  
 Dr. Götz Pilarczyk  
 Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik  
 Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT)  
 Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips  
 Am Zentrum für Biophysik & Bioinformatik  
 Humboldt-Universität zu Berlin  
 Invalidenstraße 42  
 10115 Berlin  
 Telefon: +49 (0) 30/2093-8767  
 Fax: +49 (0) 30/2093-8635  
 Email: goetz.pilarczyk@ibmt.fraunhofer.de

#### **Kooperationspartner**

Dr. Norbert Garbow, Evotec Technologies, Evotec Analytical Systems GmbH  
 Dr. K. Edinger, Dr. R. Schmidt, Nano World Technologies GmbH

# Grundlagenforschung an kryophilen Mikroalgen und ihr Anwendungspotenzial in der Biotechnologie

## Ausgangssituation

Im Bereich der Erforschung und Nutzung extremophiler Organismen standen bislang im Wesentlichen die Bakterien (Archae- und Eubakterien) im Fokus des Interesses. Vertreter der Eukaryota hingegen, also höher entwickelte Organismen, werden erst seit jüngerer Zeit verstärkt untersucht. Als Ergebnisse einer solchen Anpassung an ihren extremen Lebensraum mögen beispielhaft die Gefrierschutzproteine (AFPs/AFGPs) in einer Gruppe antarktischer Fische oder osmotisch wirksame Aminosäuren in marinen, arktischen Diatomeen (Kieselalgen) gelten. Eine intensive Erforschung und Nutzung dieser physiologischen und biochemischen Mechanismen im Rahmen der Biotechnologie erscheint außerordentlich interessant. Diese Aspekte sind bei kryophilen (= kälteliebenden) Algen noch weitestgehend unerforscht. Das hängt im Wesentlichen mit der schwierigen Zugänglichkeit ihrer Lebensräume, den Eis- und Schneewüsten der polaren und alpinen Regionen, sowie ihrer problematischen Kultivierbarkeit zusammen. Neben den roten Pigmenten (Astaxanthin und andere Karotinoiden), die einige Schnee- und Bodenalgen produzieren (Abb. 1) können Schneetalgen als eine wertvolle Ressource für verschiedene andere Naturstoffe angesehen werden.

## Aufgaben

Die Basis für die Arbeiten an kryophilen Süßwassermikroalgen bildet die in den letzten Jahren etablierte Kultursammlung kryophiler Algen (**CCCryo**) am Fraunhofer IBMT. Durch weitere Expeditionen in polare und alpine Regionen unserer Erde wird diese Spezialsammlung kontinuierlich erweitert. Die einzelnen Klone werden taxonomisch bestimmt und unter Berücksichtigung ihrer Ökologie und Physiologie umfassend charakterisiert, um ihre mögliche

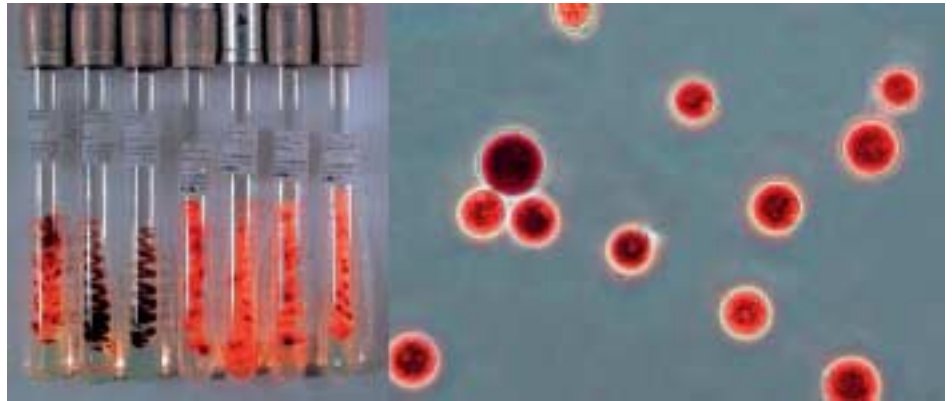


Abb. 1: Karotinoidproduzierende Bodenalgen (links) und durch Astaxanthin rot gefärbte Schneetalgendauerstadien (rechts).



Abb. 2: Stammkulturen der Extremophilenzellbank CCCryo (links) und Eisbettkulturen zur speziellen Anzucht von Gletscheralgen (rechts).

Nutzung unter biotechnologischen Aspekten (Massenanzucht, primäre und sekundäre Metabolite, kalteaktive Enzyme, natürliche Gefrierschutzsubstanzen) beurteilen zu können. Molekularbiologische Methoden sollen dann zum einen für phylogenetische Untersuchungen (18S rDNA- und ITS-Sequenzvergleiche) sowie für die Proteom- (1D- und 2D-PAGE) und Transkriptanalysen (cDNA fingerprinting, RAP- und RACE-PCR gegen CBF/DREB-Motive) angewandt werden.

## Ergebnisse

### **CCCryo – Culture Collection of Cryophilic Organisms**

Die IBMT-Extremophilenzellbank (Abb. 2) umfasst zu Zeit 161 klonierte Stämme, im wesentlichen in 51 Arten aus 19 Gattungen. 88 % der Stämme stammen aus polaren Regionen (vorwiegend Spitzbergen), 3 % aus anderen Gebieten der Erde und 9 % aus anderen Kultursammlungen. Wachstumsscreenings zeigten, dass von den Stämmen aus Spitzbergen etwa zwei Drittel als kryophil, d.h. kälteliebend



Industriebereich	Arbeitsprozesse	Biomolekül	Vorteil	Quell-Organismus
Milchverarbeitung	Käsereifung, Milchprodukte	neutrale Proteasen	stabil bei niedrigen Temperaturen	obligat kryophile Schneevalgen
Reinigungsmittel	Abbau von Polymeren	Proteasen, Amylasen, Lipasen	höhere Effektivität bei niedrigen Temperaturen	obligat kryophile Schneevalgen
Fischzucht	Futterzusätze	Karotin, Astaxanthin	natürliche Produktion in Massenzucht	karotinproduzierende Schnee- und Bodenalgae
Biosanierung	Abbau von Ölverschmutzungen	Lipasen	effektiv bei niedrigen Temperaturen	obligat kryophile Schneevalgen
Pharmazeutika	Nahrungsmittelergänzungen	mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs), Karotinoide/Astaxanthin	u.a. Radikalfänger	karotinproduzierende Schnee- und Bodenalgae
Lebensmittel	Lebensmittelzusätze	Karotinoide/Astaxanthin		karotinproduzierende Schnee- und Bodenalgae
Kosmetik	Pigmentzusätze	Karotinoide/Astaxanthin	natürlich, pflegend	karotinproduzierende Schnee- und Bodenalgae
Biosensorik		Dehydrogenasen		obligat kryophile Schneevalgen

eingestuft werden können. Ihre Temperaturmaxima liegen zwischen +5 und +20 °C und sie wachsen recht gut um 0 °C. Als obligat kryophil können 21 Stämme eingestuft werden, die Temperaturen über +10 °C nicht tolerieren. Diese Spezialsammlung bildet die Basis der Extremophilenforschung am IBMT Standort Berlin.

## Natürliche Gefrierschutzsubstanzen

Kryomikroskopische Studien zum Gefrierverhalten einzelner Zellen zeigen, dass bestimmte Algenstämme die Fähigkeit haben, das Durchfrieren ihres Zytoplasmas nach Unterkühlung auf Temperaturen bis zu -28 °C hinauszuzögern ( $T_{het}$  in Abb. 3). Vergleiche mit den Ergebnissen der phylogenetischen Untersuchungen auf Basis der 18S rDNA Sequenzen deuten darauf hin, dass diese Fähigkeit auf kryophile Schneevalgen einer bestimmten Entwicklungslinie beschränkt sind. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass verschiedene kryophile Algenstämme zytoplasmatische Substanzen produzie-

ren, die Gefrierpunktniedrigend wirken oder die Eiskeimbildung hinauszögern können, wie z.B. Gefrierschutzproteine (AFPs), Gefrierschutzglykoproteine (AFGPs) oder osmotisch wirksame, aber physiologisch unbedenkliche Aminosäuren oder Zucker. Gentechnisch umgesetzt könnten solche Substanzen die Kälteresistenz von Nutzpflanzen erhöhen, Anwendung in temperatursensiblen Umsatzprozessen oder als natürliche Zusätze in der Tiefemperaturkryokonservierung Anwendung finden.

## Proteom- und Transkriptanalysen

Nach differenzieller Anzucht ausgewählter Algenstämme aus der Algen-sammlung CCCryo, zeigen sich durch Kälte- und Hitzeschock auf- oder abregulierte Proteinsynthesen. Dies gilt sowohl für membrangebundene, als auch für lösliche Fraktionen. Eine Identifizierung dieser speziellen Proteine wird mittels MALDI-TOF vorgenommen. In den Transkriptanalysen wurde, ebenfalls nach differenzieller Anzucht,

die RNA isoliert, in cDNA umgeschrieben und mittels Primern, die spezifisch an so genannte CRT/DRE cis-Elemente (C-repeat/dehydration-responsive elements) binden, selektiv amplifiziert. Diese Elemente finden sich in den Promotorregionen verschiedener Gene, die durch Kälte und dem damit verbundenen Austrocknungsstress induziert werden. Transkriptionsfaktoren (CBFs oder DREB1s) binden an diese Elemente, aktivieren die nachfolgenden Gene und werden selbst durch Kältestress induziert. Im Hitzeschockversuch zeigen sich Gene, die durch diesen Temperaturstress auf- oder auch abreguliert werden (Abb. 4). Zurzeit werden erste Genbereiche sequenziert.

## Potenziale & Perspektiven

Literaturstudien zeigen, dass die wenig erforschten und bislang selten kultivierten Schneevalgen eine interessante Quelle natürlicher Substanzen darstellen. Eine Übersicht zeigt die oben aufgeführte Tabelle (verändert, nach Rothschild & Mancinelli, 2001).

## Referenzen

Leya, T. (2003): Feldstudien und genetische Untersuchungen zur Kryophilie der Schneevalgen Nordwestspitzbergens. Promotion, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät I, Institut für Biologie, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, eingereicht.

Rothschild, L. & Mancinelli, R.L. (2001): Life in extreme environments. - Nature 409 (22 Feb), 1092-1101.

## Projektdurchführung

Teilprojekte (Proteom- und Transkriptanalysen) werden in Kooperation mit Dr. Bettina Linke und Dipl.-Biol. Immo Reinhardt vom Institut für Biologie (Abteilung Angewandte Botanik) der Humboldt-Universität zu Berlin durchgeführt.

## Ansprechpartner

Dipl.-Biol. Thomas Leya  
Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik  
Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT)  
Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips  
Am Zentrum für Biophysik & Bioinformatik  
Humboldt-Universität zu Berlin  
Invalidenstraße 42  
10115 Berlin  
Telefon: +49 (0) 30/2093-8350  
Fax: +49 (0) 30/2093-8635  
Email:  
thomas.leya@ibmt.fraunhofer.de

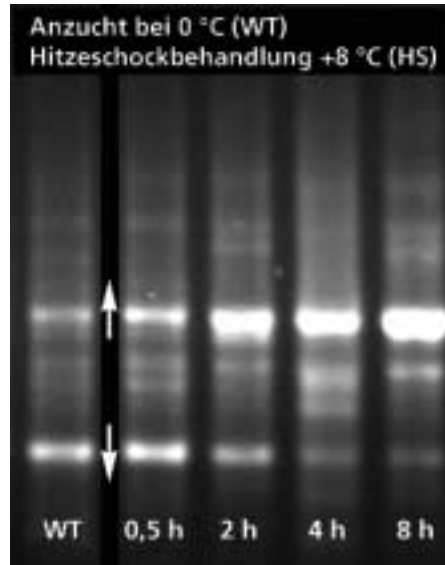


Abb. 4: RAP-PCR der cDNA kryophiler Schneevalgen nach Anzucht bei 0 °C und nachfolgendem Hitzeschock bei +8 °C für unterschiedliche Zeitintervalle (0,5 bis 8 h). Zunehmende bzw. abnehmende Fluoreszenzsignale zeigen eine Auf- bzw. eine Abregulierung temperatursensibler Gene (Pfeile) in der Zeitreihe an.

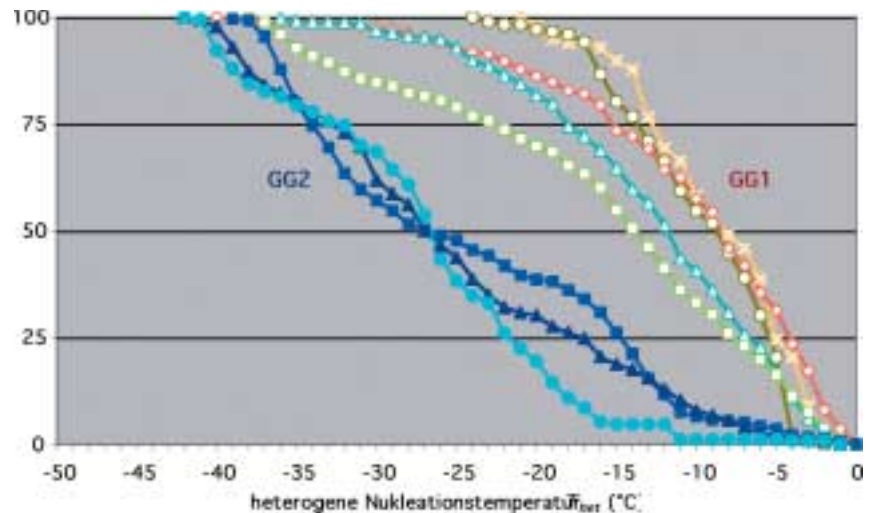


Abb. 3: In kryomikroskopischen Studien wurden verschiedene Algenstämme hinsichtlich der Temperatur untersucht, bei der das Zytoplasma nach Unterkühlung gefriert ( $T_{het}$  = heterogene Nukleationstemperatur). In der Summenwertdarstellung zeigt eine abgegrenzte Gruppe kryophiler Schneevalgen (GG2) signifikant niedrigere Werte für  $T_{het}$  ( $T_{het50} = -26$  °C) als die übrigen untersuchten Algenstämme (GG1), wie z.B. *Chlamydomonas reinhardtii* (gelb □,  $T_{het50} = -10$  °C). Diese Ergebnisse deuten auf eine Produktion gefrierpunktniedrigerer Substanzen hin.

## Miniaturisierte Kryokonservierung von Lebendproben

### Motivation

Die Lebendkonservierung von biologischen Zellen und Zellsystemen bei tiefsten Temperaturen (d.h. unter  $-130\text{ °C}$ ), bietet ein enormes Potenzial für die moderne Biotechnologie. Während der sich abzeichnende aber bisher nur in Einzelfällen praktizierte therapeutische Einsatz von speziell konditionierten Zellen in Suspension oder Zellarrangements auf Oberflächen (siehe Abb. 1) noch eine Vision der Biomedizin ist, gibt es jetzt schon sinnvolle Anwendungen in der Biotechnologie, z.B. als Dokumentation biotechnologischer Eingriffe oder als sicherheitsbezogene Archivierung. Besonderes Kennzeichen des bereits heute bestehenden und erst recht des für die mittelfristige Zukunft abschätzbaren Bedarfs an geeigneter Lagerkapazität und -infrastruktur (mit absolut garantierter Tieftemperaturkette) sind Probenanzahlen vergleichbar zum heutigen »High Throughput Screening«. Analog dazu muss die heutige Kryobiologie einen Paradigmenwechsel hin zum »High Throughput Freezing« vollziehen. Voraussetzung für diesen Wechsel ist die Entwicklung neuer, »intelligenter« Technologien in allen Bereichen der Kryokonservierung, die für einen Einsatz jenseits des Labormaßstabes und jenseits heutiger Lagerzeiten geeignet sind. Intelligente Kryokonservierung wird zudem die faszinierende Möglichkeit der retrospektiven Analyse lebenden biologischen Materials eröffnen, also eine Verlagerung von der heute praktizierten sofortigen Stichprobenanalyse und nachfolgender Speicherung der Daten hin zu einer Speicherung der Proben und einer nachgelagerten Analyse bei Bedarf.

### Situation

Der Anspruch des Fraunhofer-Institutes für Biomedizinische Technik, alle relevanten Bereiche der Forschung und

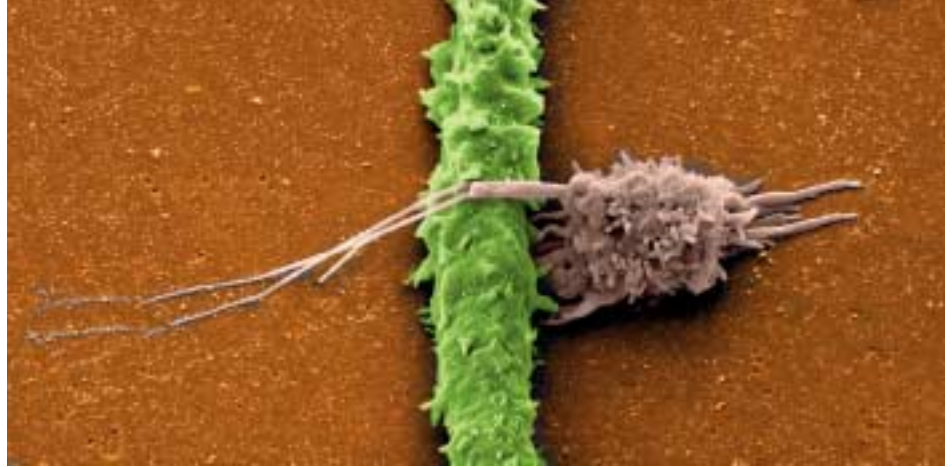


Abb. 1.: Adhärenente Zellen des Immunsystems beim Zell-Zell-Kontakt. Der kontaktierte Zellausläufer (grün) gehört zu einer antigenpräsentierenden, dendritischen Zelle.

Entwicklung in diesem Feld zu besetzen, manifestierte sich im vergangenen Jahr in der Gründung einer weiteren Arbeitsgruppe für Kryorobotik und Kryoequipment und der Eröffnung der Kryoforschungsbank mit industrieller Skalierung für Feldtestversuche und zur Technologiedemonstration (siehe folgende Kapitel). Zusammen mit diesen beiden Arbeitsgruppen wurde im vergangenen Jahr eine Technologie für zukunfts-fähige und nachhaltige Kryokonservierung konzipiert und teilweise bis zum Prototypenstatus geführt.

### Technologie

Der fundamentale Schritt, der im letzten Jahr am IBMT vollzogen wurde, war die Entwicklung eines Portfolios an miniaturisierten Substraten und Mikrosystemen für die Kryokonservierung, die eine Integration tieftemperaturtauglicher Elektronik erlauben und für diverse Anwendungen im zellbiologischen Bereich anwendbar sind (siehe Abb. 2). Neben Schlauch-basierten und kompartimentierten Substraten wurde z.B. ein weiteres modulares Well-System mit Drehachse entwickelt (siehe Abb. 3). Dieses Kryosubstrat für Zellsuspensionen, das kompatibel zum momentan einzig sinnvollen Kältemittel, dem flüssigem Stickstoff, ist, weist folgende Eigenschaften auf: Down-

Scaling der Probenablage in den Mikroliter- und Sub-Mikroliter-Bereich, Entnahme von Teilproben ohne ein Auftauen der Restproben, physikalisch gekoppelte Aufbewahrung der biologischen und nichtbiologischen Information. Die Aufnahme der Informationen wurde mit evaluiertem bzw. modifiziertem Flash-Speicher realisiert, der Datenmengen bis zu einem Gigabyte und mehr aufnehmen und sicher bei Temperaturen des flüssigen Stickstoffs speichern kann.

### Forschung

Eine Kryotechnologie-Plattform, die wie oben beschrieben Träger für biologische Proben und elektronische Baugruppen integriert, bedingt drei Forschungsfelder, die bearbeitet werden müssen: Erstens, den (kryo-)biologischen Part, der sich mit der Biokompatibilität (insbesondere der Adhäsionskompatibilität) der verwendeten Oberflächen beschäftigt und den Einfluss der veränderten biophysikalischen Randbedingungen auf die Kryokonservierung erfasst und optimiert. Zweitens, das Feld der Tieftemperaturelektronik, die sich u.a. mit der Evaluierung und Modifikation elektronischer Baugruppen für den Einsatz bei tiefsten Umgebungstemperaturen befasst. Drittens, das Feld der für das Hochdurch-

satz-Kryobanking spezifisch eingesetzten Informationstechnik. Dieses Feld wird im Wesentlichen durch die komplexen Anforderungen an die Verwaltung und Auswertung eines dezentralen Systems aus Speicherchips bestimmt. Insbesondere bedingt dies die Notwendigkeit für Untersuchungen zum Verhalten vollständig adaptiver Softwaresysteme im Kontext der Randbedingungen der Tieftemperatur-Zellablage. Im Folgenden sind beispielhaft einige konkrete Forschungsergebnisse kurz dargestellt.

## (1) Kryobiologie

Ein wesentlicher Vorteil der miniaturisierten Kryosubstrate, der sich als Resultat der biologischen Experimente im letzten Jahr herausstellte, besteht darin, dass im Vergleich zum herkömmlichen Einfriervolumen (Milliliter) eine signifikante Verminderung des (cytotoxischen) Kryoprotectors (DMSO) vorgenommen werden kann. Diese Verminderung des DMSOs konnte bei Einsatz automatischer Dosiersysteme noch gesteigert werden (Abb. 4). Im Rahmen dieser biologischen Untersuchungen kamen neben den als Modellsystem für adhärenente Zellen verwendeten Mausfibroblasten therapeutisch relevante Zellsysteme (u.a. Langerhans'sche Inseln und Dendritische Zellen) zum Einsatz. Diese Ergebnisse, die in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Professor Weber (Uniklinik Mainz) erreicht wurden und in naher Zukunft veröffentlicht werden, zeigen, dass kleine Volumina optimal für (bio-) medizinische Applikationen sein können.

## (2) Tieftemperaturelektronik

Elektronische Baugruppen, die unter kryogenen Temperaturen garantiert und dauerhaft funktionieren, sind bis heute nicht erhältlich. Nachdem am IBMT die Prüfstände und Messsysteme



Abb.2.: Neues, miniaturisiertes Kryosubstrat zur Ablage von zellulären Proben aller Art (z.B. suspendierten Zellen, biohybriden Systemen, adhärenente Zellen und Geweben, Implantaten, siehe Einfügungen von rechts nach links). Absolute Verwechslungssicherheit der Proben gewährleistet die Kopplung der Proben mit einem Speicherchip, der mit den Zellen eingefroren wird.

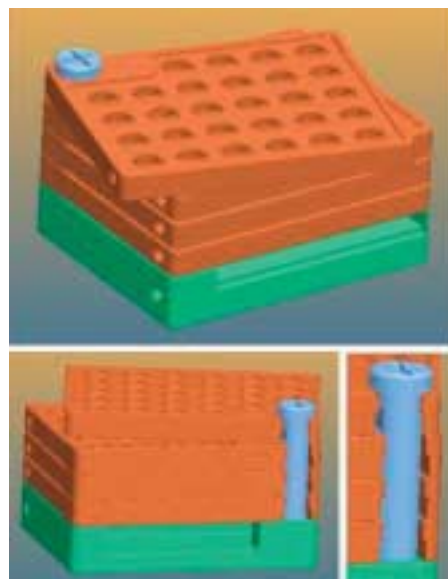


Abb.3.: Modulares, miniaturisiertes Mikrowell-System mit Drehachsenkonstruktion.

für die Untersuchung von Flash-Speichern entwickelt wurden, konnte im letzten Jahr gezeigt werden, dass spezielle Mikroprozessor/Memorychip-Kombinationen nach Modifikationen dauerhaft bei tiefsten Temperaturen

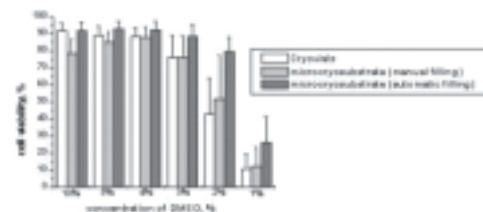


Abb. 4.: Vitalitäten von miniaturisierten und herkömmlichen Kryosubstraten im Vergleich.

gelagert und ausgelesen werden können. Es gelang zudem zu zeigen, dass erfolgreiche Schreibzugriffe mit bis zu 50 % erhöhter Geschwindigkeit erfolgen können. Die Ergebnisse wurden der Öffentlichkeit vorgestellt und stellen das Fundament für intelligente Kryosubstrate dar.

### (3) Bioinformationstechnik

Zu Beginn des Berichtsjahres bestand der Bedarf nach einer vollständigen Analyse der Anforderungen an eine Kryoforschungsbank mit industrieller Skalierung. Diese Analyse wurde im Verlaufe des Jahres am IBMT fertiggestellt. Die Gesamtfolgerung aus der Analyse der Relationen und der zugrundeliegenden realen Verhältnisse bei der Kryolagerung mündeten in der Forderung nach einem evolutiven Datenbankmodell mit der Fähigkeit zu Dynamik und Adaption.

In Zusammenarbeit mit der Firma Evotec Technologies (Hamburg) konnte auf Basis des High-Throughput-Scheduling-Systems Bernstein bereits ein funktionsfähiges und für den Laborbetrieb einsatzbereites Softwaresystem (ChameleonLab™, Abb. 5) als erste Realisierungsstufe eines vollständig dezentralen, adaptiven Datenbank- und Labormanagementsystems der Öffentlichkeit vorgestellt werden. Dieses System ist bereits jetzt in der Lage, den Workflow eines Labors und die Parametrisierung der Laborgeräte an eine Probe, gesteuert durch den mit ihr gekoppelten Speicherchip, anzupassen.

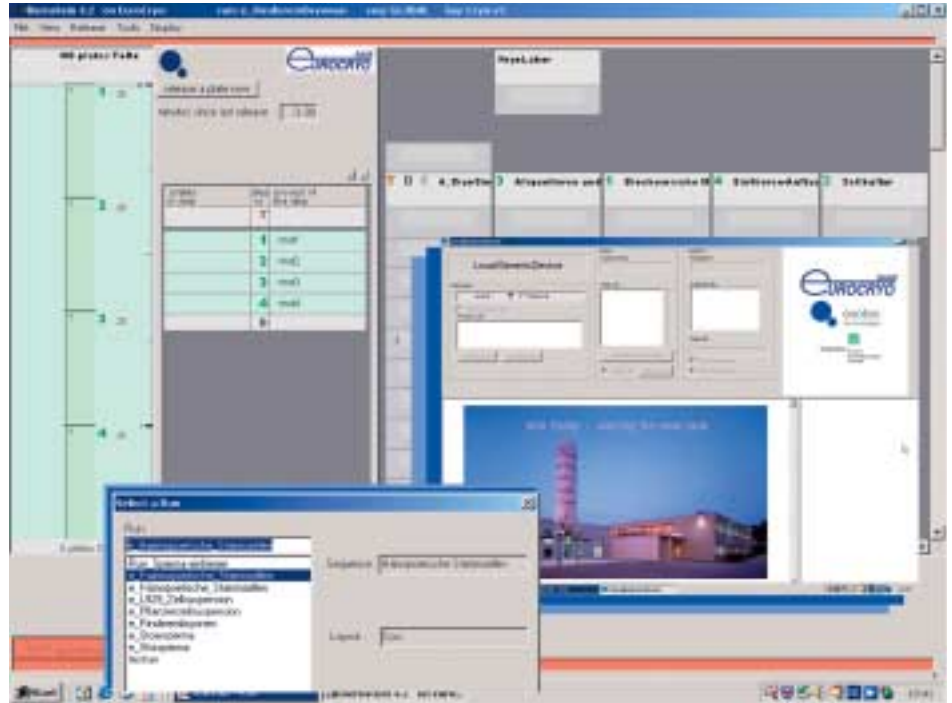


Abb. 5.: ChameleonLab, das adaptive Labormanagementsystem.

### Ausblick

Im zweiten Jahr der Kryobiotechnologie-Initiative wurde in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen Kryoequipment & Kryorobotik und Kryoforschungsbank eine nahezu geschlossene Technologieplattform im Grund- und Prototypenstadium für miniaturisiertes, dicht gepacktes Kryobanking in intelligenten Kryosubstraten vorgestellt. Diese Prototypen müssen nun in Zusammenarbeit mit herstellender und nachfragender Industrie und den Anwendern aus der Zell- und Kryobiologie und der Medizin optimiert werden. Auf Seiten der Grundlagenfor-

schung besteht der Bedarf, die bei der Kryokonservierung adhärenter Zellen zu betrachtenden Grenzflächen mit Werkzeugen der Nanotechnologie zu modifizieren und zu optimieren. Erste viel versprechende Ergebnisse mit nanostrukturierten Oberflächen konnten bereits im Rahmen einer vom BMBF-geförderten Nachwuchsgruppe erreicht werden.

### Ansprechpartner

Dr. Heiko Zimmermann  
Telefon: +49 (0) 6894/980-257  
Fax: +49 (0) 6894/980-400  
Email: heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de

## Kryoequipment für das Labor

### Situation und Motivation

Das Konzept der Europäischen Zellforschungsbank bringt neue Dimensionen auch in den Bereich des Kryoequipments zur Kryokonservierung von Zellen. Die Anzahl der Zellproben bewegt sich in Größenordnungen, die erhebliche Anforderungen an die Logistik stellen. Das im Vergleich zu konventionellen Banken geringe Volumen der einzelnen Proben macht automatisiertes Probenhandling unerlässlich für einen wirtschaftlichen Betrieb der Bank. Einige Techniken und Prozesse stammen aus dem klinischen Bereich und der Forschung. Sie sind aber sehr personalintensiv und damit nicht geeignet für hohe Probenraten. Die Verfügbarkeit von Automatisierungslösungen in diesem Bereich stellt somit die Basistechnologie für eine Vielzahl neuer Geschäftsmodelle in der Tieftemperatur-Biotechnologie dar. Die Basis für die Lösung dieser Aufgaben bilden die Erkenntnisse der Tieftemperatur-Biophysik. Dabei sind die (inter)nationalen gesetzlichen Vorgaben wie Medizinproduktegesetz und FDA-Normen zu beachten.

### Arbeitsgebiete und Forschungsfelder

Kryoequipment schlägt technologisch die Brücke zwischen den biophysikalischen Grundlagen und einer produktiven Bank. Anfängen von Einfriergeräten mit hohem Probendurchsatz bis hin zu einem hoch automatisierten Entnahmeturm reicht die Palette an Entwicklungen, die für einen wirtschaftlichen Betrieb einer Zellbank notwendig sind. Prozeduren und Geräte müssen unter Temperaturen funktionieren, die bisher allenfalls für seltene Anwendungsfälle wie Supraleitung oder Satellitentechnik eine Herausforderung waren. Heute am Markt verfügbare Technologie im Bereich Robotik oder Automatisierung ist für Tem-

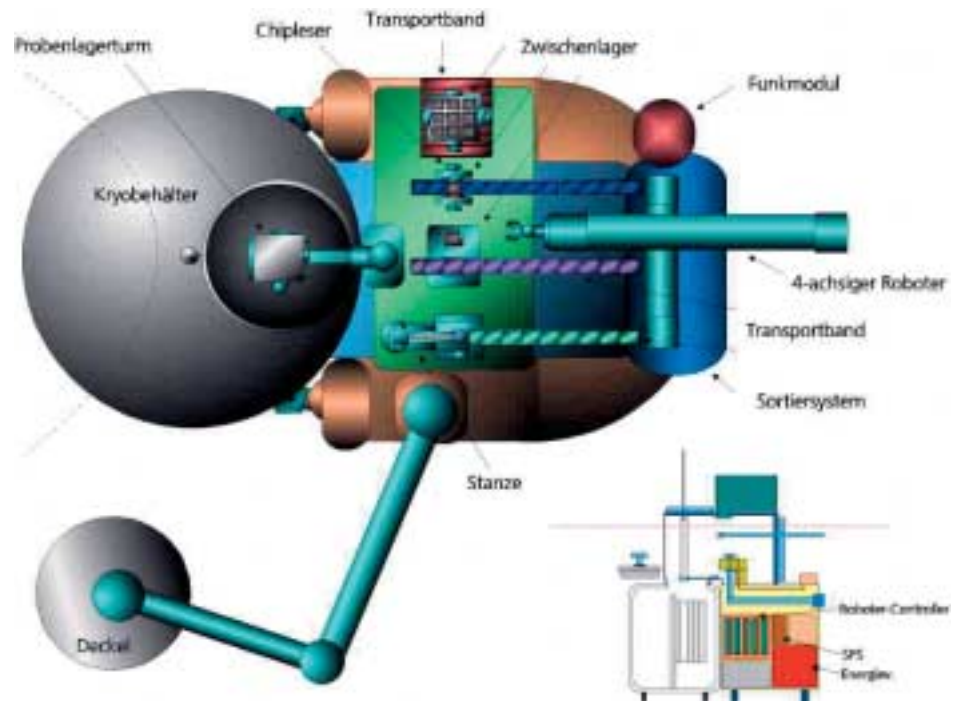


Abb.: Automatisierte Probenlagerung im Tank verlangt die Entwicklung von tieftemperaturfestem Equipment. Hier der Entwurf eines Tankroboters zur Probenentnahme.

peraturen unterhalb  $-130\text{ °C}$  nicht einsetzbar und muss an entscheidenden Stellen von Grund auf neu entwickelt werden. Besondere Rahmenbedingungen sind hierbei zum Beispiel der völlige Verzicht auf flüssige Schmierung oder die unterschiedlichen physikalischen und elastischen Eigenschaften von Stoffen wie Ausdehnungskoeffizient und Versprödung. Personalintensives Arbeiten mit den Proben ist aufwendig und risikoreich. Roboter und Automation verhindern in einer kalten Stickstoffatmosphäre kritische Erwärmung und Kontamination und stellen die Qualität der Prozesse im Umgang mit den Proben sicher.

### Lösungselemente

- Einfrier- und Befüllsysteme wie Pipettierer, Pelletierer für Zellsuspension in unterschiedliche Substratformen (Schlauch, Töpfchen...),
- Kryosubstrate zur Probenaufnahme

- aus unterschiedlichen Materialien wie Silizium und geeigneten Kunststoffen,
- Vereinzlungssysteme für die Proben-separierung aus den Substraten,
- Kryotankequipment wie Schleusensysteme oder Entnahmeturm zur Aufnahme und Bearbeitung der Probensubstrate in der kalten Gasphase des inerten Stickstoffgases,
- Intelligente Stagesysteme zum sicheren Transport der Probe mit Flüssigstickstoffkühlung in House aber auch zum Versand mit öffentlichen Verkehrsmitteln und Speditionen/Paketdiensten,
- Roboter, Automaten und Steuerungen zur Prozessautomatisierung,
- IT-Systeme zur Datenkommunikation mit den Tieftemperatur festen Speicherchips.

Über der interdisziplinären Beantwortung aller ingenieurwissenschaftlichen und physikalischen Fragestellungen stehen die biologischen Anforderun-

gen und damit das Ziel, die Zellen mit optimalen Überlebensraten an unsere Kunden zu übergeben.

Das Fraunhofer IBMT bietet seinen Kunden Erfahrung und Kompetenz in den Bereichen Kryoprozesstechnik und Kryoequipment (selbstverständlich auch über den Einsatz in der Europäischen Zellforschungsbank hinaus):

- Entwicklung kryotechnologischer Prozesse im Temperaturbereich  $-196\text{ °C}$  bis  $-130\text{ °C}$ ,
- Entwicklung von Kryoequipment im Temperaturbereich  $-196\text{ °C}$  bis  $-130\text{ °C}$ ,
- Entwicklung von Sensorik zur Prozessüberwachung (Temperatur, Luftfeuchtigkeit,...) im Temperaturbereich  $-196\text{ °C}$  bis  $-130\text{ °C}$ ,
- Prozessentwicklung für Probenlogistik,
- IT-Systeme zur Ablage und Kontrolle der Probandaten.

Die Forschungs- und Entwicklungseinrichtungen umfassen:

- 160 m<sup>2</sup> Laborräume
- Stickstoffanlagentechnik
- In der Projektdurchführung steht ein eingespieltes Team in der Einbindung leistungsfähiger interner Instituts-Arbeitsgruppen wie:
  - Elektronikentwicklung
  - Werkstatt mit durchgängiger CAD/CAM-Struktur
  - Informationstechnologie- und Softwareentwicklungsgruppe zur Verfügung.

## Ausblick

Die Arbeitsgruppe Kryoequipment & Kryorobotik hat die grundlegenden Technologien zu einem trockenen und kalten Probenhandling realisiert. Entnahme und Einlagerung einer Probe in die Kryobank finden in einer für die bereits vorhandenen Proben schonenden und zulässigen Form statt. Weitere Ziele sind die Integration von halbautomatischen oder automatischen Prozessen innerhalb der  $-150\text{ °C}$  kalten Stickstoffatmosphäre.

## Ansprechpartner

Dipl.-Phys. Uwe Schön  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-30  
Fax: +49 (0) 6897/9071-99  
Email: [uwe.schoen@ibmt.fraunhofer.de](mailto:uwe.schoen@ibmt.fraunhofer.de)

## Ausgangssituation

Mit der Eröffnung der Kryoforschungsbank der Fraunhofer-Gesellschaft, Eurocryo, in Sulzbach/Saar am 9. September 2003 tritt die Forschungs- und Entwicklungsarbeit an einer weltweit einzigartigen Zellbank in eine neue Phase, die Anwendung und Testung. Ermöglicht wurde diese Forschungsbank durch eine Kooperation der Fraunhofer-Gesellschaft mit dem saarländischen Ministerium für Wirtschaft sowie dem Ministerium für Bildung, Kultur und Wissenschaft.

## Auftrag

In der Europäischen Forschungszellbank werden wertvolle und einzigartige Zellsammlungen (Lebendproben) in einer den Erfordernissen der modernen Biotechnologie angepassten Weise angelegt, die eine retrospektive Untersuchung der jeweiligen Proben selbst nach Jahrzehnten zulassen. Dadurch wird es in Zukunft möglich sein, Veränderungen an biologischem Material, die z. B. durch Umwelteinflüsse oder im Rahmen der Biotechnologie auftreten, im industriellen Maßstab zu beobachten, zu dokumentieren und zu analysieren. Eine weitere wichtige Aufgabe ist die Erprobung und Evaluierung von neuen kryotechnologischen Methoden und Gerätschaften im industriellen Maßstab, die in der Abteilung Kryobiophysik & Kryotechnologie sowie der Arbeitsgruppe Kryoequipment & Kryorobotik entwickelt werden.

## Kryokonservierung

Bei Temperaturen unter  $-130\text{ °C}$  stellen biologische Systeme (Zellen, Gewebeteile u.s.w.) ihre Stoffwechselläufe gänzlich ein. Dies bedeutet, dass Prozesse, wie Alterung, Zellwachstum oder -teilung etc. für die Dauer dieser Unterkühlung unterbrochen werden. Auf diese Weise sind



Die Kryobank des Fraunhofer IBMT in Sulzbach.

biologische Proben über Jahre, Jahrzehnte oder gar Jahrhunderte in unveränderter Form für die Nachwelt verfügbar, also unter Aufrechterhaltung der Vitalität kryokonserviert.

## Kryolagerhalle

Auf mehr als 1200 Quadratmetern werden Kryolagertanks mit einem Nettovolumen von jeweils 1400 Litern installiert. Das besondere an dieser Kryoforschungsbank ist die Integrationsmöglichkeit der am Fraunhofer IBMT entwickelten Mikrosystem-basierenden Kryotechnologie. Mit Hilfe dieser neuartigen Lager-Substrate wird die Anzahl der möglichen Kryoproben in einem ersten Miniaturisierungsschritt um den Faktor 100 erhöht. Diese Miniaturisierung eröffnet den unterschiedlichsten Forschungs- und Wirtschaftszweigen, wie der Lebensmitteltechnologie, der Medizin oder auch dem Verbraucherschutz und den Biotechnologien, durch die damit verbundene enorme Lagerkapazität, neue Möglichkeiten und mehr Sicherheit. Die gesamte Kryoanlage wird Schritt für Schritt vollautomatisiert und ist

elektronisch überwacht. Die Temperatur in den Behältern wird ebenso protokolliert, wie der Zugang zu den Tanks. Moderne Datenbankkonzepte werden installiert und erprobt.

## Laborräumlichkeiten

In den Laboren des Fraunhofer IBMT werden die Zellproben von der Anlieferung (als Gewebeprobe oder als Zellsuspension bei Raumtemperatur, gekühlt oder gefroren) über den Vereinzelungsprozess, den Einfriervorgang bis hin zur Lagerung im Kryotank steril behandelt. Ein eigenes Zentrum für Kryobiophysik erlaubt die ständige Qualitätskontrolle der Einfrierprozesse.

## Potenzial

Unter Berücksichtigung des biotechnologischen und medizinischen Fortschritts wird der Konservierungsbedarf von lebenden Zellen und Geweben verschiedenster Differenzierung in den nächsten Jahren deutlich ansteigen. Um dieses Probenaufkommen zu bewältigen, wurden die Probenträger



(Substrate) am Fraunhofer IBMT stark miniaturisiert. Dies ist möglich, da derzeit wesentlich mehr Material abgelagert wird als eigentlich für Analysen und Rekultivierung erforderlich wäre. 1 mm<sup>3</sup> Probenvolumen enthält beispielsweise mehr als 100 000 Zellen einer tierischen oder humanen Suspensionskultur. Die Entwicklung dieser Kryotechnologie ist auf die Möglichkeit einer Vollautomatisierung aller Vorgänge in einer Kryobank ausgerichtet. Um eine Verwechslungssicherheit der Proben zu garantieren, wird eine elektronische Speichereinheit zusammen mit den Proben kryokonserviert. Die Speichereinheit enthält alle Daten, die für den Umgang und die spätere Verwendung der Probe wichtig sind. Z.B. können Analysedaten, Mikroskopaufnahmen oder Befunde, Datenformate sowie die Rechtslage direkt an der Probe hinterlegt werden. Nur so kann das erwartete enorme Probenaufkommen aus Medizin und Biotechnologie verwechslungssicher bewältigt werden.

### Forschungsgebiete

Das Fraunhofer IBMT forscht und entwickelt in Kooperation oder im Auftrag unterschiedlicher, i.d.R. öffentlicher und industrieller Auftraggeber auf folgenden Gebieten:

- Miniaturisierung und Mikrostrukturierung von Kryosubstraten,
- Automatisierung von Kryobank-equipment,
- Anpassung und Individualisierung von Einfrier- und Auftauprozessen,
- Langzeitlagerung lebender Zellen,
- Verbesserung der Probensicherheit,
- Verbesserung logistischer Prozesse in Kryobanken,
- Datenschutz und -kommunikation,
- Datenbanksystementwicklung (Software).



Anordnung und Stickstoffversorgung der Kryobehälter in der Forschungsbank in der ersten Ausbaustufe.

### Dienstleistungen

Neben dem Aufbau von Forschungs- und Referenzzellsammlungen, bietet Eurocryo unter anderem an:

- Anlage von Kundensammlungen,
- Lagerplatz für Sicherheitsbackups,
- Kryobehälterhosting,
- Beratung bei der Erweiterung, Ausrüstung oder Modernisierung von Kryobanken,
- Beratung beim Neubau einer Kryobank,
- Kryodatenbankberatung.

### Ansprechpartner

Dr. Frank Obergrießer  
 Fraunhofer-Institut für Biomedizinische  
 Technik  
 Industriestraße 5  
 66280 Sulzbach  
 Telefon: +49 (0) 6897/9071-90  
 Fax: +49 (0) 6897/9071-99  
 Email:  
[frank.obergriesser@ibmt.fraunhofer.de](mailto:frank.obergriesser@ibmt.fraunhofer.de)

# Kooperationsangebot der Kryoforschungs- bank – Zusammenfassung der Dienstleis- tungen am Zentrum für Kryobiotechnologie und Kryobiophysik



## 1. Kontrollierte und dokumentierte Ablage von Proben

Sie besitzen eine eigene Kryobank. Dringend erforderliche Kapazitäten werden durch wenig genutzte Backups oder Reserveproben blockiert. Wir lagern für Sie in einer der modernsten Kryobanken, in Ihren oder in unseren Behältern, Ihre Proben ein. Sie erhalten eine vollständige Dokumentation und Überwachungsprotokolle bei garantiert sachgemäßer und zugangsreglementierter Handhabung und lückenloser Verwaltung.

## 2. Anlage eines Sicherheitsdepots

Sie besitzen besonders wertvolle, nicht ersetzbare Bioproben. Die Lagerung an einem Ort wird mit steigender Probenzahl immer riskanter. Wir legen für Sie eine Sicherheitsbank, ggf. in einem Hochsicherheitstrakt, an. Sie haben jederzeit Zugriff und datengeschützten Zugang über unsere Kundendatenbank. Das IBMT ist führend auf dem Gebiet des geschützten Datentransfers im Bereich der ambulanten und klinischen Medizin. Eine Expertise, die wir in die Kryotechnologie einbringen. Unser Markenzeichen ist PaDok.

## 3. Anlage einer Sammlung

Sie wollen eine Sammlung anlegen, scheuen jedoch die kostenintensive Installation und den permanenten Betrieb einer Kryobank. Wir stellen Ihnen Fläche und Behälter zur exklusiven Nutzung zur Verfügung. Wenn Sie es wünschen, übernehmen wir auch Ihre Kryotanks komplett. Wir installieren Ihnen eine problembezogene Datenbank mit kundenspezifischer Verwaltung, Suchportal etc.

## 4. Lösung kryomedizinischer und kryobiologischer Aufgaben

Sie wollen ein bestimmtes Zellmaterial lebend ablegen. Dabei treten technische oder biologische Schwierigkeiten auf. Wir bieten Ihnen den Kontakt zu hoch qualifiziertem, interdisziplinär geschultem Personal an. Über das IBMT-Zentrum für Kryobiotechnologie und Kryobiophysik suchen wir im Rahmen schrittweise zu absolvierender Forschungs- und Entwicklungsprojekte nach einer Lösung für Sie.

## 5. Referenzen

Sie benötigen eine sachkundige, interessensfreie Bewertung Ihrer Proben oder Verfahren mit Bezug zur Kryotechnologie. Wir testen und prüfen Ihre Proben, Methoden und Verfahren nach den höchsten verfügbaren Standards und erstellen Prüfberichte, auf die Sie sich stützen können. Sie erhalten Hinweise über Probleme und, wenn möglich, Lösungsvorschläge.

## 6. Aufbau einer eigenen Kryobank

Sie haben sich entschlossen, eine eigene Kryobank aufzubauen und benötigen sachkundige Unterstützung bei der Planung, dem Bau und der Entwicklung der Bank an Ihrem Standort. Wir betreuen Sie aus technischer, administrativer, biologischer und medizinischer Sicht. Auf Wunsch erstellen wir Ihnen spezifische Pläne für Ihre Fragestellungen und erläutern Ihnen die Vorteile der am Fraunhofer IBMT entwickelten Kryotechnologie vom zerlegbaren Substrat über die definierte Temperaturprofil-erfassung bis zum Auftauen der Zellen. Ihre Bank wird für längere Zeit zu den modernsten der Welt gehören. Unser Angebot reicht von der Kleinbank im ambulanten Bereich, über Forschungsbanken bis zu industriellen Großbanken.

## 7. Modernisierung einer vorhandenen Kryobank

Sie besitzen eine Kryobank konventioneller Technologie und wollen diese modernisieren. Wir bieten Ihnen vorhandene als auch spezifisch für Ihre Anwendung zu entwickelnde Kryosubstrate, Kryoequipment, Kryoautomaten und Kryodatenbanken an. Wir bringen für den Einsatz miniaturisierter Substrate mit integrierten elektronischen Speicherchips freie Kapazität, Verwehlungsicherheit der Proben und raschen Zugriff in Ihre Bank.

## 8. Datenbankentwicklung und -anpassung

Sie benötigen für den Auf- oder Umbau Ihrer Kryobank ein adäquateres Datenbanksystem, das den Anforderungen hinsichtlich eines schnellen, datengeschützten und verwehlungs-sicheren Zugriffs genügt. Wir entwickeln in Zusammenarbeit mit Ihnen und/oder externen Partnern ein auf Ihre Bedürfnisse zugeschnittenes Datenbanksystem.

## 9. Öffentlichkeit und wissenschaftliche Kontakte

Die Fraunhofer-Gesellschaft hat einen hohen gesellschaftlichen und wissenschaftlichen Stellenwert sowie internationale Kontakte zur Industrie und Forschung in allen Kontinenten. Als Partner der Fraunhofer-Gesellschaft beweisen Sie nicht nur Ihr Engagement für Wissenschaft und Forschung, sondern erhalten Kontakte und Informationen, die ansonsten nur schwer zu bekommen sind. Mit über 11000 Angestellten, Ingenieuren und Wissenschaftlern ist die Fraunhofer-Gesellschaft ein wichtiger Wirtschaftsfaktor. Über uns haben Sie hohe Kontaktchancen zu Entwicklern und potentiellen Kunden.

## Hochpräzise Ultraschall-basierte Qualitätskontrolle

### Auf den guten Ton kommt es an *oder* Wie erreicht man die 100 Prozent?

#### Ausgangssituation

Was unterscheidet eine Fuge von J. S. Bach von dem Lärm eines vorbeirasenden LKWs? Und was hat diese Frage mit der Forderung nach der 100 % fehlerfreien Produktion eines großen Automobilzulieferers zu tun? Zunächst zum Unterschied zwischen der Fuge und dem Straßenlärm. Er besteht in der Klangkomposition, die fast mathematische Kombination wohldefinierter Töne in einer definierten Harmonie, anhand derer man sie immer wieder erkennt, egal von welchem Organist sie gespielt wird. Anders beim Straßenlärm. Die zufällige, unkorrelierte Folge von Geräuschen macht ihn einmalig. Es gibt keine bestimmte Harmonie und der exakt gleiche Lärm, d.h. die exakt gleiche Kombination an Tönen und Geräuschen, lässt sich so nicht wiederholen. Aufgrund seiner Lautstärke übertönt er alles andere, so dass selbst das Musikhören im Auto manchmal zur Unmöglichkeit wird. Trotzdem ist man in der Lage besagte Fuge von Bach zu erkennen, selbst bei rasender Fahrt mit offenen Fenstern auf der Autobahn und nur mäßig eingestellter Lautstärke des Radios. Woran liegt das? Es hat etwas mit der Vorkenntnis zu tun. Eine Kopie der Fuge existiert als Vorlage im Kopf des Hörers und ergänzt die Teile, die vom Straßenlärm übertönt werden. Der Fachbegriff dafür ist kognitives Hören.

Auch im Bereich der Ultraschallmesstechnik kommt es häufig zu einer Überlagerung des eigentlichen Messsignals oder, wie wir es nennen, Nutzsigs, mit Lärm, den wir auch Rauschen und Störung nennen. Abb. 1 zeigt ein völlig verrauschtes und gestörtes Ultraschallbild. Beides wird durch eine Vielzahl von Vorgängen verursacht. Das temperaturabhängige,

thermische Rauschen der Bauteile der Messelektronik gehört ebenso dazu wie zufällig eingestreute, akustische oder elektrische Störgeräusche im Frequenzbereich des verwendeten Ultraschalls. Außerdem wird der Ultraschallimpuls auf seinem Weg durch das Messobjekt gedämpft, also in seiner Amplitude reduziert. Diese Dämpfung sorgt z.B. bei einem Laufweg von 20 cm und einer Schallfrequenz von 2 MHz im menschlichen Gewebe zu einer Intensitätsabnahme um den Faktor 10000. Als besonders kritisch erweisen sich Störungen bei hochpräzisen Messungen wie z.B. bei der Qualitätskontrolle von Teilen des Motors eines Autos. Abb. 2 zeigt die Stirnseite und den Längsschnitt eines Haltekörpers für ein Einspritzventil eines Dieselmotors. Die Teile werden zu Tausenden von der Firma Bosch für verschiedene Autohersteller gefertigt. Dabei darf kein einziger Haltekörper, der zu den Automobilbauern ausgeliefert wird, einen Fehler aufweisen. Dazu müssen alle Teile, die die Produktion verlassen, geprüft werden (100 % Prüfung). Ein Qualitätskriterium ist, dass die Stärke der Außenwand und der Restwand zwischen den Längsbohrungen einen vorgegebenen Wert nicht über- bzw. unterschreitet. Die zulässige Toleranz liegt im Bereich von wenigen Millionstel Metern. Mit Hilfe von Ultraschall lassen sich die Wandstärken sehr präzise messen. Der Schall wird über eine kurze Vorlaufstrecke aus Öl in den Haltekörper eingekoppelt und an den Grenzflächen zwischen Werkstoff und Bohrung reflektiert. Die Echos laufen zurück zum Ultraschallwandler und werden dort registriert. Bei einer präzisen Messung der Signallaufzeit und bekannter Schallgeschwindigkeit lässt sich der Laufweg und damit auch die Wandstärke messen. Die Herausforderung dabei sind Dämpfung und sehr kleine Laufzeitunterschiede. Die Dämpfung erfolgt hauptsächlich in der durch

den Wandler vorgegebenen Vorlaufstrecke. Das Zeitproblem besteht darin, dass Laufzeitdifferenzen im Nanosekundenbereich zum Erreichen der geforderten Genauigkeit aufgelöst werden müssen. Benötigt wird also ein Verfahren, das trotz vorhandener Störsignale ein Nutzsigs erkennt und es präzise auswertet.

#### Lösung

Ähnlich wie beim kognitiven Hören versucht man auch in der Ultraschallmesstechnik durch die Vorkenntnis dessen, was als Messsigs erwartet wird, das Nutzsigs aus dem Rauschen herauszuholen oder bei Störungen zu erkennen. Dazu merkt man sich beim Senden des Ultraschalls ein Referenzsigs, also einen kurzen charakteristischen Signalausschnitt und vergleicht es mit dem empfangenen Messsigs. Eine Methode dazu ist die so genannte Korrelationstechnik. Zum Zeitpunkt  $t=0$  wird das Schallsigs gesendet und der Wandler nach einer ganz kurzen aber festen Zeit in den Empfangsbetrieb umgeschaltet. Nun lauscht er auf die aus dem Prüfling kommenden Echos und erfasst und speichert dabei alle Signale (auch eventuell vorhandene Störungen) über einen vorgegebenen Zeitraum. Danach wird dieses Sigs schrittweise mit dem Referenzsigs verglichen und in der Position der besten Übereinstimmung die Laufzeit bestimmt. Für die Messung der Wandstärke bei den Haltekörpern wird genau diese Vorgehensweise benutzt, allerdings ergänzt um zusätzliche Signalverarbeitungsmethoden. Durch die Verwendung eines in der Arbeitsgruppe Ultraschall-Systementwicklung entwickelten elektronischen Moduls mit dem Namen SEM II (Sendempfangs-Modul) kann bei der Korrelation eine Schrittweite von einigen Nanosekunden eingestellt werden.

Eine spezielle Methode der Signalrekonstruktion (Fit) erreicht eine zusätzliche Auflösung um den Faktor 5. Das System ist bei der Firma Bosch seit mehreren Monaten erfolgreich im Probebetrieb und soll ab dem kommenden Jahr im Dauereinsatz die geforderte 100 % Prüfung auch im Vollbetrieb durchführen. Abb. 3 zeigt das verwendete Ultraschallmodul, das auch für andere Messaufgaben verwendet werden kann. Dazu gehören neben der Durchflussmessung auch die Erfassung von Füllständen und Konzentrationen sowie die Detektion von Rissen in Betonrohren.

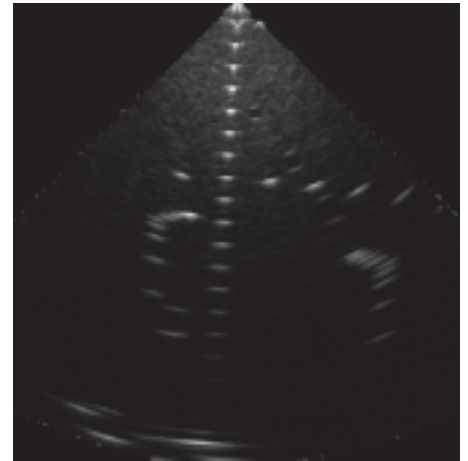
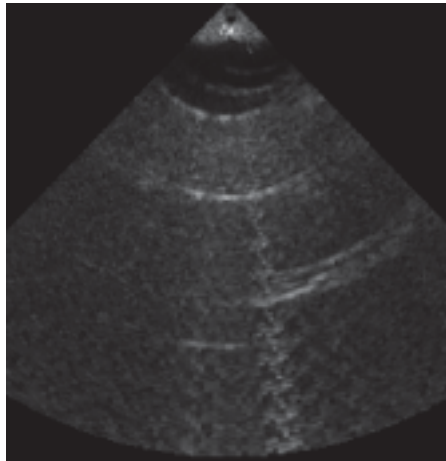


Abb. 1: Links ein stark verrauschtes Bild, das mit Ultraschall von einem so genannten Phantom, einem Gewebe-simulierendem Messobjekt, aufgenommen wurde. Rechts, zum Vergleich, eine Aufnahme des gleichen Phantoms beim Einsatz von speziellen Methoden zur Rauschunterdrückung.

## Ausblick und Potenzial

Zurzeit wird in der Arbeitsgruppe Ultraschall-Systementwicklung die nächste Generation des SEM unter dem Arbeitstitel TRM III entwickelt. TRM steht für Transmit-Receive-Module und die III deutet auf die dritte Generation des Systems hin. Die Verwendung der englischen statt der deutschen Bezeichnung zeigt, dass die Zielrichtung für seinen Einsatz in Zukunft vor allem auch international ausgerichtet ist. So werden zurzeit Verhandlungen mit einer englischen Firma über einen speziellen Einsatz im Off-Shore-Bereich auf Ölplattformen geführt und über die Verwendung in verschiedenen amerikanischen Firmen als Entwicklungssystem für spezielle Ultraschallanwendungen.

## Ansprechpartner

Dipl.-Ing. Peter K. Weber  
 Tel.: +49 (0) 6894/980-227  
 Fax: +49 (0) 6894/980-400  
 Email: peter.weber@ibmt.fraunhofer.de

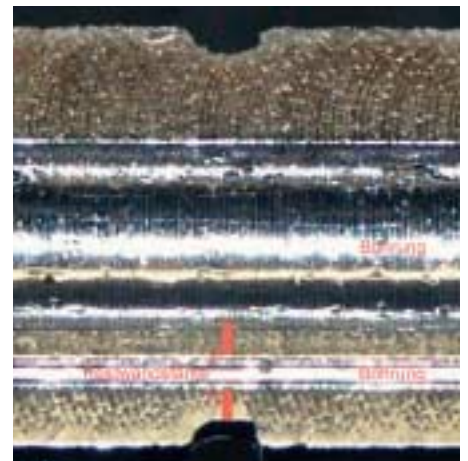


Abb. 2: Querschnitt eines Haltekörpers von der Firma Bosch für das Einspritzventil eines Dieselmotors. Links: Blick auf die Stirnseite mit verschiedenen Bohrungen. Rechts: Blick auf einen Längsschnitt eines in der Mitte aufgeschnittenen Haltekörpers mit den markierten Restwandstärken.



Abb. 3: Sende-Empfangs-Modul SEM II.

# Akustische Mikroskopie einzelner vitaler Zellen

## Situation

Elastische Eigenschaften von Zellen sind zum Verständnis von zellulären Vorgängen wie Migration, Kontraktion, Anhaftung oder Teilung wichtig. Gleichzeitig kann ein tieferes Verständnis dieser Vorgänge neue Möglichkeiten zur Behandlung verschiedener Krankheiten eröffnen. Die elastischen Eigenschaften von Zellen und subzellulären Strukturen lassen sich mit herkömmlichen Methoden nur schlecht bestimmen. Bisher wurden entweder Polarisationsoptik und Fluoreszenzmikroskopie für die indirekte Beobachtung oder Nanoindentation für die Messung an der Zellmembran eingesetzt. Hier bietet sich die akustische Mikroskopie an. In der akustischen Mikroskopie werden hoch fokussierte Schallwellen, die in der akustischen Linse erzeugt werden, in einer konfokalen Anordnung zur direkten Abbildung der lokalen elastischen Eigenschaften einer Probe benutzt. Dabei erreicht die akustische Mikroskopie ein Auflösungsvermögen von 1  $\mu\text{m}$  bei 1 GHz Schallfrequenz. Akustische Mikroskopie wird seit zwei Jahrzehnten zur Untersuchung von Materialien benutzt. Der Einsatz der akustischen Mikroskopie in der Biologie ist bisher sehr verhalten. Dies hat mehrere Gründe. Die herkömmliche akustische Mikroskopie ist nicht quantitativ und die erhaltenen Bilder sind nur schwierig zu interpretieren. Weiterhin sind die Gerätekosten sehr hoch und die Geräte nicht primär für den Einsatz in biologischen Fragestellungen ausgelegt. Eine Weiterentwicklung der akustischen Mikroskopie in den letzten Jahren fand nur bei niedrigeren Frequenzen, die nicht die nötige axiale und laterale Auflösung liefern, und nicht mit der Ausrichtung auf biologische Fragestellungen statt.

## Aufgabe

Um die akustische Mikroskopie in der Biologie besser einzubringen und so der Biologie ein Tool mit qualitativem und quantitativem Zugriff auf die elastischen Eigenschaften zu geben, war es das Ziel des Fraunhofer IBMT, ein akustisches Mikroskop im Hinblick auf biologische Fragestellungen zu entwickeln und die biologische Relevanz der akustischen Mikroskopie zu demonstrieren.

## Anforderungen

Um die qualitative Interpretation der akustischen Bilder einem größeren Kreis von Wissenschaftlern ohne spezielle Kenntnisse der Ausbreitung und Interferenz von Ultraschallwellen zu ermöglichen, muss der Kontrastmechanismus, der zur Entstehung der Bilder führt, einfacher zu verstehen sein. Für eine quantitative Messung der elastischen Eigenschaften bietet sich primär die longitudinale Schallgeschwindigkeit an, die eine Aussage über das lokale elastische Modul der Zelle ermöglicht. Dabei sollte sich das akustische Mikroskop leicht in ein hochwertiges optisches Mikroskop integrieren lassen, um so auch die volle Bandbreite der Möglichkeiten der optischen Mikroskopie – möglichst gleichzeitig – nutzen zu können.

## Lösung

Das aufgebaute akustische Mikroskop wurde hingehend auf diese Fragestellungen entwickelt. Um Verfahren zur Analyse von Ultraschalldaten, die bereits existieren, auch in der akustischen Mikroskopie einsetzen zu können und so eine quantitative Messung zu ermöglichen, wurde das Verfahren der zeitaufgelösten Ultraschallmikroskopie verwendet. Da dieses bisher nur bei Frequenzen bis 400 MHz in Labor-

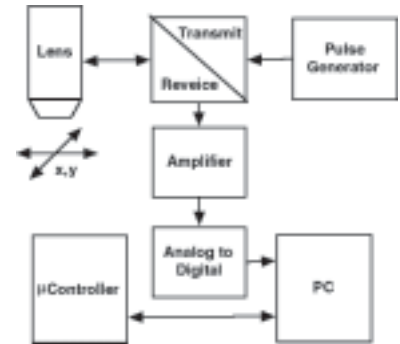


Abb. 1: Schematischer Aufbau des akustischen Mikroskops.

aufbauten zum Einsatz kam, musste es für Frequenzen von 1 GHz neu konzipiert werden. Als wesentlicher Bestandteil wird ein schneller Transientenrekorder mit 1 GHz Eingangsbandbreite und 4 GS/s verwendet, der so die Aufnahme der direkten HF-Signale ermöglicht und mit einer Übertragungsrate von 100 Mbyte/s in den Speicher des PC das schnelle Aufnehmen von Bildern ermöglicht. Im Wesentlichen ist die Anregung mit kohärentem Schall für den komplizierten Kontrastmechanismus verantwortlich. Der Übergang zu kurzen Breitbandpulsen konnte hier Abhilfe schaffen. Da jedoch das Signal zu Rauschverhältnis durch den Einsatz niedrig energetischer Breitbandpulse im Gegensatz zu monochromatischen langen Bursts sinkt, musste durch Integration der empfangenen Signale Abhilfe geschaffen werden. Dieses war möglich, da die hohe Bandbreite des Transientenrekorders in den PC zur Verfügung stand. Um die Linse möglichst schnell und genau über die Probe zu verfahren, wurde ein x-y-Piezoscanner modifiziert. Dabei wurde für den Scanner eine Scanfläche von 80x80  $\mu\text{m}$  als ausreichend für Messungen an einzelnen Zellen angesehen. Zusätzlich kann ein baugleicher Scanner mit 200x200  $\mu\text{m}$  erhalten werden. Der Scanner kann dabei maximal 200 Linien pro Sekunde aufnehmen. Das akustische Mikroskop in Abb. 3 ist nunmehr klein genug, um in ein kommerziell erhältliches invertiertes Lichtmikroskop integriert zu werden, wie in Abb. 2 zu

sehen ist. Dabei konnte auch die Anforderung der gleichzeitigen optischen Mikroskopie zum Teil erfüllt werden. Zwar ist keine optische Durchlichtmikroskopie möglich, da das akustische Mikroskop den Durchlichtkondensator ersetzt. Alle anderen Möglichkeiten des Mikroskops können aber genutzt werden. Hier ist vor allem die Fluoreszenzmikroskopie wichtig. Insgesamt wurde Wert darauf gelegt, möglichst wenig Komponenten selbst zu entwickeln, sondern Produkte »von der Stange« zu benutzen, um so am technischen Fortschritt und den Weiterentwicklungen dieser Produkte partizipieren zu können und hohe Entwicklungskosten, die sich in einem hohen Endpreis niederschlagen, zu vermeiden. Erste Messungen fanden an C2C12-Myozyten statt (siehe Abb. 4 und 5). Das Instrument und erste Bilder fanden bei der Vorstellung auf mehreren Konferenzen reges Interesse. Die quantitative Messung der lokalen Schallgeschwindigkeit konnte in Versuchen demonstriert werden, allerdings zeigte sich, dass der Fehler in der Bestimmung der Schallgeschwindigkeit noch zu verringern ist.

## Potenzial

Neben einer qualitativen Abbildung der elastischen Eigenschaften einer Zelle eröffnet die akustische Mikroskopie auch einen quantitativen Zugang zu den elastischen Eigenschaften (z.B. Charakterisierung des Zytoskeletts einzelner lebender Zellen). Die akustische Mikroskopie kommt dabei ohne Farbstoffe, die sich auf den Metabolismus der Zelle auswirken, aus. Eine Verbesserung der Bildqualität sollte durch neue Linsenkonstruktionen und höhere Frequenzen im Zuge der Weiterentwicklung von HF-Bauelementen in der Kommunikationsindustrie erreicht werden. Das Fraunhofer IBMT bietet auf Kundenwunsch die Geräteentwicklung von Ultraschall-Mikroskopen an.



Abb. 2: Photo des akustischen Mikroskops montiert auf ein invertiertes optisches Mikroskop. Dabei wird durch eine rotierbare Säule entweder der Kondensator oder das akustische Mikroskop eingeschwenkt.

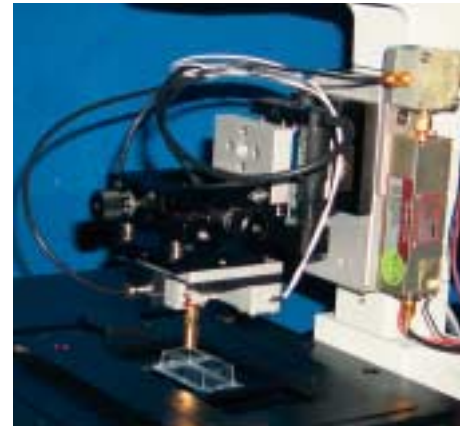


Abb. 3: Detailsicht des akustischen Mikroskops.

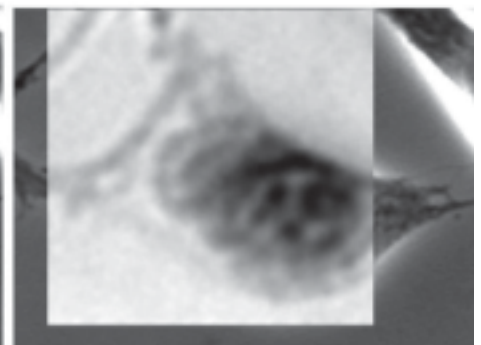
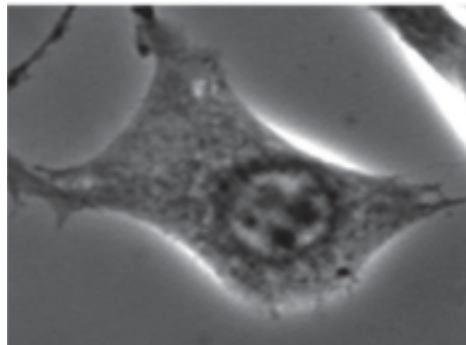


Abb. 4: Optisches Phasenkontrastbild einer fixierten C2C12-Zelle sowie daneben dasselbe Bild überlagert mit einem akustischen Amplitudenbild. Die Größe des akustischen Bildes beträgt  $45\ \mu\text{m} \times 45\ \mu\text{m}$ .

## Durchführung

Dipl.-Phys. Eike Christian Weiss  
 Telefon: +49 (0)6894/980-303  
 Fax: +49 (0)6894/980-400  
 Email: eike.weiss@ibmt.fraunhofer.de

## Zusammenarbeit

Der Aufbau des Mikroskops und die Aufnahmen wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Zell-Assay-Entwicklung von Herrn Dr. Götz Pilarczyk durchgeführt.



Abb. 5: C2C12-Zelle in Fluoreszenz (DIOC grün) und akustischem Amplitudenbild (rot). Der rote Ausschnitt hat ein Größe von  $45\ \mu\text{m} \times 45\ \mu\text{m}$ .

## Ansprechpartner

Dr. Robert Lemor  
 Telefon: +49 (0)6894/980-225  
 Fax: +49 (0)6894/980-400  
 Email: robert.lemor@ibmt.fraunhofer.de

## Entwicklung eines edelstahlgekapselten Ultraschall-Wandlers zur Durchflussmessung in einem Wärmezähler

### Ausgangssituation

Der Wärmezähler ist ein Instrument zur Messung von Wärmeenergie und findet seinen Einsatz in Heiz- und Kühlanlagen. So kann zum Beispiel der Energieverbrauch einer Wohneinheit aus einem angeschlossenen Fernwärmesystem gemessen werden. Ist das gelieferte Heizwasservolumen mit seinen Vor- und Rücklauftemperaturen bekannt, kann über den Zusammenhang

$$W = k \cdot V \cdot (t_{\text{Vor}} - t_{\text{Rück}})$$

die verbrauchte Wärmeenergie berechnet werden. Der Wärmezähler erfasst den Volumenstrom und misst die Vor- und Rücklauftemperaturen. Der gleitende Wärmekoeffizient  $k$  ist als Kurve im Wärmezähler hinterlegt. Ein Wärmezähler setzt sich aus den Komponenten Volumenmessteil, Temperaturmesseinrichtung und Rechenwerk zusammen. Herkömmliche Volumenmessteile sind häufig als Flügelradzähler ausgeführt. Die sich hierin bewegenden mechanischen Teile unterliegen jedoch dem natürlichen Verschleiß und sind sehr anfällig gegen Verschmutzungen, die in Heizungssystemen oftmals vorkommen.

### Aufgabe

Große Vorteile bieten hier Ultraschallsensoren, die paarweise in den Fluss der Messstrecke eingebaut werden und mittels des Laufzeit-Differenzverfahrens die Fließgeschwindigkeit des strömenden Mediums messen. Das Fehlen beweglicher Bauteile macht das ultraschallbasierte System zuverlässiger und sehr genau. Selbst bei vorhandenen Verschmutzungen kann das System immer noch messen. Das Laufzeit-Differenzverfahren basiert auf dem Mitnahmeeffekt von akustischen Wellen, die sich einmal mit dem Strom

schneller ausbreiten und einmal langsamer gegen den Strom. Aus der unterschiedlichen Laufzeit beider Wege, der Laufzeit-Differenz, kann die Fließgeschwindigkeit ermittelt werden. Ziel des mehrjährigen Projektes war die Entwicklung eines ultraschallbasierten Sensors zusammen mit dem Auftraggeber Invensys Metering Systems. Der Sensor soll für den Einsatz in einem Wärmezähler mit Laufzeit-Differenzmessung geeignet sein. Insbesondere die Einsatztemperatur (bis 150 °C) stellt große Anforderungen an die Konstruktion. Neben dem Sensor war auch die Entwicklung der notwendigen Fertigungstechnologie zur Produktion der Sensoren (z. B. Fertigungssystem und Produktionsanlagen) Ziel der Zusammenarbeit.

### Ergebnis

In enger Zusammenarbeit mit Invensys Metering Systems wurde ein einfaches Sensorkonzept entwickelt. Der durch eine Edelstahlfolie geschützte akustische Block kann in verschiedenen Gehäusen, ebenfalls aus Edelstahl, integriert werden und bietet immer die gleiche, gute Funktionalität. Er ist geeignet für Einsatztemperaturen von 5 bis 150 °C. Der akustische Block wird in fünf verschiedenen Grundtypen des Gehäuses eingesetzt. Diese sind geeignet für verschiedene Nenndurchflussmengen: 1.5 m³/h, 2.5 m³/h, 6 m³/h, 10 m³/h. Hinzu kommt ein Gehäuse für Großwärmezähler mit den Nenndurchflussmengen 15-60 m³. Aus den 5 Wandlergrundtypen wird durch weitere Variation der Gehäuse ein Produktspektrum von insgesamt 16 Geräten erzeugt. Es gibt hierbei Ausführungen mit Anschlussgewinde für Nenndurchflüsse 0.6 bis 10 m³/h, Variationen mit Anschlussflansch für Nenndurchflüsse 0.6 bis 10 m³/h und Ausführungen mit Flansch für die Nenndurchflüsse 15 bis 60 m³/h. Die Sensoren der Geräte bieten einen hohen Ultraschall-Signalpegel, um unempfindlich gegen Ver-

schmutzungen zu sein. Auch können sie durch ihre robuste Konstruktion dauerhaft bis zum doppelten Nenndurchfluss und darüber hinaus belastet werden.

### Projektbeschreibung

Die Projektziele wurden stets in enger Zusammenarbeit als gemeinsame Entwicklungsleistung der Partner Fraunhofer IBMT und Invensys Metering Systems erarbeitet. Zu Projektbeginn stand die Erstellung der notwendigen Spezifikation für den Sensor. Nach Prüfung der Patentsituation entstand ein Konzept für den Sensor. Testmuster wurden auf die notwendige Funktionalität und Eignung hin geprüft. Die Entwicklung des Sensors vom Testmuster hin zum Prototyp und weiter zum Serienwandler geschah in iterativen Entwicklungsschritten. Parallel zur Wandlerentwicklung konnte die notwendige Fertigungstechnologie entwickelt werden. Man definierte die Prozessabläufe zur Wandlerproduktion. Die benötigten Fertigungsanlagen wurden, wenn im Eigenbau möglich, konzipiert, konstruiert und gebaut.



PolluStat E Wärmehähler mit verschiedenen Ultraschall-Wandlertypen.

### Projektdurchführung

Dipl.-Ing. (FH) Franz Josef Becker  
 Dr. Frank Tiefensee  
 Dipl.-Ing. Christian Degel  
 Dipl.-Ing. Marc Schmieger  
 Herr Thomas Kaup

### Auftraggeber

Invensys Metering Systems GmbH  
 Industriestraße 16  
 67063 Ludwigshafen

### Ansprechpartner

Dipl.-Ing. Christian Degel  
 Telefon: +49 (0) 6894/980-221  
 Fax: +49 (0) 6894/980-400  
 Email:  
 christian.degel@ibmt.fraunhofer.de



## Entwicklung von Fertigungstechnik und Sensorfertigung in Kleinserien

### Ausgangssituation

Die Arbeitsgruppe Sensorfertigung des Fraunhofer IBMT ist in die Ressourcen »Sensoren & Sensor-Systeme«, »Piezoelektrische Verbundwerkstoffe« und »Präzisionsmechanik« untergliedert. Die enge Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Piezosysteme & Entwicklung bei der Entwicklung von Fertigungstechniken zur kosteneffektiven Herstellung von Ultraschallwandlern für industrielle und medizinische Anwendungen garantiert eine zuverlässige Umsetzung vom Prototypen zum Serienprodukt.

Die Leistungsfähigkeit der Ressource Präzisionsmechanik wurde durch die Vernetzung des Maschinenparks mit CAM-Modulen (**C**omputer **A**ided **M**anufacturing) verbessert. Die Konstruktionsdaten (CAD) können direkt an die CNC-Maschinen weitergeleitet und in deren Programme übertragen werden.

Die Ressourcen Sensoren & Sensor-Systeme und Piezoelektrische Verbundwerkstoffe haben die Technologien ihrer Produkte konsolidiert. Die Luftschall-Sensoren der ATR-Serie zur hochauflösenden Entfernung- und Durchflussmessung, Füllhöhen- und/oder Anwesenheitsdetektion bestehen nun aus den Modellen ATR 95 (95 kHz), ATR 115 (115 kHz), ATR 170 (170 kHz) und ATR 300 (300 kHz).

#### **Technische Daten ATR 170:**

Mittelfrequenz: 170 kHz +/- 10 %  
Nennimpedanz: 360 Ohm  
Pulslänge:  $\leq 25 \mu\text{s}$   
6-dB-Bandbreite:  $\geq 18 \%$   
Empfindlichkeit:  $\geq -75 \text{ dB}$   
Temperaturbereich  $-40^\circ\text{C}$  bis  $+70^\circ\text{C}$



Abb.1: ATR 170.

### Projektdurchführung

Dipl.-Ing. Martin Heinz  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-16  
Fax: +49 (0) 6897/9071-20  
Email:  
martin.heinz@ibmt.fraunhofer.de

Die Ressource Piezoelektrische Verbundwerkstoffe verfügt durch die kontinuierliche Weiterentwicklung der Fertigungstechnik über eine doppelt so große Fertigungskapazität zur Herstellung der 1-3 Composite-Materialien wie in den vergangenen Jahren. Dies versetzt die Arbeitsgruppe nicht nur in die Lage, Neukunden zu gewinnen, sondern auch mit größerer Flexibilität auf Kundenwünsche zu reagieren.

#### **Spezifikationen des 1-3 Composite-Materials:**

Mittelfrequenz: 0,2 – 8 MHz  
Kopplungsfaktor:  $> 60 \%$   
Geometrie: bis 50 mm x 50 mm  
bis  $\varnothing 70 \text{ mm}$   
Ak. Impedanz:  $< 16 \text{ MRayl}$   
Elektrode: Standard: Dünnschicht  
Optional: bel. Design  
Sonderformen: auf Anfrage, z.B.  
Miniaturisierung, Array

### Projektdurchführung

Dipl.-Ing. Anette Jakob  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-12  
Fax: +49 (0) 6897/9071-20  
Email:  
anette.jakob@ibmt.fraunhofer.de

In mehreren Industrieprojekten wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Piezosysteme & Entwicklung Fertigungstechniken für die Herstellung von Ultraschall-Wandlern zur Durchflussmessung an Gasen und Flüssigkeiten entwickelt. Die im Rahmen der Projekte entwickelten und konstruierten Fertigungsinseln und Fertigungslinien wurden zunächst in den Fertigungsräumen des IBMT installiert. Dort

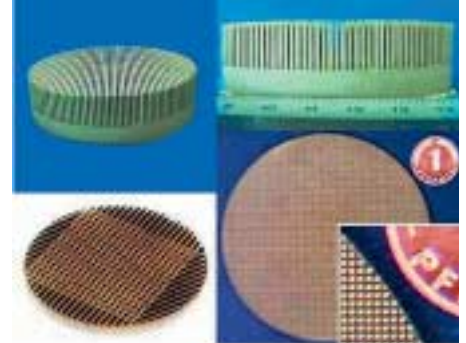


Abb. 2: 1-3 Composite, 130 kHz, 1 MHz.



Abb. 3: Fertigungsräume des IBMT.

werden in einer Testphase Ultraschall-Wandler nach dem Prinzip der »verlängerten Werkbank« in kleinen und mittleren Stückzahlen gefertigt, d.h. der Kunde überlässt die für ihn entwickelten Betriebsmittel dem IBMT, das nach seinen Vorgaben produziert. Der Kunde hat dadurch die Möglichkeit, nach der Prototypentwicklung und der Entwicklung einer Fertigungstechnik diese am IBMT in der Praxis erproben und optimieren zu lassen.

### Ansprechpartner

Dr. Frank Tiefensee  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-80  
Fax: +49 (0) 6897/9071-20  
Email:  
frank.tiefensee@ibmt.fraunhofer.de

# TOPCARE – Eine Telematik-Plattform für die häusliche Gesundheitsversorgung



Ein Forschungsprojekt des 5. Rahmenprogramms der Europäischen Kommission für eine nutzerfreundliche Informationsgesellschaft (ist).

## Situation

Die Gesundheitssysteme der Mitgliedsstaaten der europäischen Union stehen infolge gesteigerter Lebenserwartung, alternder Gesellschaften und kostenintensiver moderner Medizin vor großen Herausforderungen und Umbrüchen. In Deutschland begegnet man der Kostenexplosion im Gesundheitswesen u.a. mit Maßnahmen zur Verkürzung von Liegezeiten in Krankenhäusern durch ein neues auf Fallpauschalen basierendes Abrechnungssystem sowie mit der Einführung von so genannten Disease-Management-Programmen (DMP) für die effizientere Versorgung eines steigenden Anteils chronisch kranker Menschen. Vor dem Hintergrund des infolge der Fallpauschalen steigenden Bedarfs an ambulanter Nachsorge als auch des Aufbaus wirkungsvoller DMP's kommt der häuslichen Gesundheitsversorgung unter Nutzung moderner Informationstechnologien eine steigende Bedeutung zu. Auf telematischem Weg kann im häuslichen Bereich kostengünstig Nachsorge, Therapiekontrolle und Sekundärprophylaxe durchgeführt werden. Derzeit bietet der Medizintechnikmarkt keine umfassenden Systeme für die telematische Betreuung und Versorgung von Patienten zuhause. Nur wenige medizinische Messgeräte weisen Möglichkeiten zur Fernübertragung ihrer gemessenen Werte auf. Die Daten- und Übertragungsformate sind dabei gewöhnlich inkompatibel zueinander, was zu einer redundanten Datenhaltung auf Empfangsseite in vielen Einzelapplikationen führt, statt eine zentrale, für alle medizinischen Versorger zugängliche elektronische Patientendokumentation bereitzustellen oder die Daten in die vorhandenen Informationssysteme der Versorger einzubinden.

## Ziel

TOPCARE zielt daher darauf ab, eine kompatible Technologieplattform für die integrierte Versorgung von chronisch Kranken und Risikopatienten in ihrem häuslichen Umfeld bereitzustellen sowie Organisationsmodelle für telematische Homecare-Dienste zu entwickeln und im europäischen Umfeld zu erproben. Mittels Telematik- und Internettechnologien sollen dabei eine sichere und zuverlässige Fernüberwachung von Patienten in der ambulanten Nachsorge ermöglicht, die Patienten-Compliance erhöht, die Kommunikation zwischen Patienten, niedergelassenem Arzt und Klinik verbessert sowie mit einer transparenten elektronischen Behandlungsdokumentation die Qualität gesteigert werden.

## Ergebnis

In Zusammenarbeit mit europäischen Partnern aus der medizinischen Industrie und aus Forschungseinrichtungen wurde im Projekt TOPCARE eine telematische Homecare-Plattform für die integrierte Nachsorge, Therapiekontrolle und Sekundärprophylaxe von chronisch Kranken und Risikopatienten entwickelt. Die TOPCARE-Plattform nutzt dabei das Internet, um medizinische Messdaten des Patienten über sichere Verbindungen den Versorgern zur Verfügung stellen und eine gemeinsame elektronische Behandlungsdokumentation zu führen. Um Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern und Bedarf an verschiedensten häuslichen Therapien über die TOPCARE-Plattform betreuen zu können, wurde ein »e-Homecare-Application-Server«, der TOPCARE-Server, entwickelt. Der Server speichert alle medizinischen Mess- und Dokumentationsdaten in einer zentralen Patientenda-



Abb.1: Schema zum TOPCARE Projekt.

tenbank, die er über ein Web-Frontend in unterschiedlichen, vom jeweiligen Homecare-Szenario abhängigen Darstellungen, präsentiert. Er nimmt Messdaten vom Patienten über sichere Socket-Verbindungen entgegen, verwaltet unterschiedliche Versorgernetzwerke inklusive der Registrierung der Ärzte und überwacht die Geräte-Kommunikation über Internet.

Der Arzt greift mittels Browser und spezieller Zugangssoftware auf die auf dem Server gespeicherten Daten zu. Er hat dabei die Möglichkeit, in verschiedenen Oberflächen die als Trendkurven aufbereiteten, medizinische Messdaten seiner Patienten zu verfolgen und die Behandlung zu dokumentieren. Ein elektronischer Arztausweis, Benutzername und Passwort, State-of-the-Art-Kryptografie und ein ausgeklügeltes Zugangskonzept gewährleisten dem Arzt dabei einen sicheren und vertraulichen Zugang zu Patientendaten ausschließlich seiner Patienten. Der TOPCARE-Server unterstützt zurzeit mit individuellen Oberflächen die Homecare-Szenarien Heimbeatmung, Koagulationstherapien, Infusionstherapien, Schlaganfall-Nachsorge und Medikamentenerinnerung.

Für den Patienten stellt die TOPCARE-Plattform so genannte TOPCARE-Boxen bereit. Die TOPCARE-Box dient der Sammlung der gemessenen Daten von an ihr angeschlossenen Messgeräten

sowie deren Versand an den TOPCARE-Server. Die Box wird am Telefonanschluss installiert und die jeweiligen medizinischen Geräte per Kabel oder Bluetooth angeschlossen. Wahlweise kann die Box auch mit einem GSM-Modem ausgestattet werden. Die TOPCARE-Box versendet Daten automatisch oder durch Knopfdruck an den Server durch Einwahl in ein Netz. Optional werden Daten auch an einen Faxanschluss versendet. Zurzeit können an die TOPCARE-Box ein Beatmungsgerät, ein Pulsoximeter, ein Blutgerinnungsmessgerät, verschiedene Blutdruckmessgeräte sowie eine Waage und ein elektronischer Medikamentenspender angeschlossen werden. Eine Zertifizierung der Box nach dem Medizinproduktegesetz ist in Vorbereitung.

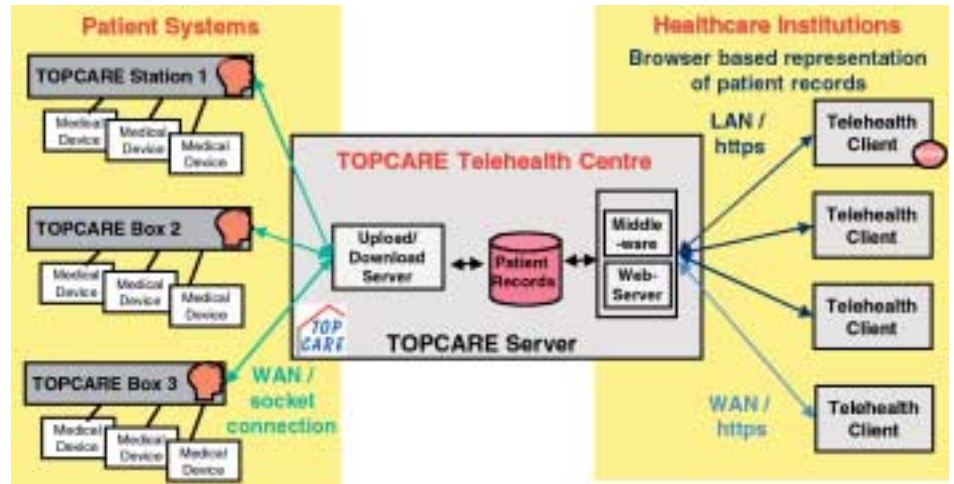


Abb.2: Architektur der TOPCARE Plattform.

Die TOPCARE-Plattform wird zzt. durch die im Projekt beteiligten Firmen Dräger, Calea und Roche Diagnostics in europäischen Feldtests in den 3 folgenden Szenarien erprobt:

- Infusionstherapien (Niederlande): Patienten mit Infusionstherapien bei Primärer Pulmonarer Hypertonie
- Heimbeatmung (Niederlande, Deutschland): Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenkrankheit
- Antikoagulationstherapien mit oralen Koagulantien (England): Patienten mit Blutgerinnungsstörungen

Für alle drei Patientengruppen wird dabei ein medizinischer 24-Stunden-Service bereitgestellt.

## Kooperationen

Das EU-Projekt TOPCARE wird vom Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) koordiniert. Die technische Entwicklung wurde vom IBMT in Zusammenarbeit mit den beiden griechischen Partnern NTUA und Datamed sowie dem Fraunhofer-Institut für Sicherheit in der Informationstechnik durchgeführt.

## Projektdurchführung

Arbeitsgruppe Medizintelematik  
 Dipl.-Inform. Stephan Kiefer  
 Jörg Kruse  
 Dipl.-Inform. Michael Schäfer  
 Dipl.-Phys. Fatima Schera

## Ansprechpartner

Dipl.-Inform. Stephan Kiefer  
 Telefon +49 (0) 6894/980-156  
 Fax +49 (0) 6894/980-400  
 Email:  
 stephan.kiefer@ibmt.fraunhofer.de



Abb. 3: TOPCARE-Box mit medizinischen Geräten.

# PARMENIDE – Mikrosystemtechnisch strukturierte siliziumbasierte piezoelektrische Ultraschallsensoren

## Aufgabe

Bereits seit mehreren Jahren treibt das Fraunhofer IBMT im Rahmen international geförderter Projekte (IMICS, NICE) die Technologie und die Anwendung hochfrequenter medizinischer Ultraschallarrays voran. Im Rahmen eines europäischen Konsortiums sollte nun die technologische und wissenschaftliche Basis für die kostengünstige Herstellung komplexer Ultraschallsensoren gelegt werden. Führende Spezialisten auf den Gebieten der Mikrostrukturierung, der Herstellung dünner piezoelektrischer PZT (Blei-Zirkonat-Titanat)-Schichten sowie dem Design und dem Aufbau von Ultraschallsensoren für die Medizin und die Prozesstechnik arbeiteten zusammen, um die unterschiedlichen technologischen Aspekte aus dem Bereich der Siliziumbasierten Mikrosystemtechnik synergetisch zu verbinden und die Umsetzbarkeit der Konzepte in Prototypen zu demonstrieren. Dazu war es notwendig, die sich im Vergleich zur konventionellen Herstellung ergebenden neuen Möglichkeiten der Strukturierung und die spezifischen Materialeigenschaften in den Entwurf der Sensoren einfließen zu lassen und somit einige der prinzipiellen Beschränkungen klassischer Ultraschallsensoren zu überwinden.

## Ergebnisse

Im Projektverlauf wurde zusammen mit den anderen Partnern ein optimiertes Design für die verschiedensten Formen Silizium-basierter Ultraschallsensoren (Einzelelement, Linear- und 2D-Arrays) entwickelt. Das Konzept beruht auf der Verwendung zweier Silizium-Wafer, die mit konventionellen Methoden der Mikrosystemtechnik bearbeitet werden. Das Design der akustischen Funktionsgruppen sowie die Auslegung des gesamten Sensors wurde am Fraunhofer IBMT mithilfe des

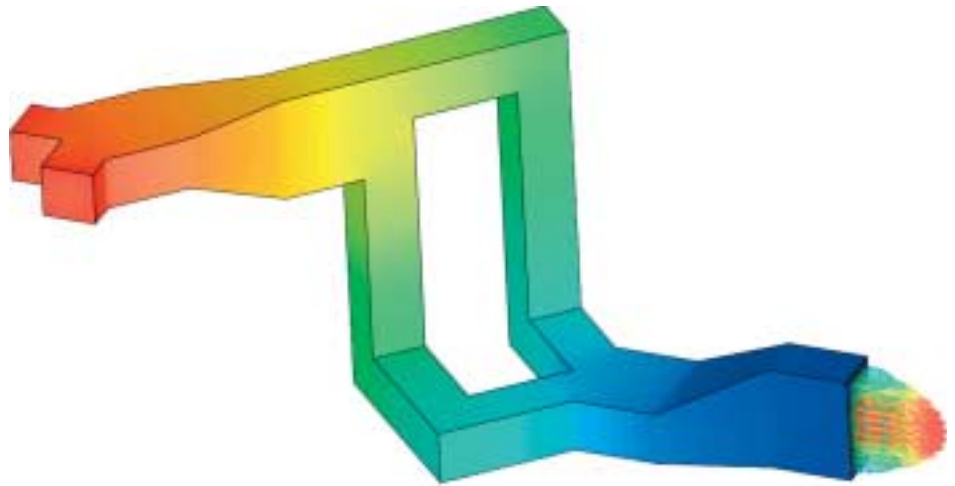


Abb. 1: Mikrofluidische Simulation eines mesoskaligen diffusiven Mischers für eine Lab-on-a-Chip Anwendung.

3D-Finite-Elemente-Programmpaketes ANSYS™ durchgeführt.

Einer der beiden Wafer trägt dabei die akustisch aktive piezoelektrische Funktionsschicht (in »Spin-On-Technologie« aufgebracht Blei-Zirkonat-Titanat) auf einer dünnen Membran und ist durch die 3D-Strukturierung hinsichtlich der akustischen Performance optimiert. Der zweite Wafer dient einerseits der mechanischen Stabilität, andererseits werden hier die elektrischen Kontakte nach außen geführt. Dabei werden Kontaktierungsabstände kleiner als 250 µm erreicht. Zur Verbindung der beiden Wafer wurde eine vom Fraunhofer ISIT entwickelte und zusammen mit dem Fraunhofer IBMT optimierte Verbindungstechnologie erfolgreich implementiert, die auf dem anodischen Bonden unter Zuhilfenahme einer Spin-On-Glas-Zwischenschicht beruht. Im Projektverlauf wurden Prototypen aufgebaut, die exemplarisch die große Bandbreite des realisierten Sensorprinzips aufzeigen: vom niederfrequenten einkanaligen Mikrofon für akustische Anwendungen über Linear-Arrays im mittleren Frequenzbereich bis hin zu Clustern von Einzelelementen und 2D-Arrays für hohe Frequenzen. Damit konnten zum ersten Mal die Eigenschaften dieser

Wandlerfamilie experimentell quantifiziert werden.

## Potenzial

Im Rahmen des Projektes konnte nachgewiesen werden, dass eine Umsetzung des Biegeschwingerprinzips in Kombination aus Siliziumtechnologie und piezoelektrisch aktiven Schichten prinzipiell möglich ist. Der implementierte Herstellungsprozess bietet eine große laterale Gestaltungsfreiheit und erlaubt damit die Auslegung der Sensoren allein über die photolithographischen Masken. Damit ist es möglich, unterschiedliche oder eine Vielzahl gleicher Sensoren simultan auf einem Wafer herzustellen. Dies bietet die Möglichkeit, einerseits neue Wandlerkonzepte schnell zu realisieren und zu testen, andererseits aber auch einen Sensor in großer Stückzahl reproduzierbar herzustellen.

Für die weitere Verbreitung hochkomplexer medizinische Ultraschall-Arrays, aber auch für kostengünstig herstellbare Ultraschallsensoren in der Prozesstechnik stellen die in PARMENIDE erzielten Ergebnisse eine wichtige Basistechnologie bereit. Die am Fraunhofer IBMT weiterentwickelte und eta-

blierten SOG-Bondtechnologien sowie die neuen Erkenntnisse beim computerunterstützten Design piezoelektrischer Ultraschallsensoren sind auch über den konkreten Anwendungsfall hinaus vielfältig nutzbar und erweitern somit das Portfolio des IBMT im Bereich Sensortechnologie.

### Projektförderung

Das Projekt wurde im Rahmen des 5. Rahmenprogrammes (GROWTH) vom 1. Februar 1999 bis zum 31. Dezember 2002 von der Europäischen Union unter der Koordination von Thales Research & Technology (F) gefördert (Förder-Nummer BE99-10613). Als weitere Partner waren neben dem Fraunhofer IBMT die Universität Cranfield (UK), die Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (CH), Tales Microsonics (F) sowie Protavic (F) und Inoson (D) beteiligt.

### Literatur

H.-J. Quenzer, C. Dell, B. Wagner  
Silicon-silicon anodic bonding with intermediate glass layers using spin-on glasses  
Proc. Micro Electro Mechanical Systems, MEMS 96, San Diego 1996, 272-276

Muralt, P., Schmitt, D., Ledermann, J., Baborowski, J., Weber, P.K., Steichen, W., Gaucher, P., Setter, N.,: "Study of PZT coated membrane structures for micromachined ultrasonic transducers". Proc. IEEE Ultrasonic Symp. 2001, pp. 907 - 911

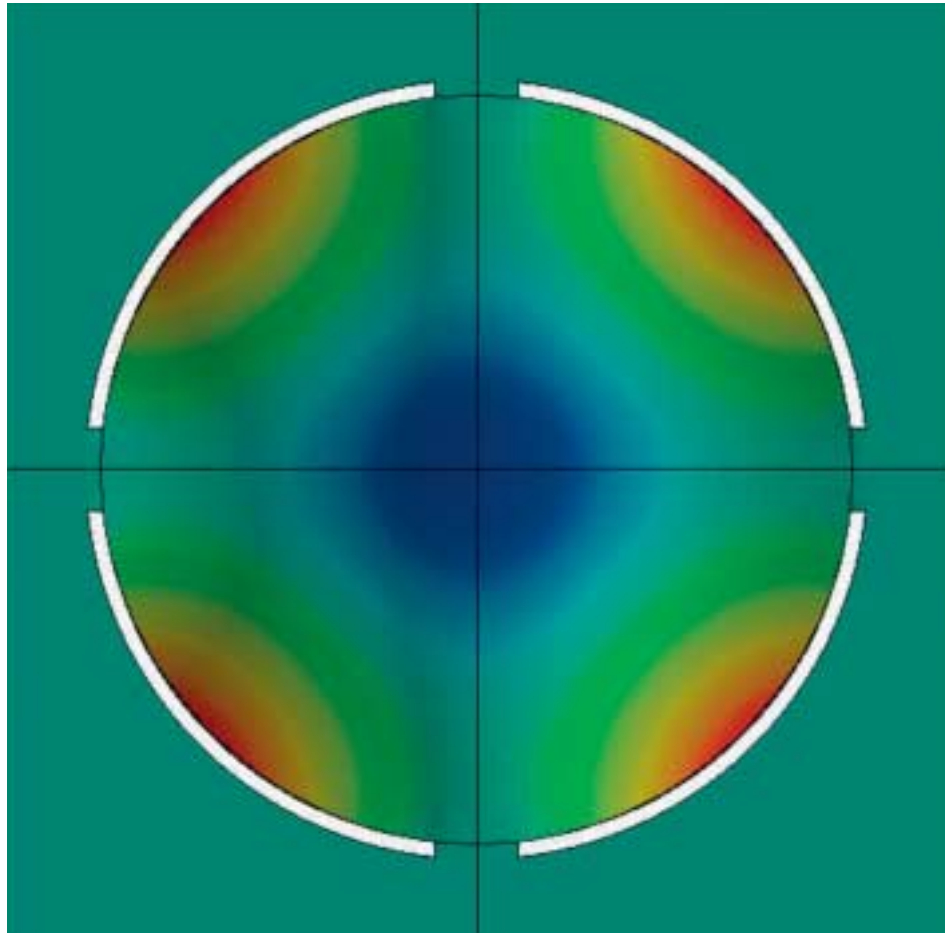


Abb.2: Finite-Elemente-Simulation der resonanten Response eines piezoelektrischen mittels Mikrotechniken hergestellten Ultraschall-Transducers.

### Ansprechpartner

Dipl.-Phys. Daniel Schmitt  
Telefon: +49 (0) 6894/980-120  
Fax: +49 (0) 6894/980-400  
Email:  
daniel.schmitt@ibmt.fraunhofer.de

# Europäisches Kompetenzzentrum für Biomedizinische Mikroprodukte – MEDICS

Dipl.-Ing. Andreas Schneider

## Ausgangssituation

Die Mikrosystemtechnik wird aufgrund der Möglichkeiten, die sie bietet, als eine der Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts bezeichnet. In den letzten 10 Jahren sind enorme Summen nationaler und europäischer Gelder in die Entwicklung von Mikrotechnologien geflossen – allein in Deutschland stellte das BMBF rund 0,5 Mrd. € zur Verfügung. Besonders die Anwendung der Mikrosystemtechnik in der Medizin (minimal-invasive Diagnostik, Therapie und Therapiekontrolle, biochemische Diagnostik, aktive Implantate) ist sehr viel versprechend, nicht zuletzt im Hinblick auf eine effizientere und kostengünstigere Gesundheitsfürsorge, und weckt zunehmend das Interesse der Industrie. Die extrem hohen Anforderungen an biomedizinische Mikroprodukte bzgl. Biokompatibilität, Patientensicherheit, Qualitätssicherung und Produktzulassung, aber auch der herrschende Ingenieurmangel in der Mikrosystemtechnik verzögern jedoch die weit reichende wirtschaftliche Umstellung auf Mikrotechnologien in diesem Bereich. Standardkomponenten, die bereits für den Gebrauch in biomedizinischen Produkten geeignet sind, existieren flächendeckend noch nicht. Die technologische Grundlage der Mikrosystemtechnik in Deutsch-

land und Europa ist jedoch sehr gut, so dass dieses komplexe und stark interdisziplinäre Arbeitsgebiet überdimensional im Wachstum begriffen ist. Nach Angaben des VDE wächst der Weltmarkt der Mikrosystemtechnik derzeit jährlich um 20 %. Bis zum Jahr 2005 wird ein Anstieg des weltweiten Marktvolumens auf etwa 68 Mrd. € erwartet, wobei biomedizinischen Produkten dabei, laut der NEXUS-Studie von 2002, rund 18 Mrd. € zugesprochen werden.

## Aufgabe

Ziel ist es, die Planung und Herstellung anspruchsvoller biomedizinischer Produkte auf internationaler Ebene zu unterstützen. Zu diesem Zweck werden der Medizintechnikindustrie und den biomedizinischen Anwendern die durch Mikrotechnologien und Mikrokomponenten entstehenden Möglichkeiten erläutert und zugänglich gemacht. Weiterhin führt MEDICS unterschiedliche technologische und biomedizinische Dienstleistungen zu einer geschlossenen Innovationskette zusammen.

## Ergebnis

Das Europäische Kompetenzzentrum für Biomedizinische Mikroprodukte (MEDICS) wurde im Oktober 1997 im Rahmen des europäischen Projektes EURO PRACTICE initiiert, dessen Ziel die stärkere industrielle Nutzung von Mikrotechnologien ist. Seit Januar 2002 besteht das Kompetenzzentrum aus:

- Fraunhofer IBMT (Koordinator)
- i2m-design, Barcelona (E)
- Zarlink Semiconductor, Paris (F)
- Centre Suisse d'Electronique et de Microtechnique SA (CSEM), Neuchâtel (CH)

Am Fraunhofer IBMT agiert MEDICS seit 1999 als getrenntes profit centre.

MEDICS bietet insbesondere in den Kompetenzfeldern Aktive Implantate, Biomedizinische Sensorik, Telemedizin und Medizinische ASICs (Application Specific Integrated Circuits) verschiedenste Dienstleistungen in den Bereichen Information, Beratung und Technologie.

Zu MEDICS Informationsdienstleistungen gehören:

MEDnews, ein Internet Newsletter, der regelmäßig international an derzeit



Abb. 1: Innovationskette für Biomedizinprodukte.

über 1000 Empfänger verschickt wird. MEDsearch, eine spezialisierte Internet-suchmaschine, die kostenlosen Zugang zu bereits gefilterten Informationen aus dem Internet über Biomedizintechnik und -produkte bietet. Derzeit sind mehr als 1600 Internetadressen in MEDsearch eingetragen. MEDICS' Recherchen nach bereits erhältlichen Komponenten und Produkten (z.B. Mikrosensoren, mikrofluidische Komponenten, miniaturisierte Geräte zur Selbstdiagnose und zur häuslichen Patientenversorgung), unterstützen die Entwicklung neuer innovativer Produkte und Dienstleistungen.

MEDICS führte im Mai 1999 und Dezember 2000 Workshops mit dem Thema Aufbau- und Verbindungstechnologien für Innovative Biomedizinprodukte durch. Der zweite Workshop konzentrierte sich dabei auf das Thema der Hörimplantate. Aufgrund der sehr positiven Reaktionen der vorwiegend aus der Medizintechnikindustrie stammenden Teilnehmer, plant MEDICS einen weiteren Workshop für das Jahr 2004. Dieser Workshop wird voraussichtlich als »One-on-One Kooperationsforum« organisiert und wird sich mit dem Thema Aktive Implantate befassen.

MEDICS' technische Dienstleistungen bestehen aus technischen Studien und Machbarkeitsstudien auf der Grundlage des Know-hows der Partner Fraunhofer IBMT, i2m-design, Zarlink Semiconductor und CSEM sowie MEDICS' breiten Netzwerkes von Technologie- und Dienstleistungsanbietern. MEDICS bietet unabhängigen Rat bei der Auswahl der am besten geeigneten Technologieanbieter.

MEDICS' Beratungsdienstleistungen umfassen Projektdefinition, Konzeptbewertung, Marktstudien, gezielte Unterstützung beim Marktzugang zur Medizintechnik, Unterstützung in Zulassungsfragen, Patentrecherchen &

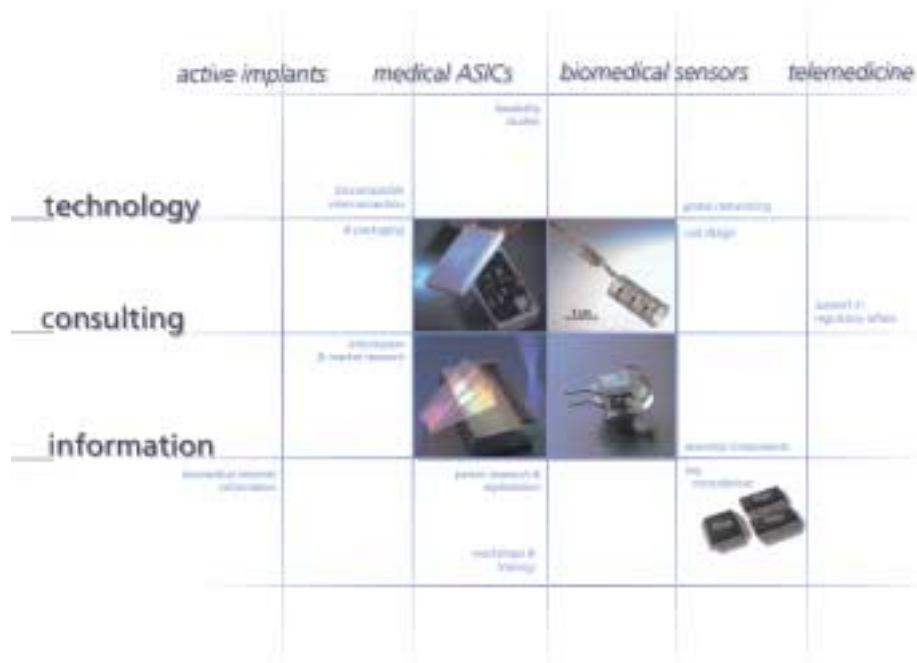


Abb. 2: MEDICS' Service Portfolio

-vermarktung, unabhängiges Projektmanagement, Vermittlung möglicher Kooperationspartner und Finanzierungsmöglichkeiten (z.B. EC, BMBF). MEDICS führt Kontakte zu Schlüsselfiguren und Experten aus Medizintechnikindustrie, Dienstleistung und Klinik.

#### Referenzen (Auszug)

MEDICS befördert aktiv die Zusammenarbeit mit Firmen und Organisationen, wie Bundesministerium für Bildung und Forschung BMBF, Bartels Mikrotechnik GmbH, Carmel Biosensors Ltd., Drägerwerk AG, European Commission, Impella Cardiotechnik AG, Institut für Mikrosensoren, Aktuatoren und Systeme der Universität Bremen, Korea Health Industry Development Institute, LPKF Laser & Electronics AG, Lionex GmbH, Sächsisches Ministerium für Wirtschaft und Arbeit, Steinbeis-Transferzentrum für Gesundheitstechnologien, Technology for Industry Ltd, Tracoe GmbH.

#### Ansprechpartner

Dipl.-Ing. Andreas Schneider  
 Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik  
 MEDICS  
 Industriestr. 5  
 66280 Sulzbach  
 Telefon: +49 (0)6897/9071-42  
 Fax: +49 (0)6897/9071-49  
 Email: [medics@medics-network.com](mailto:medics@medics-network.com)  
 Internet:  
<http://www.medics-network.com>



## Ausgangssituation

Die Zunahme der Innovationsgeschwindigkeit in der Medizintechnik stellt eine große Herausforderung für die Zukunft dar. Laut einer Studie des Bundesfachverbandes der Medizinprodukteindustrie stammen über 50 % des Umsatzes eines Medizinprodukteherstellers von Produkten, die weniger als 2 Jahre alt sind. Das bedeutet, dass Produkte schnell veraltet sind und dass – vor allem auch aufgrund der internationalen Konkurrenz – eine schnelle Umsetzung von neuen Ideen in Produkte erforderlich ist. Um weiteres Innovationspotenzial zu erschließen, muss deshalb das Zusammenspiel verschiedener Disziplinen, die Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft und Wirtschaft und eine intensivierte und frühe Abstimmung zwischen Industrie und Anwender forciert werden.

Das BMBF hat daher im März 1999 einen Wettbewerb zur Bildung von Kompetenzzentren für die Medizintechnik ausgeschrieben, in dem Konzepte erarbeitet werden sollten, welche die bestmögliche Umsetzung von medizintechnischen Produktideen in entsprechende Produkte und Versorgungsleistungen im Gesundheitssystem zum Ziel hatten. Als einer der 8 Sieger dieses Wettbewerbs hat sich das Kompetenzzentrum für Miniaturisierte Monitoring- und Interventionssysteme (MOTIV) im Jahr 2000 für eine Förderung mit Bundesmitteln über maximal 5 Jahre qualifiziert. Nach der erfolgreichen Zwischenbegutachtung im Juli 2003 führt MOTIV seine Arbeiten nun in der 2. Förderphase bis September 2005 weiter.

## Aufgabe

Der rasante Fortschritt in der Miniaturisierung elektrischer und mechanischer Bauteile birgt für die Medizintechnik ungeahnte Möglichkeiten zum Vorteil

des Patienten und zur Einsparung von Kosten. Ziel des Kompetenzzentrums MOTIV ist es, interdisziplinäres Know-how und verfügbare klinische und technologische Ressourcen zu bündeln, um miniaturisierte Monitoring- und Interventionssysteme bereitzustellen. Dies ist die Basis für innovative medizintechnische Produkte, die sowohl die Therapie und Therapiekontrolle verbessern, Mikroimplantate ermöglichen als auch eine verbesserte Versorgung von Patienten im häuslichen Umfeld gestatten.

## Ergebnis

Seit Herbst 2000 bilden das Fraunhofer IBMT und die Laser- und Medizintechnologie GmbH Berlin (LMTB) das Kompetenzzentrum MOTIV. Dabei bündelt das Kompetenzzentrum die langjährigen Erfahrungen des Fraunhofer-Instituts für Biomedizinische Technik in St. Ingbert im Bereich der Ultraschall Diagnostik mit der umfassenden Expertise zur Lasertechnik der LMTB in Berlin. Das aus dieser Kooperation entstandene Kompetenzzentrum MOTIV verbindet Ultraschall und Laser mit modernen Miniaturisierungstechniken und der Telematik. Dabei sind die beiden Geschäftsbereiche »Miniaturisierte Systeme« sowie »Telemetrie und Telematik« des Kompetenzzentrums eng verzahnt.

## Geschäftsbereiche MOTIV:

### Miniaturisierte Systeme

Einsatzfelder: aktive Implantate, minimalinvasive Diagnostik, Therapie und Therapiekontrolle sowie Patientenüberwachung.

### Telemetrie und Telematik

Einsatzfelder: Fernüberwachung und Fernkontrolle von aktiven Implantaten bzw. Vitalparametern sowie »Home Care« und Gesundheitstelematik.

MOTIV hat die erste Förderphase

(Oktober 2000 – September 2003) sehr erfolgreich absolviert und setzt seine Arbeit in der 2. Förderphase bis September 2005 fort. Dabei führt es seine erfolgreichen Projekte der Phase I weiter und ist dabei, neue Projekte in Zusammenarbeit mit Industriepartnern aufzulegen:

## Telemetrie und Telematik

MOTIV-Forscher entwickelten in dem Projekt **TeleMOM** eine Homecare-Plattform zur Therapie, Rehabilitation und Nachsorge von Schlaganfall- und Herzpatienten. Diese werden nach ihrer Rückkehr in ihr Zuhause durch ein lokales Versorgungsnetz aus zwei Kliniken, einer Reha-Klinik und einem niedergelassenen Arzt nachbetreut. Mit Hilfe moderner Telematikdienste wird eine dem jeweiligen Krankheitsbild angepasste Fernversorgung gewährleistet. Die Messwerte des Patienten werden einerseits automatisch zur Arztpraxis übertragen und andererseits hat der Patient die Möglichkeit, per Video-Schaltung Fragen an seinen betreuenden Arzt zu richten. Darüber hinaus wird der Patient durch das System an seine Medikamente erinnert und per Bildschirm zu Übungen angeleitet – um beispielsweise nach einem Schlaganfall verschiedene neurokognitive Fähigkeiten wiederzuerlangen.

Das Projekt **Telco** wird in der 2. Phase weitergeführt mit dem Ziel, die Diagnose des Gebärmutterhals-Krebses zu verbessern. Bei der bisherigen mikroskopischen Auflichtuntersuchung des Gebärmutterhalses mit einem so genannten Kolposkop kommt es auf die Erfahrung des Arztes an, ob er eine Krebsvorstufe erkennt oder nicht. Deshalb wird diese Diagnosemethode nun durch die Digitalisierung der Bilddaten erweitert, um einerseits die Diagnostik, die Patientendokumentation und Verlaufskontrolle zu optimieren und andererseits das Hinzuziehen einer zweiten Expertenmeinung sowie die Aus- und Weiterbildung zu erleichtern.



## Miniaturisierte Systeme

Bei Verwachsungen und Verklebungen nach Unfällen oder Gehirnblutungen, kann es durch einen Stau von Gehirnwasser (Liquor) zu einem gefährlichen Anstieg des Gehirndrucks oder zur Bildung eines »Wasserkopfs« beim Kind kommen. Um das Leben dieser Patienten zu retten, werden so genannte passive »Shunt«-Systeme eingesetzt. Diese bestehen aus einem Schlauchsystem, in das ein passives mechanisches Ventil integriert ist. Mit dessen Hilfe wird ein Abfluss des Liquors ermöglicht und der Druck auf das Gehirn gemindert. Das Öffnen der Ventile wird in der Regel durch ein Überschreiten eines vorgegebenen Grenzdrucks ausgelöst. Bisherige Systeme versagen jedoch oft, da Husten, Pressen oder Schreien dazu führen, dass zuviel Liquor abfließt. Daher setzen die Projektpartner im Rahmen des Projektes **Brain Shunt** ihre Arbeiten an einem von außen steuerbaren Ventil, das unabhängig vom Druck aktiv reguliert werden kann, in der 2. Förderphase fort. Ein erstes Labormuster eines solchen »aktiven elektromechanischen Ventils« ist mittlerweile verfügbar und durch Patente abgesichert. Erste klinische Studien werden zurzeit vorbereitet und die Projektpartner haben sich zum Ziel gesetzt, dass ihr Ventil voraussichtlich in drei Jahren am Markt erhältlich sein soll.

Die interstitielle Thermoerapie ist ein minimalinvasives Verfahren, in welchem mittels gezielter Hitzeapplikation Metastasen in der Leber oder gutartige Prostatavergrößerungen zerstört werden. Auch bei Schilddrüsenerkrankungen, Lungen- oder Brusttumoren befindet sich diese Therapie in der klinischen Erprobung. Nachteil der Methode ist die nur mit großem Aufwand mögliche Kontrolle der Hitzeeinwirkung vor Ort mittels Kernspintomographie. Daher ist auch in der 2. Förderphase das Ziel der MOTIV-Forscher im Projekt **UGITT**, eine online Thera-



- ✓ Unabhängiges Projektmanagement
- ✓ Vermittlung von wissenschaftlichen, medizinischen und industriellen Partnern
- ✓ Informations-, Markt- und Patentrecherchen
- ✓ Beantragung, Finanzierung & Koordination von F&E-Projekten
- ✓ Machbarkeitsstudien & Konzept-Bewertung

### GB Telemetrie und Telematik

- ✓ Betreuung von Modellvorhaben, Feldstudien, klinischen Erprobungen
- ✓ Prüfung von Telematiksystemen (MPG)
- ✓ Datenschutz- u. Sicherheitsgutachten für Telematikwendungen und -systeme
- ✓ Konformitätsprüfungen bzgl. Kommunikationsstandards
- ✓ Strategien zur Umsetzung von patienten-orientierten Telematik-Netzwerken im Gesundheitswesen
- ✓ Tele-Teaching

pie-Überwachung per Ultraschall zu etablieren. In ersten Tierversuchen ist es mit dieser Methode gelungen, den Prozess der Hitzeentwicklung im Gewebe direkt zu verfolgen. So kann das Ausmaß der Gewebeerstörung gezielt gesteuert und kontrolliert werden. Damit wird umliegendes, gesundes Gewebe geschont, der Tumor aber vollständig erfasst.

### Dienstleistungen

Aus den Ergebnissen dieser Forschungsarbeiten entstanden zahlreiche Patente und Lizenzen sowie drei Firmenausgründungen. Ergänzend zu den wissenschaftlichen Projekten bietet MOTIV verschiedene Dienstleistungen an, die insbesondere von der Industrie stark nachgefragt werden.

In diesem Zusammenhang initiiert und leitet das Kompetenzzentrum Forschungs- und Entwicklungs-Projekte; gleichzeitig betreut es Feldstudien zur Erprobung von Produkten und Systemen. Ergänzend kümmert sich MOTIV um geeignete Projektpartner und bietet technische Machbarkeitsstudien zu den jeweiligen Projekten an. Abgerundet wird dieses Angebot durch Markt-, Technologie-, Informations- und Patentrecherchen, Beratungen im Bereich Biomedizintechnik und Medizinproduktgesetz sowie Beratungen zu

## Service - Portfolio

- ✓ Zulassung von Medizinprodukten nach MPG, MDD und FDA (Beratung, Prüfung, In vitro Testung)
- ✓ Betreuung und Analyse klinischer Studien
- ✓ Unterstützung bei Unternehmensgründungen
- ✓ Schulungen

### GB Miniaturisierte Systeme

- ✓ Beratung zu minimalinvasiven Methoden (Laser, Ultraschall, MR, HF)
- ✓ Beratung zu bildgebenden Systemen
- ✓ Entwicklung und Beratung zu miniaturisierten aktiven Implantaten
- ✓ Entwicklung und Beratung zu minimal-invasiven Diagnose- und Therapieverfahren
- ✓ Betreuung von klinischen Erprobungen

Förder- und Finanzierungsmöglichkeiten.

### Referenzen (Auszug)

Beispielhaft sei die gute Zusammenarbeit mit Firmen und Organisationen, wie Aesculap AG, Aphasiaware, Bundesministerium für Bildung und Forschung BMBF, Christoph Miethke GmbH & Co. KG, Facharztpraxis Dr. V. Schumann, Gillert Medizintechnik, Neuro Cognitive Systems, Saarländische Universitätskliniken, Trumpf Medizin Systeme GmbH & Co. KG, Universitätskliniken und Krankenhäuser Raum Berlin / Brandenburg genannt.

### Ansprechpartner

Prof. Dr. Günter R. Fuhr  
Sprecher von MOTIV  
Telefon: +49 (0)6894/980-101  
Fax: +49 (0)6894/980-400  
Email: guenter.fuhr@ibmt.fraunhofer.de

Dipl.-Biol. Jochen Schmidt  
Geschäftsstelle MOTIV  
Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik  
Industriestr. 5  
66280 Sulzbach  
Telefon: +49 (0)6897/9071-41  
Fax: +49 (0)6897/9071-49  
Email: motiv@motiv-medtech.de

# Automated Aggregate Analysis

## Situation

As a current identified need in the production of construction materials is the quality and process control of aggregates, specifically in the measurement and assessment of particle size distribution. Aggregates are produced and sold in specific sizes. A good measure of quality is the mean rock size in a sample volume, as well as the standard deviation in the measurement. Current quality control methods are based in mechanical shaking and filtration using wire meshes, and are only performed off-line for a small sample.

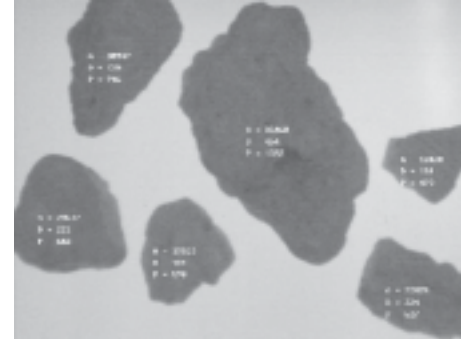


Figure 1: (Left) Aggregate production in Rinker Materials, Miami, Florida. (Right) Aggregate images. Images are processed for the estimation of some of the particle parameters.

Variables	Volume Estimation
95% Conf. Interval []	0.9979 to 0.9986
Correlation. Coefficient (r)	0.9983 P<0.0001

## Solution

As a first step in the development of an online analysis system, FTeCH's application laboratories setup a dedicated vision platform for aggregate analysis. The automated analysis system is capable of performing aggregate analysis in real time. Current measurements include major diameter, minor diameter, area, perimeter, and volume estimation.

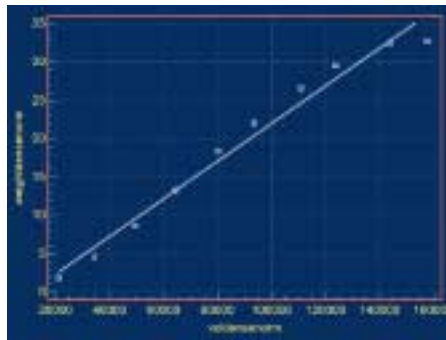


Figure 2: Scatter plot and regression line between weight and volume density calculation (unprocessed data).

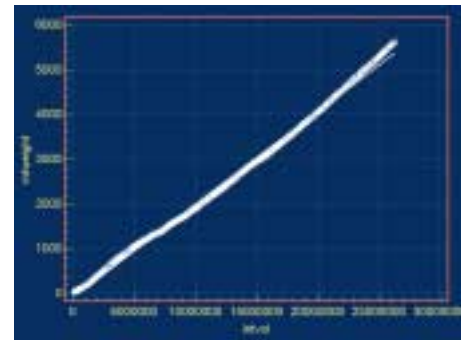


Figure 3: Scatter plot and regression line between density function measurement for weight and volume estimation.

The area, diameter and perimeter measurements are used to correlate with the aggregates' mass values. Statistical analysis is used to find the correlation coefficient. Scatter and regression line plots are also obtained to observe the trend in the measurements. Initial analysis with raw data demonstrates a correlation coefficient of  $r = 0.9381$  between the raw area measurements and the mass measurements. This value, although not high for off-line quality control, may be sufficient for online monitoring and process control. However, further processed data demonstrate an increased correlation coefficient of  $r = 0.9983$  between the volume estimation and the mass probability density function calculation, closely complying with the US ASTM standard procedures. This method

largely outperforms the conventional offline sampling method, and can be used to early alert operators of changes and problems in the production line.

## Contact

Fraunhofer-IBMT Technology Center  
Hialeah  
Mr. Jorge Millan  
Telephone: +1 305/925-1259  
Fax: +1 305/925-1269  
Email: [jmillan@ftech.org](mailto:jmillan@ftech.org)

# Vision System for Automated Bottle Inspections

## Situation

Automated vision inspection systems provide cost effective solutions to today's manufacturing companies. A current identified need is the quality control of manufactured bottles, specifically the measurement and assessment of neck parameters of finished bottles. Bottle necks are designed according to standard specifications for precise fit to corresponding cups. Therefore, compliance of manufactured bottles to neck specifications needs to be properly assured to comply with customer demands in quality and efficiency.

## Solution

To respond to these demands, FTech's application laboratory has recently developed an automated vision system for online quality control of bottles in a production environment. The system reduces human intervention and can perform online analysis of the complete production batch.

The automated system is designed to perform the following measurements in real time: neck major diameter, neck minor diameter, neck area and perimeter, eccentricity, and T, E, H and S neck values (see above). The system uses edge detection algorithms to process and analyze the captured images in real time. In addition to these automated measurements, the system also uses custom pattern recognition algorithms to detect defects in the bottle labels (see below). Online defect recognition and parameter measurement allow the operator to timely introduced corrective actions.



Figure 1: Edge detection after captured image was processed. Edges are used for the estimation of some of the neck parameters.

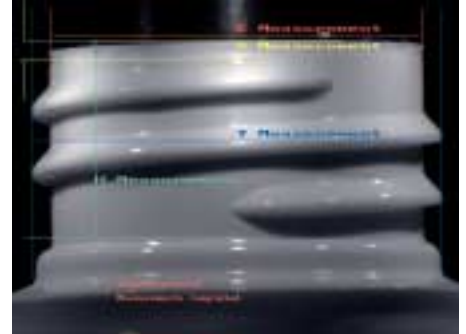


Figure 2: Analyzed neck image including T,E,H and S measurements.

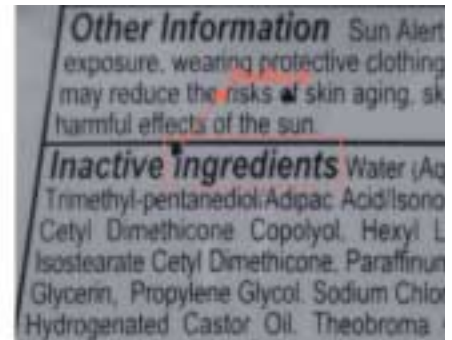
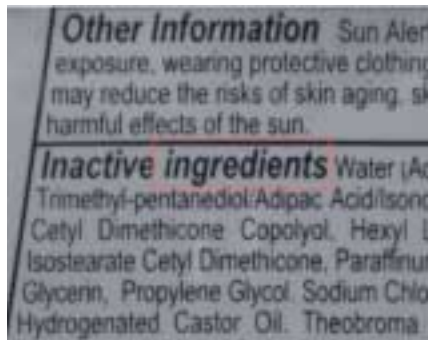


Figure 3: Selected text in the bottle (ingredients) inside the rectangle (left image). The first i is then modified placing a dot with a black pen as shown on the right. The system detects the location of the defect in real time.

## Contact

Fraunhofer-IBMT Technology Center  
Hialeah  
Mr. Jorge Millan  
Telephone: +1 305/925-1259  
Fax: +1 305/925-1269  
Email: [jmillan@ftech.org](mailto:jmillan@ftech.org)

## Fraunhofer-IBMT Technology Center Shenzhen (FTeCS)

Chief Representative and Coordinator

Prof. Dr. Nai-Teng Yu

## Fraunhofer-IBMT Technology Center Shenzhen (Guandong, China) (A partnership with the Tsinghua University, Beijing, China)

An equally important step for the Fraunhofer-IBMT activities in China is the establishment of an IBMT entity in cooperation with the City of Xiamen to facilitate the implementation of a larger project originated from Xiamen University. Initially the FTeCS and FTeCX in Shenzhen and Xiamen will focus its R&D on the support of biomedical sensor development and the design of biomolecular analytical devices, in addition to process automation and process control in various industrial areas by the means of microsystems, microsensors, microactuators and signal processing routines. Fields of activity are medical engineering, polymer processing and pharmaceutical testing. Beside these tasks the FTeCS and FTeCX will act as a contacting address for all R&D customers, who need to use the expertise of the whole Fraunhofer-Society. FTeCS and FTeCX therefore will act as a broker for the microtechnology transfer of the Fraunhofer-Society in China. A major task will also be the support in establishing German enterprises with activities in Shenzhen/Xiamen and other areas of China, and the optimization of sensor manufacturing technologies and sensor production facilities.

### Objectives

- to establish R&D activities and services in order to facilitate a two-way process of technology transfer between China and Germany
- to form a partnership with Tsinghua University and government agencies for developing the high-tech R&D infrastructure in China
- to provide manufacturing services, technology development and training program for small and medium-sized industries/enterprises in China
- to act as a one-stop Fraunhofer technology source for industry in China

### Subjects

- in cooperation with Tsinghua University actively participate in the training of graduate students (at master and doctoral levels) and postdoctoral fellows in the area of industrial technology and technology-oriented research
- technology transfer tailored to the specific needs of China
- provision of new technologies in the field of multifunctional adaptive microsensors and microactuators
- assist university professors for accelerated technology transfer from their basic discoveries to industrial commercialization
- support the development and implementation of non-invasive (minimal-invasive), continuously measuring systems/microsystems (on-line/in-line sensors for diagnosis and monitoring and actuators for therapy and industrial process controlling) in the field of medical engineering, environmental engineering, material testing as well as industrial process automation and process control, in particular for food, synthetic polymer processing, chemical and pharmaceutical industry
- sensors, intelligent signal processing tools and actuators integrated in a complex system resulting in multifunctional, interactive, adaptive systems (adaptronics) to improve and enhance quality assurance and interventional control of functions during the processes

### Contact

Prof. Dr. Nai-Teng Yu  
Fraunhofer-IBMT Technology Center  
Shenzhen & Xiamen  
Telephone: +85 2/2358-4731  
Fax: +85 2/927-195926  
Email: chyu@ust.hk

# Faktenteil

## Namen, Daten, Ereignisse

### Internationale Gäste: Wissenschaftler, Stipendiaten, Gastdozenten

#### Gastwissenschaftler 2003

Prof. Dr. J.-U. Meyer	Drägerwerk AG, Lübeck
Prof. Dr. N.-T. Yu	Hong Kong University of Science & Technology (HKUST), Hong Kong, China
Dipl.-Ing. R. Hudec	Electrical Engineering University of Zilina, Slovak Republic
Dr. P. Zinin	Universität Hawaii, USA
Dipl.-Phys. J. Niederhauser	Universität Bern, Schweiz
Dr. G. Abou el Nour	Universität Kairo (Ägypten)
Prof. Dr. F. W. Scheller	Lehrstuhl für Analytische Biochemie, Universität Potsdam, Luckenwalde
Dr. O. Jonas	Humboldt-Universität zu Berlin
Dr. E. T. Chemineau	Aalborg University, Dänemark
Dipl.-Biophys. S. Schelenz	Humboldt-Universität zu Berlin

Summer Course der HTW – Fachbereich Elektrotechnik, mexikanische Elite-Studenten betreut durch das JBF Bildungscenter, Hans-Werner Hartmann

### Wissenschaftliche Veröffentlichungen

#### Diplom-Arbeiten und Promotionen 2003

Name	Fakultät/Fachbereich	Art der Qualifikation
Gastrock, Gunter	Biophysik	Promotion
Koch, Klaus P.	Elektrotechnik	Promotion
Oh, Young-Joo	Fertigungstechnik	Promotion
Leya, Thomas	Biologie	Promotion
Schmidt, Peter M.	Biochemie	Promotion
Schubert, Frank	Biophysik	Promotion
Abraham, Alexandra	Biologie	Diplom
Andresen, Dennis	Biologie	Diplom
De Mola, Carmelo	Elektrotechnik	Diplom
Durst, Christopher	Informatik	Diplom
Emadi, Nancy B.	Informatik	Diplom
Jochum, Christian	Mikrosystemtechnik	Diplom
Junkes, Stephan	Informatik	Diplom
Michel, Dirk	Biotechnologie	Diplom
Nagel, Thomas	Biotechnologie	Diplom
Trier, Thorsten	Mikrosystemtechnik	Diplom
Ruff, Roman	Elektrotechnik	Diplom
Schön, Heiko	Elektrotechnik	Diplom
Schröter, Kati	Biologie	Diplom
Stadelbauer Birgit	Mikrosystemtechnik	Diplom

In Summe wurden im Jahre 2003 am IBMT 6 Promotionen und 14 Diplomarbeiten mit der entsprechenden Zertifizierung beendet.

## Personalia

### Nachruf Dr. Seung-Eek »Eagle« Park

Dr. Seung-Eek »Eagle« Park, Executive Director der amerikanischen Außenstelle FTech in Hialeah, verstarb am 11. April 2003 nach kurzer, schwerer Krankheit. Der 38-jährige hinterlässt seine Frau mit drei Kindern. Dr. Park promovierte 1994 im Bereich Inorganic Materials Engineering an der Seoul National University, Korea. Ab 1999 arbeitete er als Assistant Professor of Materials an der Pennsylvania State University, USA. Dr. Park übernahm im Jahre 2000 die Leitung der Außenstelle FTech des IBMT. Die Fraunhofer-Gesellschaft und das IBMT werden ihn als einen überaus sympathischen Wissenschaftler und Kollegen in Erinnerung behalten.



Dr. Seung-Eek »Eagle« Park.

### Berufung Dr. Sorah Rhee

Am 14. Oktober 2003 übernahm Frau Dr. Sorah Rhee die Leitung der amerikanischen Zweigstelle FTech in Hialeah in der Position des Executive Directors.



Dr. Sorah Rhee.

Sie trat damit die Nachfolge des verstorbenen Dr. »Eagle« Park an. Frau Dr. Rhee hat in ihrer wissenschaftlichen Ausbildung an der RWTH Aachen 1997 ein Studium der Mineralogie abgeschlossen. Von 1997 bis 2000 war sie am Forschungszentrum Karlsruhe als wissenschaftliche Mitarbeiterin angestellt und beendete im Jahr 2000 ihre Doktorarbeit im Bereich Materialwissenschaften für die Mikrosystemtechnik. Anschließend trat sie am NIH Center for Biomedical Transducer Technology der Pennsylvania State University eine Stelle als Postdoctoral Fellow an. Ihre dortige Forschung konzentrierte sich hauptsächlich auf den Bereich des Hochfrequenzultraschalls. 2002 wechselte sie als Research Associate in das Materials Research Institute (MRI) der Pennsylvania State University, um dort eine eigene Arbeitsgruppe aufzubauen.

### Berufungen auf eine C4-Professur:

**Prof. Dr. Frank F. Bier**, geboren 1959, arbeitet seit 1998 am Fraunhofer IBMT. Er baute die Außenstelle in Bergholz-Rehbrücke auf mit den Schwerpunkten Biosensorik und Biochip-Technologie. 1998 wurde ihm der »BioFuture«-Preis des BMBF zuerkannt zum Aufbau einer Nachwuchsgruppe mit dem Thema »Nanostrukturierung von Oberflächen mit Nukleinsäuren«. Im Jahre 2000 wurde die Arbeitsgruppe zur Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik ausgebaut, die er seitdem leitet. Im Berichtsjahr nahm er die Berufung auf den Lehrstuhl für Angewandte Bioelektronik und Biochip-Technologie (Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Institut für Biochemie und Biologie) an der Universität Potsdam an. Professor Bier ist Mitglied mehrerer Wissenschaftlicher Gesellschaften, u.a. Sprecher der Studiengruppe Bioanalytik der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM), im Vorstand des Vereins für Biohybride Technologien (BioHyTec) und im Kuratorium des Vereins zur Förderung der Nutrigenomik, des Biotechnologieparks Luckenwalde und im Beirat der Zukunftsagentur Brandenburg SZ Potsdam (Wirtschaftsförderung Brandenburg).



Prof. Dr. Frank F. Bier.

**Prof. Dr. Karsten König** übernahm am 1. November 2003 die Leitung der Abteilung Sensorsysteme/Mikrosysteme am Fraunhofer IBMT und zugleich den Lehrstuhl für Mikrosensorik mit Aufbau- und Verbindungstechnik im Fachbereich Physik und Elektrotechnik (Naturwissenschaftlich-Technische Fakultät) der Universität des Saarlandes. Der Diplom-Physiker König promovierte 1989 an der Universität Jena auf dem Gebiet der optischen Diagnose von Photosensibilisatoren im Tumorgewebe. Von 1990 bis 1993 arbeitete er am Institut für Lasertechnologien in der Medizin an der Universität Ulm an der Thematik der Photodynamischen Therapie und Fluoreszenz-Diagnose von Zahnkaries. Als DFG-Stipendiat beschäftigte er sich von 1993-1994 am Beckman Laser Institute in Irvine (Kalifornien, USA) mit Laser-Pinzetten und Multiphotonen-Effekten in lebenden Zellen. 1995 wechselte er zum Institut für Molekulare Biotechnologien in Jena (Thema: Photoinduzierte DNA-Defekte). Seit 1996 war er Mitglied der Medizinischen Fakultät der Universität Jena und habilitierte auf dem Gebiet der Multiphotonen-Mikroskopie im Bereich Life Sciences. 1997 wurde er Privatdozent für Zellbiologie und schließlich 2001 Direktor des Zentrums für Lasermikroskopie.

Er erhielt verschiedene nationale und internationale Auszeichnungen und veröffentlichte mehr als 100 Originalarbeiten im Bereich der Biophotonik. In seiner neuen Funktion als Leiter der Abteilung Sensorsysteme/Mikrosysteme am IBMT wird er sich auch mit Fragen der Laser-Nanobiotechnologie, Nanostrukturierung von Materialien und der Lasermedizin beschäftigen.



Prof. Dr. Karsten König.

# Messe- und Veranstaltungsspiegel

## **Deutsches Museum München, Zentrum Neue Technologien**

Ausstellung »Klima«

Das Klima der Geologen: Paläoklimatologie; Fossilien

Eröffnung 6. November 2002, Dauer 9 Monate, München

## **MDT 2003**

European Conference, The 10th Annual Event

12. Februar 2003, Birmingham

## **8. Workshop Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Bildgestützte Navigation und Robotik – ISGN**

25. Februar 2003, Leipzig

## **MEDTEC Messe und Konferenz**

18.–20. März 2003, Stuttgart

Halle 4.0, Stand 617

## **ESEM 2003**

Conference of the European Society for Engineering in  
Medicine

18.–22. März 2003, Halle

## **Acoustical Imaging 2003**

24.–27. März 2003, Saarbrücken

## **ACHEMA 2003**

19.–24. Mai 2003, Frankfurt

Verbund Life Sciences, Halle 0F0.0, Stand A 11/B 12

## **Ultraschall Weltkongress**

07.–10. August 2003, Paris

## **IEEE-Ultraschallsymposium**

05.–08. Oktober 2003, Honolulu, Hawaii, USA

DiPhAS meets Femmina, Stand 108

## **BIOTECHNICA 2003**

07.–09. Oktober 2003, Hannover

Verbund Life Sciences, Halle 3, Stand F 24

## **MEDICA 2003**

19.–22. November 2003, Düsseldorf

Sonderschau MedicaMedia, Halle 17, Stand A 75

Gemeinschaftsstand der BMBF-Kompetenzzentren  
für Medizintechnik, Halle 3, Stand G/92

VDE-Stand, Halle 10, Stand F 31



# Publikationen und Vorträge 2003

- ACQUAFRESCA, A., BIAGI, E., FACCHINI, R., FONFARA, H., GÜNTHER C.G., HOSS, M., LEMOR, R. M., MAZZANTI, S., RICCI, A., SCABIA, M., WEBER, P. K., WELSCH, H. J.: „A New Combined Open Research Platform for Ultrasound Radio-Frequency Signal Processing“. Vortrag anlässlich des IEEE International Ultrasonics Symposium, Honolulu, Hawaii (USA), 05.-08.10.2003  
Proceedings (in press)
- ANDRESEN, D., VON NICKISCH-ROSENEGK, M., ABRAHAM, A., MARSCHAN, X., HEISE, CH., BIER, F.F.: „Long Chain On-Chip PCR Using Immobilized and Fluorophor-Conjugated Primers“. Poster anlässlich des 6. Doktoranden-Workshops „Nanotechnologien für Biosensoren und Biochips“, Potsdam (Brandenburg), 16.-18.06.03
- BABOROWSKI, J., LEDERMANN, J., MURALT, P., SCHMITT, D.: „Simulation and Characterization of Piezoelectric Micromachined Ultrasound Transducers (PMUT's) Based on PZT/SOI Membranes“. Vortrag anlässlich der International Conference on Materials for Advanced Technology, Suntec City, Singapur (Singapur), 07.-12.12.2003
- BIER, F.F., HÖLZEL, R., GAJOVIC-EICHELMANN, N., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., VON NICKISCH-ROSENEGK, M., MARSCHAN, X., HEISE, CH., CHRISTMANN, A., ABRAHAM, A., ANDRESEN, D., SCHMIDT, P. M., LORENZ, M.: „Nanostrukturierung von Oberflächen mittels Nukleinsäuren“. Poster anlässlich des BioFuture-Statusseminar (BMBF), Berlin (Berlin), 28.-29.01.2003
- BIER, F.F.: „Fluorescent and Magnetic Nanoparticles for Molecular Diagnostics of Nucleic Acids on a Single Molecule Level“. Vortrag anlässlich des Internationalen Symposium „Bioconjugated Nanoparticles in Molecular Diagnostics on Therapy“, Jena (Thüringen), 22.05.-24.05.03
- BIER, F. F.: „Biochip-Technologies: An Introduction to Production, Detection and Application“. Vortrag anlässlich der DOBS Graduate School, Potsdam (Brandenburg), 04.06.2003
- BIER, F.F.: „Nucleic Acid Based Molecular Construction on Surfaces“. Vortrag anlässlich des Kolloquiums der Physikalischen Chemie an der FU Berlin, Berlin (Berlin), 20.06.2003
- BIER, F.F., HENKEL, J., REISS, E., EHRENTREICH-FÖRSTER, E.: „Application of Microarrays“. Vortrag anlässlich des Workshop Microarray Fabrication, Hannover (Niedersachsen), 06.10.2003
- BIER, F.F., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., SCHMIDT, P.M., GAJOVIC-EICHELMANN, N.: „Functional Biochips - Enzymatic Processing of Surface Bound Substrates on Microarrays“. Vortrag anlässlich der GDCh Jahrestagung, München (Bayern), 06.-10.10.2003 Symposium der Fachgruppe Analytische Chemie Fortschritte in der Genom- und Proteomanalyse
- BIER, F. F., SCHMIDT, P. M., SCHWONBECK, S., STEFFEN, J., MARSCHAN, X., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., GAJOVIC-EICHELMANN, N., VON NICKISCH-ROSENEGK, M.: „Sensors and Microarrays for the Determination of Binding Kinetics and Enzyme Activities – Active Arrays“. Vortrag anlässlich des ESF-Workshop „New Trends in Nucleic Acid Based Biosensors“, Florenz (Italien), 25.-28.10.2003
- BIER, F. F.: „Biomolekulare Nanostrukturierung“. Vortrag anlässlich des Workshop „NanoLifescience in Brandenburg – Neue Anwendungen für Kolloide und Polymere“ der IHK Potsdam, Potsdam (Brandenburg), 29.10.2003
- BROMBACH, T., STIEGLITZ, T., ZIMMERMANN, H.: „Konzeption und Entwicklung von Systemen zur optimierten postnatalen Entnahme fetalen Restblutes“. Vortrag anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Biomedizinische Technik, Biomedizinische Technik (Band 48, Ergänzungsband 1), Salzburg (Österreich), 25.-27.09.2003  
Proceedings pp. 324-325 (2003)
- DUSCHL, C.: „Biochips als Werkzeuge für das Manipulieren und Charakterisieren von biologischen Zellen“. Vortrag anlässlich einer Spezialvorlesung im Rahmen des Masterstudiengangs Mikro- und Nanotechnik der Fachhochschule München, München (Bayern), 16.05.2003
- DUSCHL, C., WESTPHAL, I., JOOS, U., KRIEGSMANN, J., PILARCZYK, G., GARBOW, N., GÜNTHER, R., SCHMIDT, R., EDINGER, K.: „Native and Artificial Nanofilaments: Assays Based on Cell Traces“. Vortrag anlässlich des BMBF-Symposiums Nanobiotechnologie an der Biotechnika, Hannover (Niedersachsen), 07.-08.10.2003
- DUSCHL, C.: „Manipulation von biologischen Mikro- und Nanoteilchen in mikrofluidischen Systemen mittels dielektrophoretischer Kräfte“. Vortrag anlässlich des Kolloquiums des Weierstraß-Instituts für Angewandte Analysis und Stochastik, Berlin (Berlin), 15.12.2003
- EHRENTREICH-FÖRSTER, E., RIMMELE, M., ORGEL, D., BIER, F.F.: „On-Site Measurement of Explosives and Environmental Hazards Using a Fibre Optic Biosensor“. Poster anlässlich der 21. DECHEMA-Jahrestagung, München (Bayern), 02.-04.04.2003
- EHRENTREICH-FÖRSTER, E., SCHELLER, F.W., BIER, F.F.: „Detection of Progesterone in Whole Blood Samples“. Biosensors and Bioelectronics 18, pp. 375-380, 2003
- EHRENTREICH-FÖRSTER, E., SCHWONBECK, S., SCHMIDT, P.M., BIER, F.F.: „Kinetische Analyse im Mikroarrayformat“. Nachrichten aus der Chemie, 2003 (in press)
- FUHR, G. R.: „Biophysik & Biotechnologie – Offene Fragen der Biologie“. Vortrag anlässlich der Ringvorlesung „Biophysik im Überblick“ am Institut für Biologie der Humboldt-Universität, Berlin (Berlin), 09.01.2003
- FUHR, G. R.: „Traces from Migrating Animal Cells, Molecular Docking Sites and Stem Cells Differentiation“. Vortrag anlässlich des 38. Winter-Seminar „Biophysical Chemistry, Molecular Biology and Cybernetics of Cell Functions“, Klosters (Schweiz), 24.-26.01.2003
- FUHR, G. R.: „Manipulation einzelner Zellen in Mikrokanälen und auf künstlichen Oberflächen“. Vortrag anlässlich des Kolloquium der TU Ilmenau, Ilmenau (Thüringen), 28.01.2003
- FUHR, G. R.: „'Surface Programming' of Individual Animal and Human Cells – An Open Field for Nanobiotechnology“. Vortrag anlässlich des 3rd NanoMed Workshop „Medical Applications of Nanotechnology“ am Campus Virchowklinikum, Berlin (Berlin), 17.-18.02.2003
- FUHR, G. R.: „Was bringt uns die medizinische Biotechnologie?“. Vortrag anlässlich der Einweihung des Gebäudes der InnoCampus, Lübeck (Niedersachsen), 26.03.2003
- FUHR, G. R.: „Mikrosysteme für die zukünftige molekulare und zelluläre Biotechnologie“. Vortrag anlässlich der µSYS Berlin 2003, Berlin (Berlin), 28.-29.04.2003
- FUHR, G. R.: „Biotechnologie – Fantastischer Fortschritt oder Angriff auf uns selbst?“. Vortrag anlässlich der Einladung des Lions Club, Saarbrücken (Saarland), 05.05.2003
- FUHR, G. R.: „Bioterroristisches Potenzial der Biotechnologie“. Vortrag am Fraunhofer-Institut für Naturwissenschaftlich-Technische Trendanalysen (INT), Euskirchen (Nordrhein-Westfalen), 05/2003

- FUHR, G. R.: „Zukunft der molekularen und zellulären Biotechnologie - Was wird benötigt?“. Vortrag anlässlich des Kolloquium der Pharmazeutischen Gesellschaft, Saarbrücken (Saarland), 22.05.2003
- FUHR, G. R.: „Das Zell-Labor im Mikrochip“. Vortrag anlässlich des 5. Highlight-Kongress der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft und der Pharmazeutischen Zeitung, Gotha (Thüringen), 13.-15.06.2003
- FUHR, G. R.: „Biointerfaces or What is Biocompatibility“? Vortrag anlässlich des European Vacuum Congress, Berlin (Berlin), 23.06.2003
- FUHR, G. R.: „Manipulation einzelner Zellen auf künstlichen Oberflächen und in Mikrokanälen“. Vortrag anlässlich des Physikalischen Kolloquium der Universität Bayreuth, Bayreuth (Bayern), 24.06.2003
- FUHR, G. R.: „Biosensorik-Packaging“. Vortrag anlässlich des EITI-CG-Meetings am Fraunhofer-Institut für Zuverlässigkeit und Mikrointegration IZM, Projektgruppe ZVE, St. Ingbert (Saarland), 26.-27.06.2003
- FUHR, G. R.: „Saarland, Stahl und Stickstoff“. Vortrag anlässlich der Einweihung der Kryoforschungsbank, St. Ingbert/Sulzbach (Saarland), 09.09.2003
- FUHR, G. R.: „Biocompatibility and Nanobiotechnology“. Vortrag anlässlich des Kolloquium des Instituts für Biochemie und Biologie, Universität Potsdam, Potsdam (Brandenburg), 02.10.2003
- FUHR, G. R.: „Nanobiotechnologie: Vision vs. Realität“. Vortrag anlässlich der Podiumsdiskussion im Rahmen der 5. BMBF-Biotechnologie-Tage 2003, Leipzig (Sachsen), 20.-21.10.2003
- FUHR, G. R.: „Manipulation einzelner Zellen in elektromagnetischen Feldfallen“. Vortrag anlässlich des Physikalischen Kolloquium der Universität Karlsruhe, Karlsruhe (Baden-Württemberg), 24.10.2003
- FUHR, G. R.: „Single Cell Manipulation and Submicron Particle Trapping in High Frequency Electric Field Cages“. Vortrag anlässlich des Workshops „Elucidating Biomolecular Networks by Single Molecule Technologies“, Monte Verità – Ascona (Schweiz), 26.-31.10.2003
- FUHR, G. R.: „Nanobiotechnologie und Biokompatibilität“. Vortrag anlässlich der BMBF-Werkstofftage Weimar 2003, Weimar (Thüringen), 29.-31.10.2003
- FUHR, G. R.: „Nanotechnologische Methoden programmierter Stammzellendifferenzierung“. Vortrag anlässlich des Symposiums „Organtherapie – Quo vadis“ des Westpfalzkrankums, des Nephrologischen Arbeitskreises Saar-Pfalz-Mosel e.V. und des Forums für Interdisziplinäre Forschung und Lehre in Medizin, Naturwissenschaft und Technik (MNT) an der Universität Kaiserslautern, Kaiserslautern (Rheinland-Pfalz), 05.12.2003
- GAJOVIC-EICHELMANN, N., HÖLZEL, R., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., VON NICKISCH-ROSENEGK, M., BIER, F.F.: „Lineare Nanostrukturen aus DNA: Etablierte Techniken und offene Fragen“. Poster anlässlich des 3. BioSensor Symposiums, Potsdam (Brandenburg), 30.03.-01.04.2003
- GAJOVIC-EICHELMANN, N., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., BIER, F.F.: „Directed Immobilization of Nucleic Acids at Ultramicroelectrodes Using a Novel Conductive Polymer“. Biosensors and Bioelectronics, 2003 (in press)
- GEGGIER, P., JÄGER, M., BISKUP, T., STEIN, R.: „Detektionstechnik und Evaluierung des NanoVirDetect Microsystems“. Vortrag anlässlich des Statusseminars NanoVirDetect, Düsseldorf (Nordrhein-Westfalen), 17.01.2003
- GOLL, D., MANZ, B., VOLKE, F., HORN, H.: „Measuring Local Flow Velocities in Biofilm Systems with Magnetic Resonance Imaging (MRI)“. Poster anlässlich des IWA Biofilm Congress, Cape Town (Südafrika), 14.-19.09.2003
- HANDKE, M., JAHNKE, C., HEINRICHS, G., SCHLEGEL, J. C., VOS, C., SCHMITT, D., BODE, C., GEIBEL, A.: „New Three-Dimensional Echocardiographic System Using Digital Radiofrequency Data - Visualization and Quantitative Analysis of Aortic Valve Dynamics with High Resolution. Methods, Feasibility and Initial Clinical Experience“. Circulation 107, 2876-2879 (2003)
- HEISE, CH., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., REISS, E., SCHELLHASE, M., BIER, F.F.: „Vergleich kovalenter Kopplungsmethoden von Oligonukleotiden auf planaren Glaträgern“. Poster anlässlich des 3. BioSensor Symposiums, Potsdam (Brandenburg), 30.03.-01.04.2003
- HEISE, CH., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., CHRISTMANN, A., SCHELLHASE, M., REISS, E., BIER, F.F.: „The Influence of Cleaning, Activation and Silanization to the Coupling Efficiency of Immobilized Oligonucleotides“. Vortrag anlässlich des Workshop „Bioanalytics“ an der Universität in Lund, Lund (Schweden), 11.-13.09.2003
- HENDRICH, C., WEBER, M., BATTMANN, A., SCHÜTZE, N., JULIUS, C., STEINERT, A. F., FALTIN, M., BALLING, S., ZIMMERMANN, H., NÖTH, U., ZIMMERMANN, U.: „Differentiation of Human and Murine Chondrogenic Cells Encapsulated in Biocompatible, Ultra-High Viscosity Alginate“. In: Hendrich C, Nöth U, Eulert J, editors. Cartilage Surgery and Future Perspectives: Springer-Verlag (2003).
- HÖHNE, W., STEFFEN, J., SCHMIDT, P.M., BIER, F.F.: „Array-Based High-Throughput Sequencing for Homologous Proteins“. Poster anlässlich des Partnering Day des Nationalen Genomforschungsnetzes, Bonn (Nordrhein-Westfalen), 25.-26.08.2003
- HÖLZEL, R., GAJOVIC-EICHELMANN, N., BIER, F.F.: „Oriented and Vectorial Immobilization of Linear M13 dsDNA Between Interdigitated Electrodes – Towards Single Molecule DNA Nanostructures“. Biosensors and Bioelectronics 18, pp. 555-564 (2003)
- HÖLZEL, R., BIER, F.F.: „Dielectrophoretic Manipulation of DNA“. IEE Proceedings-Nanobiotechnology, 2003 (in press)
- HÖLZEL, R., BIER, F.F.: „AC Electrokinetics of DNA“ in „Electromanipulation of cells“, U. Zimmermann (Hrsg.) 2003 (in press)
- IHMIG, F. R., SHIRLEY, S. G., ZIMMERMANN, H.: „Evaluation and Adaption of Flash-Memory for Cryobiophysical Applications“. MICRO.tec 2003, 2nd VDE World Microtechnologies Congress, München (Bayern), VDE Verlag GmbH pp. 643-648 (2003).
- JONAS, O., GEGGIER, P., JÄGER, M., DUSCHL, C.: „Combining Total Internal Reflection Fluorescence and Atomic Force Microscopy for the Investigation of Adhesion Properties of Cells“. Poster anlässlich 2nd International Workshop of Scanning Probe Microscopy in Life Science (2003)
- JOOS, U., WESTPHAL, I., SCHMIDT, R., EDINGER, K., PILARCZYK, G., DUSCHL, C.: „Geometric Properties of Cellular Adhesion Patterns“. Poster anlässlich der 13. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Zytometrie e.V., Heidelberg (Baden-Württemberg), 06.-18.10.2003
- KIM, S., SCHOLZ, O.: „Evaluation and Optimization of Planar Microcoils Fabricated by Polyimide based Electroplating for the Application of Implantable Telemetry Systems“. Vortrag anlässlich der MICRO SYSTEM Technologies 2003, Medical Session, München (Bayern), 07.-08.10.2003

Proceedings of the MICRO.tec 2003, pp. 141-146 (2003)

KOCH, K. P., IHMIG, F., LOEW, T., RUFF, R., STIEGLITZ, T.: „Modular Multichannel Neurostimulator with Arbitrary Waveform for Experimental and Clinical Use“.

Vortrag anlässlich Proc of the 8th Ann. Int. Conf. of the International Functional Electrical Stimulation Society, Maroochydore (Australien), 01.-05.07.2003  
Proceedings pp. 278-281 (2003)

KOCH, K. P., MEYER, C., STIEGLITZ, T., VELTEN, T., BEISKI, B. Z., WOLFF, A.: „Electrode Placement for Electrical Stimulation of Salivation“.

Posterpräsentation auf der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Biomedizinische Technik, Biomedizinische Technik (Band 48, Ergänzungsband 1), Salzburg (Österreich), 25.-27.09.2003  
Proceedings pp. 446-447 (2003)

LAUBE, T., BROCKMANN, C., BUB, R., LAU, C., HÖCK, K., STAWSKI, N., STIEGLITZ, T., RICHTER, H. A., SCHILLING, H.: „Optical Energy Transfer for Intraocular Microsystems Studied in Rabbits“.

Graefe's Archive for Clinical Experimental Ophthalmology (submitted 2003)

LAUBE, T., MOKWA, W., MÜLLER-KÄMPF, S., RICHTER, H. A., SCHANZE, T., SCHNAKENBERG, U., SELLIGHAUS, B., STIEGLITZ, T., WALTER, P.: „Retina Implantate-Zum Stand der Forschung in Deutschland“.

RWTH Themen 24-25 (2003)

LAUBE, T., SCHANZE, T., BROCKMANN, C., BOLLE, I., STIEGLITZ, T., BORNFELD, N.: „Chronically Implanted Epidural Electrodes in Minipigs Allow Function Test of Epiretinal Implants“.

Graefe's Archive for Clinical Experimental Ophthalmology 2003

LEMOR, R. M., BUBLAT, M., BOCKHOLT, M. W. S., WEBER, P. K.: „Das Konzept der Fraunhofer Gesellschaft: intraoperative Navigation ultraschallbasierte Systeme, Monitoring und medizinische Robotik“.

Vortrag anlässlich des Workshop der interdisziplinären Arbeitsgruppe Bildgestützte Chirurgische Navigation und Robotik, Universitätsklinikum Leipzig (Sachsen), 25.02.2003

LEMOR, R. M.: „Ultrasound Temperature and Attenuation Estimation for Controlling the Laser Induced Interstitial Thermotherapy“.

Vortrag anlässlich eines Theoretic practical Course in Oncological Hyperthermia, Institute for Cancer Research and Treatment, Candiolo Torino (Italy), 28.02.2003

LEMOR, R. M., PILARCZYK, G., WESTPHAL, I., WEISS, E.: „Combination of Acoustic and Optical Microscopy for Investigation of Biological Cell Properties“.

Vortrag anlässlich des 27 International Acoustical Imaging Symposium, Saarbrücken (Saarland), 24.-27.03.2003  
Proceedings (in press)

LEMOR, R. M.: „Ultraschall-Bildgebung zur Navigation und Therapiekontrolle“.

Vortrag anlässlich des 27. International Acoustical Imaging Symposium, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Aachen (Nordrhein-Westfalen), 15.05.2003

LEMOR, R. M., HOSS, M., PETER, L., WEISS, E., TRETBAR, S. H., CAPPBUS, H. J., GERMER, C. T.: „3 Dimensional Ultrasonic Monitoring of Interstitial Thermal Tumour Therapies- In Vivo Results“.

Vortrag anlässlich des IEEE International Ultrasonics Symposium, Honolulu, Hawaii (USA), 05.-08.10.2003  
Proceedings (in press)

LEMOR, R. M., WEISS, E., PILARCZYK, G., ZININ P.V.: „Measurements of Elastic Properties of Cells Using High Frequency Time-Resolved Acoustic Microscope“.

Vortrag anlässlich des IEEE International Ultrasonics Symposium, Honolulu, Hawaii (USA), 05.-08.10.2003  
Proceedings (in press)

LEMOR, R. M.: „Ultrasound in Biomedical Research“.

Vortrag anlässlich eines Invited Seminars des Department of Physics, University of California at Santa Barbara, Santa Barbara (USA), 28.10.2003

LEYA, T.: „Aspekte der Biologie der Schneeealgen Nordwest-Spitzbergens: Phylogenie, Physiologie und mögliche Anwendungen in der Biotechnologie“.

Vortrag anlässlich der Tagung der Sektion Phykologie in der Deutschen Botanischen Gesellschaft, Bad Münster am Stein-Eberburg (Rheinland-Pfalz), 27.-30.04.2003

LEYA, T.: „The Potential of Snow Algae as a Source of Natural Primary and Secondary Metabolites“.

Vortrag anlässlich des 5th European Workshop „Biotechnology of Microalgae“ am Institut für Getreideverarbeitung GmbH (IGV), Bergholz-Rehbrücke (Brandenburg), 23.-24.06.2003

LEYA, T.: „Cryophilic Algae (Snow Algae): Aspects of their Biology and their Potential in Biotechnology“.

Vortrag anlässlich der 4th Conference on Biochemistry, Ecophysiology and Population Biology of Alpine and Polar Plants, Trins (Österreich), 09.-11.07.2003

LEYA, T.: „Feldstudien und genetische Untersuchungen zur Kryophilie der Schneeealgen Nordwestspitzbergens“.

Vortrag anlässlich der Dissertation an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät I der Humboldt-Universität zu Berlin, Institut für Biologie, Berlin (Berlin), eingereicht 2003

LUTTER, A., CAPPBUS, H. J., SCHÜTZ, R., MÜLLER G.J., LEMOR, R. M.: „Preparation and Optical Measurement of Coagulated Tissue Samples“.

Vortrag anlässlich des 15th World Congress of the International Society for Laser Surgery and Medicine (ISLSM), 14th Congress of the International YAG-Laser Society and 14th Annual Meeting of Deutsche Gesellschaft fuer Lasermedizin (DGLM e.V.), München (Bayern), 25.-27.06.2003

MALTHAN, D., DOBLER, H., GAUGEL, T., GAJOVIC-EICHELMANN, N., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., BIER, F.F., KUHN, M.: „Qualitätsgesicherte Herstellung von Microarrays mit variablen Print-Techniken – die Biochip-Minifabrik“.

Poster anlässlich des Dechema Statusseminars „Chiptechnologien“, Frankfurt/Main (Hessen), 24.-25.02.2003

MALTHAN, D., DOBLER, H., GAUGEL, T., GAJOVIC-EICHELMANN, N., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., BIER, F.F., KUHN, M.: „Miniaturized and Flexible Fabrication of Microarrays using Variable Dispensing Techniques - The Biochip Microproduction System“.

Poster anlässlich des VDE World Microtechnologies Congress, München (Bayern), 13.-15.10.2003

MANZ, B., HILLGÄRTNER, M., ZIMMERMANN, H., ZIMMERMANN, D., VOLKE, F., ZIMMERMANN, U.: „Cross-Linking Properties of Alginate Gels Determined by Using Advanced NMR-Imaging and Cu<sup>2+</sup> as Contrast Agent“.

The European Biophysics Journal in Press 2003

MANZ, B., VOLKE, F.: „Paläoklimatologie : Mit Arbeiten von hochaufgelösten MRT-Untersuchungen an Belemniten“.

Vortrag anlässlich der Sonderausstellung „Klima“, Zentrum Neue Technologien, Deutsches Museum, München (Bayern), 07.11.2002-07.09.2003

MANZ, B., VOLKE, F., GOLL, D., HORN, H.: „Nichtinvasive Messung von Geschwindigkeitsprofilen mittels Kernspinresonanz-Bildgebung (MRI)“.

- Vortrag anlässlich der 21. DECHEMA-Jahrestagung der Biotechnologen, TU München, Garching (Bayern), 02.-04.04.2003
- MANZ, B., VOLKE, F., GOLL, D., HORN, H.: „Measurements of Local Flow Velocities and Structure in Biofilm Systems“.  
Vortrag anlässlich der 7th International Conference on Magnetic Resonance Microscopy, Snowbird, Utah (USA), 21.-26.09.2003
- MANZ, B.M., VOLKE, F., GOLL, D., HORN, H.: „Measuring Local Flow Velocities and Biofilm Structure in Biofilm Systems with Magnetic Resonance Imaging (MRI)“ . *Biotechnology and Bioengineering*, in press (2003)
- MARSCHAN, X., ABRAHAM, A., ANDRESEN, D., VON NICKISCH-ROSENEGK, M., BIER, F.F.: „Die On-Chip-PCR : Nachweis der PCR auf dem Chip und mögliche Anwendungen“ .  
Vortrag und Poster anlässlich des 3. BioSensor Symposiums, Potsdam (Brandenburg), 30.03.-01.04.2003
- MARSCHAN, X., VON NICKISCH-ROSENEGK, M., ANDRESEN, D., BIER, F.F.: „On-Chip Synthesis of Extended, Long-Chain DNA by PCR“ .  
Vortrag anlässlich des Workshop „Bioanalytics“ an der Universität Lund, Lund (Schweden), 11.-13.09.2003
- MICHEL, D., GAJOVIC-EICHELMANN, N., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., BIER, F.F.: „Entwicklung und Optimierung eines indirekt kompetitiven Biochip-Immunoassays zum Nachweis von Progesteron und Östradiol im Vollblut“ .  
Poster anlässlich des 3. BioSensor Symposiums, Potsdam (Brandenburg), 30.03.-01.04.2003
- MUELLER, T., SCHNELLE, T., GRADL, G., PFENNING, A., FUHR, G.: „Live Cells in CellProcessors“ .  
*Bio World 2-2002*, 12-13 (2003)
- NAGEL, T., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., BIER, F.F., SINGH, M., YILMAZ, S.: „Biosensorisches Analysesystem zur Diagnose von Tuberkulose“ .  
Poster anlässlich des 6. Doktoranden-Workshops „Nanotechnologien für Biosensoren und Biochips“, Potsdam (Brandenburg), 16.-18.06.2003
- PAMPEL, A., VOLKE, F.: „Studying Lyotropic Liquid Crystalline Phases Using High Resolution MAS NMR Spectroscopy“ .  
In „Lecture Notes in Physics“, Springer Verlag, Heidelberg (2003)
- PILARCZYK, G.: „Applications of TIRF Microscopy“ .  
Vortrag anlässlich der 3. Tage der Mikroskopie, veranstaltet von Olympus Optical Europe GmbH, Berlin (Berlin), 03.-05.09.2003
- PILARCZYK, G., JOOS, U., WESTPHAL, I., SCHMIDT, R., EDINGER, K., DUSCHL, C.: „Investigations of Cell Contacts to Solid Surfaces Using TIRF Microscopy“ .  
Vortrag anlässlich der 13. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Zytometrie e.V., Heidelberg (Baden-Württemberg), 16.-18.10.2003
- REISS, E., HEISE, CH., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., BIER, F.F.: „Bestimmung der Belegungsdichte von Fluorochromen auf einer modifizierten Glasoberfläche“ .  
Poster anlässlich des 3. BioSensor Symposiums, Potsdam (Brandenburg), 30.03.-01.04.2003
- RUFF, R., LOEW, T., KOCH, K. P.: „Messplatz zur in vitro Untersuchung der Korrosion von Nerven-elektroden unter Stimulationsbedingungen“ .  
Vortrag anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Biomedizinische Technik, Biomedizinische Technik (Band 48, Ergänzungsband 1), Salzburg (Österreich), 25.-27.09.2003  
*Proceedings pp. 46-47 (2003)*
- SCHANZE, T., HESSE, L., STIEGLITZ, T., LAU, C., RENTZOS, A., HABERER, W., RICHTER, H.: „Design of an Optically Activated One-Channel Epi-Retinal Implant and its Chronical Implantation and Testing in Cats“ .  
Vortrag anlässlich der 101. Jahrestagung für Ophthalmologie (DOG), Berlin (Berlin), 25.-28.09.2003
- SHELLER, F.W., LISDAT, F., SCHMIDT, P.M., BIER, F. F.: „Comparison of Molecular Recognition Elements in Biosensing“ .  
Vortrag anlässlich des ESF-Workshop „New Trends in Nucleic Acid Based Biosensors“, Florenz (Italien), 25.-28.10.2003
- SHELLER, F.W., BIER, F.F.: „Biosensors“ .  
*Enzyklopädie Naturwissenschaft und Technik*, 8. Ergänzungslieferung, 2003
- SCHMIDT, E., KROMMINGA, A., KÜRSCHNER, M., ZIMMERMANN, H., KATSEN, A. D., BRÖCKER, E.-B., ZILLIKENS, D., ZIMMERMANN, U., SUKHORUKOV, V. L.: „Trehalose Conserves Expression of Bullous Pemphigoid Antigen 180 During Desiccation and Freezing“ .  
*Journal of Immunological Methods* 275,179-190 (2003)
- SCHMIDT, P. M., MATTHES, E., SHELLER, F. W., BIENERT, M., LEHMANN, C., EHRlich, A., BIER, F. F.: „Real-Time Determination of Telomerase Activity in Cell Extracts Using an Optical Biosensor“ .  
*Biological Chemistry* 2002, in press (2003)
- SCHMITT, D., TRETBAR, S. H., GÜNTHER C.G., HOSS, M., WEBER, P. K., LEMOR, R. M.: „Study of Array Soundfield Characteristics under Coded Excitation“ .  
Vortrag anlässlich des Fifth World Congress on Ultrasonics, Paris (Frankreich), 07.-10.09.2003  
*Proceedings (in press)*
- SCHNEIDER, A.: „Biomedical Microdevices: Potentials, Existing Products and Latest Developments“ .  
Vortrag anlässlich MDT Exhibition and Conference 2003, Birmingham (Grossbritannien), 12.-13.02.2003
- SCHNEIDER, H., MANZ, B., WESTHOFF, M., MIMIETZ, S., SZIMTENINGS, M., NEUBERGER, T., FABER, C., KROHNE, G., HAASE, A., VOLKE, F., ZIMMERMANN, U.: „The Impact of Lipid Distribution, Composition and Mobility on Xylem Water Refilling of the Resurrection Plant *Myrothamnus flabellifolia*“ .  
*New Phytologist* 159, 487-505 (2003)
- SCHNEIDER, S., FEILEN, P., CRAMER, H., HILLGÄRTNER, M., BRUNNENMEIER, F., ZIMMERMANN, H., WEBER, M. M., ZIMMERMANN, U.: „Beneficial Effects of Human Serum Albumin on Stability and Functionality of Alginate Microcapsules Fabricated in Different Ways“ .  
*Journal of Microencapsulation* 20, 627-636 (2003)
- SCHNELLE, T., MÜLLER, T., GRADL, G., STELZLE, M., KENTSCH, J., HAAGE, A., NORMANN, A., GEGGIER, P., JÄGER, M.: „Dielektrophoretische Trennung biologischer Mikro- und Nanopartikel“ .  
*Laborwelt Vol. 4 (2003)*
- SCHÖN, H., KRAEMER, K., STIEGLITZ, T.: „Stromquellenkonzept für Mehrkanal-Stimulatoren mit voneinander unabhängigen drei-polaren Kanälen“ .  
Vortrag anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Biomedizinische Technik, Biomedizinische Technik (Band 48, Ergänzungsband 1), Salzburg (Österreich), 25.-27.09.2003  
*Proceedings pp. 44-45 (2003)*
- SCHRÖTER, K., VON NICKISCH-ROSENEGK, M., BIER, F.F.: „Nachweis von DNA in Atemgaskondensat“ .  
Poster anlässlich des 3. BioSensor Symposium, Potsdam (Brandenburg), 30.03.-01.04.2003
- SCHÜTTLER, M., STIEGLITZ, T.: „EPI-RET-Project: Flexible Biomedical Microsystems for Ganglion Cell Stimulation“ .  
Vortrag anlässlich The First DOE (Department of Energy) International Symposium on Artificial Sight, Ft. Lauderdale, Florida (USA), 02.05.2003

- SCHÜTTLER, M., KOCH, K. P., STIEGLITZ, T.: „Investigations on Explanted Micromachined Nerve Electrodes“. Vortrag anlässlich Proc of the 8th Ann. Int. Conf. of the International Functional Electrical Stimulation Society, Maroochydore (Australien), 01.-05.07.2003  
Proceedings pp. 306-310 (2003)
- SCHWONBECK, S.: „Multiple Probandenstudie mit immobilisierten PCR-Produkten in kinetischer Auswertung“. Poster anlässlich des Dechema Statusseminars „Chiptechnologien“, Frankfurt/Main (Hessen), 24.-25.02.2003
- SCHWONBECK, S., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., GRIEP, A., SCHELLHASE, M., GLATT, H., BIER, F.F.: „Analyse eines Single Nucleotide Polymorphismus im Gen der humanen Sulfoltransferase SULT1A1 an Glas-Oberflächen“. Poster anlässlich des 3. BioSensor Symposiums, Potsdam (Brandenburg), 30.03.-01.04.2003
- SCHWONBECK, S.: „Parallel SNP Study with Immobilised PCR Products on Glassy Surfaces“. Poster anlässlich des Internationalen Workshop „Biosensor for Food Safety and Environmental Monitoring“, Marrakesch (Marokko), 09.-11.10.2003
- SCHWONBECK S.: „Parallel SNP Study with Immobilised PCR Products on Glassy Surfaces“. Poster anlässlich des „ESF Workshop on SNP's Analysis, Tools and Applications“, Madrid (Spanien), 28.-29.11.2003
- STEFFEN, J., MARSCHAN, X., VON NICKISCH-ROSENEGK, M., HEISE, CH., BIER, F.F.: „Arbeiten zur doppelseitigen Immobilisierung eines Plasmids mit Hilfe von „stem-loop“-Strukturen“. Poster anlässlich des 3. BioSensor Symposiums, Potsdam (Brandenburg), 30.03.-01.04.2003
- STEFFEN, J., VON NICKISCH-ROSENEGK, M., BIER, F.F.: „Transcription of Reporter Genes with Immobilized Templates“. Poster anlässlich der GBM Jahrestagung und der ELSO –Tagung, Dresden (Sachsen), 21.-22.09.2003
- STIEGLITZ, T.: „Considerations on Surface and Structural Biocompatibility as Prerequisite of Neural Prostheses and Biohybrid Systems“. Vortrag anlässlich der NanoMed, Berlin (Berlin), 17.-18.02.2003  
Proceedings (in press)
- STIEGLITZ, T.: „Biomedical Microdevices for Monitoring and Neural Applications“. Vortrag anlässlich des 6th German-American Frontiers of Engineering Symposium (GAFOE), Ludwigsburg (Baden-Württemberg), 30.04.-03.05.2003
- STIEGLITZ, T.: „Neuroprothetik – Der Einsatz bio-medizinischer Mikrosysteme für die neurologische Rehabilitation“. Vortrag anlässlich des Kurzseminars der Konrad-Adenauer-Stiftung zum Thema: Informationstechnologien und Biowissenschaften-Schnittstellen zwischen Technik und Mensch, Ludwigsburg (Baden-Württemberg), 30.04.-03.05.2003
- STIEGLITZ, T.: „Ansätze für eine neuroelektrische Steuerung von Greifprothesen“. Vortrag anlässlich Doctor's little helpers: Greifen und fühlen fast wie mit der eigenen Hand, Landesgewerbeamt Stuttgart, Haus der Wirtschaft, Stuttgart (Baden-Württemberg), 28.05.2003
- STIEGLITZ, T.: „Biomedizinische Mikrosysteme – Technische Zwerge helfen messen und heilen“. Vortrag anlässlich der Jahrestagung des Landesverband Saarland des Deutschen Vereins zur Förderung des mathematischen und naturwissenschaftlichen Unterrichts e.V. (MNU), Universität des Saarlandes, Saarbrücken (Saarland), 08.10.2003
- STIEGLITZ, T.: „Neuroprothesen – Biomedizinische Mikrosysteme im Kontakt mit Nerven“. Vortrag anlässlich der Vorlesung im Rahmen von „Dipl.-Ing. Ikarus ? – Ringvorlesung zu Chancen und Risiken des Fortschritts“ der Fachschaft Maschinenbau, Universität Stuttgart, Stuttgart (Baden-Württemberg), 29.10.2003
- STIEGLITZ, T.: „Flexible, Polymer-Based Neural Interfaces for Chronic Recording and Electrical Stimulation“. Vortrag anlässlich Developments in Neural Probe Technologies and Applications – A Satellite Symposium to the Society for Neurosciences Annual Conference, New Orleans, LA (USA), 07.11.2003
- STIEGLITZ, T.: „Microsystem-Based Neural Prostheses“. Vortrag anlässlich des Center for Neural Communication Technology, University of Michigan, Ann Arbor, MI (USA), 11.11.2003
- STIEGLITZ, T.: „Considerations on Surface and Structural Biocompatibility as Prerequisite for Long-Term Stability of Neural Prostheses“. Journal of Nanoscience and Nanotechnology 2003
- STIEGLITZ, T.: „Electrode Materials for Recording and Stimulation“  
Kapitel im Buch NEUROPROSTHETICS: Theory and Practice (Series on Bioengineering and Biomedical Engineering, Vol. 3), Von Horch, K., Dhillon, G. (Eds.), River Edge, London, Singapore: World Scientific Publishing (2003, in Press).
- STIEGLITZ, T., DÖRGE, T.: „Biomedical Devices for Neural Applications“. Vortrag anlässlich MESA+ Institut, University of Twente, Enschede (Niederlande), 31.07.2003
- STIEGLITZ, T., HABERER, W., DOERGE, T., KAMMER, S., SCHÜTTLER, M.: „The Epiretinal Implant – A Vision Prosthesis to Restore Vision in the Blind“. Vortrag anlässlich The First DOE (Department of Energy) International Symposium on Artificial Sight, Ft. Lauderdale, Florida (USA), 02.05.2003
- STIEGLITZ, T., HABERER, W., DÖRGE, T., KAMMER, S., SCHÜTTLER, M.: „The Retina Implant – A Neuroprosthesis to Restore Vision in the Blind“. Vortrag anlässlich der SMT/HYBRID/PACKAGING-Systemintegration in der Mikrosystemtechnik, Nürnberg (Bayern), 06.-08.05.2003  
Proceedings (in press)
- STIEGLITZ, T., HABERER, W., KAMMER, S., SCHANZE, T.: „A Simple Model to Investigate the Stability of Flexible Micromachined Retina Stimulators“. Vortrag anlässlich Proc of the 8th Ann. Int. Conf. of the International Functional Electrical Stimulation Society, Maroochydore (Australien), 01.-05.07.2003  
Proceedings pp. 69-73 (2003)
- STIEGLITZ, T., KAMMER, S., KOCH, K. P., WIEN, S., ROBITZKI, A.: „Encapsulation of Flexible Microimplants with Parylene C“. Vortrag anlässlich des 6th German-American Frontiers of Engineering Symposium (GAFOE), Ludwigsburg (Baden-Württemberg), 30.04.-03.05.2003
- STIEGLITZ, T., KOCH, K. P., SCHÜTTLER, M., DÖRGE, T., LOEW, T., KAMMER, S.: „Biomedical Microimplants for Neural Prostheses“. Vortrag anlässlich der SMT/HYBRID/PACKAGING-Systemintegration in der Mikrosystemtechnik, Nürnberg (Bayern), 06.-08.05.2003
- STIEGLITZ, T., KOCH, K. P., DOERGE, T., KAMMER, S.: „Biomedical Microimplants as Sensors and Actuators in Neural Prostheses“. Vortrag anlässlich der NanoBioTec – Congress and Exhibition, Münster (Nordrhein-Westfalen), 29.-30.09.2003
- STIEGLITZ, T., MEYER, C., SCHÜTTLER, M., KOCH, K. P.: „Miniaturization of Electrodes Towards Single Cell Stimulation in Neural Prostheses - Potentials and Limitations“. Vortrag anlässlich des 4th Int. IMACS Symposium on Mathematical Modelling (MATHMOD), Wien (Österreich), 05.-07.02.2003  
Proceedings pp. Volume 1 Page 295, Volume 2 Page 1626-1635 (2003)

- STIEGLITZ, T., SCHUETTLER, M.: „Neuroprothetik – Wenn Mikrosysteme auf Nerven treffen“.  
Vortrag anlässlich des 94. MNU-Kongresses des Deutschen Vereins zur Förderung des mathematischen und naturwissenschaftlichen Unterrichts e.V., Frankfurt/Main (Hessen), 13.-17.04.2003
- STIEGLITZ, T., SCHÜTTLER, M., DÖRGE, T., KAMMER, S., RUF, H. H., MEYER, J.-U.: „Neuronenmikrosonde – Ein biohybrides Mikrosystem als Neuroprothese bei peripherer Nervenläsion“.  
Vortrag anlässlich des Workshop „Funktionelle Stimulation“ der DGBMT im VDE auf der 54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Saarbrücken (Saarland), 27.05.2003
- STIEGLITZ, T., SCHÜTTLER, M., KOCH, K. P.: „Neuroprothetik - Wenn Mikrosysteme auf Nerven treffen“.  
Vortrag anlässlich des 94. MNU-Kongress des Deutschen Vereins zur Förderung des mathematischen und naturwissenschaftlichen Unterrichts e.V., Frankfurt/Main (Hessen), 13.-17.04.2003
- STIEGLITZ, T., SCHÜTTLER, M., KOCH, K. P.: „Biomedizinische Mikrosysteme in der neurologischen Rehabilitation – Fiktion oder klinische Realität?“.  
Vortrag anlässlich des Workshop „Funktionelle Stimulation“ der DGBMT im VDE auf der 54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Saarbrücken (Saarland), 27.05.2003
- STIEGLITZ, T., SCHUETTLER, M., SCHNEIDER, A., VALDERRAMA, E., NAVARRO, X.: „Non-invasive Measurement of Torque Development in the Rat's Foot during Electrical Stimulation: Measurement Setup and First Results from Acute Stimulation of the Sciatic Nerve with Polyimide-Based Cuff Electrodes“.  
IEEE Trans.on Rehab.Eng. (2003)
- STIEGLITZ, T., UHLEMANN, J., KOCH, K. P., MEUSEL, E.: „Ansätze zu einer biokompatiblen Aufbau- und Verbindungstechnik für Biomedizinische Mikrosysteme“.  
Vortrag anlässlich Posterpräsentation auf der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Biomedizinische Technik, Biomedizinische Technik (Band 48, Ergänzungsband 1), Salzburg (Österreich), 25.-27.09.2003  
Proceedings pp. 378-379 (2003)
- STIEGLITZ, T., WIEN, S., REININGER-MACK, A., SCHÜTTLER, M., DÖRGE T., ROBITZKI, A.: „In Vitro Cytotoxicity of Polyimide as Biomaterial for Micromachined Neural Prosthesis and Biohybrid Systems“.  
Biomaterials (in preparation, 2003)
- SUESSELBECK, T., THIELECKE, H., WEINSCHENK, I., REININGER-MACK, A., METZ, J., BORGGREFFE, M., ROBITZKI, A., HAASE, K. K.: „Endovascular Impedance Spectroscopy: A New Technique for Tissue Imaging“.  
Journal of the American College of Cardiology 41, 29A (2003)
- TAGLIARENI, F., STADELBAUER, B., SYED, T. A., VELTEN, T.: „A Microfluidic Syringe Chip for Microinjection with Integrated Actuator“.  
Vortrag anlässlich 2nd VDE World Microtechnologies Congress, MICRO.tec 2003 International Congress Centre, München (Bayern) 13.-15.10.2003
- THIELECKE, H.: „Einzelzell- und in vitro Gewebebasierte Testsysteme“.  
Vortrag anlässlich des Fraunhofer Technologieforums Live Cell Imaging, Stuttgart (Baden-Württemberg), 06.03.2003  
Proceedings pp. 63-85 (2003)
- THIELECKE, H., REININGER-MACK, A.: „In vitro Gewebe-basierte Biosensoren für den potentiellen Einsatz in toxikologischen Untersuchungen im Lebensmittel- und Umweltbereich“.  
Vortrag anlässlich der 21. DECHEMA-Jahrestagung der Biotechnologen, München (Bayern), 02.-04.04.2003  
Proceedings p. V 108 (2003)
- THIELECKE, H.: „Novel Approaches for Single Cell- and Tissue Based Test Systems for Individualized Diagnostics and Therapy Evaluation“.  
Vortrag anlässlich des European Event in Disease Management: Market Trends in Diagnostics, Bern (Schweiz), 12.06.2003
- THIELECKE, H.: „Untersuchungen im Rahmen einer Konzeption und Entwicklung eines neuen biohybriden Mikrosystems für den Einsatz im pharmazeutischen »Screening«“.  
Fraunhofer IRB Verlag, Stuttgart (2003)
- THIELECKE, H.: „Modeling and Experimental Evaluation of Impedance-Based Marker Free, Functional Characterization of Single Cells and 3D in vitro Tissues“.  
Vortrag anlässlich der 6th International Conference on Cellular Engineering, Sydney (Australien), 20.-22.08.2003  
Proceedings p. 21 (2003)
- THIELECKE, H., FLECKENSTEIN, J., BARTHOLOMÄ, P., RÜBE, C.: „In vitro Tissue Based Test System for Evaluation of Anti Cancer Radiotherapies“.  
Vortrag anlässlich des World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Sydney (Australien), 24.-29.08.2003  
Proceedings pp. Paper No: 3770.00 (2003)
- THIELECKE, H.: „Capillary Chip Based Characterisation of Small Tissue Samples“.  
Medical Device Technology, November, 2-5 (2003)
- VELTEN, T.: „Miniaturisierte Systeme für Biomedical Clothes“.  
Vortrag anlässlich des 1. Workshops „Smarte Stoffe“, Dortmund (Nordrhein-Westfalen), 11.07.2003
- VELTEN, T.: „Wenn der Brunnen versiegt – Neue Therapie für Patienten mit Xerostomie“.  
Vortrag anlässlich der Einladung von Round Table, Zweibrücken (Rheinland-Pfalz), 15.07.2003
- VOLKE, F.: „Magnetic Resonance Coils for MRI-Scanners“.  
Medical Devices Technology, Advanstar Communications, United Kingdom, pp. 30-32, October Issue (2003)
- VOLKE, F.: „Endscope MR-Coils for Magnetic Resonance Imaging Scanners“.  
Medical Devices Technology, Advanstar Communications, United Kingdom, submitted on invitation (2003)
- VOLKE, F.: „From the Molecular Subnanometer Range to Complex Biological Structures: Structure and Dynamics of Selforganizing Molecules. Methods: NMR-Spectroscopy and Microimaging, FT-IR-ATR, SAXS, Molecular Modelling, ELMI“.  
Vortrag anlässlich des Nanostructure Group Seminars, Universität des Saarlandes, Saarbrücken (Saarland), 14.11.2003
- VON NICKISCH-ROSENEGK, M., ABRAHAM, A., MARSCHAN, X., ANDRESEN, D., HEISE, CH., SCHMIDT, P.M., BIER, F.F.: „Long Chain On-Chip-PCR Using Immobilized and Fluorophor-Conjugated Primers“.  
Poster anlässlich des Dechema Statusseminars „Chiptechnologien“, Frankfurt/Main (Hessen), 24.-25.02.2003
- VON NICKISCH-ROSENEGK, M., ABRAHAM, A., MARSCHAN, X., ANDRESEN, D., HEISE, CH., SCHMIDT, P.M., BIER, F.F.: „Long Chain On-Chip-PCR Using Immobilized and Fluorophor-Conjugated Primers“.  
Poster anlässlich des 3. BioSensor Symposium, Potsdam (Brandenburg), 30.03.-01.04.2003
- VON NICKISCH-ROSENEGK, M.: „Detection of DNA in Breath Exhale Condensate“.  
Poster anlässlich der GBM Jahrestagung und der ELISO-Tagung, Dresden (Sachsen), 21.-22.09.2003
- WEBER, P. K., FONFARA, H., WELSCH, H. J., SCHMITT, D., GÜNTHER C. G.: „A Phased Array System for the Acquisition of Ultrasonic RF-Data up to 20 Mhz“.

Vortrag anlässlich des Acoustical Imaging 2003, Saarbrücken (Saarland), 24.-27.05.2003  
Proceedings (in press)

WEBER, P. K., FONFARA, H., WELSCH, H. J., SCHMITT, D., GÜNTHER C.G.: „A Research-Interface for Ultrasonic Imaging and Monitoring up to 20 Mhz“.  
Vortrag anlässlich der European Society for Engineering in Medicine, Halle (Sachsen), 18.-21.09.2003  
Proceedings (in press)

WEISS, E., HOSS, M., TRETBAR, S. H., PETER, L., LEMOR, R. M.: „Evaluation of Split Spectrum Processing as a Phase Sensitive Algorithm to Enhance Volume Based Registration“.  
Vortrag anlässlich des 27th International Acoustical Imaging Symposium, Saarbrücken (Saarland), 24.-27.03.2003  
Proceedings (in press)

WEISS, E., PILARCZYK, G., LEMOR, R. M.: „Time Resolved Acoustic Microscopy for Measurement of Elastic Properties of Single Cells“.  
Vortrag anlässlich des Fifth World Congress on Ultrasonics, Paris (Frankreich), 07.-10.09.2003  
Proceedings (in press)

WILLANDER, M., CALANDER, N., HOELZEL, R., BIER, F. F.: „Theoretical and Experimental Aspects on Trapping and Detection of Single and Few Molecules by Using Nanoprobes“.  
Vortrag anlässlich des International Symposium on Clusters And Nano-Assemblies: Physical and Biological Systems in Richmond, Virginia (USA), 10.-13.11.2003

WOLLENBERGER, U., RENNEBERG, R., BIER, F.F., SCHELLER, F.W.: „Analytische Biochemie – Eine praktische Einführung in das Messen mit Biomolekülen“.  
WILEY-VCH Verlag 2003

ZIMMERMANN, H., FUHR, G. R.: „Kryobiotechnologie: Lebende Zellen on demand“.  
In: Bullinger H-J, Riedel H, editors. Trendbarometer Technik; Visionäre Produkte – neue Werkstoffe – Prozesse der Zukunft: Hanser-Verlag, pp. 238-239, (2003)

ZIMMERMANN, H., FUHR, G.R.: „Cryopreservation in Miniaturized Substrates: Components for 'High Throughput Freezing'“.  
Vortrag anlässlich der MICRO.tec 2003, 2nd VDE World Microtechnologies Congress, München (Bayern), 13.-15.10.2003, VDE Verlag GmbH p.139 (2003)

ZIMMERMANN, H., HILLGÄRTNER, M., MANZ, B., FEILEN, P., BRUNNENMEIER, F., LEINFELDER, U., WEBER, M., CRAMER, H., SCHNEIDER, S., HENDRICH, C., VOLKE, F., ZIMMERMANN, U.: „Fabrication of Homogeneously Cross-Linked,

Functional Alginate Microcapsules Validated by NMR-, CLSM- and AFM-Imaging“.  
Biomaterials 24, 2083-2096 (2003)

ZIMMERMANN, H., KATSEN, A. D.: „Biological Evaluation of Miniaturized Cryosubstrates: towards the Cryobank-on-a-Chip“  
MICRO.tec 2003, 2nd VDE World Microtechnologies Congress, München (Bayern), VDE Verlag GmbH, pp. 535-539 (2003)

ZIMMERMANN, U., LEINFELDER, U., HILLGÄRTNER, M., MANZ, B., ZIMMERMANN, H., BRUNNENMEIER, F., WEBER, M., VÁSQUEZ, J. A., VOLKE, F., HENDRICH, C.: „Homogeneously Cross-Linked Scaffolds Based on Clinical-Grade Alginate for Transplantation and Tissue Engineering“.  
In „Cartilage Surgery and Future Perspectives“ (eds.: Hendrich, C., Nöth, U., Eulert, J.), Springer Verlag, Heidelberg, 77-86

ZIMMERMANN, H., SHIRLEY, S. G., KATSEN, A. D.: „Kryo-Nanobiotechnologie“.  
Vortrag anlässlich des 1. BMBF-Symposiums Nanobiotechnologie, Hannover (Niedersachsen), 07.-08.10.2003, Proceedings (in press).

ZININ P.V., FEI, D., REBINSKY, D. A., MANGHNANI, M., SLABEISIUSOVA, S., LEMOR, R. M., BLASÉ, C., CARON, A., SCHNEIDER, D., KRAEMER, K.: „Acoustic Microscopy, Brillouin Scattering and Laser-SAW Technique for Defect Characterization in DLC Films“.  
Vortrag anlässlich des 27th International Acoustical Imaging Symposium, Saarbrücken (Saarland), 24.-27.03. 2003  
Proceedings (in press)

ZININ, P. V., FEI, D., REBINSKY, D. A., LEMOR, R. M., WEISS, E., BEREZINAL, S., ARNOUD, C., ARNOLD, W., KRAEMER, K.: „Detection and Localization of the Subsurface Defects in DLC Films by Acoustic Microscopy,“.  
Vortrag anlässlich des IEEE International Ultrasonics Symposium, Honolulu, Hawaii (USA), 5.-10.10.2003  
Proceedings (in press)

## Patente 2003

Fuhr, G., Zimmermann, H.  
„Steuerungsvorrichtung und -verfahren zur selbstkontrollierten und evolutiven Determinierung von Systemzuständen“  
Patentanmeldung 103 02 361.5,  
AT 22.01.2003, 03F42149 IBMT

Fuhr, G., Zimmermann, H.  
„Verfahren zur Speicherung von Informationen in oder mit biologischen Materialien“  
Patentanmeldung 103 02 360.7,  
AT 22.01.2003, 03F42150 IBMT

Fuhr, G., Zimmermann, H.  
„Verfahren und Vorrichtungen zur verletzungs-freien Bewegung einer Sonde durch biologisches Zellmaterial“  
Patentanmeldung 103 07 487.2,  
AT 21.02.2003, 03F42151 IBMT

Fraunhofer-Gesellschaft  
„Permabiochip“ (Wortmarke)  
Patentanmeldung 303 05 975.3/09,  
AT 05.02.2003, 03F42220 IBMT  
Offenlegung: DE 303 05 975  
(04.04.2003)  
Kanadische Patentanmeldung 1,185,111,  
AT 05.08.2003  
Europäische Patentanmeldung 003234333,  
AT 20.06.2003  
US Patentanmeldung 76,534,753,  
AT 05.08.2003

Fraunhofer-Gesellschaft  
„Permacryochip“ (Wortmarke)  
Patentanmeldung 303 05 976.1/09,  
AT 05.02.2003, 03F42221 IBMT  
Europäische Patentanmeldung 003234275,  
AT 20.06.2003  
US Patentanmeldung 76,534,444,  
AT 05.08.2003

Fraunhofer-Gesellschaft  
„CellPROM“ (Wortmarke)  
Patentanmeldung 303 08 218.6/09,  
AT 14.02.2003, 03F42265 IBMT  
US Patentanmeldung 76,534,350,  
AT 05.08.2003  
Kanadische Patentanmeldung 1,185,119,  
AT 05.08.2003  
Europäische Patentanmeldung 003234234,  
AT 20.06.2003

Fraunhofer-Gesellschaft  
„Nanocellprom“ (Wortmarke)  
Patentanmeldung 303 08 219.4/09,  
AT 14.02.2003, 03F42266 IBMT  
Kanadische Patentanmeldung 1,185,125,  
AT 05.08.2003  
US Patentanmeldung 76,534,751,  
AT 05.08.2003

Fraunhofer-Gesellschaft  
„Nanoscape“ (Wortmarke)  
Patentanmeldung 303 08 220.8/09,  
AT 14.02.2003, 03F42267-IBMT  
US Patentanmeldung 76,534,750,  
AT 05.08.2003  
Kanadische Patentanmeldung 1,185,121,  
AT 05.08.2003

Fraunhofer-Gesellschaft  
„Nanolandscape“ (Wortmarke)  
US Patentanmeldung 303 08 221.6/09,  
AT 14.02.2003, 03F42268-IBMT

Fuhr G., Zimmermann, H., Stieglitz, T.,  
Brombach, T.  
„Vorrichtung und Verfahren zur Entnahme von  
Nabelschnurblut“  
Patentanmeldung 103 10 533.6,  
AT 11.04.2003, 03F42316 IBMT

Zimmermann, H., Stieglitz, T., Brombach, T.  
„Kanüle und Verfahren zur Einführung einer  
Kanüle in biologisches Material (Folierte  
Kanüle)“  
Patentanmeldung 103 16 237.2,  
AT 09.04.2003, 03F42487 IBMT

Hagedorn, R., Schelenz, S.  
„Verfahren zur Qualitätskontrolle bei der Kryo-  
konservierung (Untersuchungsverfahren und  
Untersuchungsanordnung“  
Patentanmeldung 103 26 280.6,  
AT 11.03.2003, 03F42638 IBMT

Potapov, V., Tretbar, S.  
„Verfahren und Vorrichtung zur Ermittlung der  
Beschaffenheit von Medien mit kompliziertem  
Strukturaufbau mittels Ultraschall“  
Erfindungsmeldung 03F42639,  
08.04.2003

Fuhr, G., Zimmermann, H., Fixemer, T.  
„Probenaufnahme und Verfahren zu deren  
Herstellung“  
Patentanmeldung 103 28 869.4,  
AT 26.06.2003, 03F43047 IBMT

Fraunhofer-Gesellschaft  
„SonPointer“ (Wortmarke)  
Patentanmeldung 303 41 305.0/42,  
AT 14.08.2003, 03F43295-IBMT

Fraunhofer-Gesellschaft  
„Sono-Array-Stick“ (Wortmarke)  
Patentanmeldung 303 41 306.9/42,  
AT 14.08.2003, 03F43296-IBMT

Tagliareni, F., Velten, T.  
„Mikro-Injektionschip mit integriertem Aktor“  
Patentanmeldung 103 36 513.3,  
AT 08.08.2003, 03F43317-IBMT

Fuhr, G., Schön, U., Zimmermann, H.  
„Vorrichtung und Verfahren zur Handhabung  
einer Probe (Kryoglocke)“  
Patentanmeldung 103 32 799.1,  
AT 18.07.2003, 03F43343-IBMT

Degel, C.  
„Druckfester Ultraschallsensor mit deformier-  
barem Gehäuse zur Erzeugung eines Gegen-  
druckes“  
Patentanmeldung 103 45 533.7,  
AT 30.09.2003, 03F43385-IBMT

Trautmann, T., Degel, C., Fuhr, G.,  
Zimmermann, H.  
„Substratstapel, insbesondere für die Kryo-  
konservierung biologischer Proben“  
Patentanmeldung 103 32 296.5,  
AT 16.07.2003, 03F43484-IBMT





## 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  
Email: [Info@ibmt.fraunhofer.de](mailto:Info@ibmt.fraunhofer.de)  
Internet:  
<http://www.ibmt.fraunhofer.de>  
(deutsch/englisch)

#### **Leitung:**

Prof. Dr. Günter R. Fuhr  
Email:  
[guenter.fuhr@ibmt.fraunhofer.de](mailto:guenter.fuhr@ibmt.fraunhofer.de)

#### **Marketingleitung**

##### **Presse- und Öffentlichkeitsarbeit**

Redaktion:  
Dipl.-Phys. Annette Eva Maurer  
Telefon: +49 (0) 6894/980-102  
Fax: +49 (0) 6894/980-400  
Email:  
[annette.maurer@ibmt.fraunhofer.de](mailto:annette.maurer@ibmt.fraunhofer.de)

#### **Satz und Layout:**

Ottweiler Druckerei und Verlag GmbH  
Johannes-Gutenberg-Straße  
66564 Ottweiler