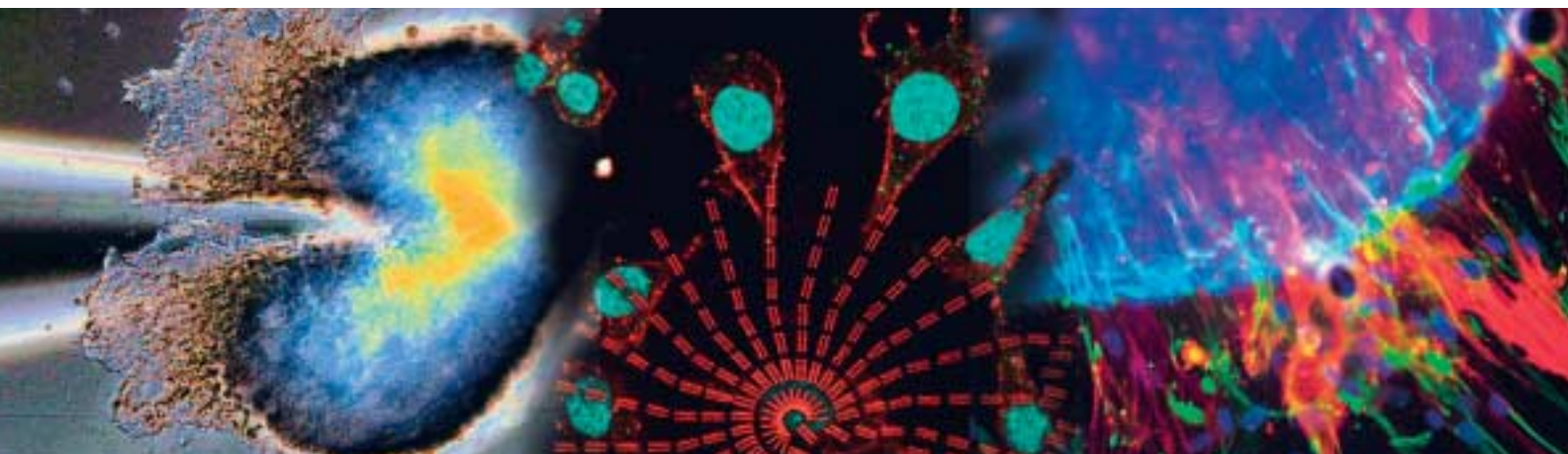
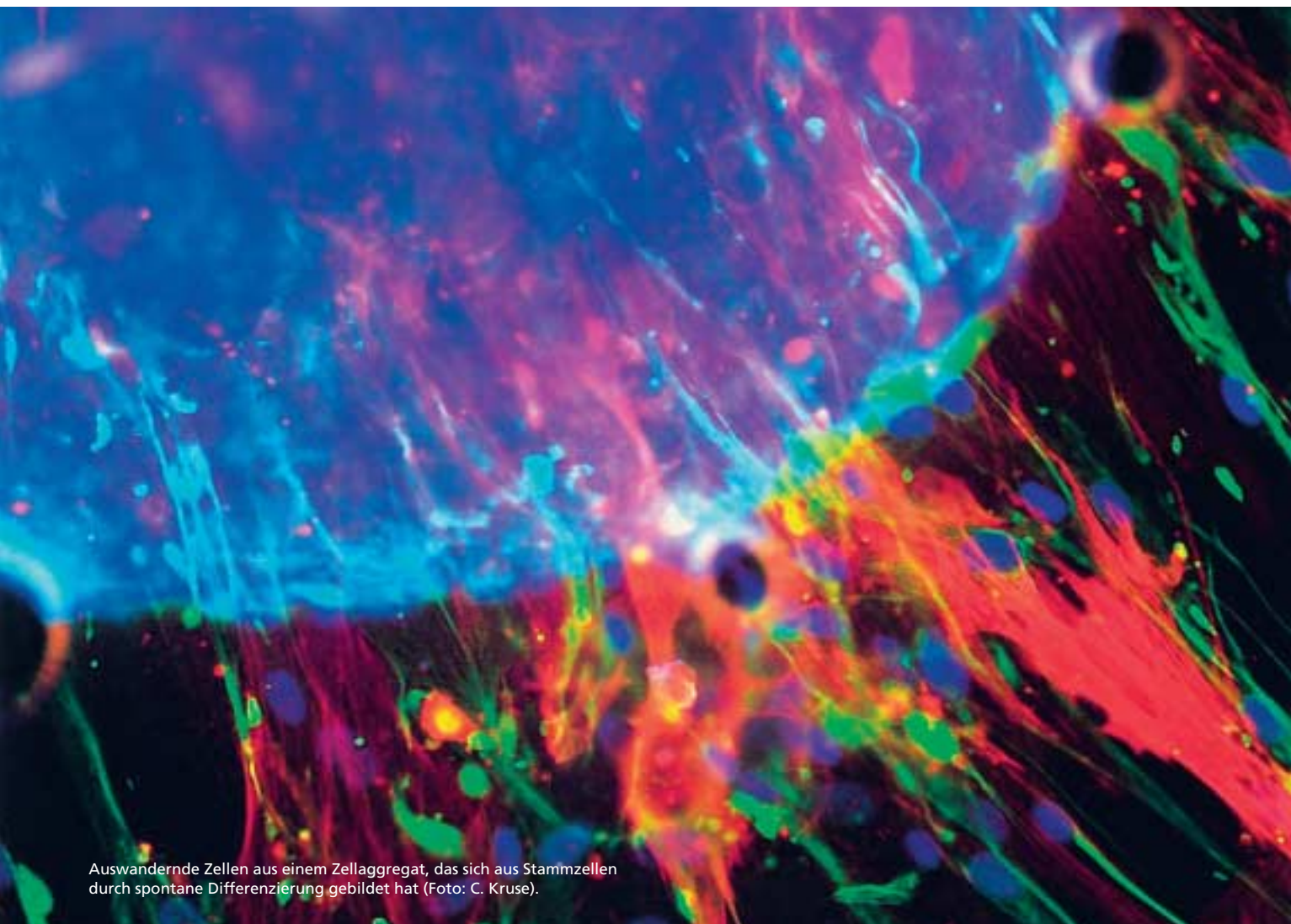




**Fraunhofer** Institut  
Biomedizinische  
Technik

Leistungen und Ergebnisse  
Jahresbericht 2004





Auswandernde Zellen aus einem Zellaggregat, das sich aus Stammzellen durch spontane Differenzierung gebildet hat (Foto: C. Kruse).

Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT

Jahresbericht 2004

## Vorwort



Institutsleiter Prof. Dr. Günter Rolf Fuhr.

Das Jahr 2004 ist, obwohl keine wirtschaftliche Erholung eintrat, dennoch für die Entwicklung der Biotechnologie weltweit als erfolgreich einzustufen. Dies schlägt sich allerdings nicht in Firmenneugründungen oder sprunghaften Veränderungen der Bilanzen der einschlägigen Biotechnologieunternehmen nieder. Der Erfolg liegt in der Vorbereitung eines erneuten Wirtschaftsaufschwungs, vor allem der intensiven Akkumulation von Wissen, insbesondere von Daten aus der Genom-, Proteom- und Metabolom-Forschung. Die Bioinformatik hat sich zudem etabliert und, getrieben durch die großen Unternehmen des Pharmabereiches, zum unverzichtbaren Bestandteil einer industriellen Umsetzung biowissenschaftlicher Erkenntnisse entwickelt.

Die Forschung wie industrielle Nutzung biologischer Erkenntnisse werden in Zukunft in immer stärkerem Maße vom raschen Zugriff auf den aktuellen Stand des Wissens abhängen. Wesentlich ist dabei die Unterscheidung von geprüftem und ungeprüftem Wissen. Bei allen Vorzügen des Internets ist dieser Punkt, d.h. die Zuverlässigkeit einer Quelle, bisher zu wenig ins Bewusstsein der Benutzer gerückt und bleibt beim Recherchieren häufig unerwähnt und unberücksichtigt. Mehr und mehr gehen die Verlage wissenschaftlicher Veröffentlichungen und mit ihnen die Wissenschaftler der naturwissenschaftlich-ingenieurwissenschaftlichen Disziplinen dazu über, ihre Publikationen so abzufassen, dass eine automatische Erfassung und Übernahme der Daten und Ergebnisse in Datenbanken möglich werden. Die Flut der jährlichen Publikationen in allen Sparten, insbesondere der Biowissenschaften und Medizin, erfordert dies zwingend. Auch die Kontrollmechanismen der großen Biodatenbanken wurden geschärft, so dass immer zuverlässigere Aussagen möglich werden. Es sollte dabei allerdings nicht vergessen werden, dass bisher nur ein verschwindend kleiner Anteil der Genome, des Proteoms der

Zellen und der Wechselwirkungen all dieser Komponenten untereinander ausreichend erfasst ist. Eine jahrzehntelange, in jedem Fall auch wirtschaftlich lohnende Aufgabe des Sammelns, Bewertens und Vergleichens liegt vor uns. Förderprogramme in aller Welt unterstützen diesen Prozess, dessen Früchte wir über Jahrzehnte ernten werden. Das Sammeln, Komprimieren, Sortieren und Gruppieren von Informationen und Erkenntnissen werden zur dominierenden Aufgabe unserer Gesellschaft werden. Die Verfügbarkeit und Verständlichkeit der Darstellungen, vor allem die Intelligenz der Verknüpfungen und sachgemäßer Verkürzungen werden entscheidend die Nutzungseffizienz bestimmen. Derartige Aspekte werden ausschlaggebend für die industrielle und gesellschaftliche Effizienz unserer Gesellschaft werden.

Von gleicher Bedeutung wie die Akkumulation und Prüfung von Wissen ist der technologische Fortschritt, denn nur dieser lässt eine risikominimierte, betriebswirtschaftlich vertretbare praktische Umsetzung zu. Auch dieses Feld wird seit mehreren Jahren weltweit mit steigendem Engagement im Rahmen staatlicher Forschungsprogramme und im letzten Jahr wieder mit wachsender industrieller Beteiligung gefördert. Deutlich wird dies an Großprojekten, wie sie derzeit auf nationaler, aber auch internationaler Ebene, z.B. im Rahmen der Integrierten Projekte der Europäischen Union, angelaufen sind. Das Fraunhofer IBMT ist in führender Weise an diesem Prozess beteiligt. Die Strategie des Institutes ist traditionell auf die Technologieentwicklung in drei Gebieten ausgerichtet: der molekularen Biotechnologie, der zellulären Biotechnologie und der Medizintechnik. Von besonderem Interesse für Anwendungen aller drei Forschungs- und

Geschäftsfelder ist die regenerative Medizin. Das nebenstehende Schema zeigt die Breite der dafür notwendigen und nunmehr am IBMT verfügbaren Kompetenzen.

Vergleicht man die Labore einer biologisch-medizinischen Forschungseinrichtung mit den Produktionsstätten einer Start-up-Firma der Biotechnologie, so sind die Unterschiede in der Regel gering. Das verwundert, da die Anforderungen wie flexible Universalität für die Forschung einerseits und produktorientierte Ausrichtung andererseits sehr verschieden sind. Diese zur Veranschaulichung der Situation etwas überzogene Darstellung soll verdeutlichen, dass die Entwicklung produktionstechnischer Verfahren und neuer Manipulationsprinzipien von herausragender Bedeutung ist. Wir benötigen sanftere Handhabungsmittel zur individuellen Charakterisierung und Manipulation von Zellen *in vitro* bei gleichzeitig produktions-technischer Umsetzbarkeit. Das erfordert zwingend Automatisierung, den biologischen Objekten besser angepasste Handhabungswerkzeuge, zerstörungs- und belastungsfreie Einzelzellcharakterisierungsprinzipien und die intelligente Verarbeitung sowie Ablage von großen Datenmengen.

Wie soll ein Labor, wie eine biotechnologische Produktionsstätte in Zukunft aussehen? Diese Frage ist heute zu beantworten, will man Fehlinvestitionen und spätere Korrekturen vermeiden, da es erfahrungsgemäß sehr schwer ist, aus dem laufenden Betrieb einer Einrichtung heraus grundsätzliche Änderungen in Produktionsabläufen vorzunehmen. Das Fraunhofer IBMT beschäftigt sich daher seit mehr als drei Jahren über zukunftsweisende Geräteansätze und in neuartig strukturierten Räumen mit Fragestellungen der schonenden und parallelen Handhabung von molekularen und zellulären Einheiten. Die Entwicklung des letzten Jahres gibt uns in vollem

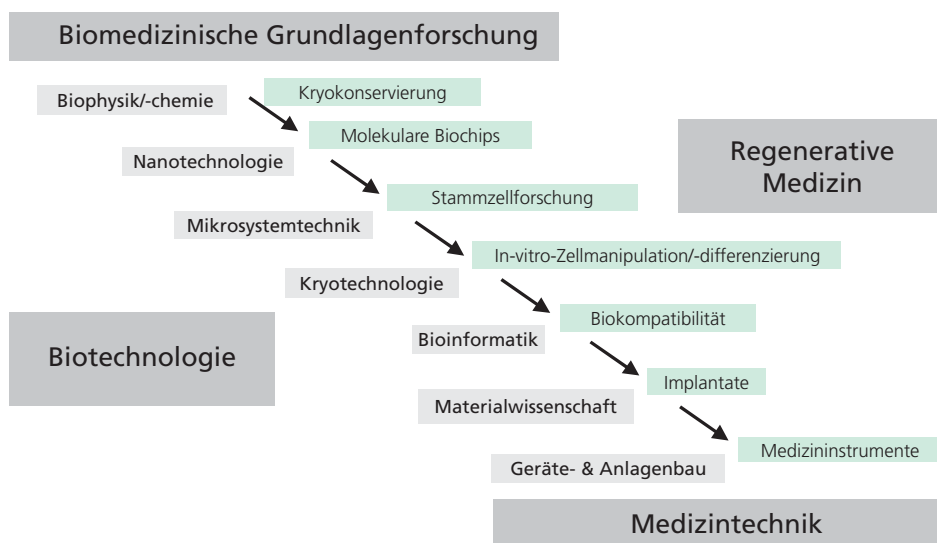


Abbildung: Forschungs- und Geschäftsfelder des IBMT.

Umfang Recht. Verfahren der belastungsarmen und zerstörungsfreien Einzelzellcharakterisierung, die exakte Gruppierung von Zellen für das Tissue Engineering sowie die lagegenaue, oberflächenbasierte Tieftemperaturkonservierung von Zellen auf strukturierten Substraten werden intensiv nachgefragt. Die dafür erforderlichen Techniken reichen von der Nanobiotechnologie über die Mikrosystemtechnik und den Gerätebau bis hin zu den traditionellen Feldern der Medizintechnik. All das steht im IBMT zur Verfügung und wird von einem gut strukturierten und projektbezogen operierenden Mitarbeiterstab für die angewandte Forschung eingesetzt.

Ein wichtiges Forschungs- und Geschäftsfeld des IBMT wird in den nächsten Jahren die Entwicklung standardisierter und modular aufgebauter Laboreinheiten bilden. Es ist

zu beobachten, dass man in der Euphorie eines bevorstehenden zweiten Biotechnologiebooms bei der Konzeption der Labore und Fertigungsanlagen dabei ist, Fehler zu wiederholen, die man im technischen Bereich der Hochtechnologien gerade zu korrigieren im Begriff steht. Ein Beispiel dieser Art sind die Reinräume der Halbleiterindustrie. Auch die Biotechnologie benötigt Reinraum(Sterilraum)-Bedingungen (häufig GMP-konform). In ihrer Grundkonzeption und den definierten Partikelklassen eignen sich die halbleitertechnologischen Reinraumkonzepte und Geräte mit wenigen Modifizierungen auch für die Biotechnologie und klinische Medizin. Sie garantieren definierte und sterile Bedingungen bei einem hohen Grad an Automatisierung und weltweitem Service. Scheinbar passen sie daher hervorragend zum Produktionseinsatz in der molekularen und zellulären Biotechnologie sowie regenerativen Medizin. Für diese Anwendung weisen sie jedoch zwei gravierende Nachteile auf: Einmal rentieren sie sich nur, wenn die immensen Installations- und Betriebskosten auf ein Massenprodukt umgelegt werden können. Zum anderen zwingen sie den Menschen in

Kleidung, Ausrüstung und Verhalten zu einer zunehmend weniger akzeptierten Eingliederung in die Produktionsabläufe. Die fast vollständig den Menschen umhüllende obligate Schutzkleidung, das Durchlaufen von Schleusen beim Betreten und Verlassen der Räume und die zeitraubenden Reinigungs- und Dekontaminierungsprozeduren werden als belastend empfunden. Nach einer Phase immer gigantischer werdender Reinräume lassen sich daher gegenwärtig in der Halbleiterindustrie zwei Tendenzen erkennen, die auch für die Biotechnologie bedeutungsvoll sind. Einmal die Ausgliederung des Menschen aus den Produktionslinien, verbunden mit einer nahezu vollständigen Automatisierung der Abläufe, zum anderen die Entwicklung kleiner, flexibler Hochreinheits- und Spezialbereiche nur dort, wo sie wirklich gebraucht werden.

In der Biotechnologie liegen die Probleme noch etwas anders, die Konsequenzen zur Lösung sind jedoch sehr ähnlich. Auch hier stört der Mensch in manchem Produktionsablauf, wird allerdings gleichzeitig für hochqualifizierte Arbeiten und Korrekturen gebraucht. Eine vollständige Automatisierung wird daher hinter Teilautomatisierungslösungen in den nächsten Jahren zurückstehen. Die lokalen Sterilbereiche, insbesondere aber modulare Konzepte treffen genau die Anforderungen der Biotechnologie in Forschung und Industrie. Es wäre die günstigste Lösung, wenn in derartigen Laboren ohne besondere Schutzkleidung und in sicherer Abtrennung vom modularen Innenraum gearbeitet werden könnte und Module bei Bedarf oder auch im Falle einer Havarie abschottbar ausgetauscht würden. Erste Konzepte haben wir in unserer Zweigstelle in Sulzbach (Saar) bereits in der Erprobung und zur Demonstration aufgebaut.

Das Jahr 2004 war für das IBMT in vielerlei Hinsicht ein markantes Jahr. Nach dreijähriger Entwicklungs- und Installationszeit wurde im September die Fraunhofer-Kryotechnologie-Plattform zur Lebendkonservierung und Langzeitablage biologischer Proben bei Temperaturen unter  $-130\text{ °C}$  fertig gestellt. Eine der weltweit modernsten automatisch operierenden Kryohallen mit einer Funktionsfläche von über  $1000\text{ m}^2$  steht als Forschungs- und Entwicklungs-, aber auch als Demonstrationsbank in industrieller Skalierung zur Verfügung. Wir gehen davon aus, dass zukünftige Kryobanken zur Ablage von Blutproben, Zellsuspensionen, Tumormaterial bis hin zu patientenbezogenen Stammzelldepots Standards und Technologieelemente dieser technologischen Modellbank übernehmen werden, wollen sie über längere Zeit konkurrenzfähig bleiben.

Besuchen Sie uns und machen Sie sich ein Bild von den Biotechnologieentwicklungen, insbesondere einer Kryo- und Labortechnik, deren Kernelemente Sicherheit, geringster Personalbedarf, hochautomatisierbarer Betrieb und höchste Qualitätsstandards bilden.

Das vergangene Jahr ist auch mit dem Einstieg des Fraunhofer IBMT in die adulte Stammzellforschung verbunden. Das Institut ist von dem Weg, über körpereigene Zellen zur individuellen Patientenbehandlung ohne Komplikationen mit dem Immunsystem zu gelangen, überzeugt. Der Zeitraum bis zu einer breiten biotechnologischen und klinischen Nutzung ist allerdings schwer anzugeben. Es hängt sehr davon ab, wie rasch Fortschritte bei der Stammzellisolation, der In-vitro-Kultivierung und bezüglich einer definierten und parallelisierbaren Zelldifferenzierung erzielt werden. Nebeneffekte und potenzielle Gefährdungen müssen zunächst abgeklärt werden. Ein sicheres Feld in diesem Forschungsbereich bildet wiederum die Technologieentwicklung, das Kerngeschäft des

Fraunhofer IBMT. Ohne Zweifel werden sanfte Zellmanipulationstechniken, Einzelzellklonierungs- und Pärchenfusionssysteme und die bereits erwähnte Lagerung und Depothaltung von Stammzellsuspensionen benötigt. Unter diesem Gesichtspunkt spielt es keine Rolle, welche Stammzellquellen des Organismus später die klinisch nutzbaren sein werden. Die Handhabungstechnologien werden in jedem Fall benötigt, weswegen das IBMT diesem Feld in den letzten und nächsten Jahren besondere Aufmerksamkeit gewidmet hat und widmen wird.

Die zeitnahe Entwicklung einer derart komplexen Biotechnologie-Plattform kann nur gelingen, wenn parallel am Institut eine hochrangige Stammzellgrundlagenforschung betrieben wird. Es ist wieder ein besonderes Ereignis des Jahres 2004 für unsere Forschungseinrichtung gewesen, dass über eine Kooperation mit der Universität zu Lübeck eine Arbeitsgruppe für Zelldifferenzierung & Zelltechnologie unter der Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. C. Kruse als Fraunhofer IBMT-Gruppe am Multifunktionszentrum des Hochschulcampus in Lübeck installiert werden konnte. In einer für die Fraunhofer-Gesellschaft charakteristisch raschen Strategieentscheidung und Anschubfinanzierung durch das IBMT und die Universität zu Lübeck konnte eine bisher nicht erkannte Stammzellquelle in Tier und Mensch, exokrines Drüsengewebe, geschützt und der erreichte internationale Vorsprung der Arbeitsgruppe gesichert werden. Der

Zeitraum von nur drei Monaten von der Prüfung der Ergebnisse bis zur erfolgten Installation einer eigenständigen IBMT-Arbeitsgruppe belegt entgegen der häufig zu hörenden Kritik die Funktionsfähigkeit der Forschungsinstrumente in Deutschland. Dank dieser Kompetenz und Kapazität steht das Fraunhofer IBMT nunmehr auch zur technologischen Konsultation auf dem Gebiet der Stammzellhandhabung und ihrer Ablage und Konservierung für Kunden aus der Forschung und Industrie zur Verfügung.

Durch die Entwicklungen des vergangenen Jahres ist nicht nur das Spektrum des Institutes, sondern ergänzt durch die Beiträge der drei Partner-Institute (ITEM, IME und IGB) auch das des Fraunhofer-Life Science-Verbundes erheblich erweitert und der angewandten Forschung angepasst worden. Diese strategische Entwicklung wird vom Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft unterstützt und in den Folgejahren verbundsübergreifend fortgesetzt. Wir danken unseren wissenschaftlichen Partnern und Kunden für die gute Zusammenarbeit und das Vertrauen zur Lösung der von ihnen gestellten Aufgaben sowie die langjährige Treue. Das Institut ist auch im kommenden Jahr bereit und gerüstet, seine Kräfte zur Lösung bio-wissenschaftlich-biotechnologischer und medizintechnischer Aufgaben einzusetzen und neue Felder in seine Forschungs- und Geschäftsbereiche aufzunehmen. Die gute Entwicklung der letzten Jahre wurde neben den Ideen vor allem durch das Engagement und die Begeisterung der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Institutes möglich, wofür an dieser Stelle allen Wissenschaftlern, Ingenieuren, Labo-ranten und Technikern im Namen der Fraunhofer-Gesellschaft und der Institutsleitung gedankt sei.

Besuchen Sie unsere Einrichtung oder nehmen Sie Kontakt zu uns auf. Über die in kurzen Abständen aktualisierten Webseiten können Sie sich über den Verlauf der Arbeiten und über den Rahmen des vorliegenden Jahresberichtes hinaus informieren.



St. Ingbert, den 10. Dezember 2004  
Prof. Dr. Günter R. Fuhr

Vorwort	2
<b>Das Institut im Profil</b>	8
Ziele	10
Kurzporträt	11
Organisation und Ansprechpartner	12
Arbeitsschwerpunkte	14
Spatenstich zum Neubau des Fraunhofer IBMT in Golm	15
Kompetenzen und Anwendungen	18
Kuratorium	18
Wissenschaftliche Ereignisse des Jahres	19
<b>Das Forschungs- und Dienstleistungsangebot</b>	22
Institutsspezifische Angebote zur Vertragsforschung	23
Verträge und Patentvereinbarungen	25
Kunden	25
Innovationskatalog	26
Kontakt und weitere Informationen	29
<b>Das Institut in Zahlen</b>	30
Mitarbeiterentwicklung	31
Betriebshaushalt	31
Vertragsforschung mit der Wirtschaft	31
<b>Die Fraunhofer-Gesellschaft auf einen Blick</b>	32
Landkarte mit Forschungseinrichtungen	32
Gesamtkompetenz im Überblick	33
Forschungsfelder	34
Zielgruppen	34
Leistungsangebot	34
Vorteile der Vertragsforschung	34
<b>Ausgewählte Forschungsergebnisse und Anwendungen</b>	35
<b>Mikrosysteme/Lasermedizin</b>	36
Multiphotonen-Tomographie von Hauttumoren mittels Femtosekunden-Laser	40
<b>Biohybride Systeme</b>	44
»Creep Manipulation« von Zellen – Zellmanipulation mit Hilfe ultralangsam, an die Zelldynamik angepasster Instrumentbewegung	48
<b>Medizintechnik &amp; Neuroprothetik</b>	52
Mikroelektroden, technische Schnittstelle an Nerven als Mensch-Maschine-Schnittstelle am Beispiel Prothesensteuerung	55

<b>Molekulare Bioanalytik &amp; Bioelektronik</b>	58
Transkription auf dem Chip – Neue Wege der Integration von Biotechnologie und Mikrosystemtechnik	62
<b>Zelluläre Biotechnologie &amp; Biochips</b>	66
Bioaktive Oberflächen und Zellassays	70
<b>Kryobiophysik &amp; Kryotechnologie</b>	76
Integrierte Kryotechnologien	80
<b>Zelldifferenzierung &amp; Zelltechnologie</b>	84
Adulte Stammzellisolate aus exokrinem Gewebe	87
<b>Ultraschall</b>	90
Ultraschall zur Navigation in der Schädelbasischirurgie in Kleinserien	94
<b>Medizin-Telematik</b>	98
IBMT-Technologie auf dem Vormarsch – weitere KVen schließen sich der D2D-Initiative an	101
<b>Computerunterstützte Simulationen</b>	104
Die Kunst der Visualisierung	107
<b>Biomedizinische Kompetenzzentren</b>	110
Kompetenzzentren für Biomedizintechnik am IBMT	113
<b>Faktenteil</b>	116
Namen, Daten, Ereignisse	117
Internationale Gäste: Wissenschaftler, Stipendiaten, Gastdozenten	118
Personalien	118
Messe- und Veranstaltungsspiegel	122
Wissenschaftliche Veröffentlichungen	123
Diplomarbeiten und Promotionen	123
Publikationen/Vorträge	124
Patente	135
Impressum	136



# Das Institut im Profil



Mutterinstitut in St. Ingbert

- Ziele
- Kurzporträt
- Organisation und Ansprechpartner
- Arbeitsschwerpunkte
- Spatenstich zum Neubau des Fraunhofer IBMT in Golm – ein Gebäude für Biochips, Schneelagen und Stammzellen
- Kompetenzen und Anwendungen
- Kuratorium
- Wissenschaftliche Ereignisse des Jahres
- Zukunftsfeld Nanobiotechnologie: *CellPROM* – Integriertes Projekt der Europäischen Union



Sulzbach



Humboldt-Universität zu Berlin



**EUROCRYO**<sup>SAAR</sup>  
Mikroorganismen-Speicher im Saarland



Lübeck



Nuthetal



Shenzhen, China

## Ziele

Das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) ist eines der vier Institute des Life Science-Verbunds der Fraunhofer-Gesellschaft und konzentriert sich vornehmlich auf die Technologieentwicklung. Seit seiner Gründung im Jahre 1987 ist das Fraunhofer IBMT Partner der Wirtschaft bei der Bearbeitung von Aufgabenstellungen in den Gebieten Biomedizin-/Medizintechnik, Lasermedizin, Biotechnologie, Gesundheitstelematik, Umwelttechnik, Laborentwicklung, Kryotechnologie, 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 Biotechnologie 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, Neuroprothetik), molekulare und zelluläre Biotechnologie, Nano(bio)technologie, Kryotechnologie, Biokompatibilität, Ultraschall-Technik, Sensor-Fertigungstechnik, magnetische Resonanz, 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 sowie die Isolation, Kultivierung

und Differenzierung von Stammzellen für die regenerative Medizin. Der Technologie-Transfer aus der Grundlagenforschung wird entlang der Innovationsschiene über die wissenschaftlich-technische Beratung, Machbarkeitsstudie, Prototypentwicklung, Feldtests bis hin zur Fertigungstechnologie realisiert. Ausgründungen des IBMT übernehmen bei Bedarf die Systemfertigung als Service-Leistung, 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, die Erarbeitung von Studien und Gutachten sowie die Begleitung von Start-up-Unternehmen dar. Das IBMT ist in fünf Regionen (Saarland, Berlin, Brandenburg, Schleswig-Holstein, 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 Gründungsinstitut hat seinen Sitz in St. Ingbert (Saarland) und wird seit dem 01. April 2001 von Prof. Dr. Günter Rolf Fuhr geleitet, der zum gleichen Datum einen Ruf auf den Lehrstuhl für Biotechnologie und Medizintechnik an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes annahm. Sein Vorgänger, Prof. Dr. Klaus Gersonde, folgte 1987 einem Ruf auf den neu eingerichteten Lehrstuhl für Medizintechnik im Fachbereich Klinische Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes und übernahm zugleich als Ko-Direktor des Fraunhofer-Instituts für Zerstörungsfreie Prüfverfahren (IZFP) die Leitung des Vorläufers des IBMT, der Hauptabteilung Medizintechnik des Fraunhofer-Instituts für Zerstörungsfreie Prüfverfahren (IZFP) in St. Ingbert, die sich dann aufgrund einer stetigen Entwicklung 1992 als selbstständiges Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) etablierte. Im Jahre 1994 wurde in konsequenter Weiterentwicklung des bisher praktizierten Technologie-Transfers die IBMT-Außenstelle Sulzbach/Saar gegründet, in der die Arbeitsgruppe Sensorfertigung ihre Tätigkeit aufnahm.

Das Institut finanziert sich über Forschungs- und Entwicklungsaufträge von öffentlichen und privaten (industriellen) Auftraggebern. Die enge Verbindung von Medizintechnik, 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 01. 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 bei paralleler Vertretung des Lehrstuhls für Experimentelle Biophysik seit 2000) in die Fraunhofer-Gesellschaft und an die Universität des Saarlandes. Er ist wie auch sein Amtsvorgänger neben der Mitgliedschaft in der Medizinischen Fakultät kooptiertes Mitglied der Fakultät Physik und Mechatronik sowie Mitglied des Zentrums für Bioinformatik weiterhin kooptiertes Mitglied der Humboldt-Universität zu Berlin. Professor Fuhr promovierte 1981 auf dem Gebiet der Photomorphogenese höherer Pflanzen, 1985 habilitierte er sich in der Biophysik. Im Jahr 1999 gründete er ein Zentrum für Biophysik und Bioinformatik an der Humboldt-Universität zu Berlin, dessen erster Direktor er bis zu seinem Ausscheiden am 01. April 2001 war.

Das IBMT ist in den Verbund von 80 Fraunhofer-Einrichtungen, davon 58 Institute, eingegliedert. Am IBMT waren in diesem Jahr 102 wissenschaftliche und 47 sonstige (Technik & Verwaltung) Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sowie 30 studentische Hilfskräfte und 45 Praktikanten beschäftigt. Über den Leiter der Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik,

Prof. Dr. Frank Bier (Lehrstuhl für Angewandte Bioelektronik und Biochip-Technologie), ist das Institut nunmehr auch eng an die Potsdamer Universität angebunden. Eine Professur für Biomedizinische Technik verbindet das IBMT mit der Hochschule für Technik und Wirtschaft (HTW) des Saarlandes. Zusätzlich beherbergte das Institut 16 Gastwissenschaftler und eine Juniorprofessur mit Anbindung an die Universität des Saarlandes.

Das Institut ist entsprechend seinen Arbeitsgebieten in sieben Abteilungen gegliedert: Mikrosysteme/Lasermedizin, Biohybride Systeme, Kryobiophysik & Kryotechnologie, Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik, Zelluläre Biotechnologie & Biochips, Ultraschall sowie das Fraunhofer-IBMT Technology Center Shenzhen & Xiamen (China). Die Abteilungen werden als eigenständige »Profit«- und »Cost«-Zentren geführt. Neben den Abteilungen sind unabhängige Arbeitsgruppen installiert, die sich auf dem Entwicklungsweg hin zu einer Abteilung bewegen. Seit September 2001 ist das IBMT Gründungsmitglied des Fraunhofer-Verbundes »Life Sciences«.

## Organisation und Ansprechpartner

<b>Institutsleitung</b>	Prof. Dr. Günter R. Fuhr	+49 (0) 6894/980-100	guenter.fuhr@ibmt.fraunhofer.de
<b>Verwaltungsleitung</b>	Bärbel Walter	+49 (0) 6894/980-104	baerbel.walter@ibmt.fraunhofer.de
<b>Marketingleitung/Öffentlichkeitsarbeit</b>	Dipl.-Phys. Annette Eva Maurer	+49 (0) 6894/980-102	annette.maurer@ibmt.fraunhofer.de

### Abteilungen und Arbeitsgruppen:

<b>Mikrosysteme/Lasermedizin</b>	Prof. Dr. Karsten König	+49 (0) 6894/980-150	karsten.koenig@ibmt.fraunhofer.de
Magnetische Resonanz	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke	+49 (0) 6894/980-405	frank.volke@ibmt.fraunhofer.de
Miniaturisierte Systeme	Dr. Thomas Velten	+49 (0) 6894/980-301	thomas.velten@ibmt.fraunhofer.de
Lasermesizin	Dr. Iris Riemann	+49 (0) 6894/980-190	iris.riemann@ibmt.fraunhofer.de

### Biohybride Systeme

Zell-basierte Sensorik & Biomonitoring	Dr. Hagen Thielecke	+49 (0) 6894/980-162	hagen.thielecke@ibmt.fraunhofer.de
Molekulares Zell- & Tissue Engineering	Priv.-Doz. Dr. Hagen von Briesen	+49 (0) 6894/980-286	hagen.briesen@ibmt.fraunhofer.de

### Medizintechnik & Neuroprothetik

Neuroprothetik	Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann	+49 (0) 6894/980-401	klaus.hoffmann@ibmt.fraunhofer.de
Neuromonitoring	Dr. Klaus-Peter Koch	+49 (0) 6894/980-404	klauspeter.koch@ibmt.fraunhofer.de
	Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann	+49 (0) 6894/980-401	klaus.hoffmann@ibmt.fraunhofer.de

### Kryobiophysik & Kryotechnologie

Kryoequipment & Kryorobotik	Prof. Dr. Heiko Zimmermann	+49 (0) 6894/980-246	heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de
Nachwuchsgruppe BMBF Kryonanobiotechnologie	Dipl.-Phys. Uwe Schön	+49 (0) 6897/9071-30	uwe.schoen@ibmt.fraunhofer.de
	Prof. Dr. Heiko Zimmermann	+49 (0) 6894/980-246	heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de

### Kryoforschungsbank

	Dr. Frank Obergruesser	+49 (0) 6897/9071-90	frank.obergruesser@ibmt.fraunhofer.de
--	------------------------	----------------------	---------------------------------------

### Zelldifferenzierung & Zelltechnologie

	Priv.-Doz. Dr. Charli Kruse	+49 (0) 451/2903-210	charli.kruse@ibmt.fraunhofer.de
--	-----------------------------	----------------------	---------------------------------

### Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik

Biosensorik	Prof. Dr. Frank F. Bier	+49 (0) 33200/88-378	frank.bier@ibmt.fraunhofer.de
Nanobiotechnologie	Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann	+49 (0) 33200/88-350	nenad.gajovic@ibmt.fraunhofer.de
Mikroarray & Biochiptechnologie	Dr. Markus von Nickisch-Rosenegk	+49 (0) 33200/88-207	markus.nickisch@ibmt.fraunhofer.de
	Dr. Eva Ehrentreich-Förster	+49 (0) 33200/88-293	eva.ehrentreich@ibmt.fraunhofer.de

### Zelluläre Biotechnologie & Biochips

Lab-on-Chip-Technologie	Dr. Claus Duschl	+49 (0) 30/2093-8688	claus.duschl@ibmt.fraunhofer.de
Zell-Assay-Entwicklung	Dr. Peter Geggier	+49 (0) 30/2093-8809	peter.geggier@ibmt.fraunhofer.de
Extremophilenforschung	Dr. Götz Pilarczyk	+49 (0) 30/2093-8767	goetz.pilarczyk@ibmt.fraunhofer.de
	Dr. Thomas Leya	+49 (0) 30/2093-8350	thomas.leya@rz.hu-berlin.de

### Ultraschall

Ultraschall-Systementwicklung	Dipl.-Ing. Peter Weber	+49 (0) 6894/980-227	peter.weber@ibmt.fraunhofer.de
Biomedizinische Ultraschallforschung	Dr. Robert Lemor	+49 (0) 6894/980-225	robert.lemor@ibmt.fraunhofer.de
Piezosysteme & Entwicklung	Dipl.-Ing. Christian Degel	+49 (0) 6894/980-221	christian.degel@ibmt.fraunhofer.de
Sensorfertigung	Dr. Frank Tiefensee	+49 (0) 6897/9071-70	frank.tiefensee@ibmt.fraunhofer.de

### Medizin-Telematik

Medizinische Netze	Dipl.-Phys. Bertram Bresser	+49 (0) 6894/980-206	bertram.bresser@ibmt.fraunhofer.de
Home Care	Dr. Volker Paul	+49 (0) 6894/980-300	volker.paul@ibmt.fraunhofer.de
	Dipl.-Inform. Stephan Kiefer	+49 (0) 6894/980-156	stephan.kiefer@ibmt.fraunhofer.de

Computerunterstützte Simulationen	Dipl.-Phys. Daniel Schmitt	+49 (0) 6894/980-120	daniel.schmitt@ibmt.fraunhofer.de
European Center of Competence for Biomedical Microdevices (MEDICS)			
	Dipl.-Ing. Andreas Schneider	+49 (0) 6897/9071-42	andreas.schneider@medics-network.com
Medizintechnisches Kompetenzzentrum für Miniaturisierte Monitoring- und Interventionssysteme (MOTIV)			
	Dipl.-Biol. Jochen Schmidt	+49 (0) 6897/9071-41	jochen.schmidt@ibmt.fraunhofer.de
Fraunhofer-IBMT Technology Center China (FTeCC)			
	Prof. Dr. Nai-Teng Yu	+852/2358-7363	chyu@hkust.hk

#### Einbindung in Universitäten:

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

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

Juniorprofessur für Kryobiophysik und zelluläre Bioinformatik  
 Fachbereich Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften  
 (Naturwissenschaftlich-Technische Fakultät III)  
 Universität des Saarlandes  
 Inhaber Prof. Dr. Heiko Zimmermann

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

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

## Arbeitsschwerpunkte

Das Fraunhofer IBMT befasst sich in seinen technologischen Schwerpunkten mit Themen wie der Ankopplung technischer Mikrosysteme an biologische Komponenten wie Zellen und Gewebe, der molekularen und zellulären Biotechnologie mit medizinischer Zielstellung, der Nano(Bio)technologie, der Biokompatibilitätsprüfung, Kryobiotechnologie, Biochipentwicklung, aber auch der Mikrosystemtechnik (Mikrosensorik, Mikroaktoren und Signalverarbeitung), der Ultraschall-Technik, Sensor-Fertigungstechnik sowie multilokalen Sensorik verbunden durch Kommunikationstechnik, Gesundheitstelematik, telemetrischen Daten- und Energieübertragung und der magnetischen Resonanz, Bildgebung und Spektroskopie. Die dafür notwendigen Grundlagenkenntnisse werden projektgebunden komplettiert und in Kooperation mit der Industrie durch Auftragsentwicklungen in Produkte umgesetzt sowie zur Serienreife gebracht. Die Bandbreite der Tätigkeiten umfasst die Untersuchung technologischer Grundlagen, die Entwicklung von Komponenten und Systemen bis zur Ausführung von Demonstrationsanlagen für die industrielle Praxis. Nicht nur die medizintechnische Industrie und Biotechnologie-Unternehmen, sondern auch andere technische Bereiche wie die Polymer- und keramische Industrie, Halbleiterhersteller, Umwelttechnik, Hydraulikindustrie, Lebensmittelindustrie, Haus- und Klimatechnik, Prozess- und Prozessüberwachungstechnik, Fertigungs- und Automatisierungstechnik, Materialprüftechnik finden im IBMT Beratung und problemspezifische Lösungen. Machbarkeitsstudien, Prototypentwicklung sowie die Einführung von Kleinserien und permanente Sensor-Fertigungslinien bieten die Grundlage für erfolgreiche Verbesserungen und Innovationen. Auf einer Fläche von über 3 500 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 markt-fähigen 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.

Das 1996 gegründete und kontinuierlich entwickelte Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH) schloss neben den Jahren 2001, 2002, 2003 auch das Jahr 2004 mit einer positiven Bilanz ab. Auf Beschluss des Vorstandes der Fraunhofer-Gesellschaft wurde es zum 01. Oktober 2004 ausgegliedert und in die Selbständigkeit unter der Schirmherrschaft der City of Hialeah überführt. Diese Ausgründung des IBMT auf dem amerikanischen Kontinent ist der erfolgreiche Abschluss einer langjährigen Profilbildung. Der besondere Dank gilt an dieser Stelle dem im letzten Jahr verstorbenen Direktor, Dr. Seung-Eek Eagle Park, und seiner Nachfolgerin, Frau Dr. Sorah Rhee, die in hervorragender Weise dazu beigetragen haben das Modell der Fraunhofer-Gesellschaft forschungs- und industriefinanziert in den USA zu demonstrieren. Mit FTeCH steht dem IBMT und seinen Partnern nunmehr eine selbständige Tochtereinrichtung zur Verfügung, die vor allem auf dem Gebiet des Technologietransfers eine Brückenfunktion zum amerikanischen Kontinent einnehmen wird.

Im November 1998 wurde die Arbeitsgruppe Molekulare Bioanalytik in Potsdam-Rehbrücke als eine neue Außenstelle des IBMT gegründet. Für die Standortwahl war die Nähe zum Institut für Biochemie der Universität Potsdam, an dem bereits seit Jahren erfolgreich Biosensoren zur Marktreife entwickelt werden, und zum schnell wachsenden Markt der Biotechnologie im Raum Berlin-Brandenburg von entscheidender Bedeutung. Ziel der neuen Arbeitsgruppe war die Entwicklung von Vor-Ort-Analysesystemen zur kostengünstigen Diagnose und Therapiekontrolle bzw. Umweltüberwachung, z.B. Point-of-Care-Analysen für die medizinische Sofortdiagnostik, Beprobung atlastenkontaminierter Böden oder das systematische Produkt-

## Spatenstich zum Neubau des Fraunhofer IBMT in Golm – ein Gebäude für Biochips, Schneevalgen und Stammzellen

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 & Biochipstechnik an der Humboldt-Universität zu Berlin eingebettet in das Zentrum für Biophysik & Bioinformatik zur Arbeitsgruppe Medizinische Biotechnologie (AMBT) der Fraunhofer-Gesellschaft zusammengefasst. Bis zum Jahre 2006 wird für diese noch dezentralen Arbeitsgruppen ein Teilinstitut des IBMT als Neubau in Golm bei Potsdam errichtet. Der Spatenstich erfolgte am 30. August 2004 (siehe nachfolgender Beitrag). 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 09. September 2003 in Sulzbach/Saar die Kryoforschungsbank . Damit nahm das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) nach dem Zentrum für Kryobiotechnologie und Kryobiophysik eine zweite Einheit zur Entwicklung einer den Anforderungen der zukünftigen Biotechnologie und Medizin entsprechenden Technologieplattform in Betrieb. Aufgabe der Europäischen Kryoforschungsbank ist es, wertvolle und einzigartige Zellsammlungen (Bioressourcen) aus den verschiedensten Bereichen der Biowissenschaften zu unterstützen und anzulegen sowie moderne automatisierbare Technologie zu entwickeln und zu demonstrieren. Die Lebendablage von Zellsuspensionen erlaubt eine Vermehrung zu jedem späteren Zeitpunkt, insbesondere aber auch retrospektive Untersuchung von Proben. D.h. nach Jahrzehnten kann nach Genen, Makromolekülen, Krankheiten, Erregern,

Kontamination, ja sogar nach Dingen gesucht werden, für die heute noch nicht einmal die Methoden oder die Kenntnis existieren. Die Anlage einer Zellbank ist somit die umfangreichste, vollständigste Dokumentation der Eigenschaften einer Bioprobe. Auf mehr als 1 200 Quadratmetern werden Kryolagertanks mit einem Nettovolumen von jeweils bis zu 1 400 Litern installiert. Die Kryobankanlage trägt neben der Forschungsaufgabe den Charakter einer Demonstrationsbank für neue Technologien, insbesondere auch für industrielle Nutzer und die öffentliche Hand.

Im Jahre 2004 wurde die externe Fraunhofer IBMT-Arbeitsgruppe »Zell-differenzierung & Zelltechnologie« an der Universität zu Lübeck gegründet, die sich vor allem mit der medizinischen Nutzung von adulten Stammzellen beschäftigt. Über diese Kooperation mit der Universität zu Lübeck steigen das IBMT und die Fraunhofer-Gesellschaft in die Stammzellforschung mit dem Ziel der Unterstützung der regenerativen Medizin und des Tissue Engineering ein. Die Arbeitsgruppe wird von Privatdozent Dr. C. Kruse geleitet und konnte am 08. November 2004 neue Räume im Multifunktionszentrum des Campus der Universität zu Lübeck beziehen. In einem Verbund mit zwei Max-Planck-Instituten (Münster und Göttingen) werden derzeit Zellen aus exokrinen Drüsen gewonnen und hinsichtlich ihrer Differenzierungspotenz charakterisiert.

Das Wetter war nicht günstig für den symbolischen Spatenstich zum Neubau des Institutsteils AMBT des Fraunhofer IBMT im Wissenschaftspark Golm (Potsdam). Bei strömendem Regen und Sturm trafen sich am 30. August 2004 Gäste aus Politik, Wissenschaft und Industrie im benachbarten Fraunhofer IAP, um an diesem Ereignis teilzunehmen.

Die Grubredner, allen voran der Ministerpräsident des Landes Brandenburg, Matthias Platzeck, betonten gleichermaßen die Bedeutung der Wissenschaft für die Zukunft Deutschlands, des Landes Brandenburg und dem Standort Potsdam. Die Biotechnologie zusammen mit weiteren Schlüsseltechnologien wie Biomedizin und Bioinformatik sowie die Materialwissenschaften werde die Region Berlin-Brandenburg zu einer Spitzenfunktion auf diesen Gebieten führen, betonte der Ministerpräsident. Der Erfolg des Standortes Golm beruht auf der guten Kooperation zwischen universitärer und außeruniversitärer Forschung. Durch die Konzentration innovativer Institutionen mit intensiver interdisziplinärer Vernetzung werden weitere Ansiedlungen von Instituten und Hochtechnologieunternehmen sowie Ausgründungen befördert. Professor Warnecke, Altpräsident der Fraunhofer-Gesellschaft, interpretierte das regnerische Wetter positiv: »Was wachsen will, muss auch begossen werden.«

Unter tatkräftiger Mitwirkung des Ministerpräsidenten des Landes Brandenburg, Matthias Platzeck, der Ministerin für Wissenschaft, Forschung und Kultur Brandenburg, Frau Professor Johanna Wanka, des Altpräsidenten der Fraunhofer-Gesellschaft, Professor Hans-Jürgen Warnecke, des Oberbürgermeisters der Landeshauptstadt Potsdam, Jann Jakobs, des Leiters der Abteilung Gesundheit, Biowissenschaften und Nachhaltigkeit des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, Ministerialdirektor Reinhard Junker, des





Spatenstich am 30. August 2004.  
 Von rechts nach links: Prof. Dr. Wolfgang Loschelder, Rektor der Universität Potsdam, Markus Hammes, Architekt (Brenner & Partner), Ministerialdirektor Reinhard Junker, Leiter der Abteilung Gesundheit, Biowissenschaften und Nachhaltigkeit, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Prof. Dr.-Ing. Dr. h. c. mult. Hans-Jürgen Warnecke, Altpräsident und Ehrensenator der Fraunhofer-Gesellschaft, Jann Jacobs, Oberbürgermeister der Landeshauptstadt Potsdam, Matthias Platzeck, Ministerpräsident des Landes Brandenburg, Prof. Dr. Johanna Wanka, Ministerin für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg, Prof. Dr. Günter Fuhr, Leiter des Fraunhofer IBMT,  
 (Foto: Andrea Krause-Griep).

Rektors der Universität Potsdam, Professor Wolfgang Loschelder sowie Professor Günter Fuhr, Direktor des Fraunhofer IBMT, und des Architekten Dipl.-Ing. Markus Hammes (Brenner & Partner, Stuttgart) erfolgte der symbolische Spatenstich zum Neubau des Fraunhofer IBMT in den vollkommen aufgeweichten märkischen Boden.

Im Neubau werden die beiden Außenstellen des IBMT in Potsdam-Nuthetal (Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik) und in Berlin (Zelluläre Biotechnologie & Biochips an der Humboldt-Universität zu Berlin) zusammengeführt. Bis zum Einzug im Jahre 2006 wird noch eine dritte Abteilung aufgebaut werden, die sich vor allem auf Zelltechnologien im Hinblick auf eine Nutzung von Stammzellen für die regenerative Medizin konzentrieren wird.

Der Fokus des wissenschaftlichen Interesses am neuen Institut liegt auf den Gebieten der molekularen und zellulären Biotechnologie, insbesondere der folgenden Arbeitsbereiche: Biosensorik und Bioanalytik, Biochip-Technologie (Entwicklung von Vor-Ort-Analysesystemen zur kostengünstigen Diagnose und Therapiekontrolle bzw. Umweltüberwachung sowie die Entwicklung von Fertigungstechniken für die Biochipherstellung und DNA-Chip-Entwicklung), Nanobiotechnologie oberflächenbasierter tierischer und humaner Zellkulturen, Zellkonservierungstechniken und Zellsortierung, Zellmanipulation in freier Lösung, lab-on-chip für kundenspezifische Zellcharakterisierungs- und Zellseparationsaufgaben, Mikrofluidik-Simulation, Entwicklung dynamischer, chip-basierter Immunoassays, Spezialmikroskopentwicklungen, Prototypfertigung von Mikrostrukturen mittels Excimer-Laser und die Kultivierung kryophiler Süßwassermikroalgen (Schneealgen) in einer Kultursammlung CCCryo / Extremozymforschung.

Der Wissenschaftspark Golm beherbergt neben dem Fraunhofer-Institut für Angewandte Polymerforschung IAP drei Max-Planck-Institute und mehrere Fachbereiche der Universität Potsdam. Nur eine Woche zuvor erfolgte der Spatenstich zum neuen Innovationszentrum Golm (GO-IN). Das geplante Innovationszentrum setzt als Technologie- und Gründerzentrum auf die Potenziale der am Standort Golm vorhandenen Wissenschaftseinrichtungen. Der Neubau des IBMT gegenüber dem Fraunhofer IAP bereichert die strategische Technologieentwicklung im Land Brandenburg und Berlin. Er füllt eine Lücke im Bereich der angewandten medizinisch-biotechnologischen Forschung und trägt zur Entwicklung des Standortes Golm als Biotechnologie-Cluster bei. Die in Golm bereits vorhandenen Einrichtungen ergänzen in

idealer Weise das Forschungsspektrum des IBMT, garantieren eine optimale Einbindung und werden die Effizienz des Institutsteils noch erhöhen. Die Biomaterialentwicklung wird durch diese Clusterbildung befördert und erhält auch innerhalb Deutschlands aufgrund der Stärken der Polymerforschung ein Alleinstellungsmerkmal.

Durch den Neubau des AMBT im Wissenschaftspark Golm wird die Anbindung an die Max-Planck-Institute und an die mathematisch-naturwissenschaftlichen Institute der Universität Potsdam unter den Gesichtspunkten des wissenschaftlichen Austausches, des Lehr- und Technologietransfers sowie der Rekrutierung und praxisnahen Ausbildung des Nachwuchses deutlich befördert. Die Nähe zur Universität Potsdam ist ein wesentliches Element dieser Ansiedlung.

Der neue Institutsteil wird mit einer Kapazität von ca. 60 Mitarbeitern starten bei einer Gesamtnutzfläche von knapp 4 000 qm (davon mehr als 2/3 Labornutzfläche) und sich zu einer Mitarbeiterzahl von ca. 120 Personen in drei Abteilungen entwickeln.



Aushub der Baugrube Anfang Oktober 2004.



Entwurf des Architekturbüros Brenner & Partner, Stuttgart.

(Am Modell von links nach rechts)  
 J. Jakobs, Oberbürgermeister der Stadt  
 Potsdam, Dr. Buller, Institutsdirektor des  
 Nachbarinstituts Fraunhofer IAP,  
 Frau Prof. Wanka, Ministerin für Wis-  
 senschaft, Forschung und Kultur des  
 Landes Brandenburg, Prof. Fuhr.  
 (Foto: Uta Morgenstern).



Grundsteinlegung am 29. November  
 2004.  
 Von links nach rechts: Prof. Dr.  
 Wolfgang Loschelder, Rektor der Univer-  
 sität Potsdam, Herr Winfried Smaczny,  
 Abteilungsleiter im Ministerium für  
 Wissenschaft, Forschung und Kultur des  
 Landes Brandenburg, Prof. Dr. Günter  
 Fuhr, Institutsdirektor Fraunhofer IBMT,  
 Herr Burkhard Exner, Finanzdezernent,  
 Stadtverwaltung Potsdam.



## Kompetenzen und Anwendungen

	Miniaturisierung/Mikrostrukturierung (alternativer Materialien)	Dickschicht-/Dünnschicht-Sensorik (Hybride)	Ultraschall-Sensorik/Systeme (1D/2D-Array-Technologie/Hardware/ Software)	Medizin-Telematik (Sensorik/Kommunikations-/ Informationstechnik)	Magnetische Resonanz (Mikroskopie, Spektroskopie, Imaging)	Multilokale Sensorik und Telekommunikation	In-line-Prozesskontrolle	Biosysteme/BioKompatibilität (Zell/Tiermodelle)	Übergeordnete Systeme (Gesundheit, Umwelt)	Sensor-Fertigung (Entwicklung, Service)	Nanobiotechnologie
Bildgebende Systeme (Sonographie, NMR)											
Monitor-Systeme (Volumen- fluss, Vitalparameter)											
Prozessüberwachung (Luftschall, Fluidkontrolle)											
Plattenwellen-Sensorik (Biosensor, massensensitive Sensorik)											
Taktile Sensorik, Endosysteme (z.B. Endosensorik)											
NMR-Probenkopfentwicklung (Hochfrequenzsysteme)											
Materialcharakterisierung (Polymere/Pharmaka/Kosmetika)											
Bio-Interfaces (Wetware, neuronale Interfaces, Mikroimplantate)											
Kryo-Biotechnologie											
Biochip-Technologien											
Regenerative Medizin											

Kompetenzmatrix.

■ In rascher Entwicklung begriffen. ■ Kernfelder des IBMT.

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse und praktischen Ergebnisse aus langjähriger Erfahrung in den Bereichen Mikrosysteme/Lasermedizin, Ultraschall und Magnetische Resonanz sowie die neuen Erfahrungen auf dem Gebiet der Sensorfertigung, (Nano)Bio-technologie, Biosysteme, Kryotechnologie, Biochip-Technik und Medizin-Telematik gewährleisten eine hohe Qualität der FuE-Leistungen und die flexible, kunden- und problemorientierte Aufgabendefinition. Zahlreiche Referate, Publikationen und Patente dokumentieren die Qualifikation der Mitarbeiter und den modernen technischen Stand der Einrichtungen und

Ausrüstungen des Instituts in all seinen Abteilungen. Im Jahre 2002 hat das IBMT begonnen, seine Patentpolitik zu reformieren und bietet nunmehr über die Kompetenzzentren MOTIV und MEDICS in Sulzbach mehr als 100 Patente zur Lizenzierung an.

## 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:

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

Dr. Karsten Henco, Vorstand der EVOTEC 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

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

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

## Wissenschaftliche Ereignisse des Jahres

### Technologietransfer-Preis Brandenburg 2004 – Robotertechnologie zur Peptidsynthese

Der erste Preis des Technologietransfer-Wettbewerbes des Landes Brandenburg für das Jahr 2004 wurde an Herrn Prof. Dr. Frank Bier und Herrn Jörg Henkel aus der Abteilung Molekulare Bioanalytik und Bioelektronik des Fraunhofer IBMT sowie an Herrn Dr. Oliver Kreuzer und Herrn Dr. Marc Birringer von der Firma Peptides & Elephants verliehen. Die Preisverleihung fand im Rahmen des Technologietransfertages Brandenburg am 22. Juni 2004 mit etwa 180 Teilnehmern aus Firmen, Verbänden, Politik und Wissenschaft statt. Frau Professor Wanka (Ministerin für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg) und Herr Junghanns (Minister für Wirtschaft des Landes Brandenburg) übergaben die Auszeichnung, die mit 4 000 € dotiert ist, an die Preisträger. Gewürdigt wurde die Entwicklung eines neuartigen Synthesystems für Peptidbibliotheken im Rahmen einer Kooperation mit der Firma Peptides & Elephants. Wegen der hohen Erstellungskosten fanden bisher eher einzelne Peptide Anwendung in der Forschung. Die neuartige Nutzung der Robotertechnologie macht es möglich, innerhalb von Stunden hunderte von verschiedenen Peptiden in 96er-Standardmikrotiterplatten vollautomatisch zu synthetisieren. Erst dadurch werden Peptidbibliotheken für die breite Forschung und auch für die pharmazeutische Industrie zu akzeptablen Kosten verfügbar.

Auf Seiten der Firma Peptides & Elephants wurde die Merryfield-Peptidsynthese auf ein einfaches Robotersystem übertragen. Dabei wird die Festphasensynthese an einer Harzoberfläche in Standardmikrotiterplatten durchgeführt. Die Aminosäuren werden verschleppungsfrei mit speziell von der Firma Peptides & Elephants entwickelten Pipetten durch den Roboter

verteilt. Die Menge der abzugebenden Aminosäuren werden durch den Roboter individuell für jedes Peptid der Bibliothek dosiert, in Abhängigkeit von der jeweiligen Synthesestufe und der angestrebten chemischen Ausbeute des Verfahrens. Die gewonnenen Peptide können direkt im üblichen Mikrotiterplattenformat an die Kunden ausgeliefert oder in dieser Form weiteren Aufreinigungs- und Syntheseverfahren zugeführt werden. Über diesen Weg lassen sich auch Peptid-Biochips erstellen, die sich durch ihre konstant hohe Qualität von den bisher verfügbaren Angeboten absetzen. Parallel zur Umsetzung der Synthese auf dem Robotersystem wurde die Software als Gesamtpaket durch die Abteilung Molekulare Bioanalytik und Bioelektronik des IBMT in enger Abstimmung mit der Firma Peptides & Elephants konzipiert und entwickelt. Auf einer niedrigen Ebene kommuniziert die Software direkt mit dem Robotersystem sowie mit einer Reihe weiterer Geräte des Gesamtsystems. Auf diese Weise konnten herstellerbedingte Anwendungsanforderungen der beteiligten Geräte vermieden und die zugängliche Funktionalität für das Gesamtsystem erweitert werden. Durch die große Anzahl schnell verfügbarer Peptide mussten dem Nutzer neue Software-Werkzeuge zur Generierung sinnvoller bzw. der Problemstellung entsprechender Aminosäuresequenzen aus einem gegebenen Protein zur Verfügung gestellt werden. Dazu wurden bereits bekannte Verfahren wie der Alanin Walk (Wobble), verschiedene Replacement- und Substitutionsoptionen, das flexible Mapping eines Proteins sowie weitere Möglichkeiten bis hin zu regelbasierten Zufallssequenzen in das Gesamtsystem integriert. Die voraussichtliche Ausbeute einer jeden Synthesestufe für jedes Peptid wird mit anerkannten Verfahren berechnet und grafisch übersichtlich zusammen mit weiteren physikalischen



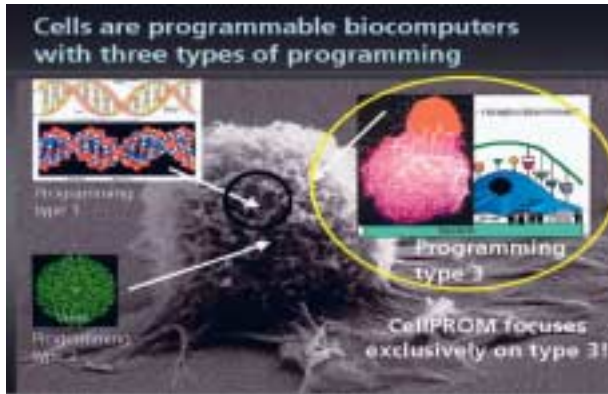
Abbildung 1: Hochdurchsatz-Syntheseautomat LIPS® Synthesizer 9 x 384.



Abbildung 2: Ein Roboterarm scannt vor Synthesebeginn die »Pipetten«, um Position und Daten der jeweiligen Aminosäuren festzustellen.

Daten dargestellt. Über die grafische Oberfläche ist es einem Nutzer möglich, auch komplexe Peptidbibliotheken schnell zu erzeugen und den Syntheseauftrag an die Problematik der Fragestellung und an die Ausbeute der Synthese anzupassen. Dieser Auftrag kann in den Arbeitsbereich der Software geladen werden, um die jeweils für diese Synthese notwendigen Chemikalien berechnen zu lassen. Deren Vollständigkeit und Anordnung im Roboter werden über 2-D-Barcodes vor Beginn der Synthese überprüft und berücksichtigt. Die eigentliche Synthese erfolgt in allen Schritten vollautomatisch und wird, wie bereits auch die Auftragserzeugung, umfassend protokolliert. Die gemeinsame Entwicklung ist so erfolgreich, dass die Firma Peptides & Elephants sowohl das Synthesystem als auch beliebige Peptidbibliotheken anbietet und gegenwärtig in Kooperation mit dem IBMT den Upscale des Synthesystems um den Faktor vier auf 384er Standardmikrotiterplatten entwickelt.

## Zukunftsfeld Nanobiotechnologie *CellPROM* – Integriertes Projekt der Europäischen Union



Zellprogrammierung im *CellPROM*-Projekt.



Abbildung 1: Am Vorabend des Kick-off-Meetings empfing der Wirtschaftsminister des Saarlandes, Dr. Hanspeter Georgi, stellvertretend für den Ministerpräsidenten, Herrn Peter Müller, die Mitglieder des *CellPROM*-Konsortiums in der Staatskanzlei.



Abbildung 2: Professor Günter Fuhr, Koordinator des Integrierten Projektes *CellPROM*, begrüßt die Gäste.

Das 6. Forschungsrahmenprogramm der Europäischen Union setzt neue Förderinstrumente ein, um die Entwicklung und Verwertung zukunftsweisender Technologien im europäischen Forschungsraum zusätzlich zu den bewährten Instrumenten wie STREP- und CRAFT-Projekte zu stimulieren. Ein solches neues Instrument sind die Integrierten Projekte, in denen zahlreiche Partner aus den Ideenschmieden Europas gemeinsam an einem innovativen Großprojekt arbeiten.

*CellPROM* - das mit einem Gesamtvolumen von fast 27 Mio € größte Integrierte Projekt im Themenbereich Nano-Biotechnologie - vereint für vier Jahre 27 akademische und industrielle Partner aus 12 Ländern und wird durch das Fraunhofer IBMT koordiniert. Die Kurzbezeichnung *CellPROM* steht für »Cell Programming by nanoscaled devices«. Projektziel ist die nichtinvasive Differenzierung von Zellen im großtechnischen Maßstab, wozu künstliche makromolekulare Oberflächen nach dem Vorbild der Zelloberflächen auf nanotechnologischem Wege entwickelt und erprobt werden sollen. In Ergänzung zu löslichen Faktoren, wie Differenzierungs- und Wachstumsfaktoren, unterstützen sie auf biologische Weise die Differenzierung von Zellen über multiple Oberflächenkontakte. Diese makromolekularen Landschaften (*NANOSCAPES*) imitieren dabei Funktionen, die im Gewebe und Körper über die Oberflächenkontakte von Zellen zu Matrixelementen und Nachbarzellen ausgeübt werden. Der Ansatz soll eine technische Lücke schließen bei einer Minimierung unerwünschter Nebenwirkungen der In-vitro-Zellprägung. Die Beherrschung dieser Prozesse im industriellen Maßstab ist die Voraussetzung für die Erschließung wichtiger Anwendungsfelder in den Bereichen Biotechnologie, Medizin, Pharmazie und Technologie-Entwicklung. Mit dem Projekt *CellPROM* wird interdisziplinäres Neuland betreten und ein Beitrag zur Entwicklung nanoskopischer Werkzeuge für die Zellhandhabung im Rahmen der Biotechnologie und regenerativen Medizin geleistet. Am Ende der Projektlaufzeit von vier Jahren sollen funktionsfähige Module stehen, in denen die technischen Lösungen und biologischen Verfahrensschritte demonstriert werden können, die dann als Ausgangspunkt für die Entwicklung zur Serienreife sowie für die Konzeption von Folgeanwendungen dienen können,

deren Gesamtheit die Bedeutung des Standortes Europa im Zukunftsmarkt Nano-Biotechnologie wesentlich stärken wird. Das Projekt startete im März 2004. Am 25. und 26. März 2004 fand das Kick-off-Meeting für das Projekt statt. In vierteljährigen Abständen finden Meetings mit allen Partnern statt, ergänzt durch regelmäßige Treffen mit 8 Workpackage Leadern und deren Stellvertretern. Die Koordination derartiger Großprojekte ist neben den Inhalten eine Herausforderung und erfordert neue Instrumente des Managements. Das Fraunhofer IBMT wird bei der Bewältigung dieser Aufgabe durch die Einbettung in den Life Science-Verbund und die Nutzung der Verwaltung der Fraunhofer-Gesellschaft unterstützt.



Abbildung 3: Frau Dr. Antoaneta Folea (rechts), Project Officer der EU in Brüssel im Gespräch mit Astrid Gindorf-Scherer, Project Management Office EURICE.



Abbildung 4: Die Universitätspräsidentin, Frau Prof. Dr. Margret Wintermantel, heißt die europäischen Partner zum Kick-off-Meeting auf dem Campus der Universität des Saarlandes willkommen.



Abbildung 5: Blick in den Sitzungssaal mit Vertretern der 27 Partnereinrichtungen.



Abbildung 6: Frau Uta Faure, Project Officer der EU in Brüssel, erläutert die Erwartungen der EU an das Integrierte Projekt CellPROM.

## Kontakt

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



Abbildung 7: Poster-Session am Nachmittag des ersten Tages.



# Das Forschungs- und Dienstleistungsangebot



Mikrostrukturierung im  
Reinraumcontainer Klasse 100.

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

## Institutsspezifische Angebote zur Vertragsforschung

### **Arbeitsweise:**

FuE-Projekte werden in Phasen erfolgsorientiert ausgeführt, beginnend mit einer technischen Marktstudie, daraus abgeleitet die Machbarkeitsstudie, über die Prototypentwicklung und den Feldtest (klinische Studie) bis hin zur Entwicklung von kostenoptimierten Fertigungstechniken und Technologieentwicklungen. 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 58 Instituten und den im Jahre 2001 gegründeten Life Science-Verbund der vier Fraunhofer-Institute (IBMT, IGB, IME und ITEM) 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 Vorlaufforschung weitgehend unter Mitwirkung öffentlicher Auftraggeber.

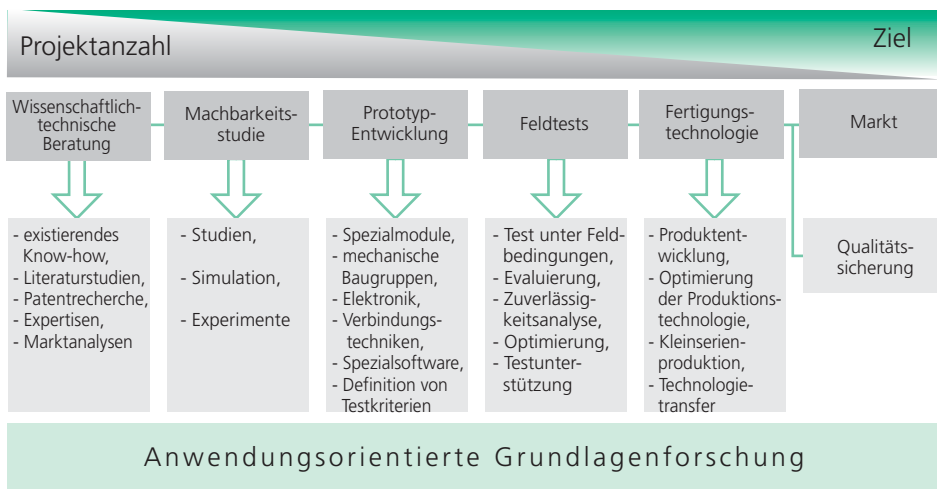
### **Nutzungsrechte:**

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.





Risikominimierte Produktentwicklung.

#### Phasenmodell:

Die Projektierung erfolgt im Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik wie folgt: Am Beginn eines Projekts steht eine wissenschaftlich-technische Beratung. Hierbei werden anhand des existierenden Know-how sowie mittels Literatur-, Patent- und Marktrecherchen die möglichen Probleme des Projekts 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 Technologieoptimierung, die Kleinserienfertigung und der Technologie-Transfer sind Elemente der Produktionsvorbereitung. Begleitend leistet

das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik auch Hilfestellung bei Marketing und Qualitätssicherung. Dies steht im Dienste des Produktionsanlaufes und der Risikominimierung im Rahmen der Fertigung. Der Kunde hat die Möglichkeit, seinen Auftrag entsprechend dieser Phasen ein- und aufzuteilen und am Ende jeder einzelnen Stufe neu zu entscheiden, ob es sich für ihn lohnt, in die nächste Phase einzutreten. Dieses Kriterium erleichtert dem Kunden wie auch dem IBMT die Auftragsvergabe bzw. -annahme und führt zu überschaubaren, kalkulierbaren Projektzeiten und Projektkosten.

## Verträge und Patentvereinbarungen

### **Vertragsabschluss:**

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

### **Nutzungsrechte:**

Über die Nutzungsrechte an den in der Auftragsbearbeitung entstandenen Patenten verfügt allein der Kunde. Nach den Wünschen des Kunden werden individuelle Vereinbarungen getroffen. Die Patentstelle für die Deutsche Forschung der Fraunhofer-Gesellschaft PST steht für die Verwertung patentfähiger Lösungen beratend zur Verfügung. Das IBMT wird durch renommierte Patentanwaltskanzleien in aller Welt vertreten.

### **Koordination:**

Das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik ist erfahren in der Koordination komplexer Verbundvorhaben und übergeordneter Leitprojekte. In diesem Zusammenhang werden administrative und koordinative Aufgaben übernommen und eine gute Kommunikation zwischen den Projektpartnern im Verbund sichergestellt, um 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 (Biotechnologie, 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.

Produkt	Markt	Ansprechpartner im Institut
Entwicklungsplattform für modulare Implantate	Medizintechnik, Neurostimulation	Dr.-Ing. Klaus Peter Koch Tel.: +49 (0) 6894/980-404
Neuromonitoring	Medizin, Arbeitsmedizin, Wellness	Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann Tel.: +49 (0) 6894/980-401
Implantatkapselung	Medizintechnik, Medizin	Dr.-Ing. Klaus Peter Koch Tel.: +49 (0) 6894/980-404
Implantierbare Mikroelektroden	Medizintechnik, Medizin	Dr.-Ing. Klaus Peter Koch Tel.: +49 (0) 6894/980-404
Elektrostimulation	Medizintechnik, Medizin	Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann Tel.: +49 (0) 6894/980-401
Interoperative Monitorsysteme	Medizintechnik, Chirurgie	Dr.-Ing. Klaus Peter Koch Tel.: +49 (0) 6894/980-404
Elektroden für Muskeln, Nerven und Biohybride Systeme; Neuro-Stimulatoren; Implantat-Entwicklung	Medizintechnik, Medizin	Dr.-Ing. Klaus Peter Koch Tel.: +49 (0) 6894/980-404
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, Biomonitoring-Systeme (Infrarot, induktiv, RF)	Medizintechnik, Medizin	Dr. Oliver Scholz Tel.: +49 (0) 6894/980-157
Tele-Medizinische Kommunikations-Software/ Telematische Medizinprodukte	Telematik, Medizin	Dipl.-Phys. Bertram Bresser Tel.: +49 (0) 6894/980-206
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, 2-D, 3-D	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
Füllstandsmesstechnik	Mess-, Umwelt- und Verfahrenstechnik	Dipl.-Ing. Matthias Molitor Tel.: +49 (0) 6894/980-210
Therapeutischer Ultraschall	Ophtalmologie, 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
Ultraschallbasierte 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
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
Nichtinvasive 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 2-D, 3-D	Medizin, andere	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Molekulare Struktur, Dynamik, Diffusion in Verbundmaterialien Medizintechnik	Materialwissenschaft, Bauindustrie, Luft- und Raumfahrt, Autoindustrie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Qualitätsbestimmung von Saatgut, nichtinvasive Online- Beobachtung des Keimungsprozesses	Landwirtschaft	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
Computerunterstützte 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
3-D-Rekonstruktion und Visualisierung	Medizin, Biotechnologie	Dipl.-Phys. Daniel Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-120
Algenkultursammlung kryophiler Mikroalgen (CCryo)	Reinigungsmittel-, Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie	Dr. Thomas Leya Tel.: +49 (0) 30/2093-8350
Algenrohmaterial aus kundenspezifischer Anzucht	Reinigungsmittel-, Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie	Dr. Thomas Leya Tel.: +49 (0) 30/2093-8350
DNA, RNA, cDNA für Downstream-prozesse	Reinigungsmittel-, Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie	Dr. 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. Claus Duschl Tel.: +49 (0) 30/2093-8688
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
Chipbasierte 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 Sprengstoff-derivate, Hormone, Pestizide	Umweltanalytik, Medizin, Lebensmitteltechnologie, Diagnostik	Prof. Dr. Frank F. Bier Tel: +49 (0) 33200/88-378
Mikroarray und Biochipherstellung	Diagnostik, Umweltanalytik, Lebensmittelanalytik	Dr. Eva Ehrentreich-Förster Tel.: +49 (0) 33200/88-293
PCR auf dem Chip	Diagnostik, Umweltanalytik, Lebensmittelanalytik	Dr. Markus von Nickisch-Rosenegk Tel.: +49 (0) 33200/88-207
Molekularbiologische DNA-Konstrukte	Biotechnologie, Nanobiotechnologie	Priv.-Doz. Dr. Ralph Hölzel Tel.: +49 (0) 33200/88-289

Datenbankzugriff für Biochip-Daten LIMS für das Biochiphandling 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
In-vitro-gewebebasierte Biosensoren zum Test der physiologischen Wirkung von Substanzen	Pharmazie, Medizin, Medizintechnik, Umweltüberwachung	Dr. Hagen Thielecke Tel.: +49 (0) 6894/980-162
Katheter-Sensorik zur mikro-anatomischen Untersuchung von Gefäßen	Medizin, Medizintechnik	Dr. Hagen Thielecke Tel.: +49 (0) 6894/980-162
Tiefentemperaturmesstechnik (digital/analog)	Elektronik, Kryobiotechnologie, Luft- und Raumfahrt	Prof. Dr. Heiko Zimmermann Tel.: +49 (0) 6894/980-246
Echtzeit-Infrarotthermographie	Medizin, Biotechnologie, Neue Materialien	Prof. Dr. Heiko Zimmermann Tel.: +49 (0) 6894/980-246
Ultrahochgeschwindigkeits-Fotografie	Biotechnologie, Polymerchemie	Prof. Dr. Heiko Zimmermann Tel.: +49 (0) 6894/980-246
Tiefentemperaturmechatronik	Kryobanking, Materialforschung	Dipl.-Phys. Uwe Schön Tel.: +49 (0) 6897/9071-30
Kryoprozesstechnik	Kryobanking, Zellbanking	Dr. Frank Obergrösser Tel.: +49 (0) 6897/9071-90
Schonende Isolierung von Stamm-/Progenitorzellen aus exokrinem Gewebe	Biotechnologie, Medizin	Priv.-Doz. Dr. Charli Kruse Tel.: +49 (0) 451/2903-210

## Kontakt und weitere Informationen

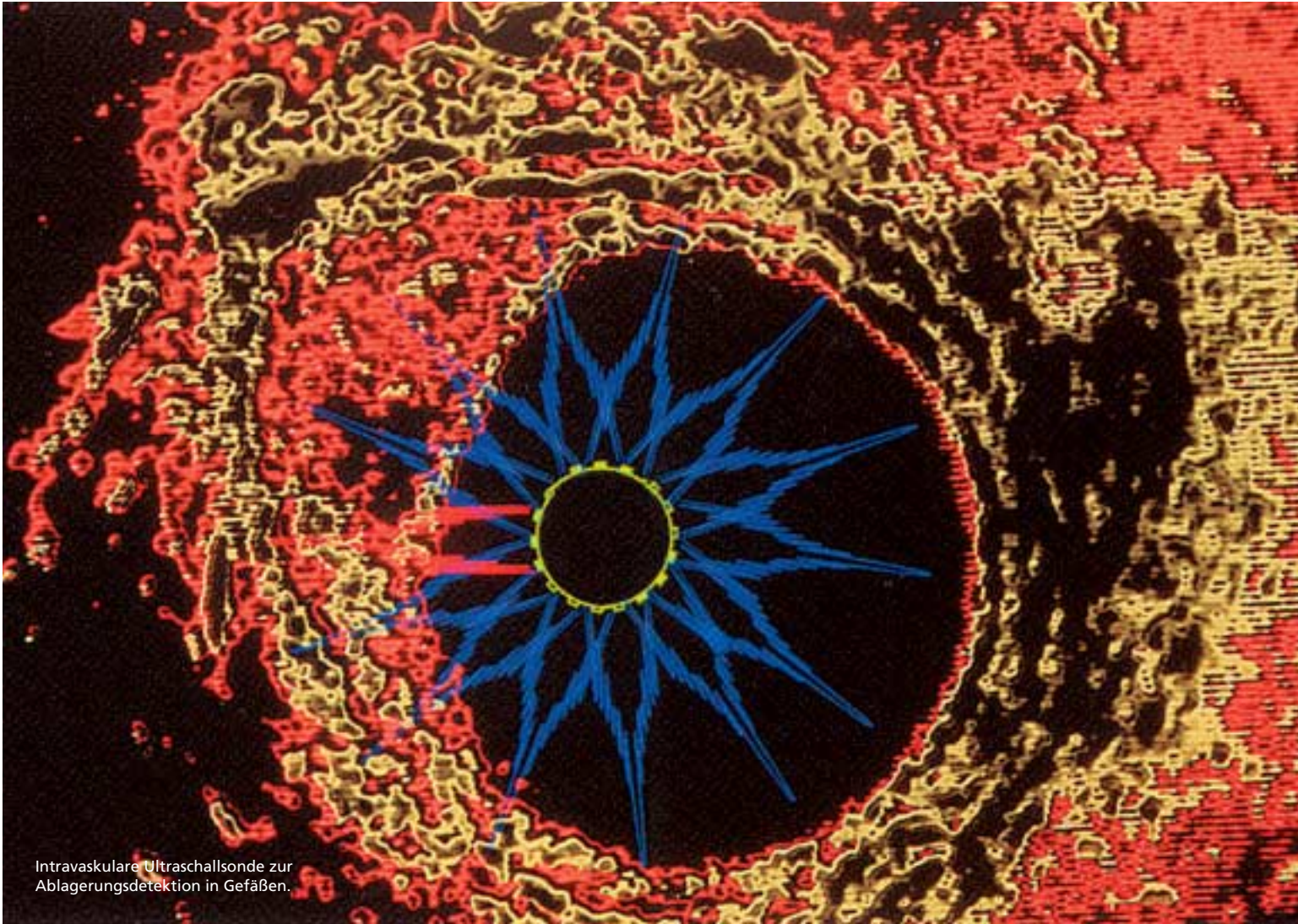
Bitte rufen Sie uns an, wenn Sie Fragen haben, weitere Informationen oder ein konkretes Angebot wünschen. Publikationen und Broschüren senden wir Ihnen gerne zu. Besuchen Sie unsere Internetseiten:  
<http://www.ibmt.fraunhofer.de>.

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

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



## Das Institut in Zahlen



Intravaskuläre Ultraschallsonde zur Ablagerungsdetektion in Gefäßen.

- Mitarbeiterentwicklung
- Betriebshaushalt
- Vertragsforschung mit der Wirtschaft

## Mitarbeiterentwicklung

Im Jahr 2004 waren am Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT 169 wissenschaftliche, technische und verwaltende Mitarbeiter (inklusive Lehrstühle) sowie 30 studentische Hilfskräfte und 45 Praktikanten beschäftigt. Zusätzlich arbeiteten 16 Gastwissenschaftler im Institut.

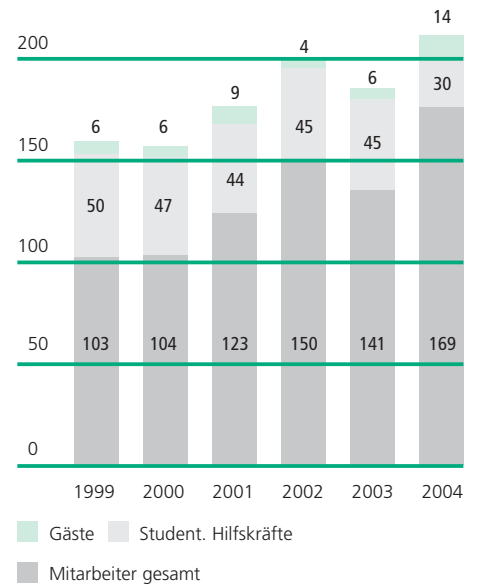
## Betriebshaushalt

Der voraussichtliche Betriebshaushalt 2004 wird 10,3 Mio. € betragen.

## Vertragsforschung mit der Wirtschaft

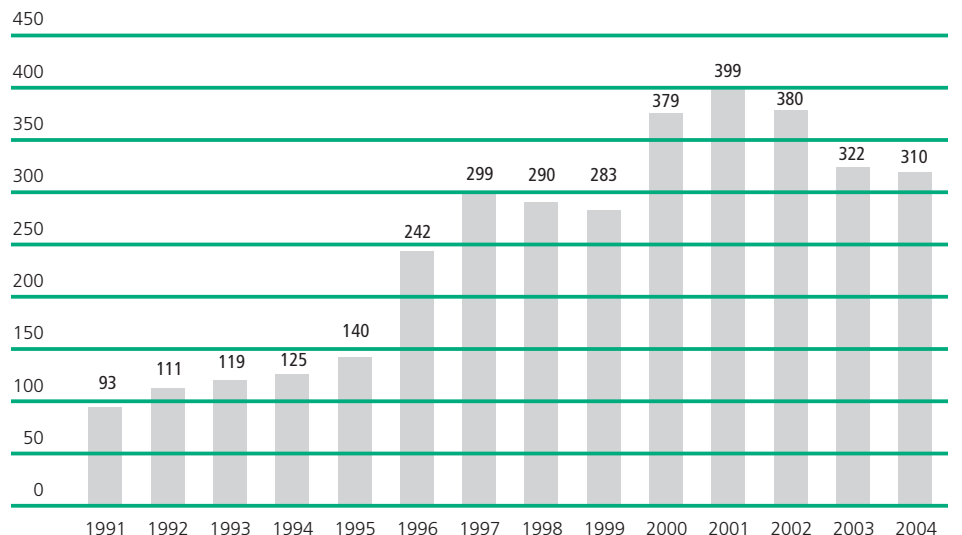
Projektarbeit steht im Vordergrund der Forschungsaktivitäten am Institut. Es war Ziel des Jahres 2004, die sehr große Zahl der Projekte in den Jahren 2000 bis 2002 zugunsten größerer Projekte zu verringern. Dies ist bei steigendem Gesamtprojektumfang mit nunmehr 310 Projekten gelungen. Davon entfielen 90 Projekte auf industrielle Auftraggeber, das entspricht ca. 33,3 %.

Anzahl  
250



Personalentwicklung von 1999 bis 2004.

Anzahl



Projektentwicklung von 1999 bis 2004.



# Die Fraunhofer-Gesellschaft auf einen Blick



- Landkarte mit Forschungseinrichtungen
- Gesamtkompetenz im Überblick
- Forschungsfelder
- Zielgruppen
- Leistungsangebot
- Vorteile der Vertragsforschung

Die Gesellschaft umfasst zur Zeit 58 Institute, die sich in acht thematischen Forschungsfeldern 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 wirtschaftlich erfolgreiche, sozial gerechte und umweltverträgliche Entwicklung der Gesellschaft.

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

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt derzeit rund 80 Forschungseinrichtungen, davon 58 Institute, an über 40 Standorten in ganz Deutschland. Rund 12 700 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, bearbeiten das jährliche Forschungsvolumen von über 1 Milliarde €. Davon fallen mehr als 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.



Joseph von Fraunhofer an einem seiner Instrumente.

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

Zur Stärkung der Biowissenschaften wurde im Jahre 2001 der Life Science-Verbund, bestehend aus vier Instituten (IBMT, IGB, IME und ITEM) gegründet.

### Zielgruppen

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

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

### Leistungsangebot

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

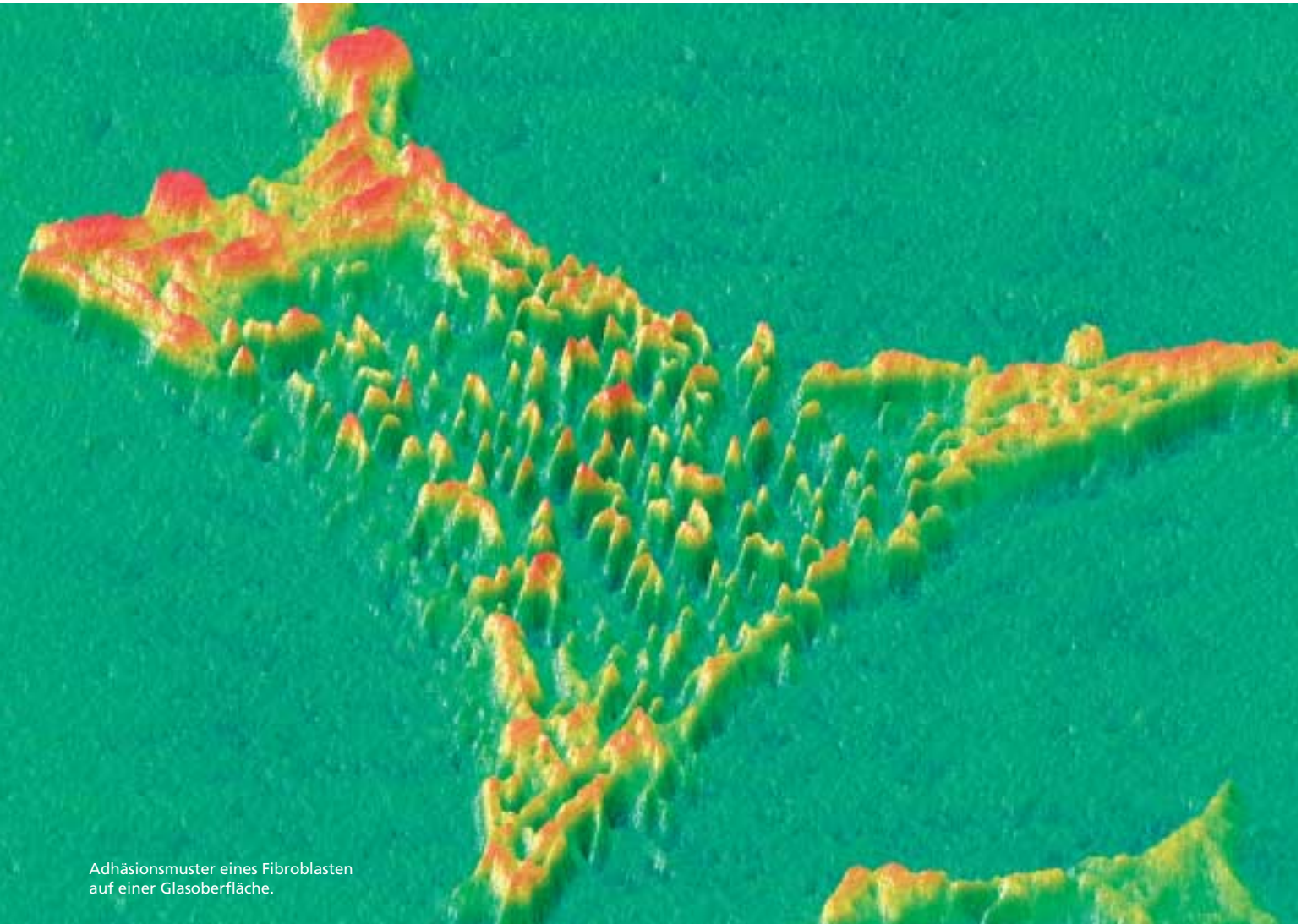
- Produktoptimierung, Entwicklung von Prototypen, Optimierung von Verfahren und Entwicklung neuer Prozesse
- Einführungsunterstützung neuer betrieblicher Organisationsformen und Technologien durch
  - Erprobung in Demonstrationen mit modernster Geräteausstattung
  - Schulung der beteiligten Mitarbeiter vor Ort
- Service-Leistungen auch nach Einführung neuer Verfahren und Produkte

- Technologieberatung durch
  - Machbarkeitstudien
  - 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.

# Ausgewählte Forschungsergebnisse und Anwendungen



Adhäsionsmuster eines Fibroblasten auf einer Glasoberfläche.

- Mikrosysteme/Lasermedizin
- Biohybride Systeme
- Medizintechnik & Neuroprothetik
- Medizinische Biotechnologie
  - Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik
  - Zelluläre Biotechnologie & Biochips
- Kryobiophysik & Kryotechnologie
- Zelldifferenzierung & Zelltechnologie
- Ultraschall
- Medizin-Telematik
- Computerunterstützte Simulationen
- Biomedizinische Kompetenzzentren

# Mikrosysteme/Lasermedizin

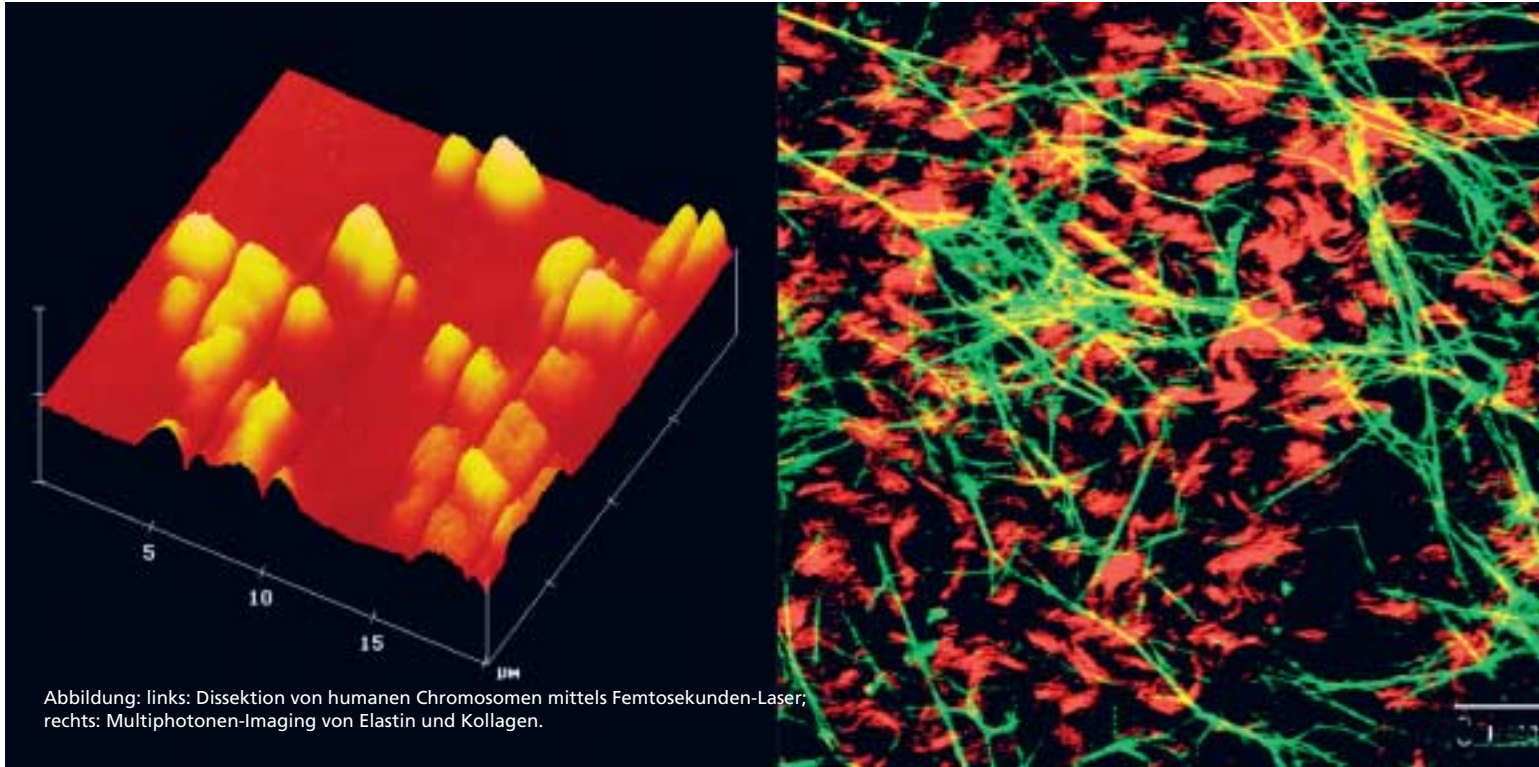


Abbildung: links: Dissektion von humanen Chromosomen mittels Femtosekunden-Laser; rechts: Multiphotonen-Imaging von Elastin und Kollagen.

## Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Magnetische Resonanz
- Miniaturisierte Systeme
- Lasermedizin

Highlight: Multiphotonen-Tomographie von Hauttumoren mittels Femtosekunden-Laser

## Ausstattung

Gegenwärtig wird am Fraunhofer IBMT ein neuer Forschungsschwerpunkt Optische Nanotechnologien eingerichtet, der sich vorrangig mit der Anwendung optischer Methoden zur hochauflösenden Laserdiagnostik und mit der Nanochirurgie beschäftigt.

Von besonderer Bedeutung ist die Anwendung kompakter naher infraroter Femtosekundenlaser ( $1 \text{ fs} = 10^{-15} \text{ s}$ ) für die Nanobiotechnologie, die Vitalzell-Mikroskopie sowie die diagnostische und therapeutische Medizin mittels Multiphotonen-Effekten. So werden 5-D-Multiphotonen-Systeme hoher räumlicher Submikrometer-Auflösung, 100 Pikosekunden zeitlicher Auflösung und 10 Nanometer spektraler Auflösung entwickelt und für die Gen-Detektion, die Multiphotonen-Tomographie von Zellen und die Erstellung nichtinvasiver optischer Biopsien von Hauttumoren eingesetzt. Zudem werden Femtosekunden-Laserpulse hoher Intensität ( $\text{TW}/\text{cm}^2$ ) für die Nanostrukturierung von Halbleiter-Materialien und Polymeren sowie zur Nanochirurgie mit Schnittweiten im Sub-100-Nanometerbereich appliziert. Anwendungen liegen insbesondere im Bereich Gentherapie mittels optischen Gentransfers (optische Membranpermeation), Tumortherapie, Augenchirurgie und Inaktivierung von Mikroorganismen.

Die Arbeitsgruppe Lasermedizin verfügt über eine Vielzahl innovativer Lasersysteme. Kernstück ist eine 5-D-Multiphotonen-Laserscanning-Anordnung auf der Basis zeitkorrelierter Einzelphotonen-Zählung und spektralen Imagings. Zur Ausstattung gehört zudem ein klinisch zugelassenes Femtosekunden-Lasersystem mit Grinlinsen-Endoskop für die Multiphotonen-Tomographie der Haut. Inzwischen wurden in Kooperation mit der Dermatologischen Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena mehr als 80 Patienten mit diesem System untersucht. Für den Nachweis von Einzelmolekülen steht eine Zweiphotonen-FCS (Fluorescence Correlation Spectroscopy)-Anordnung zur Verfügung. Protein-Protein-Wechselwirkungen in vitalen Zellen können mittels zeitaufgelösten Förster-Energietransfers (FLIM-FRET) bildgebend erfasst werden. Multiphotonen-Systeme am IBMT ermöglichen somit die Untersuchung von Einzelmolekülen, Protein-Protein-Wechselwirkungen, genomischen Regionen, Einzelzellen, Zellclustern, Gewebearealen, Kleintieren und am Patienten.

Erfolgreich konnten Projekte auf dem Gebiet der optischen Nanotechnologien von der Europäischen Union, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem BMBF und der Industrie eingeworben werden. Die IBMT-Abteilung Mikrosysteme/Lasermedizin wird im März 2005 eine der bedeutendsten internationalen Mikroskopietagungen, „Focus on Microscopy“, organisieren, die anlässlich des 100. Todestages von Ernst Abbe mit einem speziellen Symposium in Jena beginnen wird. Erwartet werden ca. 500 Teilnehmer.



---

#### **Ansprechpartner**

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

## Magnetische Resonanz



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

- Evaluierung von Wirkstoffen mit NMR-Spektroskopie und MR-Imaging
- NMR-Mikroimaging und MRI (Magnetresonanz-Tomografie)
- 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 Biomineralisierungsprozessen
- Alterungsprozesse in Gelen, Cremes etc.

- Hydratationseigenschaften von Biopolymeren und Werkstoffen
- Beschichtung von Oberflächen (Biokompatibilität)
- In-vitro- und In-vivo-Studien zur Wirkung von Cremes und Salben auf die Haut
- Untersuchung von Bioklebern
- Untersuchung von Biosensoren
- Zellen unter extremen Belastungen (z.B. Kryokonservierung, Kryoprotektion).
- Zell-Zell- und Zell-Oberflächen-Wechselwirkung mit hochauflösender NMR-Spektroskopie

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

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

- nichtinvasive NMR-Fluss-Messungen mit hoher Auflösung, schnelle Bildgebungsverfahren für Online-Kontrolle, Flussverhalten an Oberflächen unterschiedlicher physiko-chemischer Eigenschaften (Biokompatibilität)
- schnelle 3-D-MR-Bildgebung auch für Festkörper
- NMR-Probenköpfe für Spektroskopie und 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
- minimalinvasive NMR-Technik, z.B. NMR-Spulen in Verbindung mit endoskopischen Eingriffen
- Magnetische Resonanz-Positionierungssysteme für medizinische Eingriffe
- CAD-CAM für Lebens- und Materialwissenschaft

### Sonstiges:

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

### Ansprechpartner

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

## Miniaturisierte Systeme

- miniaturisierte Sensor- und Aktor-Systeme, auf Wunsch mit drahtloser Ansteuerung/Datenakquisition
- miniaturisierte Telemetriesysteme (nicht nur) für medizinische Anwendungen (induktive Übertragung, Infrarot-Telemetrie, Funktelemetrie)
- ASIC-Design für größenoptimierte Sensor-, Aktor- und Kommunikations-Elektronik
- mikromechanische Silizium-Sensoren als massensensitive Bakterien- und Zellsensoren
- Sensoren zum Messen der Speichelmenge im Mund
- taktile Sensoren (Endoskopie, Robotik)
- Mikrofluidik-Systeme als fluidisches Interface zu Biosensoren und Biochips
- Biozell-Handlingsysteme (z.B. mikro-mechanisch hergestellte Multidüsenstruktur zum parallelen Handling mehrerer Zellen)
- Mikro-Injektionschips für Zellinjektionen
- Aufbau- und Verbindungstechnik (u.a. von Mikroimplantaten und Bio-Analysechips)
- Design und Fertigung ultradünner (5-10  $\mu\text{m}$ ), flexibler Printed Circuit Boards mit Leiterbahnbreite  $\geq 5 \mu\text{m}$
- Mikrostrukturierung verschiedener, insbesondere flexibler, biokompatibler Materialien (Ätzen, Heißprägen, Silikonabformen)
- Hybridintegrierte Schichttechniken (Dickschicht-, Dünnschichttechnik)
- Abscheidung und Mikrostrukturierung stressarmer Siliziumnitrid-Schichten (PECVD)
- Abscheidung und Mikrostrukturierung feuchteundurchlässiger Parylene-Schichten
- Abscheidung metallischer und dielektrischer Schichten (Aufdampfen, Sputtern)

### Ansprechpartner

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

## Lasermedizin

- Multiphotonen-Lasermikroskopie mittels Femtosekunden-Laser im Nahen Infrarot (NIR)
- optische Tomographie von Zellen und Geweben
- optische Melanom-Diagnostik und Drug-Screening
- Nanochirurgie innerhalb von Zellen und Geweben
- Mikrostrukturierung

### Ansprechpartnerin

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





## Lasermedizin

### Situation

Jährlich erkranken in Deutschland rund 100 000 Menschen an Hautkrebs. Die Tendenz ist steigend, insbesondere durch zunehmende Exposition mit ultraviolettem (UV) Licht. Die Diagnose lautet zumeist Plattenepithelkarzinom, Basaliom oder malignes Melanom. 3000 Hauttumor-Patienten sterben jährlich vorwiegend am malignen Melanom («schwarzer Hautkrebs»). Personen mit einem gehäuften Auftreten von Muttermalen (Nevi) zählen zur Risikogruppe. Die Früherkennung und operative Entnahme der bösartigen Hautveränderungen würde die erfolgreiche Behandlung ermöglichen, jedoch ist bislang ein hochauflösender Blick in das pigmentierte Areal nicht möglich.

Die bisherige Diagnose basiert auf der Beobachtungsgabe und Erfahrung des behandelnden Arztes. Er beurteilt sichtbare anormale pigmentierte Hautveränderungen nach der sogenannten ABCDE-Regel: A für Asymmetrie, B für die Art der Begrenzung, C für die Koloration (Farbe), D für den Durchmesser und E für die Erhabenheit (Topographie der Oberfläche). CCD-Kameras mit spezieller Bildauswertesoftware, wie das System »PhotoFinder« mit der am Fraunhofer IBMT entwickelten Software Dermoscope, können ihn dabei unterstützen, jedoch ist auch hier nur eine Begutachtung der Hautoberfläche (2-D-Verfahren) möglich. Um eine Tiefenaussage zu erhalten, kann Ultraschall oder Optische Kohärenztomographie (OCT) verwendet werden, jedoch gestattet die gerin-

ge Auflösung keine Erkennung von Einzelzellen. Auch auf Reflexion beruhende konfokale Systeme, wie das Vivascope, verfügen über eine nur begrenzte Detektionstiefe und über einen geringen Informationsgehalt. Bei Tumor-Verdacht entnimmt der Arzt typischerweise mittels Hautstanze eine Biopsie (ca. 3 mm Durchmesser, 5 mm Tiefe). Diese wird anschließend histologisch aufbereitet, d.h. mittels Chemikalien fixiert, in 7 µm dicke Scheiben geschnitten und mit Hämatoxylin/Eosin gefärbt. Danach erfolgt die visuelle Begutachtung der HE-Schnitte durch einen erfahrenden Histopathologen mittels Durchlicht-Mikroskop mit subzellulärer Auflösung. Werden durch diese Prozedur schließlich Tumorzellen anhand morphologischer Kriterien erkannt, wird eine Operation mit großflächiger Gewebeentnahme (z.B. 5 cm Durchmesser, 1 cm Tiefe) erfolgen. Um eine schnelle Frühstadiendiagnose von bösartigen Hautveränderungen zu ermöglichen, werden daher nicht-invasive und minimalinvasive dreidimensionale (3-D) Verfahren gefordert, die einen Blick in die Haut mit zellulärer Auflösung ermöglichen.

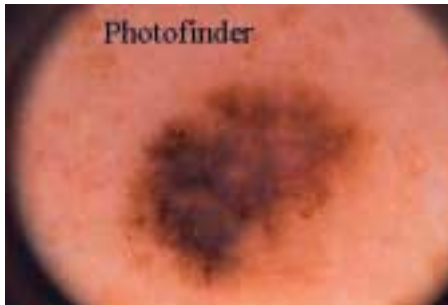


Abbildung 1a: CCD-Aufnahme eines pigmentierten Muttermales mittels Photofinder.

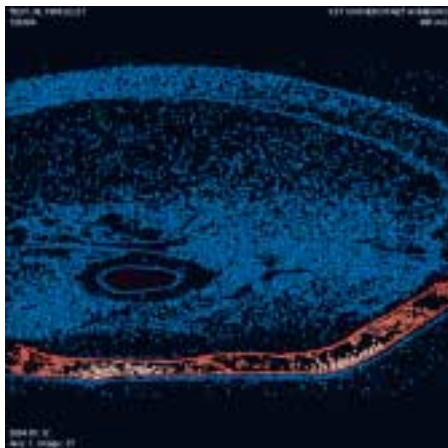


Abbildung 1b: Aufnahme des gleichen Hautareals mittels Magnetresonanztomographie.

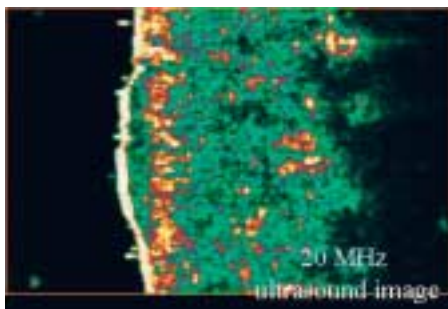


Abbildung 1c: Aufnahme mittels Ultraschall.

## Projektbeschreibung

Durch den Einsatz von nahen infraroten (NIR) Femtosekunden-Lasern ist erstmals eine neuartige Tomographie möglich, die den Blick in die Haut mit subzellulärer Auflösung gewährleistet. Das neue, mit dem BMBF-Innovationspreis 2003 zur Förderung der Medizintechnik ausgezeichnete Diagnoseverfahren und Lasersystem basiert auf der sogenannten Multiphotonen-Anregung körpereigener fluoreszierender Biomoleküle und ermöglicht die 3-D-Darstellung der Koenzyme NADH und NADPH sowie von Flavinen, Kollagen, Elastin und dem Pigment Melanin. Die räumliche Auflösung beträgt etwa 1 Mikrometer. Eine Anfärbung der Haut ist nicht notwendig. Um auch in die tief gelegene Dermis hochauflösend schauen zu können, wird zudem am IBMT ein Mini-Endoskop mit einem Außendurchmesser von 1 - 2 Millimetern entwickelt. Das Multiphotonen-Imaging-System wird weltweit erstmalig in der Klinik eingesetzt und stellt sogenannte »optische Biopsien« mit subzellulärer Auflösung bereit.

## Aufgaben

In Kooperation mit der Dermatologischen Klinik am Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena werden Patienten mit der Diagnose malignes Melanom mit dem Multiphotonen-Imaging-System Dermainspect des Projektpartners JenLab GmbH dreidimensional vermessen. Die Aufnahmezeit beträgt pro Tiefenebene ca. 8 Sekunden, die gesamte Behandlungsdauer ca. 15 Minuten. Es wird eine laterale Auf-

lösung von ca. 500 Nanometern und eine axiale Auflösung von ca. 1 – 2 Mikrometern erreicht. Zudem werden Aufnahmen zum Fluoreszenz-Lifetime-Imaging (FLIM) mittels zeitkorrelierter Einzelphotonen-Zählung (TCSPC) erstellt. Die Fluoreszenzlebensdauer ermöglicht Aussagen zum Fluorophor-Typ und zur Mikroumgebung des leuchtenden Biomoleküls.

Anschließend werden die »klassischen« Untersuchungen durchgeführt: Biopsieentnahme und histologische Aufbereitung. Anhand von 4-D-Rekonstruktionen (3-D-Intensitäts-Aufnahmen + FLIM Aufnahmen) der Multiphotonen-Studien im Vergleich mit der histopathologischen Auswertung soll geprüft werden, ob mittels optischen Biopsien eine schnelle nichtinvasive Früherkennung von einzelnen Tumorzellen möglich ist.

In einem zweiten Aufgabenteil wird ein Mini-Endoskop auf der Basis von Grinlinsen entwickelt. Minimalinvasiv soll dieses in die tief gelegene Dermis eingeführt und Aufnahmen schnellwachsender Tumore und der extrazellulären Matrix ermöglichen.



Abbildung 2: Multiphotonen-Tomographie-System (Dermainspect).

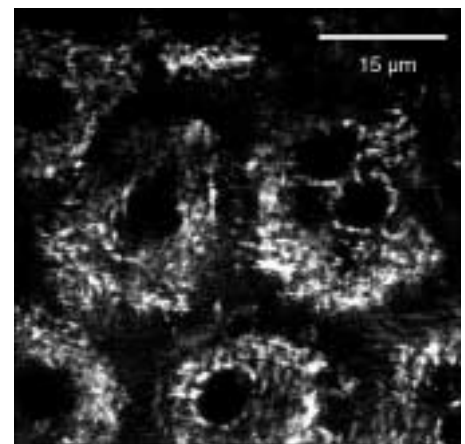


Abbildung 3a: Multiphotonen-Aufnahme mit hoher subzellulärer Auflösung.

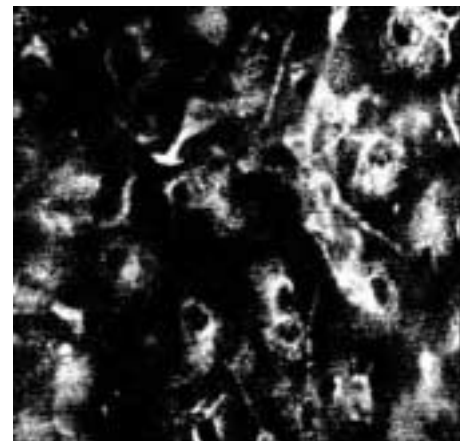


Abbildung 3b: Optische Biopsie eines Melanoms.

## Ergebnis

Vergleichende Aufnahmen eines Muttermals einer 39-jährigen Patientin mittels Reflexion, Ultraschall, Magnetresonanz und OCT zeigen deutlich die Beschränkung konventioneller Verfahren. Die Darstellung einzelner Zellen war mit diesen Verfahren nicht möglich (Abbildung 1 a-c). Dagegen konnten mittels durchstimmbarer NIR-Femtosekunden-Laser hoher Pulsfrequenz von 80 MHz und geringer Pulsenergie von weniger als 500 Pikojoule (Abbildung 2) weltweit erstmals hochauflösende Aufnahmen von Tumorpatienten gewonnen werden. Der Blick in pigmentierte Areale war bis in eine Tiefe von ca. 150 Mikrometern möglich. Wie den Abbildung 3 a,b zu entnehmen sind, können anhand der Eigenfluoreszenz die einzelnen Zellen deutlich dargestellt und die nichtfluoreszierenden Zellkerne und die fluoreszierenden Mitochondrien erkannt werden. Aussagen zum Atmungsstoffwechsel, dem Teilungsverhalten und der Morphologie einzelner Tumorzellen sowie der Zellen in den verschiedenen Hautstrukturen sind so möglich. Inzwischen konnten 80 Patienten vermessen werden.

Zudem wurde ein erster Prototyp auf der Basis eines Multiphotonen-Scan-Systems in Kombination mit einem Grinlinsen-Endoskop erstellt. Ziel ist die klinische Zulassung des Gesamtsystems. Die Studie wird 2006 abgeschlossen werden.

## Projektförderung

Das Projekt »Multiphotonen-Tomographie von Hauttumoren« (Förderkennzeichen: 01EZ0331) wird vom BMBF für den Zeitraum 01.03.04 – 28.02.06 gefördert.



## Ansprechpartner

Prof. Dr. Karsten König  
Telefon: +49 (0) 6894/980-150  
Fax: +49 (0) 6894/98-152  
karsten.koenig@ibmt.fraunhofer.de

# Ausstattung

## Magnetische Resonanz

- zwei 9,4 Tesla Hochfeld-NMR-Spektrometer für Spektroskopie (Flüssigkeiten, Gele, Festkörper) und Mikroimaging (Auflösung bis 6  $\mu\text{m}$ )
- schnelle MR 3-D-Bildgebung und nichtinvasive Flussmessungen
- hochauflösende-MAS (Magic Angle Spinning)-NMR-Spektroskopie an viskosen Stoffen und Festkörpern in Verbindung mit mehrdimensionaler NMR
- Diffusionsmessungen (Selbstdiffusionskoeffizienten) bis 10-14  $\text{m}^2/\text{s}$  mit Pulsed-Field-Gradient-NMR
- CAD und CAM von NMR-Probenköpfen (bis 800 MHz) und magnetischen Feldgradienten-Einheiten (bis 500 G/cm) für Mikroimaging und Sonderanfertigungen für klinische MRT-Systeme
- CAD und CAM von MRI und NMR Zubehör, z.B. Positioniersysteme sowie andere Anwendungen
- 200 MHz NMR-Spektrometer mit Zusatz für Festkörperhochauflösung (MAS)
- FT-IT-Spektrometer mit ATR-Zusatz für Spektroskopie an Grenzflächen
- medizinische Software (z.B. Hautkrebs-Früherkennung)
- HF-Messplatz und Magnetfeld-Messungen

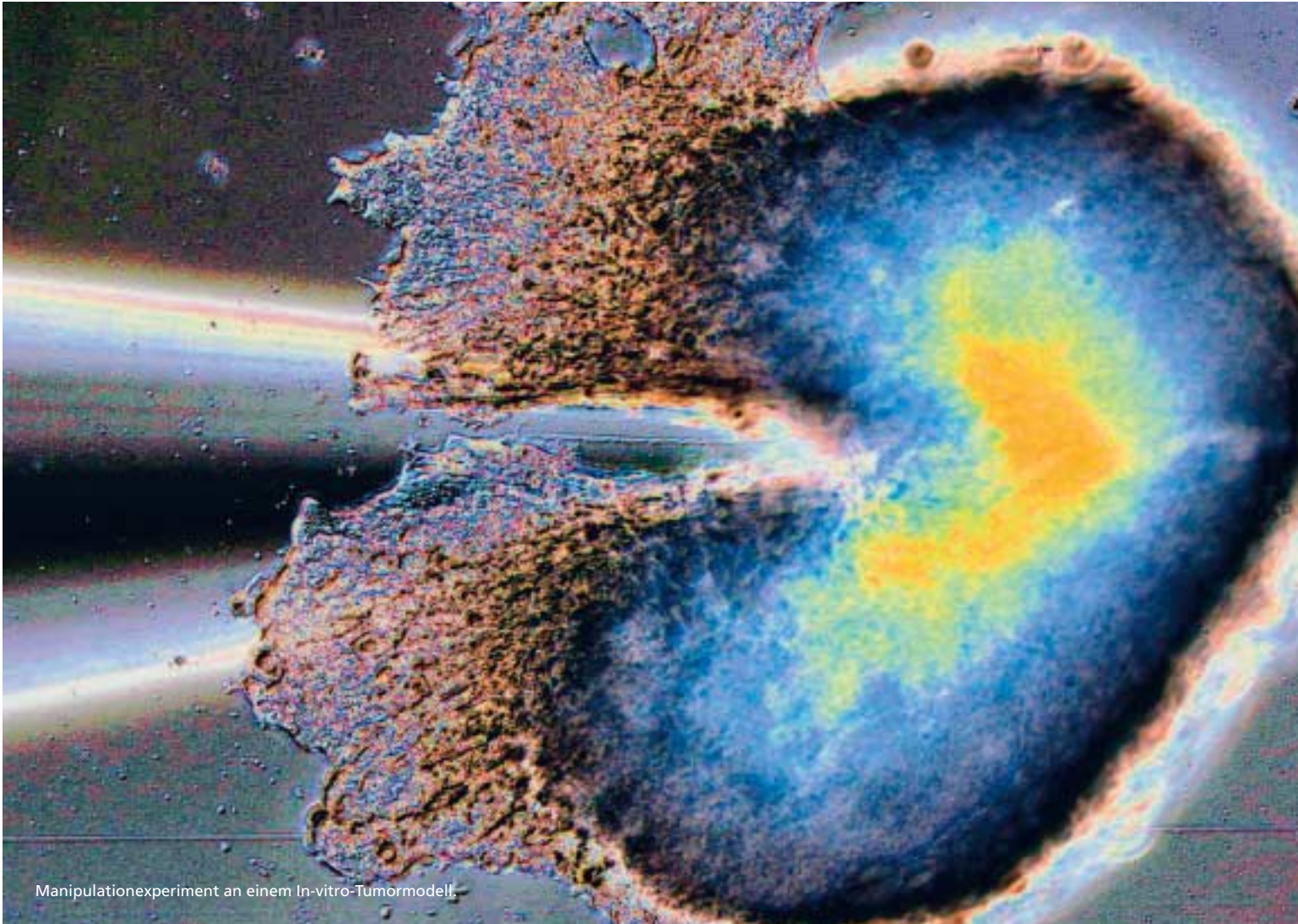
## Miniaturisierte Systeme

- 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 und Schaltungs-Layout
- ASIC-Design-Technik (Mentor Graphics Design-Flow)
- 3-D-Laser-Profilometer
- Rasterelektronenmikroskop (REM, EDX)
- Rastersondenmikroskop (SPM, AFM)

## Lasermedizin

- Femtosekunden-Laser im Nahen Infrarot (Vitesse mit fester Wellenlänge (800 nm), Chameleon, durchstimmbare (720 - 930 nm)) mit Multiphotonen-Mikroskopen (LSM 510 Meta-NLO, Zeiss, konfokales Laser Scanning Mikroskop)
- Imaging-System Dermalnspect, JenLab

# Biohybride Systeme



Manipulationsexperiment an einem In-vitro-Tumormodell.

## Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

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

Highlight: »Creep Manipulation« von Zellen –  
Zellmanipulation mit Hilfe ultralangsam, an die Zelldynamik  
angepasster Instrumentbewegung

## Ausstattung

Es ist unumstritten, dass Stammzellen ein enormes wirtschaftliches Potenzial besitzen. Zugleich sind sich aber die Fachleute darüber einig, dass sich Stammzellen, die in vitro differenziert werden, kurz- oder mittelfristig nur begrenzt wirtschaftlich im Rahmen einer Zelltherapie nutzen lassen. Ein Hauptproblem ist der Mangel an geeigneten Technologien für die Zellmanipulation und Zellcharakterisierung. Für die Stammzelltechnologien bestehen jedoch kurz- und mittelfristig bei der Bereitstellung von pharmakologischen Testmodellen gute wirtschaftliche Verwertungschancen. Die Generierung von pharmakologischen Testmodellen aus humanen adulten Stammzellen ermöglichen der Pharmaindustrie, den Test ihrer Wirkstoffe in stark erweitertem Umfang an geeigneten humanen Zellen durchzuführen. Daher konzentriert sich die Abteilung Biohybride Systeme im Bereich Stammzellendifferenzierung auf die Bereitstellung von pharmakologischen Testmodellen aus humanen Zellen sowie von Technologien zur Überwachung der Stammzellendifferenzierung. Für Zellkulturen, die in der regenerativen Medizin oder als pharmakologische Testmodelle eingesetzt werden, besteht ein zunehmender Bedarf an standardisierten Zellkulturbedingungen. Die Standardi-

sierbarkeit der Zellkulturtechniken ist jedoch wegen der Abhängigkeit von manuellen Methoden und des daraus resultierenden hohen Aufwands unzureichend. Daraus resultiert ein Bedarf an automatisierbaren Zellkulturmethoden, die in der Abteilung entwickelt werden. Zur Unterstützung der Validierung von Targetkandidaten im Entwicklungsprozess von Biopharmazeutika steigt die Nachfrage an 3-D-Gewebemodellen. Spezifische 3-D-Gewebemodelle bieten die Möglichkeit, den Einfluss bestimmter Targetkandidaten auf die Pathogenese umfassender in vitro zu analysieren als mit klassischen 2-D-Zellkulturen. Die Abteilung entwickelt 3-D-Gewebemodelle sowie geeignete Ausleseverfahren für die Bereiche Tumorerkrankungen, Zentrales Nervensystem und Herzerkrankungen.

---

### Ansprechpartner

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



## Zell-basierte Sensorik & Biomonitoring

- Zell- und gewebebasierte Biosensoren für den funktionellen Wirkstofftest sowie für die medizinische Diagnostik in den Bereichen Onkologie, Neurologie und Kardiologie
- elektrochemische Mikrosensoren und Methoden für das funktionelle, markierungsfreie Testen von Wirkstoffen, für das In-vivo-Monitoring und für die Bioprozesstechnik
- Bioimpedanzspektroskopie (in vitro und in vivo)
- Biointerfaces (z. B. implantierbare, geregelte Wirkstofffreisetzungsmodule)
- Sensorsysteme für die medizinische In-vivo-Diagnostik
- Sensorsysteme und Verfahren für toxikologische Untersuchungen im Umweltbereich
- Methodenentwicklung für die Detektion und das Monitoring von Nervengiften (z. B. biologische und chemische Kampfstoffe, Umwelttoxine, Lebensmittelgifte)
- Mikroarrays zur Charakterisierung, Manipulation (z. B. Gentransfer) und Positionierung von Einzelzellen
- Inline-Sensorik für die Lebensmittelindustrie und Bioprozesskontrolle
- Durchführung von theoretischen und experimentellen Studien auf den oben genannten Gebieten



### **Ansprechpartner**

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

## Molekulares Zell- & Tissue-Engineering

Angewandte Forschung und Entwicklung:

- Zellkultur- und Zellaggregationsmodelle für Medizintechnik und Pharmaka-Untersuchung
- 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), 3-D-Herzmuskelsphäroide)
- 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



---

### Ansprechpartner

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



# Highlight: »Creep Manipulation« von Zellen – Zellmanipulation mit Hilfe ultralangsammer, an die Zelldynamik angepasster Instrumentbewegung

## Zell-basierte Sensorik & Biomonitoring

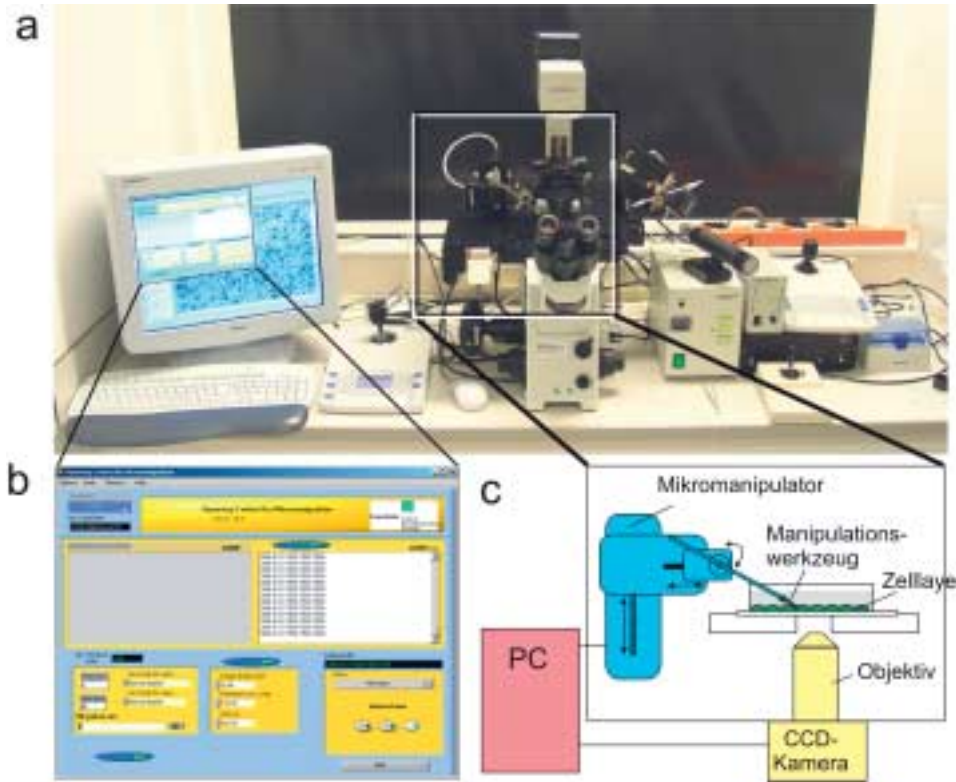


Abbildung 1: Experimenteller Aufbau zur Demonstration der schonenden Zellmanipulation mit Hilfe ultralangsamer Instrumentbewegungen.

a) Fotografische Abbildung ohne Kulturkammer, b) Benutzerschnittstelle der entwickelten Software zur Steuerung kommerzieller Mikromanipulatoren. Mit Hilfe der Software lassen sich die Bewegungsabläufe von Mikromanipulatoren programmieren und ultralangsame Instrumentenbewegungen realisieren, c) Vereinfachte schematische Darstellung des experimentellen Aufbaus.

Zur Erzeugung von stabilen Stammzellklonen müssen sie einzeln von Oberflächen abgelöst werden. Trypsiniert man die Zellen, was üblich ist, so stellt dies einen dramatischen biochemischen Eingriff mit der Folge dar, dass die Adhäsionsproteine zerstört und erneut exprimiert werden müssen und nur unter größtem Aufwand selektiv eine bestimmte Zelle aus einem Zellrasen entnommen werden kann. Mechanisches Abschaben der Zellen ist ebenfalls gängige Praxis, jedoch mit einem hohen Schädigungsrisiko verbunden. Im Zusammenhang mit Stammzellkulturen wird die stressfreie Entnahme von adhärenierten Zellen weiter an Bedeutung gewinnen, und auch das Tissue Engineering benötigt als Ausgangspunkt die Gruppierung frei wählbarer Zellen, die in der Regel aus adhärenierten In-vitro-Zellkulturen stammen. Auch der umgekehrte Weg, das verletzungsfreie Einbringen von Zellen in Gewebe und gewebeähnliche Schichten ist weitgehend ungelöst und gewinnt mehr und mehr an Bedeutung im Zusammenhang mit den autologen Zelltherapien der Medizin und der gezielten Differenzierung von Stammzellen durch die Festlegung von Zellnachbarschaften.

### Situation

Eine Vielzahl medizinischer wie biotechnologischer Manipulationen würde man gern ohne Verletzung von Zellen und Geweben ausführen. Beispiele sind das Einstechen von Mikroelektroden in Gewebe oder auch die Entnahme von Zellen und Zellgruppen aus Geweben oder gewebeähnlichen Schichten für diagnostische oder biotechnologische Zwecke. Ein Problem stellt auch die gezielte Entnahme einzelner Zellen oder Zellgruppen aus In-vitro-Oberflächenkultur dar. Dies gelingt bisher nur in Begleitung mechanischen oder biochemischen Stresses und bei hoher Verlustrate an Zellen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei Stammzellkulturen, da diese Zellen wertvoll und sehr empfindlich auf Oberflächenberührungen reagieren.

### Aufgabe

Aus Untersuchungen zur Darstellung der Zell-Adhäsionsdynamik auf Oberflächen ist bekannt, dass viele Zelltypen ihre Adhäsionsplaques auf Oberflächen fortlaufend lösen und erneuern sowie in der Lage sind, sich aktiv, zytoskelettgesteuert auf Oberflächen zu bewegen. Aufgabe war es, experimentell zu prüfen, ob sich Zellen und Zellverbände verletzungsfrei manipulieren lassen, wenn die Geschwindigkeit des Manipulationswerkzeuges an die Bewegungsgeschwindigkeit der Zellen sowie an die Zeiten, in denen sich zelluläre Adhäsionsverbindungen lösen und neu bilden, angepasst ist. Einzelne

Zellen bilden und lösen ihre Adhäsionsplaques innerhalb eines Zeitbereichs von Minuten bis zu Stunden und zeigen Migrationsgeschwindigkeiten von einigen bis zu Hundert  $\mu\text{m}/\text{h}$ . Daraus ergaben sich die zu realisierenden Geschwindigkeiten für das Manipulationswerkzeug von einigen  $\mu\text{m}/\text{h}$  bei Vortriebsschrittweiten im Nanometerbereich. Im Einzelnen waren die folgenden Teilaufgaben zu lösen: Zuerst musste untersucht werden, ob sich derart extrem langsame Manipulationsgeschwindigkeiten ( $<5 \text{ nm}/\text{s}$ ) reproduzierbar technisch realisieren lassen. Als nächstes war die Umsetzung eines experimentellen Aufbaus erforderlich, mit dem Zellen unter Kulturbedingungen mit extrem langsam bewegten Werkzeugen manipuliert werden können. Darüber hinaus musste der experimentelle Aufbau eine exzellente mikroskopische Beobachtbarkeit der Zellen zur Validierung der Experimente gewährleisten. In Schlüsselerperimenten zur biotechnologischen Anwendbarkeit sollte demonstriert werden, dass durch das Verwenden von extrem langsamen, an die Dynamik der Zellen angepassten Manipulationsgeschwindigkeiten Werkzeuge in Zellverbände eindringen können, ohne die Zellen zu verletzen, und sich Zellen verletzungsfrei aus Oberflächenkulturen entnehmen lassen.

### Lösung

Um kommerziell verfügbare Mikromanipulatoren für die erforderlichen ultralangsamem Bewegungen zu nutzen, wurde eine Steuerungssoftware mit Benutzerschnittstelle erstellt. Der realisierte experimentelle Aufbau (siehe Abbildung 1) erfüllte die folgenden Erfordernisse:

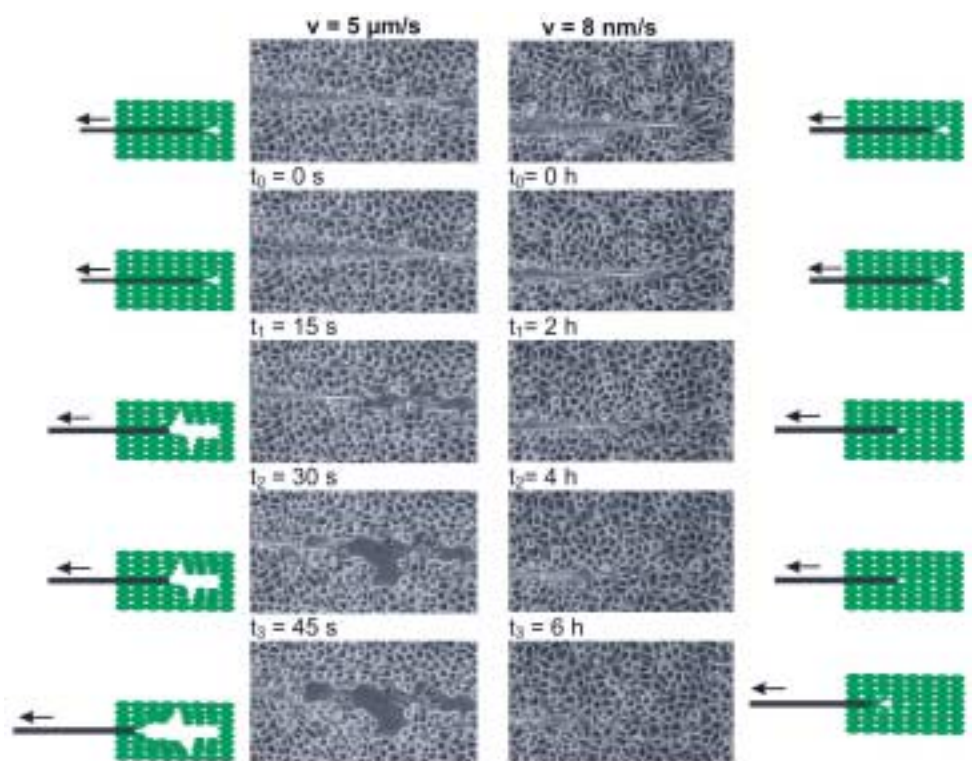


Abbildung 2: Vergleich der Wirkung eines langsam und eines schnell bewegten Glaswerkzeugs durch den Zellrasen einer In-vitro-Kultur. Links: Bei einer Bewegungsgeschwindigkeit der Kapillare von  $5 \mu\text{m}/\text{s}$  (laborübliche Manipulationsgeschwindigkeit) wird der Zellmonolayer aufgerissen und einzelne Zellen des Berührungsbereichs werden zerstört. Rechts: Im Gegensatz dazu können die Zellen bei einer Instrumentbewegung von  $8 \text{ nm}/\text{s}$  aufgrund ihrer schnelleren, aktiven Eigenbewegung ausweichen, werden daher nicht zerstört und die Zellschicht ist nach dem Durchführen der Glasspitze geschlossen wie zuvor.

- Sterilisierbarkeit der Arbeitskammer,
- Kultivierbarkeit höherer tierischer und humaner Zellen,
- exzellente mikroskopische Beobachtbarkeit,
- Kombination der In-vitro-Kulturplattform mit einem Mikromanipulator,
- kontinuierliche Bilderfassung mikroskopischer Vorgänge mit hoher optischer Auflösung und Bildqualität,
- programmierbarer Mikromanipulator zur Realisierung von langsamen Instrumentenbewegungen.

Mit Hilfe des realisierten experimentellen Aufbaus wurden Glasspitzen sowohl mit üblichen Manipulationsgeschwindigkeiten (einige  $\mu\text{m}/\text{s}$ ) als auch mit 500- bis 1000-mal langsameren Bewegungsgeschwindigkeiten durch eine Zellmonolayer (siehe Abbildung 2) und 3-D-Zellverbände geführt. Bei nor-

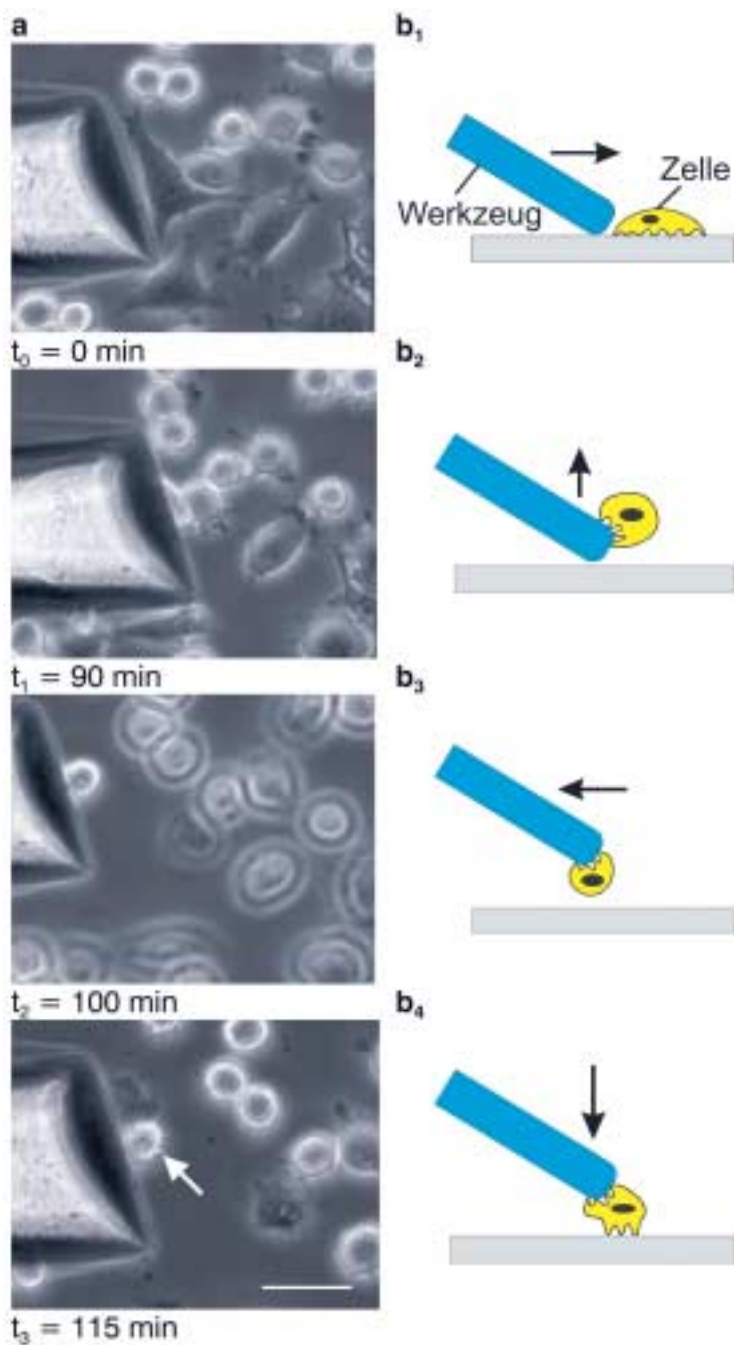


Abbildung 3: Entnahme einer adhärennten Zelle (Mausfibroblast L929) von einer Oberfläche sowie das Wiederabsetzen der Zelle mit Hilfe eines ultralangsam bewegten Werkzeugs. (a) Sequenz von Phasenkontrastbildern für den Vorgang. Der weiße Pfeil ( $t_3$ ) macht auf die Zytoskelettaktivität aufmerksam. Balken = 30  $\mu\text{m}$ . (b1-4) Schematische Darstellung des Ablaufs. Die schematischen Darstellungen veranschaulichen die Phasenkontrastbilder auf der linken Seite als Seitenansicht.

malen Manipulationsgeschwindigkeiten wurden die Zellverbände aufgerissen, dagegen blieben bei den extrem langsamen Bewegungen die Zellverbände intakt. Eine Zellschädigung war im Anschluss der ultralangsam Bewegung über Zellvitalitätstest (Fluoreszenzdoppelfärbung mit Propidium-Iodide und Fluorescein-Diacetat) nicht erkennbar.

Die Experimente belegen, dass Instrumente mit Geschwindigkeiten vergleichbar der Eigenbewegung von Zellen in 2-D- und 3-D-Zellsystemen bewegt werden können, ohne Zellen und Zellverbände zu zerstören oder mechanisch zu belasten. Damit eröffnet sich eine Vielzahl neuer Applikationen. Beispielhaft sei hier die stressarme Entnahme einer adhärennten Zelle oder Zellgruppe aus einer Oberflächenkultur genannt, was unter Verwendung eines oberflächenmodifizierten Glaswerkzeugs ebenfalls bereits erfolgreich experimentell demonstriert worden ist (siehe Abbildung 3). Dabei wurde die Eigenschaft der Zelle genutzt, aktiv auf Oberflächen gerichtete Bewegungen auszuführen. Die selektive Entnahme adhärennt wachsender Zellen von Oberflächen ist für das Klonen von Zellen in der Biotechnologie und Stammzellenforschung von grundsätzlicher Bedeutung.

### Projektdurchführung

Dipl.-Ing. Impidjati  
Dr. Hagen Thielecke

### Ansprechpartner

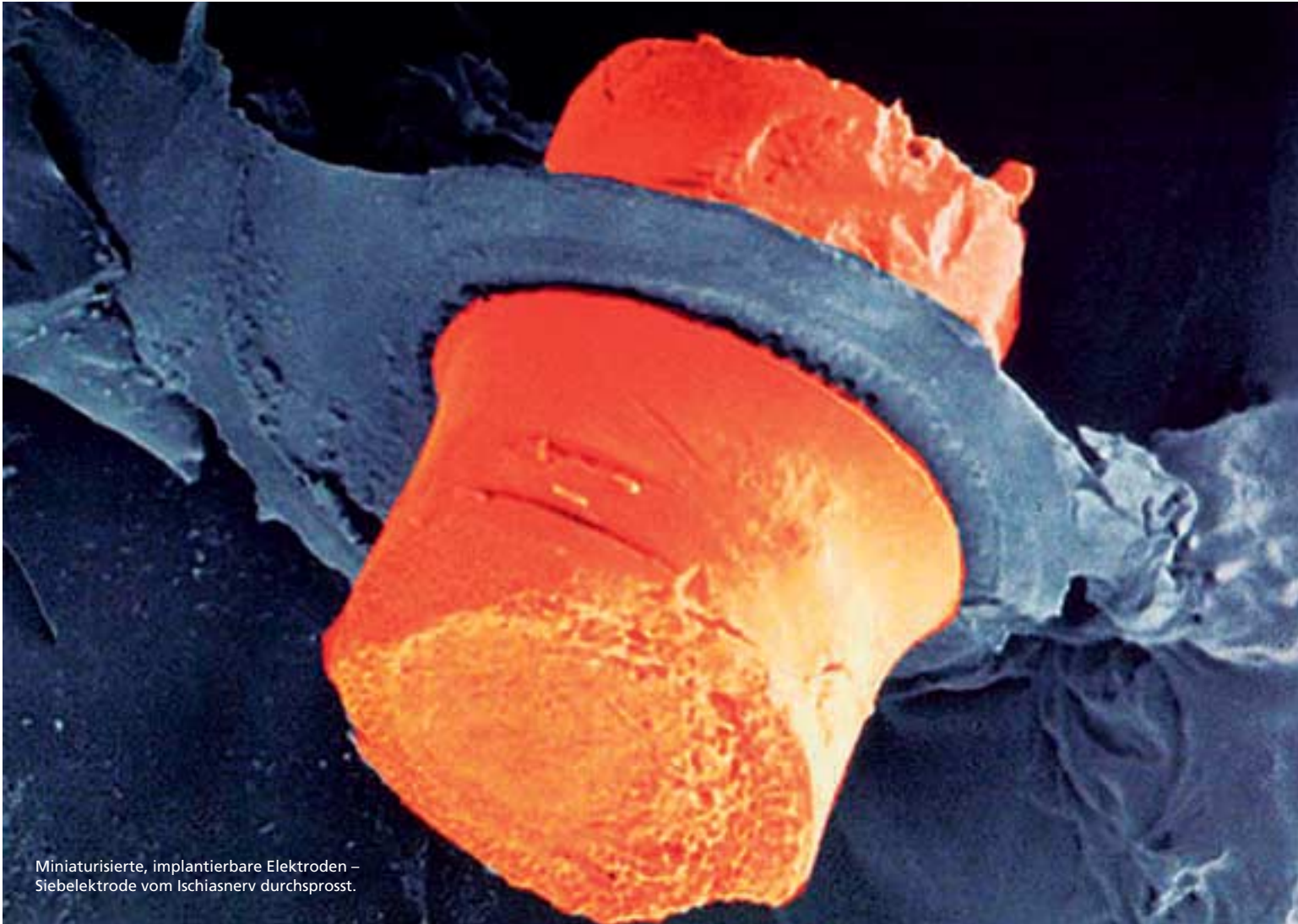
Dr. Hagen Thielecke  
Telefon: +49 (0) 6894/980-162  
Fax: +49 (0) 6894/980-400  
hagen.thielecke@ibmt.fraunhofer.de

# Ausstattung

## 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 Differenzialinterferenzkontrast und Fluoreszenzeinrichtung
- Bildverarbeitungssystem inkl. 3-D-Videokamera
- Spektralphotometer für Mikrotiterplatten
- SNOM (optisches Nahfeldmikroskop)
- Axiphot-Fluoreszenzmikroskop mit Foto- & Digitalkameravorrichtung
- Bildverarbeitungssysteme inkl. 3-D-Videokamera
- Spektralphotometer für Mikrotiterplatten
- UV/VIS-Spektralphotometer
- automatisches Partikelmessgerät zur Bestimmung der Zellkonzentration und Zelldurchmesser (Multisizer II)
- Gefriermikrotom
- molekularbiologische Ausstattung (PCR-, Elektrophorese-Equipment, etc.)
- Bioelektroniklabor (Gentechnik-Sicherheitsstufe S1)
- Impedanzmessplatz (elektrochemischer Messplatz) mit Solatron SI 1260, SI 1281, SI 1287, SI 1294
- elektrophysiologischer Messplatz mit Datenerfassungssystem
- Grass-Stimulator
- BX 50 WI-Forschungsmikroskop

# Medizintechnik & Neuroprothetik



Miniaturisierte, implantierbare Elektroden –  
Siebelektrode vom Ischiasnerv durchspröst.

## Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Neuroprothetik
- Neuromonitoring

Highlight: Mikroelektroden, technische Schnittstelle an Nerven als Mensch-Maschine-Schnittstelle am Beispiel Prothesensteuerung

Ausstattung

Neuroprothesen werden zunehmend zur Überbrückung von Läsionen im peripheren Nervensystem eingesetzt. Wichtigste Voraussetzung hierfür ist eine unmittelbare Verbindung zum Nerven. Diese wird mit einer implantierbaren Mikroelektrode hergestellt, die sowohl zur Ableitung bioelektrischer Potenziale als auch zur Stimulation des Nerven dienen kann.

Die Kernkompetenz der Arbeitsgruppe Neuroprothetik ist die Entwicklung und Fertigung derartiger implantierbarer Mikroelektroden. Dabei werden entsprechend der Anwendung verschiedene Bauformen realisiert, so z.B. die Cuff-Elektrode, die einen Nerven umschließt, die Sieb-Elektrode, die eine Verbindung zu regenerierenden Nervenfasern ermöglicht oder die Schaft-Elektrode, die einen mehrkanaligen Kontakt innerhalb eines Nerven mit verschiedenen Nervenfasern herstellt. Im Rahmen der Entwicklung eines Retinaimplantates wurde eine spezielle Elektrode mit einem 24-kanaligen Array zur Stimulation der Netzhaut (s. Abbildung) gefertigt. Darüber hinaus sind modulare implantierbare Systeme zur Aufzeichnung von Biosignalen und zur Stimulation beispielsweise im Rahmen der Steuerung von Handbewegungen Gegenstand von

Entwicklungsarbeiten. Damit verbunden sind Fragen der Biokompatibilität und der telemetrischen Anbindung der Implantate. Die angedachte Zielrichtung zukünftiger Entwicklungen geht angesichts der 250 000 in Europa lebenden Personen mit Querschnittslähmung eher in den spinalen und kortikalen Bereich.

Die Gründung der Abteilung für Medizintechnik und Neuroprothetik mit der zweiten Arbeitsgruppe Neuromonitoring im April diesen Jahres hat zum Ziel, eine zweite Fokussierung auf die Gerätetechnik und Methodik der messtechnischen Erfassung von bioelektrischen Potenzialen zu erreichen und damit das bisherige Forschungsgebiet zu erweitern. Einbezogen werden auch Vitalparameter, die durch neuronale Strukturen beeinflussbar sind. Damit ergeben sich als zukünftige Aufgaben Fragestellungen im Bereich der Sensorik, Signalverarbeitung, Datenübertragung und Signalanalyse. Ein weiterer Ansatz liegt bei Einbeziehung geeigneter Stimulatoren im Aufbau von Closed-loop-Systemen.



---

**Ansprechpartner**

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

## Neuroprothetik & Neuromonitoring



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

---

### **Ansprechpartner Neuroprothetik**

Dr. Klaus-Peter Koch

Telefon: +49 (0) 6894/980-404

[klauspeter.koch@ibmt.fraunhofer.de](mailto:klauspeter.koch@ibmt.fraunhofer.de)

# Highlight: Mikroelektroden, technische Schnittstelle an Nerven als Mensch-Maschine-Schnittstelle am Beispiel Prothesensteuerung

## Neuroprothetik

### Situation

Die Schnittstelle zwischen Mensch und Maschine fasziniert die Wissenschaft schon seit langem. Klinische Anwendungen einer solchen Schnittstelle ergeben sich z.B. nach Amputationsverletzungen der oberen Extremitäten. Zurzeit stehen Patienten verschiedene Prothesen für künstliche Arme und Hände zur Verfügung. Die am weitesten entwickelten Systeme 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 fassen 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. Auch weitere Implantate wie Harnblasenschrittmacher und Atemschrittmacher oder die Gehirn-Computer-Kommunikation für Patienten mit Locked-in-Syndrom benötigen technische Schnittstellen zum Nervensystem.

### Projektbeschreibung

Die Projektpartner im Konsortium des EU-Projektes CYBERHAND 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 anstelle der verlorenen Gliedmaße angenommen werden, indem sie eine sensorische Rückkopplung, z.B. über Griffkraft in die afferenten (aufsteigenden) Nervenfasern des Amputationsstumpfes bietet. Sie soll in einer natürlichen Weise die Signale der motorischen Nervenfasern benutzen, um die Handprothese, quasi durch Denken, zu steuern. Die Handprothese soll leicht

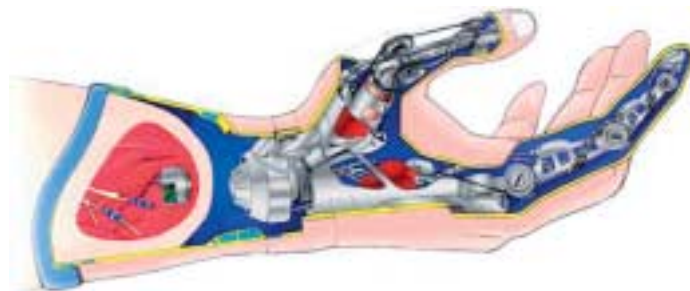


Abbildung 1: Schemazeichnung einer kybernetischen Handprothese (Quelle: Cyberhand, SSSA-ARTS & MITECH LABS, Prof. Paolo Dario und Mitarbeiter, Pisa, Italien).

Das 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 mechatronischen Hand mit biomimetischen Signalen; einer externen Einheit zur Detektion des Patientenwillens und zur Prothesensteuerung; einem System zur Erzeugung einer kognitiven Rückkopplung für den Patienten.

sein und die Patienten nicht belasten, gleichzeitig eine Funktionalität bieten, die diejenige der heutigen Prothesen bei weitem übertrifft, auch wenn die natürliche Funktionalität der menschlichen Hand bislang technisch nicht nachzuahmen ist. Biomedizinische Mikrosysteme in Siebform, Manschettenform oder hochkanalige Nadelelektroden sollen als Neuroprothesen die Schnittstelle zu den Nervenstümpfen herstellen.

### Aufgabe

Im Rahmen des EU-Projektes 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 ihren Ursprung im motorischen Kortex haben, 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 Elektrode eingebracht. Als Ergebnis sollen die Patienten mit ihrer Prothese das Fühlen wieder erlernen. Weiterhin erhofft man sich eine Reduktion der Phantomschmerzen durch eine frühzeitige Bereitstellung von Signalen an die entsprechenden sensorischen Großhirnareale über die Siebelektroden im Nervenstumpf.

Grundlegende Erkenntnisse, über die Möglichkeit, Innervationsmuster motorischer Nervenfasern zur Ansteuerung von Prothesen einzusetzen, liegen nur beschränkt vor. Aus diesem Grunde werden Elektroden benötigt, die sich durch eine hohe Kanalzahl und durch eine hohe Selektivität auszeichnen. In die Elektrode integrierte Elektronik ermöglicht die Miniaturisierung des Implantats, um die Belastung des Patienten so gering wie möglich zu halten.

### Lösung

Siebelektroden mit 19, 27 und 54 Elektroden wurden auf Basis von Polyimid mit mikrotechnischen Methoden hergestellt und bei Partnern in tierexperimentellen Studien implantiert. Diese Elektroden konnten mit einer miniatur-





Abbildung 2: Manschetten-Elektrode aus Polyimid mit Verstärkung aus Silikon. Bauform mit 18 integrierten Elektroden. Anwendungsszenario: Schnittstelle zu peripheren Nerven ohne Traumatisierung des Nerven.

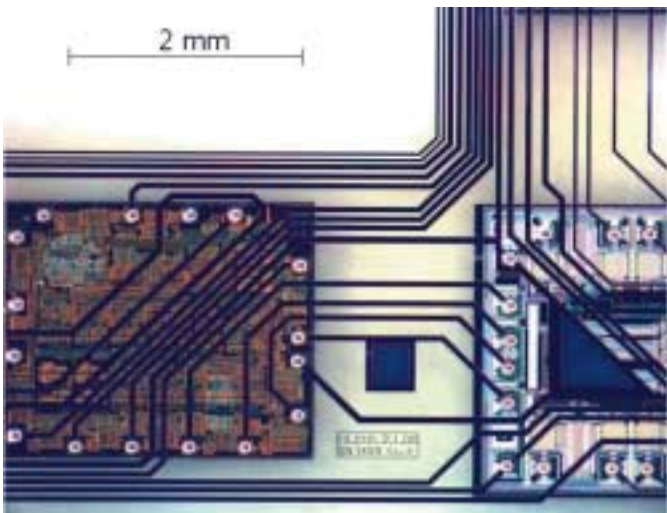


Abbildung 3: Detailaufnahme einer Siebelektrode mit integrierter Elektronik.

risierten Elektronik versehen werden, wodurch sich die Ansteuerung der Nervenschnittstelle mit nur einer geringen Anzahl von Zuleitungen realisieren lässt. Um die mechanische Biokompatibilität des Elektrodensystems nicht durch die Elektronik zu verschlechtern, wurde eine Methode zur flexiblen Kapselung von aktiven Komponenten entwickelt und getestet.

### Projektförderung

European Community, IST-2001-35094 (CYBERHAND)

### 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  
 Kapselung Parylen C

### Ansprechpartner

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

MS Anup Ramachandran  
 Tel.: +49 (0) 6894/980-404  
 anup.ramachandran@ibmt.fraunhofer.de

## Ausstattung

### 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 Microelectrónica (CSIC-CNM), Dr. M. Teresa Osés, Bellaterra, Spanien

Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (FhG-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

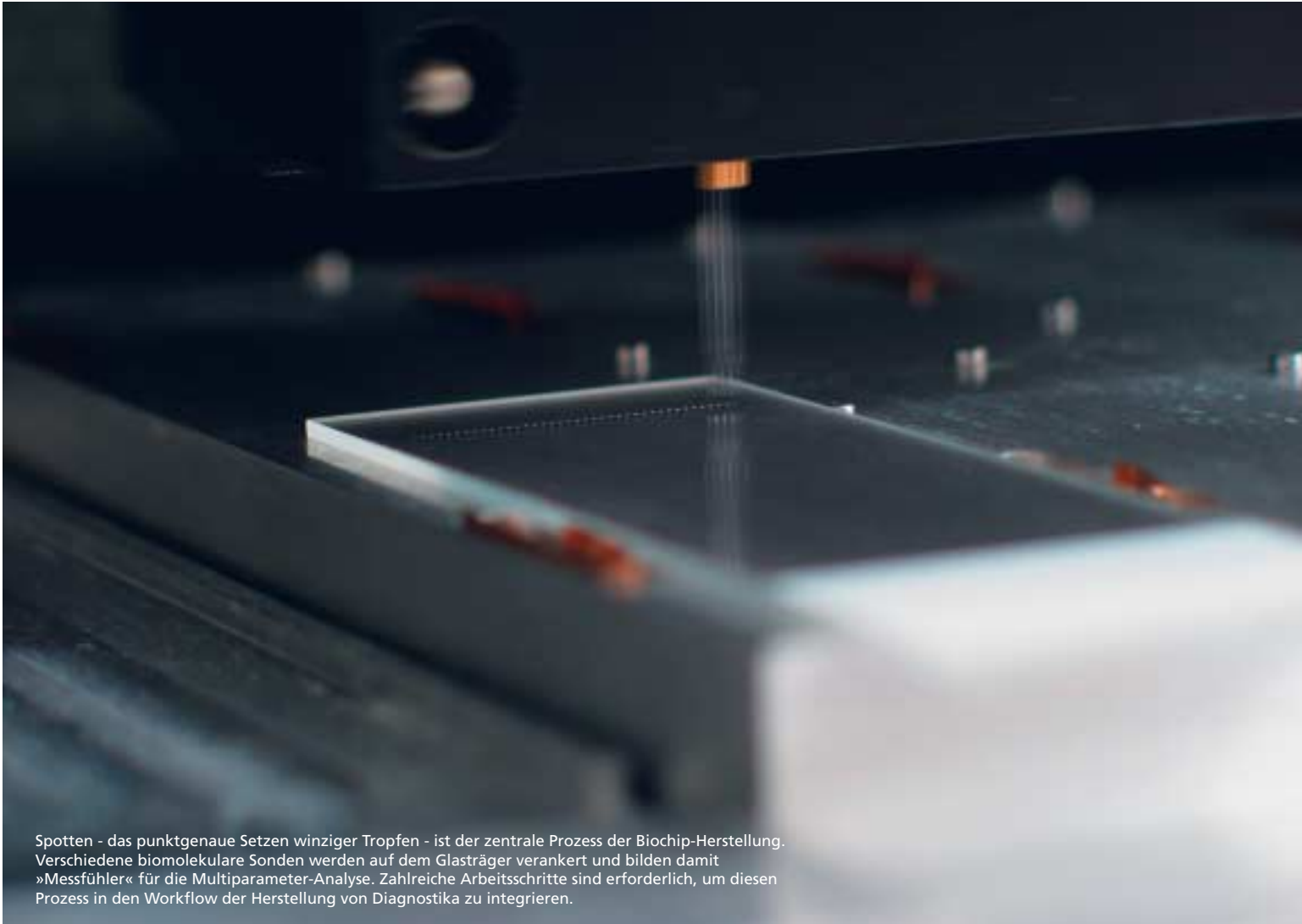
### Medizintechnik & Neuroprothetik

- 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 zur Untersuchung von Feldverteilungen bei Mikroelektroden
- PC-gesteuerter Messplatz für elektrische Impedanzspektroskopie (Solartron 1255B/1287)
- PC-gesteuerter Messplatz zur Vermessung von organischen Halbleitern
- PC-gesteuerter Messplatz zur Charakterisierung von Isolationschichten über die Aufnahme 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 nichtinvasiven 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
- Pneumatischer Stimulator zur Untersuchung von sensorischen Nervensignalen

# Medizinische Biotechnologie (AMBT)

## Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik



Spotten - das punktgenaue Setzen winziger Tropfen - ist der zentrale Prozess der Biochip-Herstellung. Verschiedene biomolekulare Sonden werden auf dem Glasträger verankert und bilden damit »Messfühler« für die Multiparameter-Analyse. Zahlreiche Arbeitsschritte sind erforderlich, um diesen Prozess in den Workflow der Herstellung von Diagnostika zu integrieren.

### Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Biosensorik
- Nanobiotechnologie
- Mikroarray & Biochip-Technologie

Highlight: Transkription auf dem Chip –  
Neue Wege der Integration von  
Biotechnologie und Mikrosystemtechnik

Ausstattung

Auf dem Weg zu einer besseren Diagnostik spielen neue Technologien eine zentrale Rolle. Eines der innovativsten Motive lautet: Molekulare Diagnostik für die individualisierte Therapie. Dabei können signifikante molekulare Merkmale vom Genotypus sowohl des Patienten als auch beispielsweise eines Krankheitserregers ermittelt werden. Neben einer effektiveren und schonenderen Behandlung für den Patienten werden eine ganze Gruppe moderner Therapieansätze erst ermöglicht. Doch noch sind einige Bausteine zur Realisierung dieses Anspruchs erforderlich, die entwickelt und umgesetzt werden müssen. Einer dieser Bausteine ist die Produktion von Mikroarrays bzw. Biochips. Im Verbund BioHyTec – Biohybride Technologien hat das IBMT die Aufgabe übernommen ein Biochip-Kompetenzzentrum zu bilden und dieses interessierten Firmen und Einrichtungen zur Entwicklung ihrer Produktion anzubieten. Durch die Kombination und Zusammenarbeit verschiedener Spotting-Roboter, die sich in Aufbau und Druckverfahren unterscheiden, wird die notwendige hohe Flexibilität erreicht. Neben der eigentlichen Gerätehardware stellt die steuernde Software über ihre Benutzerschnittstelle den Schlüssel für ein flexibles System dar. Bestehende Anlagen werden um

Produktionsmerkmale und Möglichkeiten zum Qualitätsmanagement ergänzt. Die Arbeiten sind projektübergreifend und werden auf sehr unterschiedliche Mikroarrays angewendet. Die Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik spottet bereits in hoher Qualität nicht nur auf Standard-Objektträger, sondern auch direkt auf dem Siliziumwafer, in Mikrotiterplatten und auf vom Kunden speziell erzeugte Träger. Die zu spottenden Substanzen umfassen ebenfalls die volle biologische Breite, wie DNA-Oligomere, PCR-Produkte, Peptide, Antikörper und andere Proteine.

Im Bereich der Software sind derzeit einzelne Bausteine des Gesamtsystems in der Erprobung, wie direkte Geräteansteuerungen, geräteübergreifende Kombination von Anlagen, Produktions- und Qualitätskontrolle und das Array-Design. Komplementiert werden die Entwicklungsarbeiten mit angepasster Detektionstechnik und Auswertung, die unter Berücksichtigung der Produktionsparameter in die Qualitätskontrolle einfließt.

Förderung erfolgt durch das BMBF im Rahmen der InnoRegio-Initiative »Biohybride Technologien« ([www.biohytec.de](http://www.biohytec.de)), sowie »Innovations-/Gründerlabore« und durch das Land Brandenburg.

---

#### **Ansprechpartner**

Prof. Dr. Frank F. Bier

Telefon: +49 (0) 33200/88-378

[frank.bier@ibmt.fraunhofer.de](mailto:frank.bier@ibmt.fraunhofer.de)



## 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 Sofortdiagnostik, Beprobung kontaminierter Böden und systematisches Produktmonitoring während der Produktion)
- chemische/biochemische Kopplung von biologischen Funktionsmolekülen an anorganische Oberflächen
- optische Transducer mit evaneszentfeld- und fluoreszenzbasierten Sensoren
- Nukleinsäure- und Biosensorik
- faseroptischer Sensor für Telomeraseaktivität (Cancerogenitätstests)
- Hormonbestimmung in Blutproben
- Detektion von Sprengstoffderivaten

### Service:

- biomolekulare Wechselwirkungsanalyse und Modellierung (Affinitätsanalyse)
- Assayentwicklung

---

### **Ansprechpartner**

Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann  
Telefon: +49 (0) 33200/88-350  
nenad.gajovic@ibmt.fraunhofer.de

## 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

---

#### **Ansprechpartner**

Dr. Markus von Nickisch-Rosenegk  
Telefon: +49 (0) 33200/88-207  
markus.nickisch@ibmt.fraunhofer.de

## Mikroarray & Biochip-Technologie

### Angewandte Forschung & Entwicklung:

- chemische/biochemische Kopplung von biologischen Funktionsmolekülen an anorganische Oberflächen
- laterale Strukturierung von Immobilisaten (BioChip-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
- Anfertigung von Gutachten und Studien

### Technologie-Schulung:

- Workshop Biochip-Technologie
- Workshop Bioinformatik

---

#### **Ansprechpartnerin**

Dr. Eva Ehrentreich-Förster  
Telefon: +49 (0) 33200/88-293  
eva.ehrentreich@ibmt.fraunhofer.de



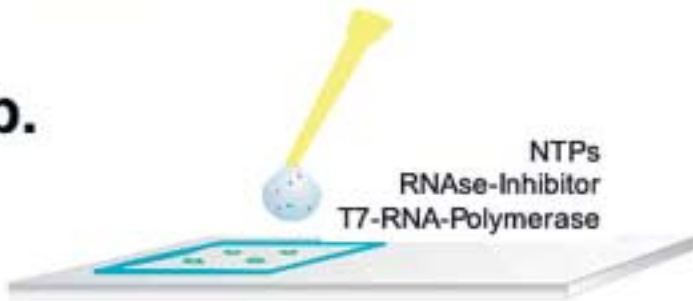
# Highlight: Transkription auf dem Chip – Neue Wege der Integration von Biotechnologie und Mikrosystemtechnik

## Nanobiotechnologie

a.



b.



c.



MJ Research ThermoCycler, ausgestattet mit einem „in-situ-Hybridisierungsturm“ zur gesteuerten Temperierung von Objektträgern

### Situation

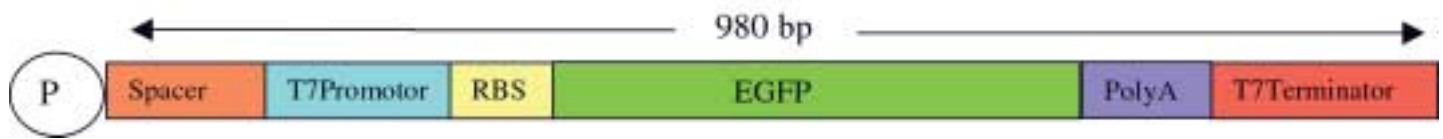
Entsprechend dem »Molekularbiologischen Dogma« wird aus dem Informationsspeicher der lebenden Zelle, der Desoxyribonucleinsäure (desoxyribonuclein acid, DNA), über die Transkription eine Boten-Ribonucleinsäure (messenger ribonucleic acid, mRNA) und daraus in den sogenannten Ribosomen die Proteine hergestellt (Translation). Diese Prozessfolge findet in der lebenden Zelle statt und lässt sich auch in vitro, d.h. im Reagenzglas, durchführen. Die Kopplung dieser Prozesse an eine Oberfläche birgt das Potenzial, diese Verfahren besser steuern und in großer Dichte analysieren zu können, wie es die Proteomforschung verlangt.

### Aufgabe

Bisher konnte gezeigt werden, dass nicht nur Bindungsexperimente, wie die Hybridisierung komplementärer DNA an immobilisierten Oligomeren durchgeführt werden können, sondern auch Polymerasen, wie z.B. Telomerasen, aktiv daran arbeiten. Jetzt sollte eine weitere Stufe der Komplexität erklommen werden: Die komplette Transkription eines Gens soll auf einer Chip-Oberfläche stattfinden.

### Realisierung

Ein geeignetes Gen zur Demonstration der Methode ist das »Green Fluorescence Protein« (GFP), ein fluoreszierendes Protein aus Tiefsee-Quallen, das ein etabliertes Reportersystem für die Expression klonierter Proteine darstellt und kommerziell beispielsweise als »enhanced Green Fluorescence Protein« (eGFP) u. a. in Bakterienplasmiden erhältlich ist. Eine Transkription dieses Gens würde später auch eine leichte Kontrolle einer Translation erlauben, da die erfolgreiche Synthese des Proteins über seine Fluoreszenz detektierbar ist. Es musste ein geeignetes DNA-Molekül erzeugt werden, das die In-vitro-Chip-Transkription des



eGFP-Gens zulässt. Mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion (PCR) wurden die Ausgangsmoleküle (Templates) für die Chip-Transkription, die als Matritze für die RNA-erzeugende Polymerase dienen, aus dem kommerziellen eGFP-Vektor (s. o.) konstruiert. Die PCR erlaubt es, während der Amplifikation des Syntheseproduktes (via Primerdesign), Modifikationen in der DNA-Sequenz des zu transkribierenden Gens einzufügen. Diese Modifikationen sind kurze DNA-Abschnitte, u. a. Erkennungssequenzen für die Polymerase (T7-Promotor), welche die Transkription an einem Gen ermöglichen und auslösen bzw. beenden (T7-Terminator). Zudem wurden noch weitere Signalsequenzen für eine spätere Translation (RBS, ribosome binding site) eingefügt, die natürlich bereits auf RNA-Ebene vorhanden sein müssen. Ebenfalls wurde durch die PCR eines der beiden 5'-Enden unseres DNA-Syntheseproduktes mit Abstandshalter (Spacer) zur Oberfläche und mit einem Phosphat (P) versehen, das die Immobilisierung auf der Chipoberfläche vermittelt. Das fertige Gen für die Chip-Transkription umfasst ca. 980 Basenpaare und ist in der Skizze (s. oben) dargestellt:

## Ergebnisse

Auf die Oberfläche silanisierter Standardchips des IBMT wurden Suspensionstropfen des eGFP-Templates in einem Tropfenfeld-Array pipettiert und die Moleküle mit Hilfe einer chemischen Standardmethode (EDC/Methylimidazol, kovalente Kopplung) immobilisiert (Abbildung a). Das Array wurde mit einem selbstklebenden Rahmen umgeben, in den das Reaktionsgemisch mit der transkriptionsvermittelnden Polymerase pipettiert wurde (Abbildungen a und b). Anschließend wurde der Reaktionsraum mit einer auf dem Rahmen selbstklebenden Folie verschlossen und die Transkription in einem Peltier-gesteuerten Inkubator durchgeführt (Abbildung c).

Eine Kontrolle des Erfolges der Reaktion wurde mit dem Enzym »Reverse Transkriptase« durchgeführt, welche die vorhandenen RNA-Moleküle in DNA kopiert (cDNA), mit der wiederum eine PCR durchgeführt werden kann (RT-PCR). Nur wenn tatsächlich RNA vorhanden war, lässt sich ein PCR-Produkt amplifizieren, was sich in einer Agarosegelelektrophorese darstellen lässt (Abbildung d).

Abbildung d zeigt auch die Möglichkeit einer mehrfachen Transkription an denselben Templates in wiederholten, neuen Reaktionsansätzen. Dies eröffnet eine Reihe weiterer Möglichkeiten unter anderem im Hinblick auf die Synthese von cDNA-Banken, aber auch für die in der Folge dieser Experimente durchzuführenden In-vitro-On-Chip-Translation, für die bereits viel versprechende erste Ergebnisse vorliegen. Ferner war es bereits auch möglich



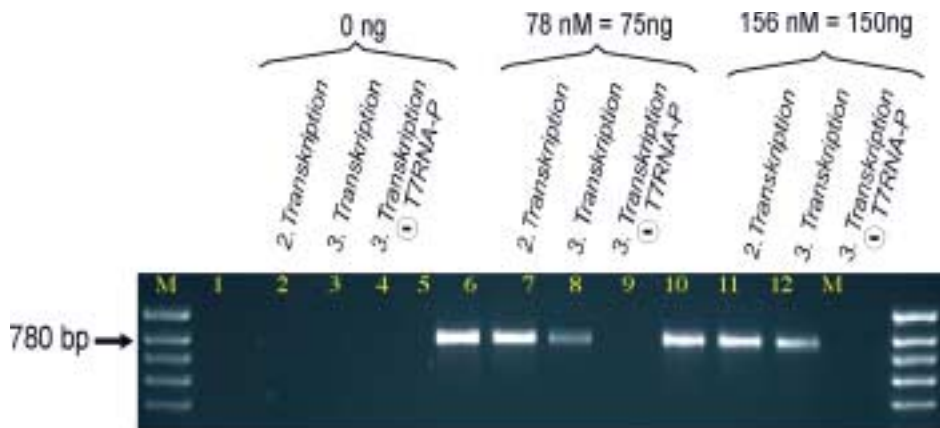


Abb. d: RT-PCR der On-Chip-Transkription mit 2 Wiederholungen. Getropft wurde das EGFP-RT-PCR-Produkt  
 1-4) Methylimidazol+EDC (Kontrolle)  
 5)-8) 75 ng Template  
 9)-12) 150 ng Template  
 M) Hyperladder IV (Molekulargewichtsmarker).

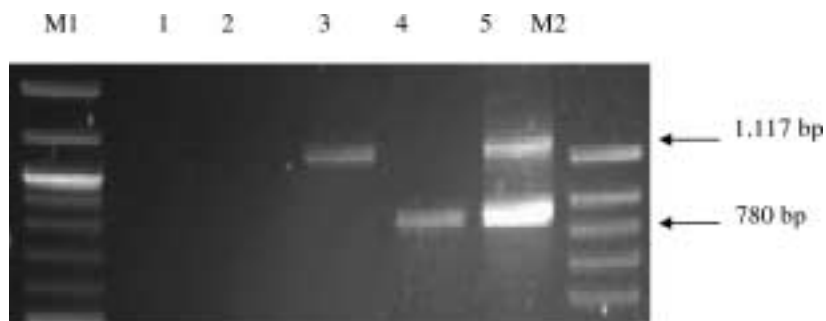


Abbildung e: RT-PCR der Duplex-On-Chip-Transkription.  
 1) Negativkontrolle Duffy-PCR,  
 2) Negativkontrolle EGFP-PCR,  
 3) Duffy-PCR, 4) EGFP-PCR,  
 5) Duffy-EGFP-PCR,  
 M1) 100 bp ladder NEB, M2) Hyperladder IV

innerhalb eines Arrays, d. h. im gleichen Reaktionsraum, zwei unterschiedliche Templates zu transkribieren (Duplex-Transkription). Als zweites Gen diente hier das humane Duffy-Gen, ein Blutgruppenantigen aus der Membrane von Erythrozyten, das uns aus anderen Experimenten zur Verfügung steht. Das Templatekonstrukt wurde analog zum oben aufgeführten eGFP-Template hergestellt.

Sowohl separate RT-PCRs aus dem gemeinsamen Transkriptionsansatz (Abbildung e, Spur 3, 4), als auch eine Multiplex-PCR (Abbildung e, Spur 5) zeigten die entsprechenden Syntheseprodukte in der Agarosegelelektrophorese.

Die Arbeiten wurden im Rahmen des BioFuture Projektes 0311842 mit Unterstützung des BMBF durchgeführt.

### Ansprechpartner

Dipl.-Biol. Jenny Steffen  
 Dr. Markus von Nickisch-Rosenegk  
 Institutsteil Medizinische  
 Biotechnologie  
 Abteilung Molekulare Bioanalytik &  
 Bioelektronik  
 Arthur-Scheunert-Allee 114-116  
 14558 Nuthetal  
 Telefon: 033200/88-451  
 markus.nickisch@ibmt.fraunhofer.de

# Ausstattung

## 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)

## Nanobiotechnologie

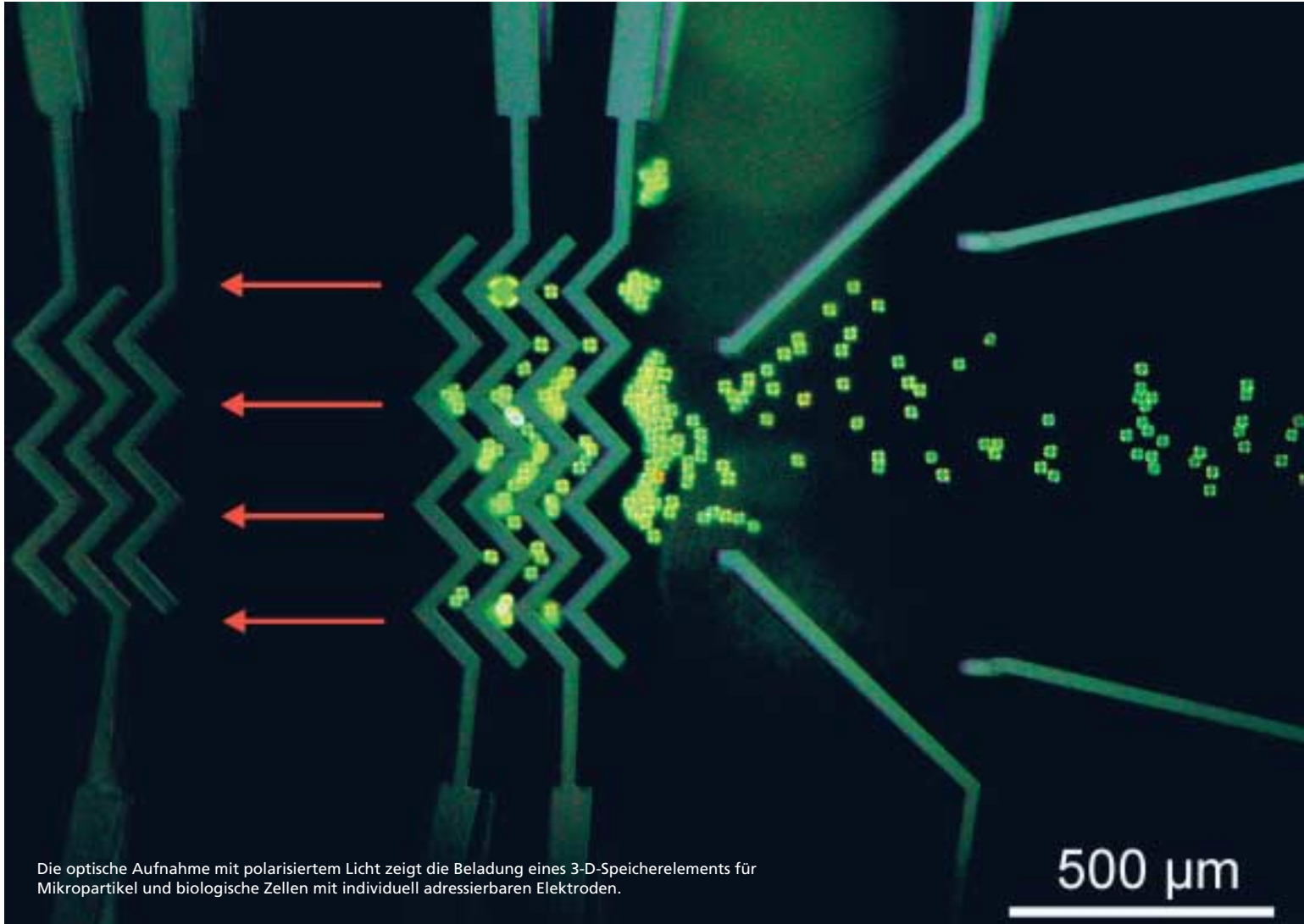
- Laser-Scanning-Mikroskop (LSM, 350-633 nm)
- Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskop (Zeiss »Confocor«, mit LSM gekoppelt)
- Rastersondenmikroskopie (AFM, SNOM)
- Laborausstattung zum Arbeiten mit gentechnisch veränderten Organismen (S1, Zellkultur, Hefe-Labor, PCR, Elektrophorese, Gel-Imager, Zentrifugen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

## 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

# Medizinische Biotechnologie (AMBT)

## Zelluläre Biotechnologie & Biochips



### Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

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

Highlight: Bioaktive Oberflächen und Zellassays

Ausstattung

Zukünftig werden zellbasierte Diagnose- und Therapieansätze Schlüsselrollen in der Medizin einnehmen. Fortschritte in diesen Feldern werden jedoch erst zu erzielen sein, wenn Werkzeuge und Technologien zu Verfügung stehen, die es erlauben, einzelne Zellen schonend und reproduzierbar zu manipulieren und zu charakterisieren. In der Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips werden solche Werkzeuge entwickelt. Dabei gehen wir davon aus, dass für die geplanten medizinischen Anwendungen die Zellzustände bzw. Differenzierungsmuster der Zellen definiert einstellbar sein müssen. Dies lässt sich nur erreichen, wenn man den Austausch von Information zwischen einer Zelle und ihrer Umgebung kontrollieren kann. Dieser Austausch kann sowohl durch biochemische wie auch mechanische Prozesse ausgelöst werden. Unsere Lösungen beruhen auf zwei Ansätzen: Mit Hilfe hochfrequenter elektromagnetischer Felder können einzelne Zellen mit hoher Präzision und Stabilität in Lab-on-Chip-Systemen berührungslos gehandhabt werden. Durch eine geschickte Kombination von Mikroelektroden und fluidischen Mikrokanälen lassen sich in den Chips eine Reihe von wichtigen Funktionselementen integrieren: mikrometeregenaue

Positionierung und Zusammenführung von Zellen und Zellclustern für die Mikroskopie, Sortieren verschiedener Zellpopulationen, Zellseparation und Zellaufbereitung bei kleinsten Probenmengen. Beim zweiten Ansatz wird versucht, die Anheftung von adhären-ten Zellen auf Oberflächen gezielt zu steuern. Derzeit wird durch Kombination der beiden Ansätze eine Technologieplattform aufgebaut, mit der die Zellentwicklung über biochemisch und topographisch definierte Oberflächenarchitekturen präzise manipuliert werden kann.

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

---

#### **Ansprechpartner**

Dr. Claus Duschl  
Telefon: +49 (0) 30/2093-8688  
claus.duschl@ibmt.fraunhofer.de



## Lab-on-Chip-Technologie



- Design und Entwicklung chipbasierter modularer Mikrosysteme für die zelluläre und molekulare Analytik
- kundenspezifische Planung und Konstruktion von chipbasierten 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 hochempfindliche 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 Evo-tec OAI 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 Interferenzreflektions-Mikroskopie)
- Untersuchungen zur Wechselwirkung von Zellen mit Biomaterialien mittels ultrahochauflösender Rasterkraftmikroskopie
- Strukturierung von Oberflächen mittels Excimer-Laser-Ablation

### Ansprechpartner

Dr. Peter Geggier

Telefon: +49 (0) 30/2093-8809

[peter.geggier@ibmt.fraunhofer.de](mailto:peter.geggier@ibmt.fraunhofer.de)

## 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

---

### Ansprechpartner

Dr. Götz Pilarczyk  
Telefon: +49 (0) 30/2093-8767  
goetz.pilarczyk@ibmt.fraunhofer.de

## Extremophilenforschung

- **CCCryo**: Kultursammlung kryophiler und mesophiler Schnee-, Eis- und Bodenalgen aus polaren und alpinen Regionen der Erde (Schneealgen)
- Entwicklung von Kultursystemen zur Massenanzucht carotinoidproduzierender Mikroalgen in Photobioreaktoranlagen
- Auftragsanzucht von Algenmaterial unter definierten und/oder differenziellen Bedingungen (UV-Strahlung, Licht, Temperatur, Nährstoffe)
- Lieferung von isolierter und gereinigter DNA und RNA für Downstream-Untersuchungen
- Versand von Algenstämmen (auf Anfrage)
- Forschung auf den Gebieten der Extremozyme (Proteom- und Transkriptanalysen) sowie der primären und sekundären Pflanzenmetabolite (Gefrierschutzsubstanzen, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Carotinoide, Astaxanthin)
- Grundlagenforschung zur Systematik und Taxonomie kryophiler Süßwassermikroalgen
- physiologische Untersuchungen zur Kryophilie (Einzelzellkryomikroskopie u.a.)
- phylogenetische Analysen anhand der 18S rDNA- und ITS-Gensequenzen
- populationsgenetische Untersuchungen zur bipolaren Verbreitung kryophiler Algen zur Unterstützung von Klimamodellen

---

### Ansprechpartner

Dr. Thomas Leya  
Telefon: +49 (0) 30/2093-8350  
thomas.leya@rz.hu-berlin.de



# Highlight: Bioaktive Oberflächen und Zellassays – Durch gezielte Ablage, induzierte Wanderung und Differenzierung von Zellen lassen sich Zellspuren für deren biochemische Analyse erzeugen

## Zell-Assay-Entwicklung

### Situation

Die Haftung von Zellen auf Oberflächen ist ein komplexer Vorgang, der vom Zelltypus und von der jeweiligen Situation abhängig ist. Dabei bilden Zellen höchst dynamische Kontaktmuster mit charakteristischen Punkt- und Riefenformen aus. Dem topographischen Muster ist eine spezifische Proteinverteilung überlagert. Die Analyse dieser beiden Eigenschaften und ihrer Beziehungen zueinander lassen wichtige Rückschlüsse auf die Spezifität der Anhaftung, auf die geometrische Ausrichtung sowie auf die Motilität von Zellen zu. Diese Phänomene spielen in einem Organismus bei vielen Prozessen eine zentrale Rolle und werden deshalb in der modernen Zellbiologie ausführlich untersucht: Interzelluläre Kontakte mit einem intensiven Informationsaustausch bilden die Voraussetzungen für die komplexe Selbstorganisation von Zellen, die erst den Aufbau von Organismen ermöglicht. Die Wundheilung erfordert die Anlagerung von Zellen in definierten geometrischen Beziehungen. Neben der grundsätzlichen Bedeutung dieses Themas stellt die Wechselwirkung von eukaryontischen Zellen mit technischen Materialien wie Glas, Halbleitern, Metallen oder Kunststoffen ein zentrales Problemfeld in der medizinischen 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. Dies versucht das Fraunhofer IBMT auszunutzen, um einen Zellassay zu entwickeln, bei dem die Zellen während der Analyse nicht verloren gehen. Dieser Ansatz wird in Zukunft von großer Bedeutung sein, z. B. für autologe Therapieansätze, bei denen der Zustand von nur in kleinsten Mengen verfügbaren Zellen über einen längeren Zeitraum aufgezeichnet werden und zugleich das Überleben der Zellen gewährleistet sein muss. Durch geschickt gewählte Oberflächenstrukturen auf der Mikro- und Nanometer-Skala kann man 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 zu bestimmen, ohne die eigentliche Erzeugerzelle zu strapazieren. Die Erzeugerzelle kann dann mit höchstmöglicher Vitalität einer weiteren Verwendung zugeführt oder in einem Kryoprozess konserviert werden.

### Aufgaben

Die Untersuchung von Zellkontakten mit synthetischen Materialien und die Erarbeitung von daraus ableitbaren Gestaltungsprinzipien für die Entwicklung funktionaler Substrate für Zellassays oder für die Zellkultivierung sind die Ziele dieser Arbeitsgruppe. Daraus ergeben sich Aufgabenstellungen, die in höchst interdisziplinär aufgebauten Paketen bearbeitet werden:

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 wird durch topographische Oberflächenmuster induziert, die mittels Elektronenstrahl-Lithographie erzeugt werden. Zur Musterung auf molekularer Ebene werden so genannte Selbstassemblierungstechniken und die  $\mu$ -contact-printing-Technik (soft lithography) angewendet. Die Immunlokalisation von Proteinen, speziell von Membranproteinen, auf den Zellspuren und an der substratzugewandten Seite der Zellen ist Voraussetzung, um fundierte Aussagen über die Proteinverteilung als Reaktion auf die Oberflächeneigenschaften zu ermöglichen. Die Verwendung der Zellspuren als Probe anstatt der Zelle selbst setzt voraus, dass die Proteinausstattung der Spuren weitestgehend der der Zelle entspricht. Dazu werden fluoreszenzmarkierte Antikörper gegen wichtige Proteine eingesetzt.

Zelluläre Cokulturen sind ein geeignetes Modell, um die Interaktion zwischen Zellen zu untersuchen, da mit künstlichen Oberflächen bei weitem noch nicht die molekulare Komplexität von Zellmembranen verwirklicht werden kann. Zusätzlich lässt sich bei diesem Ansatz die Rolle der von den Zellen abgesonderten extrazellulären Matrix bei Zell-Zell-Kontakten bestimmen. Die Charakterisierung der Zellanhaftung und der Zellspuren erfordert eine hochempfindliche Analytik. In der Arbeitsgruppe werden Mikroskopietechniken so weiterentwickelt, dass die Abbildung der Kontaktbereiche der Zellen und der Zellspuren mit hoher Spezifität möglich ist.

## Lösungen

### Zellen auf nanostrukturierten und biochemisch funktionalisierten Oberflächen.

Zum Vermessen der Zellhaftmuster wird zunächst eine feste Zellhaftung zum Substrat erzwungen. Der Kulturflüssigkeit von Bindegewebszellen der Linie L929 wird jegliches Eiweiß entzogen. Unter dem Einfluss dieses Mediums geben Zellen ihr Umherwandern auf und heften sich fest an der Substratoberfläche an. Die Haftmuster werden mithilfe der Totalen Internen Reflexion Fluoreszenz (TIRF)-Mikroskopie untersucht. Die Haftpunkte haben eine streifenartige Struktur und sind reich an dem Protein Fokale Adhäsionskinase, das nach Fluoreszenzfärbung mit Antikörpern im Mikroskop sichtbar wird (Abbildung 1). Länge, Breite und Abstände dieser Streifen werden vermessen und dienen als Richtgrößen, nach denen künstliche Muster aus Gold auf einer Glasoberfläche aufstrukturiert werden. Die übergreifende Anordnung der Goldstreifen richtet sich dabei nach der Silhouette einer wandernden Bindegewebszelle. Abbildung 1 zeigt diesen Vorgang. Die erstellten Muster werden in Kooperation mit der Firma NaWoTec (Roßdorf) aus Edelmetallen auf Glasoberflächen nachgebildet und die Reaktion der Zellen auf diese künstlichen Strukturen mit Konfokaler Laser Scanning (CLS)-Mikroskopie untersucht. Dabei wird die dreidimensionale Organisation der Zellkörper über einer Oberfläche abgebildet. Wie in Abbildung 1 sichtbar, können die Strukturen die Zellen tatsächlich ausrichten. Rosettenartige Anordnungen der Streifenstrukturen induzieren eine Polarisierung der Zelle. (Abbildung 1 E und F). Die Definition einer Längsrichtung stellt die Voraussetzung zur Wanderung in eine vorbestimmte Richtung dar und kann somit für die definierte Ablagerung von Zellspuren dienen.

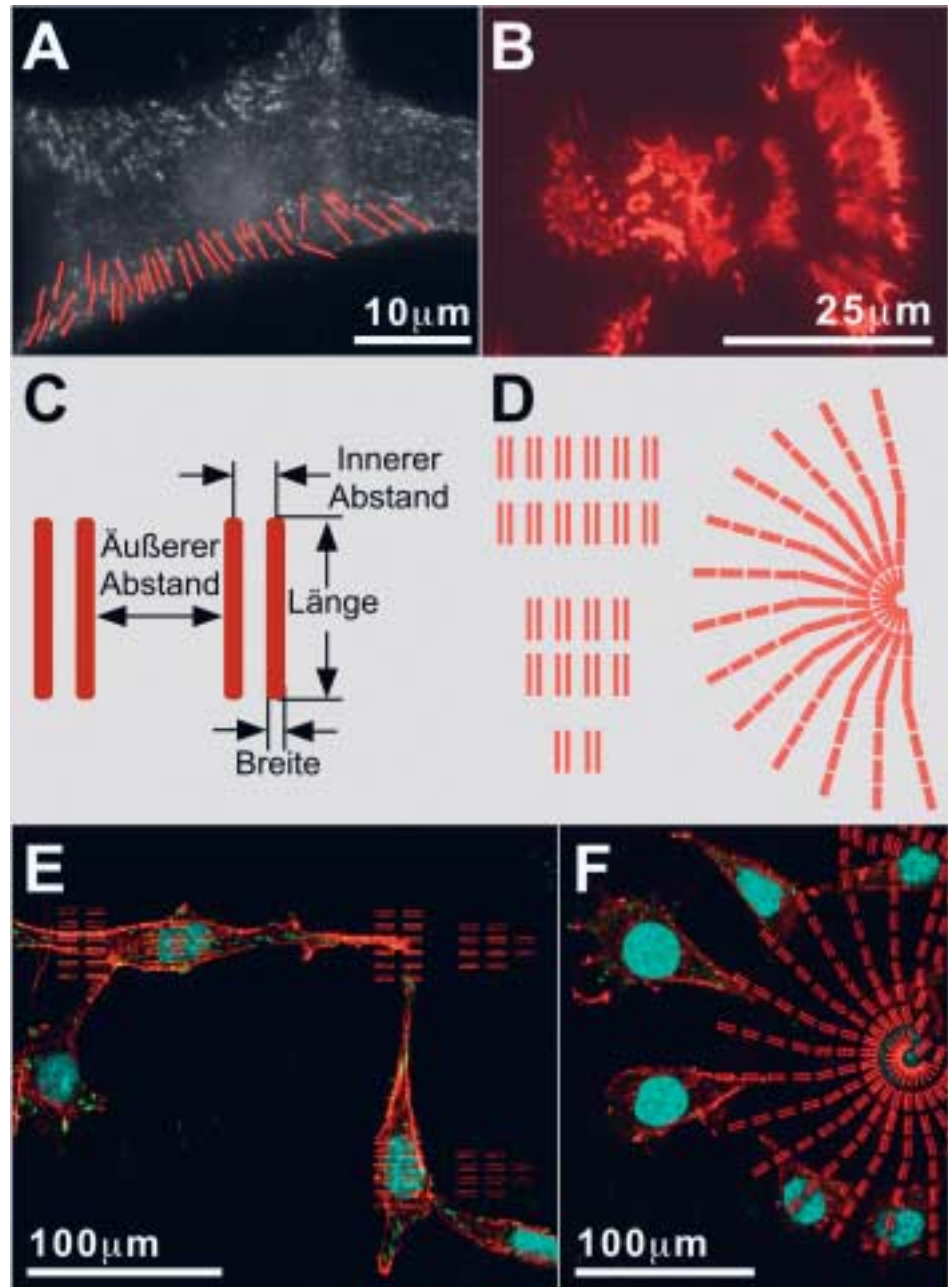


Abbildung 1 A zeigt unter Eiweißmangel gehaltene Bindegewebszelle mit ausgeprägter Substrathftung. Die Fokale Adhäsionskinase wurde mit einem fluoreszenzmarkiertem Antikörper angefärbt und mittels TIRF-Mikroskopie abgebildet. Die in rot hervorgehobenen Strukturen geben die Dimensionen für das in Abbildung 1C abgebildete Design der Haftstreifen. Abbildung 1 B zeigt ein typisches Haftmuster einer Bindegewebszelle nach Färbung des direkt am Glaskontakt liegenden Aktin-Zytoskeletts mittels TIRF-Mikroskopie. Einer halbmondförmigen Haftregion im vorderen Zellteil (rechts) folgt ein zentraler Bereich mit Punkthaftung (links). Abbildungen 1 C und D geben ein Beispiel für die Anordnung der Streifen zu größeren Strukturgruppen nach dem Vorbild des Haftmusters der Bindegewebszelle und alternativ als Halbkreis ("Rosette"). In den Abbildungen 1 E und F ist die zellausrichtende Wirkung der Strukturen zu erkennen. Bindegewebszellen entwickeln eine Spindelform und spannen sich zwischen den Strukturgruppen auf (links). Die Rückseiten desselben Zelltyps werden von der Rosettenstruktur gebunden und die Zellen richten sich kranzförmig aus.



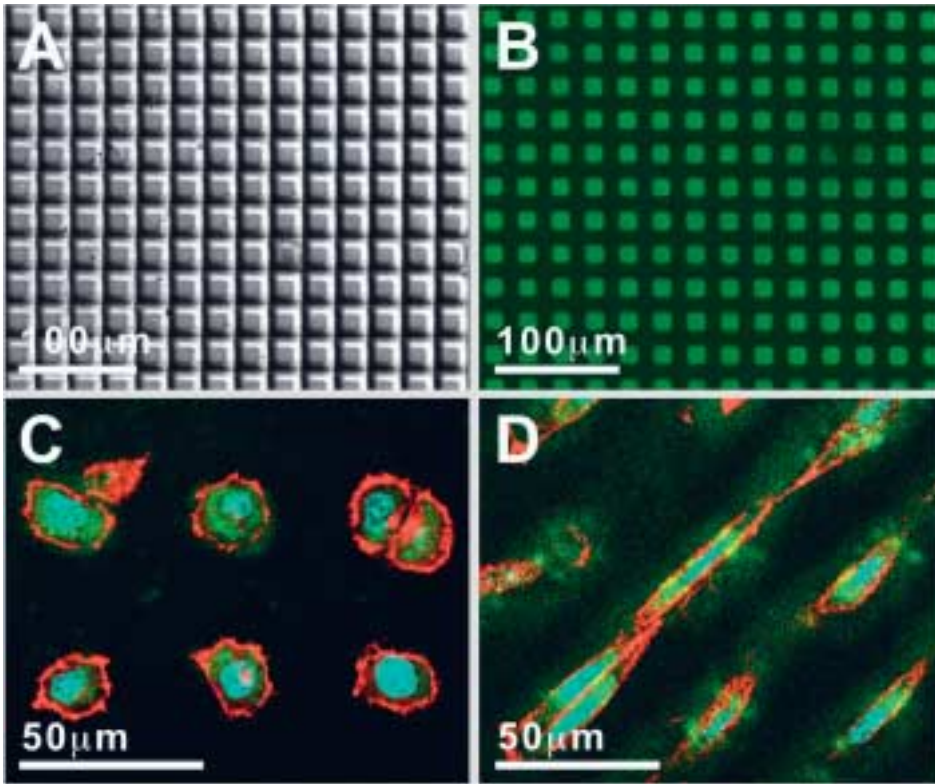


Abbildung 2 A zeigt das Muster eines PDMS-Stempels wie er für das  $\mu$ -contact-printing verwendet wird. Abbildung 2 B zeigt ein gestempeltes Poly-L-Lysin-Muster auf einer zuvor mit polyHEMA beschichteten Glasoberfläche. In Abbildung C kann man auf dem gestempelten Substrat die selektive Besiedelung von Bindegewebszellen erkennen. Auf den Stempelabdrücken können sich Zellen ansiedeln, die Umgebung bleibt zellfrei. Auf dem in Abbildung 2 D gezeigten Linienmuster ändern die Zelle ihre Silhouette von kreisförmig zu langgestreckt.

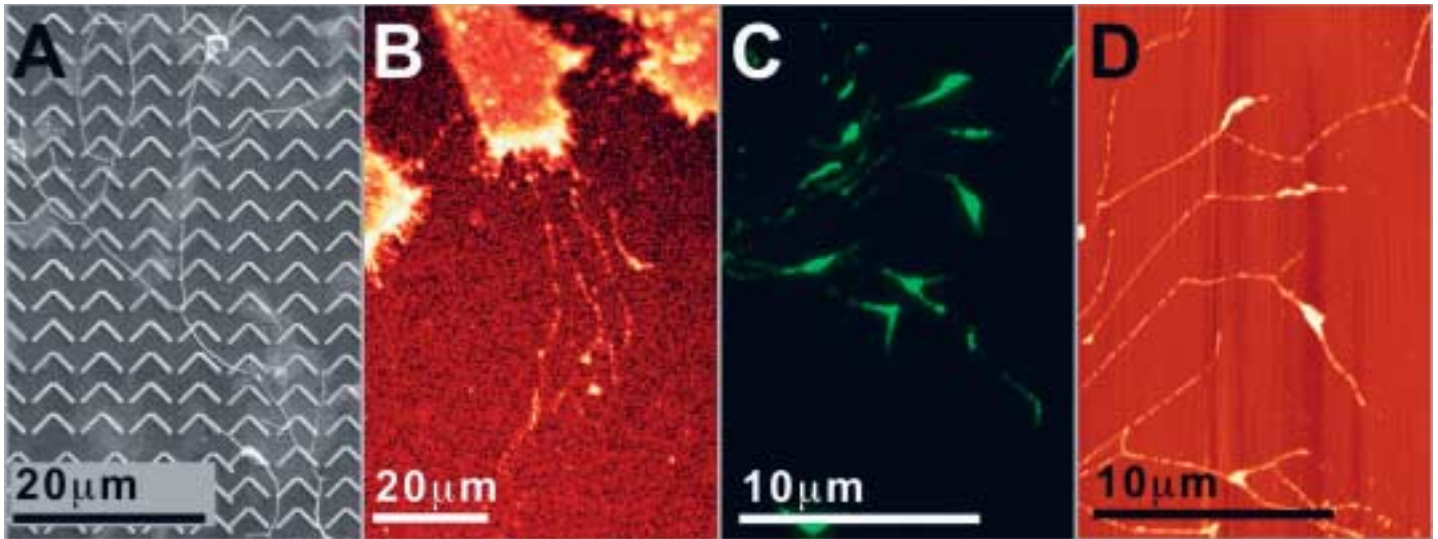
#### ***$\mu$ -contact-printing als Methode zur Herstellung von biochemisch definierten Oberflächenmustern.***

Mit Stempeln aus einem Elastomer (PDMS) werden biochemisch definierte Oberflächenmuster mit zellabstoßenden und zellfreundlichen Bereichen mit Strukturgrößen erzeugt, die von wenigen bis zu einigen hundert  $\mu\text{m}$  reichen. Dazu werden Peptide und polymere Kohlenhydrate gestempelt (Abbildung 2 A und B). Ein Muster aus solchen Stoffen soll Zellen veranlassen, sich regelmäßig anzuordnen und wandernde Zellen auf feste Bahnen lenken. Darüber hinaus können auf diese Weise funktionalisierte Oberflächen für die definierte Ablage und Lagerung von Stamm- und Blutgedächtniszellen von enormer Bedeutung sein. Fluoreszenzfärbungen des Zellskeletts zeigen, wie sehr auch intrazelluläre Kompartimente der Zellen an diesen Mustern

und Bahnen ausgerichtet werden (Abbildung 2 C und D). Aus diesen Ergebnissen ist klar ersichtlich, dass die laterale Verteilung und Ausrichtung der Zellen in weiten Bereichen durch diese Oberflächen vorgegeben werden kann.

#### ***Zur Analyse von Zellen dienen Zellspuren als Fingerabdrücke.***

Die beim Zellwandern hinterlassenen Zellspuren stellen eine »Geschichte« der Wanderungsdynamik dar. Aus der biochemischen Analyse der Spuren lassen sich Informationen über die Zelle selbst ableiten, ohne die Zelle selbst untersuchen zu müssen. In den oben skizzierten Arbeitsblöcken werden Oberflächen gestaltet, auf denen sich Zellspuren mittels gesteuerter Zellsiedelung und -wanderung an definierten Orten ablegen lassen (Abbildung 3 A). Die Analyse zeigt die Zellspur als ein von einer intakten Membran umschlossenes Zellplasma mit einer äußeren Auflage aus signalaktiven Oligosacchariden (Abbildung 3 C). Weiter finden sich Membranproteine mit medizinischer Relevanz in den Spuren. Der bei der Immunabwehr wichtige Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC-1) konnte gefunden werden (Abbildung 3 B). Auch ein Protein der Zelldifferenzierung, das Cluster of Differentiation Protein 71 (CD71), wurde identifiziert. Ergänzt werden diese Untersuchungen durch eine strukturelle Charakterisierung der Spuren mithilfe der Rasterkraft-Mikroskopie. Damit lassen sich z. B. zusammen mit der Fluoreszenzanalyse quantitative Aussagen über Rezeptordichten machen, da sich ja die Größe der Zellspuren weit unterhalb der optischen Auflösungsgrenze befindet.



Die rasterelektronenmikroskopische Abbildung 3 A zeigt Zellspuren, die auf einem Winkelmuster aus Gold auf einer Glasfläche abgelegt wurden. Abbildung 3 B zeigt das Resultat einer Immunfluoreszenzfärbung von Zellspuren mit Antikörpern gegen den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC-1). Die Abbildungen 3 C und D zeigen eine Zellsur nach Lebendfärbung mit dem Vitalfarbstoff Calcein mittels TIRF-Mikroskopie bzw. den entsprechenden Ausschnitt (mit etwas höherer Vergrößerung) als Rasterkraft-Mikroskopiebild.

**Zellen in Cokultur: In Nachbarschaft mit Bindegewebszellen erzeugen Endothelzellen hochwirksame Unterlagen mit enormer biologischer Signalwirkung.**

Es ist derzeit nicht möglich, mit biotechnologischen Methoden eine Oberfläche zu erzeugen, die die Komplexität einer biologischen Grenzfläche besitzt. Deshalb präparieren wir in unserer Arbeitsgruppe Cokulturen zweier Zellarten, wobei die unterliegende Zellart das Substrat repräsentiert, auf dem sich die zweite Zellart dann ansiedelt (siehe Abbildung 4 A). Endothelzellen kleiden in ihrer natürlichen Umgebung das Innere von Blutgefäßen aus, wo sie mit Bindegewebszellen gemeinsam auftreten. Im vorliegenden Ansatz dienen Endothelzellen als Unterlage für diese Bindegewebszellen. Die ersten Ergebnisse dazu fielen überraschend aus. Statt einen mehrschichtigen Zellverband zu bilden, kommt diese Cokultur niemals zur Ruhe (Abbildung 4 B). Die riesigen Endothelzellen beginnen zu wandern und schieben sich unter den Bindegewebszellen entlang. Diese werden dabei abgehoben, kugeln sich ab, rollen über die Endothelzelle hinweg und

setzen sich hinter den Endothelzellen wieder ab. Beide sezernieren Proteasen in die Umgebung. Dies hält die extrazelluläre Protein- und Kohlehydratschicht weich, so dass sie gut durchwandert werden kann. Außerdem muss man annehmen, dass die Zellen Signalstoffe ausschütten, die die Motilität der Zellen erhöhen. Dies zeigt Abbildung 4 C, in der in Gelb die Verteilung einer extrazellulären Protease, das ADAM-15 Protein, sichtbar gemacht ist. In Abbildung 4 C lässt sich nach Färbung mit fluoreszenzkonjugiertem Phalloidin eine Aktin-Zellskelettverteilung erkennen, die auf hohe Motilität und gute Substrathaftung hinweist. Grüne Punkte an den Aktinenden zeigen, wo die Fokale Adhäsionskinase Aktinfasern an der Unterlage anheftet (Abbildung 4 D). Offensichtlich fördert die in diesem Experiment gebildete extrazelluläre Matrix

(ECM) die Wanderaktivität der Zellen. Einer genauen Analyse wird es vorbehalten sein, das dafür verantwortliche Signal ausfindig zu machen.

**Totale Interne Reflexion Fluoreszenz (TIRF)-Mikroskopie und Rasterkraft-Mikroskopie zur Analyse von Zellhaftung und Zellspuren.**

Die Charakterisierung der Zellanhaftung und der Zellspuren setzt eine hochempfindliche und zugleich hochspezifische Analytik voraus. Neben der Konfokalen CLS-Mikroskopie setzen wir vor allem die TIRF-Mikroskopie ein. 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 Detektionsmethode. Die extrem hohe Empfindlichkeit und die gute Zeitauflösung machen diese Methode auch bestens geeignet, dynamische Prozesse der Zellproliferation zu erfassen, die bei

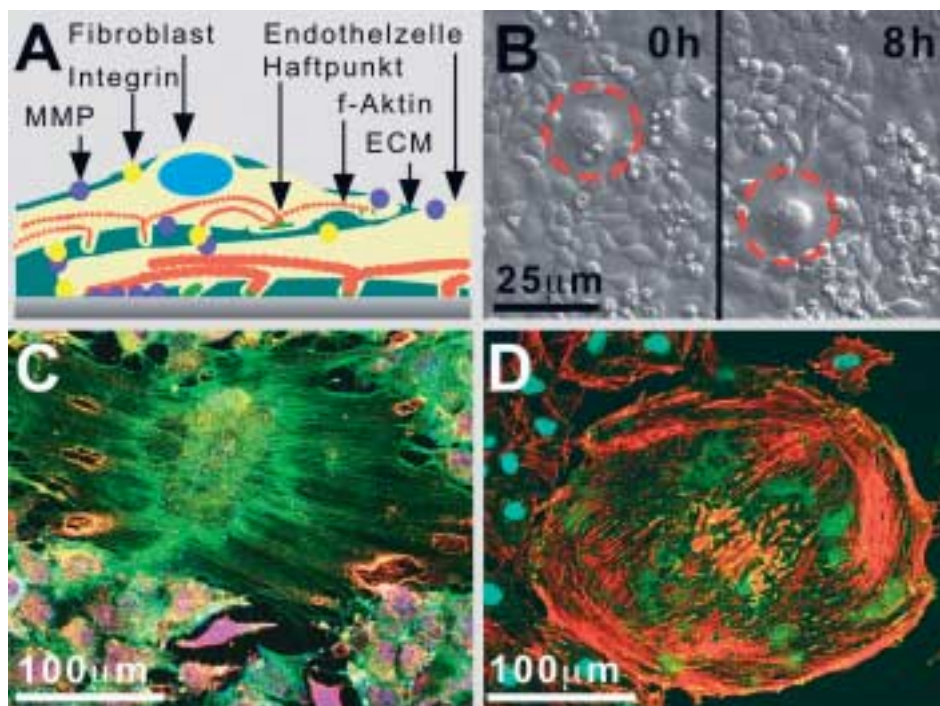


Abbildung 4 A zeigt eine schematische Darstellung der Kokultur von Endothelzellen (unten) und Bindegewebszellen (oben). Die Größe der Haftpunkte ist überzeichnet. Die Zellen liegen in einer Matrix (dunkelgrün) mit Integrin-Rezeptoren (gelb) und Proteasen (violett) eingebettet. Das Aktin-Zellskelett erscheint rot. Abbildung 4 B stellt die Wanderung einer Endothelzelle unter sich abkugelnden Bindegewebszellen hindurch mittels Reliefkontrast-Mikroskopie dar. Abbildung 4 C zeigt die Immunfluoreszenz einer Kokultur mit Färbungen des Aktins (grün), der Proteasen (gelb), der Integrin-Rezeptoren (blau) sowie der Vollfärbung der Fibroblasten (rosa). Eine Endothelzelle mit Immunfluoreszenzfärbung zeigt Abbildung 4 D. Die rot gefärbten Aktinfasern sind an ihren Enden über Komplexe aus Fokaler Adhäsionskinase (gelb) mit dem Untergrund verbunden. Unbenutzte Kinasemoleküle (grün) liegen frei im Zellplasma. Die Zellkerne erscheinen blau.

Fragestellungen zur Biokompatibilität eine wichtige Rolle spielen. Zusätzlich benutzen wir zur Charakterisierung der Zellspuren (der Durchmesser der Filamente liegt bei 120 nm) auf der Nanometer-Skala die Rasterkraft-Mikroskopie. Dies erlaubt, morphologische und materialspezifische Informationen mit der funktionalen Analyse der Proteine zu kombinieren, um somit ein detailliertes Bild von der Rolle der Zellspuren zu erhalten.

## Weitere Arbeiten

Durch Kombination der bisherigen Ergebnisse sollte es nunmehr möglich sein, Zellen in vorgegebene Richtungen wandern zu lassen und zu einer gezielten Ablage von Zellspuren zu veranlassen. Diese Zellspuren eröffnen dann Wege in die zerstörungsfreie Untersuchung von einzelnen Zellen.

## Potenzial

Detaillierte Untersuchungen zur Biokompatibilität mittels optischer Methoden; Analyse von Zellen, wobei Zellspuren als Ersatzstrukturen dienen; Steuerung von Zellwanderung entlang fester Bahnen; Aufreinigung von bestimmten Zellen aus Zellgemischen durch Induktion von zellspezifischer Wanderung; Oberflächenerstellung mit zelldifferenzierenden Eigenschaften.

## Ansprechpartner

Dr. Götz Pilarczyk  
 Institutsteil Medizinische  
 Biotechnologie  
 Abteilung Zelluläre Biotechnologie &  
 Biochips  
 Arbeitsgruppe Zell-Assay-Entwicklung  
 Invalidenstraße 42  
 10115 Berlin  
 Telefon: +49 (0) 30/2093-8767  
 goetz.pilarczyk@ibmt.fraunhofer.de

## Kooperationspartner

Dr. Karsten Kottig, Evotec Technologies  
 GmbH, Hamburg  
 Dr. Rudolf Schmidt, Dr. Klaus Edinger,  
 Nano World Technologies GmbH,  
 Roßdorf

# Ausstattung

## 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 OAI)
- Cytoman TM und Cytocon TM300 und Technologie zur Ausführung zellbiologischer Operationen in mikrofluidischen Chips (In Zusammenarbeit mit Evotec OAI)
- Fluoreszenz-Korrelationspektrometer (FCS) (In Zusammenarbeit mit Evotec OAI)
- Excimer-Laser-Ablationsanlage
- Durchlicht- und Auflichtmikroskope mit Differenzialinterferenzkontrast und Fluoreszenzeinrichtung
- Raster-Kraft-Mikroskopie (AFM) in Kombination mit Totalreflexionsmikroskopie (TIRF)

## Zell-Assay-Entwicklung

- konfokales Laser-Scanning Mikroskop (CLSM)
- Laserfreies multispektrales Totalreflexionsfluoreszenzmikroskop (non laser TIRF) zur simultanen interferenzfehlerfreien Aufnahme von Multifluoreszenzen
- Interferenzreflexionsmikroskop (IRM) mit temperierbarer Messkammer und Zeitraffereinrichtung zur mehrtägigen Zellbeobachtung
- Durchlicht- und Auflichtmikroskope mit Differenzialinterferenzkontrast, Phasenkontrast, Reliefkontrast, Polarisationseinrichtung und Fluoreszenzeinrichtung
- Standard-Zellzuchtlabore mit begasten Inkubatoren
- Raster-Elektronenmikroskop (in Zusammenarbeit mit der Humboldt-Universität zu Berlin)
- Räumlich und zeitlich hochauflösendes laserbasiertes Totalreflexionsfluoreszenzmikroskop (TIRF) mit thermoelektrisch gekühlter CCD-Kamera

## Extremophilenforschung

- Lichtmikroskope mit Differenzialinterferenzkontrast- (DIC), Hell-, Dunkel- und Fluoreszenzeinrichtung sowie digitaler Bildverarbeitung
- konfokales Laserscanning Mikroskop (CLSM)
- Kryomikroskop mit digitaler Bildverarbeitung
- Zellkulturschränke (T = -15 bis +40 °C, Licht = 0-300  $\mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ )
- Kulturraum (T = -10 bis +30 °C, Licht = 0-100  $\mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ )
- Laborstrecken für Zellaufschluss, DNA-, RNA-, und Proteinisolierung und -reinigung
- Genlabore der Sicherheitsstufe S1
- PCR-Thermozykler
- 1-D- und 2-D-SDS Gelelektrophorese von Proteinfractionen

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

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

- Raster-Elektronenmikroskop
- Transmissions-Elektronenmikroskop
- Ultrazentrifugen

# Kryobiophysik & Kryotechnologie

## Kryoforschungsbank



### Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Kryoequipment & Kryorobotik
- Nachwuchsgruppe BMBF Kryonanobiotechnologie
- Kryoforschungsbank

Highlight: Integrierte Kryotechnologien

Ausstattung

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

physik & Kryotechnologie mit ihren Arbeitsgruppen Kryoequipment & Kryorobotik und der BMBF-Nachwuchsguppe Kryo-Nanobiotechnologie und entwickelt u.a. miniaturisierte Kryosubstrate aus verschiedensten Materialien und in unterschiedlichen Skalierungen, optimierte Einfrier- und Auftauautomaten, industrietaugliche Manipulationssysteme für kontaminationsfreien Zugriff auf kalte Proben und nicht zuletzt nanotechnologisch optimierte Oberflächen für die oberflächenbasierte Kryokonservierung (siehe Abbildung). Diese Entwicklungen stellen die Basis eines künftigen Werkzeugkastens für eine systematisierte Kryobiophysik dar.

---

**Ansprechpartner Kryobiophysik & Kryotechnologie**

Prof. Dr. Heiko Zimmermann  
Telefon: +49 (0) 6894/980-246  
heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de

---

**Ansprechpartner Kryoforschungsbank**

Dr. Frank Obergriesser  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-90  
frank.obergriesser@ibmt.fraunhofer.de



## 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 Tieftemperatur-elektronik-Messplätzen
- Tieftemperaturtolerante und -optimierte digitale Speichersysteme
- Datenbankkonzeption für Probenbanken mit industrieller Skalierung
- Forschung und Entwicklung im Bereich chipbasiertes, adaptives Labor- und Workflowmanagement (»ChameleonLab«-Technologie)
- Dynamische Infrarotthermographie
- Forschung und Entwicklung im Bereich mikrosystembasierte Kryokonservierung

### **Ansprechpartner**

Prof. Dr. Heiko Zimmermann  
Telefon: +49 (0) 6894/980-246  
heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de

## 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

### **Ansprechpartner**

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

## Nachwuchsgruppe »Kryo-Nanobiotechnologie« des BMBF

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

### Ansprechpartner

Prof. Dr. Heiko Zimmermann  
Telefon: +49 (0) 6894/980-246  
heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de

## Kryoforschungsbank

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

### Ansprechpartner

Dr. Frank Obergriesser  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-90  
frank.obergriesser@ibmt.fraunhofer.de



## Zentrum für Kryobiotechnologie




Abbildung 1: Von links nach rechts: Forschungs- und Demonstrationskryobank EurocryoSAAR, »Schleusenturm« für Stickstofflagertanks zur geschützten Ein- und Auslagerung, Fraunhofer-Schutzhaubentechnik für Kryoprobenmanipulation, kundenspezifische Tieftemperatur-Transportbehälter, Automatisierung von Kryopräparationschritten (U. Schön und C. Durst, IBMT).

### Situation

Anwendungsorientierte Forschung und Entwicklung im Bereich Kryobiotechnologie muss auf allen Skalenbereichen durchgeführt werden. Innovationen bei der stickstoffbasierten Lagerung von Zellen sind sowohl auf Seiten der industriellen Lagertechnik im makroskopischen Bereich notwendig als auch gleichermaßen in der unmittelbaren Umgebung des »Zielobjektes«, der Zelle oder des Zellverbandes. Hier muss angepasst an die Größe der zellulären Sensorik mit nanoskalig definierbaren Materialien und Grenzflächen gearbeitet werden. Am Zentrum für Kryobiotechnologie im Saarland wurde dazu eine Vielzahl von Projekten initiiert und ein Portfolio an Technologien entwickelt, das im letzten Jahr bei klinischen Partnern mit aktuellen biomedizinischen Therapieansätzen erstmals zur Anwendung kam. Als integrierte Kryotechnologien können sie bezeichnet werden, weil sie einerseits die klassischen naturwissenschaftlichen Disziplinen in neuen Forschungsgebieten (Tieftemperatur-Elek-

tronik, Kryobioinformatik, Kryomikrosystemtechnik und Kryonanobiotechnologie) verbinden, und andererseits alle Skalenbereiche der Technik in die Entwicklung integrieren. Deswegen werden die Ergebnisse, die im Jahre 2004 erreicht wurden, nach ihren Dimensionen eingeordnet vorgestellt.

### Makro-Dimensionen: Kryomaschinenbau

Die enge Anbindung an eine der modernsten und infrastrukturell mächtigsten Kryobanken Deutschlands,  in Sulzbach/Saar, hat den Bedarf nach Schutztechnologien für den Zugriff auf stickstoffgekühlte Lagersysteme aufgezeigt. Ohne die von der Arbeitsgruppe Kryoequipment & Kryorobotik entwickelten Schleusensysteme, die das Ausfallen von Flüssigkeit aus der Atmosphäre verhindern, können gekühlte Proben nicht ohne Reifbildung entnommen bzw. eingelagert werden. Zudem können Lagertürme in den gekühlten »Schutztürmen«

nahezu beliebig lange entnahmebereit gehalten werden, ohne dass die restlichen Proben beim Zugriff der Gefahr des Auftauens unterliegen. Konsequenterweise wurden zudem neue Einfrier- und Auftausysteme entwickelt, die die Fraunhofer-Schutzhaubentechnik nutzen und einen Kontakt der kontinuierlich und unterbrechungsfrei gekühlten Probe mit der Atmosphäre verhindern. Diese makroskopischen innovativen Systeme sind bereits in der Fraunhofer-eigenen Kryobank im Einsatz und können jederzeit kundenspezifisch angepasst, modifiziert und automatisiert werden. Sicher ist, dass sich heutige und zukünftige Kryobanken (sowohl öffentliche als auch kommerzielle) diese neue »Nitrogen-Hood«-Technologie zunutze machen werden und dass damit ein Standard für ein »probenschützendes« Kryobanking geschaffen wurde.

### Meso-Dimensionen: Gefrorener Speicher und ein Chamäleon

Ein wesentlicher Punkt bei der Lagerung von für die Therapie vorgesehenen Zellen und Transplantaten ist die Identifikation der Probe. Verwechslun-

gen und Inkonsistenzen auch nur im Subpromille-Bereich würden bei den enormen Probenmengen einer Kryobank und den immunologischen Implikationen bei der Implantation unweigerlich zu schweren Komplikationen führen. Ziel ist es, in diesem Feld eine 100%ige Zuordnung von Proben und Daten zu erreichen. Die Vorlauforschung, die hier vom Fraunhofer IBMT geleistet wurde, hat gezeigt, dass dies nur durch eine physische Kopplung von Informations- und Probenträger zu erreichen ist. Konsequenterweise stellt das IBMT einen für die Tiefsttemperaturanwendung geeigneten Datenträger auf Flash-Basis vor, der die Proben- und Daten nicht nur bei den Lagertemperaturen unter  $-150\text{ °C}$  speichern kann, sondern der auch bei diesen Temperaturen im Lese- und Schreibmodus betrieben wird. Erste Prototypen von Multiplexern, die diese Speicherbausteine im Tiefsttemperaturbereich schaltbar mit Lesegeräten verbinden, liegen vor. Passend dazu wurde in enger Zusammenarbeit mit der Firma Evotec Technologies (Hamburg) das Software-System ChameleonLab™ fertig gestellt, das ein adaptives Labormanagement zur Verfügung stellt. In Kombination mit den tiefsttemperaturkompatiblen Speicherbausteinen steht somit eine Software-Hardware-Kombination bereit, die eine probengesteuerte Parametrisierung von Laborgeräten («Probe steuert Labor») anbietet und eine Alleinstellung im Bereich Zellkultur, Präparation und Kryokonservierung bedeutet.

#### **Mikro-Dimensionen: Miniaturisierte Kryokonservierung und Mikro-Kryobanken**

Aufbauend auf den Prototypen miniaturisierter und mikrosystembasierter Kryosubstrate (bei Tiefsttemperaturen separierbare Wellplatten mit Well-Volumina von  $25\text{ }\mu\text{l}$  bis in den Submikroliterbereich aus Kunststoffen und Silizium) wurde die Einfrierstrecke komplettiert. Am IBMT stehen nun

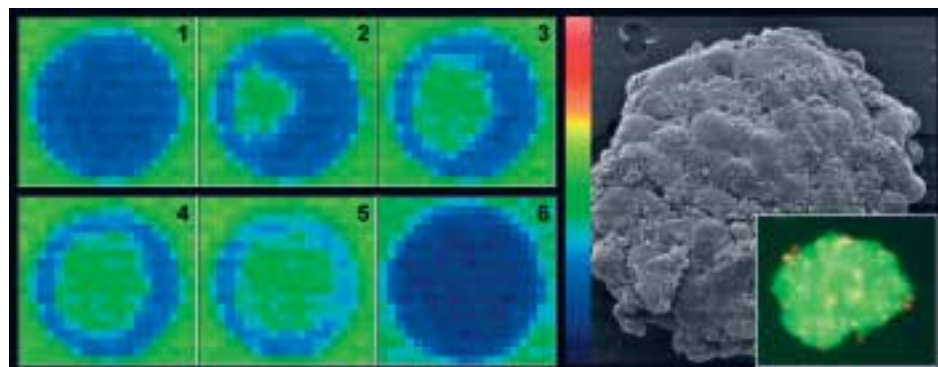


Abbildung 2: Kryokonservierung von Langerhansschen Inseln in Mikrosystemen. Links: Phasenübergang im Microwell aufgenommen mit Infrarot-Thermografie. Rechts: Langerhanssche Inseln nach der Kryokonservierung (Elektronenmikroskop/Fluoreszenz-Mikroskop) (F.Jhmig und A. Katsen, IBMT).

Systeme und Prototypen für die Einzelwell-Entnahme zur Verfügung, die die Schutzhaubentechnik integrieren (siehe Abbildung 1) und die manuelle oder positionsspezifische mechanische Entnahme von Einzelwells bei tiefsten Temperaturen erlauben; ebenso Abdeckvorrichtungen (Deckelsysteme und Folienverschlüsse unter Zuhilfenahme neuer zellverträglicher Schweißtechniken). Damit und mit dem Einsatz von Pipettiersystemen und Qualitätskontrollen mit infrarotbasierter, dynamischer und räumlich hochauflösender Thermografie konnte die mikrosystembasierte Prozessstrecke für die Kryokonservierung von Zellen geschlossen werden. Der Nachweis der verbesserten Konservierung mit diesem System für zelluläre Modelle (suspendierte Einzelzellen) konnte bereits im Jahre 2003 geführt werden. Ziel der Untersuchungen im Jahr 2004 war es, die Systeme bei klinisch und therapeutisch relevanten Zellsystemen zu testen. Ausgewählt wurden dafür die im Bereich Diabetes-Forschung relevanten »Langerhansschen Inseln«. Die Kryokonservierung von insulinproduzierenden

Langerhansschen Inseln stellt eine besondere Herausforderung in der Kryobiologie dar, da es sich um sphäroide Zellkomplexe mit Dimensionen im Bereich von ca.  $500\text{ bis }800\text{ }\mu\text{m}$  handelt, die bisher nur mit inakzeptablen Überlebensraten und unzureichender Funktion kryokonserviert werden konnten. Zusammen mit einem klinischen Partner, dem Schwerpunkt für Endokrinologie der Universität Mainz, konnte die Abteilung im letzten Jahr zeigen, dass die Konservierung in den Fraunhofer-Kryosystemen sowohl bei äquivalenten Konzentrationen an Kryoprotektiva als auch bei deutlich reduzierten Konzentration eine für zukünftige Therapien von Diabetes ausreichende Funktionalität (Nachweis durch In-vitro-Stimulation) erreichen konnte. Der Einsatz im Tiermodell ist in Vorbereitung. Tendenziell ähnliche vorläufige Ergebnisse konnten in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizintechnik und Biophysik des Forschungszentrums Karlsruhe erreicht werden. Ein weiterer Schwerpunkt war hier der Einsatz DMSO-ersetzender Kryoprotektiva, insbesondere nicht membrangängiger Stoffe. Hier zeigen erste Ergebnisse, dass das miniaturisierte und dem Zellsystem angepasste Kryosubstrat signifikante Vorteile bietet.

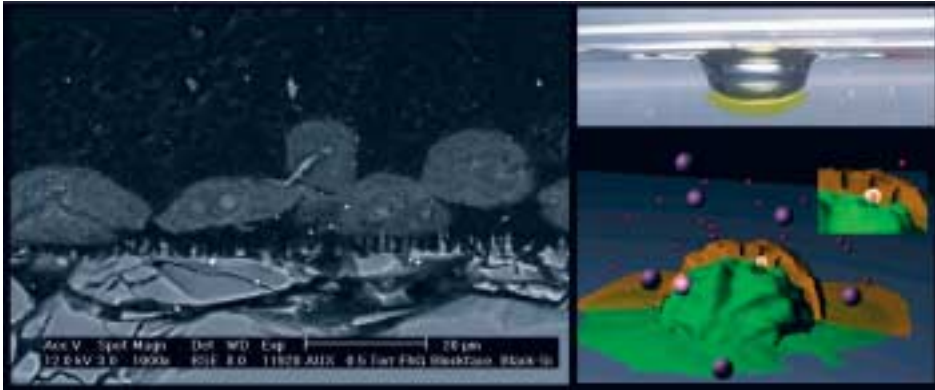


Abbildung 3: Elektronenmikroskopische Aufnahme adhärenter Zellen auf Nanostrukturen (Aufnahme: A. Katsen, IBMT). Visualisierung und erste experimentelle Befunde zur oberflächenbasierten Einzelzellnanoverkapselung mit Hydrogelen (Hochgeschwindigkeitsaufnahme eines ins Medium eintretenden Tropfens, F. Ehrhart, IBMT).

### Nano-Dimensionen: Oberflächenbasierte Kryokonservierung und Einzelzellverkapselung

Wie im Ausblick des Jahresberichts 2003 beschrieben, ist es eine neue Strategie im Rahmen der BMBF-Nachwuchsgruppe Kryo-Nanobiotechnologie, die bei der Kryokonservierung adhärenter Zellen auftretenden Grenzflächen nanotechnologisch für die Lebendkonservierung zu optimieren. Die zwei zu betrachtenden Grenzflächen sind dabei einmal die Oberfläche des Kryosubstrats und zum anderen die Grenzfläche Zelle – Substrat. Im Hinblick auf den ersten Punkt konnten im Berichtszeitraum signifikante Fortschritte erreicht werden. Es wurde die erfolgreiche Kryokonservierung auf Goldnanostrukturen, »Bucky-Paper«, d.h. nicht ausgerichteten Kohlenstoff-Nanoröhrchen und Silizium-Nanostrukturen für bestimmte Zellmodelle gezeigt. Die nanotechnologische Manipulation der Grenzfläche zwischen Zelle und Kryomedium scheint durch die Möglichkeit der Verwendung

von vernetzbaren Hydrogelen in greifbare Nähe gerückt. Hier verfolgt die Abteilung die Strategie, mit Dispensiereinrichtungen eine Einzelzellverkapselung zu erzielen. Untersuchungen mit der Hochgeschwindigkeitskamera zeigen, dass dieses Ziel erreichbar ist.

#### Potenzial

Am Fraunhofer IBMT steht nunmehr ein völlig neuartiges Einfriersystem, bestehend aus polymer- und siliziumbasierten Substraten und dem zugehörigen Equipment zur Verfügung. Besonderheiten des Substrates sind u.a. die Kopplung mit elektronischem Speicher, die Realisierung homogener Temperaturverläufe in der biologischen Probe und die Separierbarkeit bei Temperaturen unterhalb  $-130\text{ °C}$ . Zusätzlich wurden neue Monitoringsysteme (z.B. dynamische Infrarotthermographie für die Einfrier- und Auftauprozesse) und die automatisierte Zugabe von Kryoprotektiva realisiert. Das vom IBMT entwickelte Zugabesystem erlaubt die signifikante Reduktion von DMSO oder den optimierten Einsatz von DMSO-Alternativen bei vergleichbarer Überlebensrate und Funktion. Eine erste erfolgreiche medizinische Anwendung dieses neuen Kryosystems wird mit der Kryo-

konservierung von Langerhansschen Inseln vorgestellt. Die Experimente wurden in enger Kooperation mit Professor M. Weber und Dr. P. Feilen (Schwerpunkt Endokrinologie der Universität Mainz) durchgeführt. Weitere Anwendungen und kundenspezifische Optimierungen werden im nächsten Jahr vom IBMT und seinen Kooperationspartnern realisiert.

#### Ansprechpartner

Prof. Dr. Heiko Zimmermann  
 Telefon: +49 (0) 6894/980-246  
 heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de

Dr. Frank Obergriesser  
 Telefon: +49 (0) 6897/9071-90  
 frank.obergriesser@ibmt.fraunhofer.de

## Ausstattung

### Kryobiophysik & Kryotechnologie

- Tieftemperatur-Lagersysteme (bis  $-196\text{ °C}$ ) 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
- Thermografiesystem (Temperaturmessbereich  $-20\text{ °C}$  bis  $250\text{ °C}$ )
- Mikropipettiersystem/Automatisierungsplattform
- »ChameleonLab«-basiertes Labormanagement
- Hochgeschwindigkeitskameranystem für mikrotropfenbasiertes Einfrieren

### Kryoequipment

- computergesteuerte 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 hochlokalisierte und hochdefinierte Erwärmen dünner Schichten (geplant)

### Kryoforschungsbank

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

- Tieftemperaturlagersysteme ( $-130$  bis  $-196\text{ °C}$ ) mit medizinischer Zulassung
- programmierbare Einfrierautomaten
- zellbiologisches Labor
- Zellkulturmikroskop für Hellfeld, Phasenkontrast und variablen Reliefkontrast sowie Fluoreszenz
- Hochsicherheitscontainer
- Ultratiefkühltruhe mit Kohlendioxid-Notkühlung
- Fileserver mit RAID-System
- Test- und Entwicklungsserver
- Lagertank für 25 000 Liter Flüssigstickstoff
- Sterilwerkbank
- CO<sub>2</sub>-Inkubator
- Nanoplotter
- Notstromaggregat 15kVA
- Datenbankserver mit RAID-Systemen und LTO-Bandlaufwerk
- Sauerstoffmangelüberwachung
- Einbruchmeldeanlage

# Zelldifferenzierung & Zelltechnologie



Entwicklung eines »organoiden Gewebekörpers« (dunkler Bereich im Zentrum) mit adhärenter Oberflächenbesiedelung nach Überführung des Gewebekörpers in eine Differenzierungskultur.

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppe

– Zelldifferenzierung & Zelltechnologie

Highlight: Adulte Stammzellisolate aus exokrinem Gewebe

Ausstattung

Stammzellen gehören wegen ihres enormen Entwicklungspotenzials zu den Hoffnungsträgern in der Medizin. Insbesondere die autologen Zelltherapien versprechen unkomplizierte Anwendungen bei einer Vielzahl von Erkrankungen, da die Zellen genau aus dem Patienten stammen, dem sie auch wieder verabreicht werden.

Man unterscheidet embryonale und adulte Stammzellen, d.h. die Quelle der Stammzellen ist einer der embryonalen Entwicklungszustände bzw. der jugendliche oder adulte Organismus. Derartige Stammzellen sind weitgehend oder vollständig undifferenziert und können sich in eine bis mehrere oder alle der etwa 220 verschiedenen Zelltypen des höheren Organismus entwickeln. In vitro lassen sie sich in Nährmedien vermehren und bei Zugabe von Wachstums- und Differenzierungsfaktoren zu unterschiedlichen Zellarten differenzieren, z.B. zu Herzmuskel-, Nerven- oder Bauchspeicheldrüsenzellen. Umfasst dieses Differenzierungspotenzial eine Vielzahl von Zelltypen, werden die Zellen als pluripotent bezeichnet.

Die regenerative Medizin möchte diese Eigenschaften der Stammzellen nutzen, um zerstörte Zellen in kranken Organen zu ersetzen, d.h., defektes Gewebe zu regenerieren. Dies könnte von großer Bedeutung für die Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen aber auch zur Kompensation von Autoimmunreaktionen werden. Die gegenwärtige öffentliche Debatte über die Situation der Stammzellenforschung in Deutschland ist charakterisiert durch zwei Lager, das der Befürworter und der Gegner der embryonalen Stammzellforschung und -nutzung,

insbesondere, wenn es sich um humane Zellen handelt. Unter den Wissenschaftlern herrscht nahezu einheitlich die Auffassung, dass sowohl die embryonale als auch die adulte Stammzellenforschung notwendig und zu fördern sei, da man ansonsten im adulten Bereich nicht über die notwendigen Vergleiche verfügt. Was die Nutzung für therapeutische Zwecke betrifft, gehen die Meinungen auseinander und müssen komplexe ethisch-rechtliche Gesichtspunkte berücksichtigt werden. Das Klonen menschlicher Embryonalzellen ist nach dem Embryonenschutzgesetz verboten und steht daher auch nicht zur Diskussion.

Es steht außer Frage, dass ethisch-rechtliche Probleme weitgehend vermieden werden könnten, wenn die klinische Nutzung sich auf adulte Stammzellen beschränken könnte. Diesem Feld gilt daher das Engagement des Fraunhofer IBMT mit seiner externen Arbeitsgruppe an der Universität zu Lübeck.

---

#### **Ansprechpartner**

Priv.-Doz. Dr. Charli Kruse  
Telefon: +49 (0) 451/2903-210  
[charli.kruse@ibmt.fraunhofer.de](mailto:charli.kruse@ibmt.fraunhofer.de)



## Zelldifferenzierung & Zelltechnologie

- Isolation und Differenzierung von humanen und tierischen adulten Stammzellen mit dem Ziel der Nutzbarmachung für die regenerative Medizin und Biotechnologie.

### Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr. Charli Kruse  
Telefon: +49 (0) 451/2903-210  
charli.kruse@ibmt.fraunhofer.de

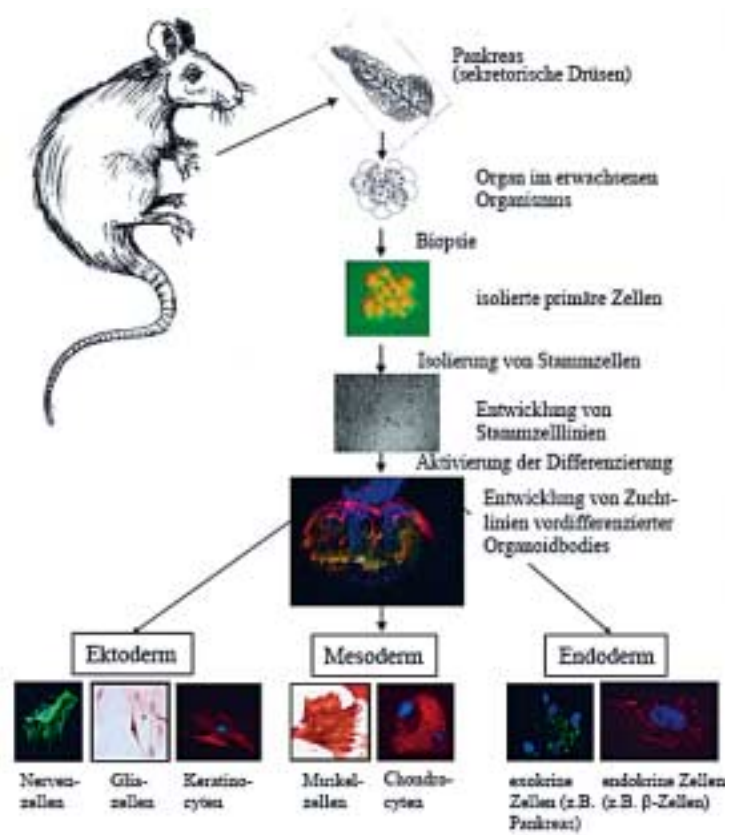


Abbildung 1: Gewinnung und Anlage von Stammzellkulturen am Beispiel der Ratte, deren Differenzierung und Kultivierung bis zu »organoiden Gewebekörpern« sowie Zelltypen aller drei Keimblätter führt.

# Highlight: Adulte Stammzellisolate aus exokrinem Gewebe

## Zelldifferenzierung & Zelltechnologie

### Situation

Bislang wurden adulte Stammzellen unter anderem aus dem Knochenmark, der Leber, dem Gehirn und dem Blut isoliert. Die Wissenschaftler können zzt. adulte Stammzellen im Vergleich zu embryonalen Stammzellen allerdings nur in weitaus begrenzterer Weise im Labor halten, vermehren und in andere Gewebezellen umwandeln. Die IBMT-Arbeitsgruppe »Zelldifferenzierung & Zelltechnologie« an der Universität zu Lübeck identifizierte und publizierte eine alternative und neue Quelle für adulte Stammzellen, die exokrinen Drüsen. Besonders differenzierungsfreudige Stammzellen wurden aus Gewebeteilen der Bauchspeicheldrüse isoliert, die hierfür bisher nicht in ausreichendem Maße beachtet wurde. Die daraus isolierten Zellen zeigen jedoch, wie nachfolgend erläutert wird, überaus interessante Eigenschaften.

Die aus Ratten-, Mäusen, aber auch menschlichem Gewebe isolierten Zellen werden seit mehr als 1½ Jahren im Labor gezüchtet und bilden unter besonderen Bedingungen spontan gewebeähnliche Zellansammlungen aus, die als »organoide Gewebekörper« zu bezeichnen sind. Fluoreszenzanalysen mittels markierter, hochspezifischer Moleküle und hochauflösende elektronenmikroskopische Schnitte wiesen darauf hin, dass sich Gewebetypen wie man sie in Nerven, Muskeln, Knorpeln und der Haut findet herausbilden. Das Besondere an den Zellen gegenüber anderen adulten Stammzellkulturen ist ihre gute und stabile Kultivierbarkeit (eine Kultur befand sich zu Redaktionsschluss bereits in der 66. Passage), ihre hervorragende Kryokonservierbarkeit ohne Einbuße der Differenzierungspotenz, ihre spontane Differenzierung im hängenden Tropfen bis hin zu »organoiden« Gewebeformationen von mehreren Millimetern Größe, in denen sich Zelltypen aller drei Keimblätter und strukturierte

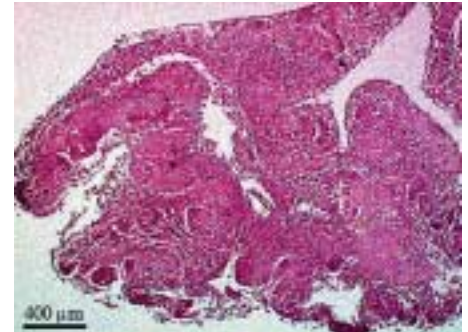
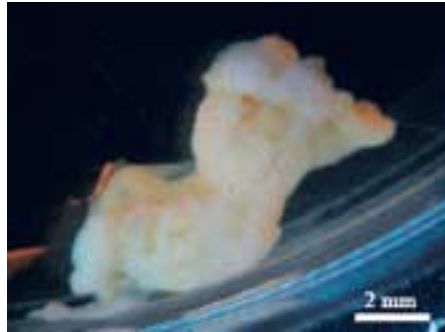


Abbildung 2: Aus den Primärkulturen über spontane Differenzierung sich entwickelnde Gewebekörper in einer Kulturschale (links) und im gefärbten Gewebeschnitt (rechts)

Gewebebereiche finden, was als Pluripotenz zu bezeichnen ist (siehe Abbildung 1).

Die vor mehr als einem Jahr aus verschiedenen Spendergeweben, unter anderem auch aus über 60-jährigen Patienten gewonnenen Stammzellen, vermehren sich sehr gut in stabilen In-vitro-Kulturen. Es zeigt sich jedoch, dass die Zellisolate älterer Menschen sich sehr viel langsamer vermehren und nach einigen Passagen stagnieren, während frühe Isolate proliferationsfreudig bleiben und dauerhaft vermehrt und passagiert werden können. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass über geeignete Kultivierungsschritte sehr definiert die Differenzierung der Zellen induziert werden kann. Wie sonst bei embryonalen Stammzellkulturen beobachtet, bilden die Zellkulturen »dreidimensionale Gewebekörper« aus, die ihrerseits wieder in stabile, sich selbst vermehrende Differenzierungskulturen überführt werden konnten (siehe Abbildung 2).

Bemerkenswert ist, dass diese Gewebeschichtungen in den Kulturschalen über Monate weiterwachsen und Gewebekomposite von einigen Millimetern Größe hervorbringen, in denen sich Zellen und Zellformationen mit Eigenschaften des Meso-, Ekto- und Endoderms finden.

### Ergebnisse

Die Ergebnisse besitzen höchste Bedeutung für die Stammzellenforschung, da offensichtlich auch im adulten Stammzellbereich sehr differenzierungsfreudige und pluripotente Zelltypen gewonnen und kultiviert werden können. Für eine spätere Nutzung spielt es eine untergeordnete Rolle, ob es sich dabei um einen Stammzelltyp oder ein Gemisch verschiedener Precursor-Zellen handelt, was gerade geprüft wird. Entscheidend ist, dass man in viele Zelltypen aller drei Keimblätter differenzieren kann. Man ist der Vision, von vielen Tieren aber auch dem Menschen ein expandierbares Stammzelldepot ausreichender Größe für eine spätere landwirtschaftliche, biotechnologische bzw. individuell-medizinische Nutzung anlegen zu können, einen großen Schritt näher gekommen. Auch für das Tissue Engineering stehen damit in Kürze neue, adulte Stammzellkulturen und -linien verschiedenster Herkunft zur Verfügung.

Eine weitere biotechnologisch wie medizinisch außerordentlich wichtige Eigenschaft dieser Stammzellen ist ihre gute Konservierbarkeit bei Temperaturen des flüssigen Stickstoffs (-196 °C). Das ermöglicht die frühzeitige Ablage und Lebendlagerung der Zellen über Tage, Monate oder Jahre bis zu einer späteren Nutzung. In Zusammenarbeit mit der Kryobank des IBMT wurden



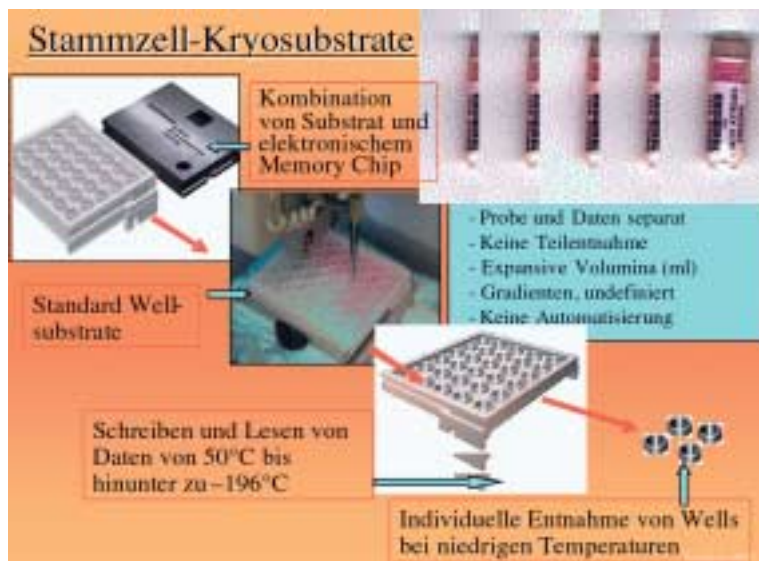


Abbildung 3: Für die Ablage von Stammzellen und Gewebekörpern geeignete, miniaturisierte Substrate mit elektronischem Speicherchip, denen im tiefgekühlten Zustand einzelne Depots (Wells von einigen  $\mu\text{l}$ ) entnommen werden können, ohne die Restprobe erwärmen zu müssen. Pro Well lassen sich bis zu 1 Million Zellen unterbringen.

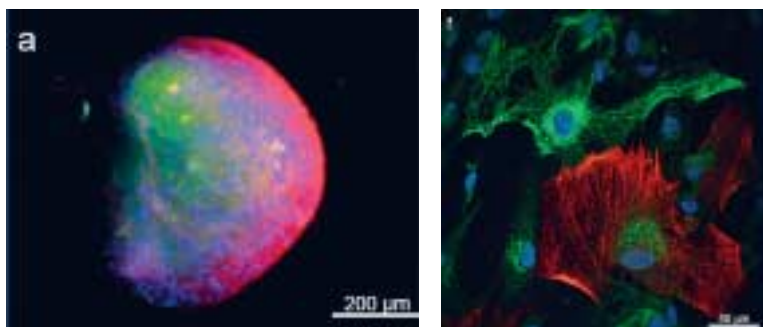


Abbildung 4: (a) Organoider Körper mit ektodermaler Stammzellmarkierung (Pax6 – rot, CD44 – grün), (b) Aus pankreatischen Stammzellen differenzierte Zellen mit zytoplasmatischen Strukturen in hoher lichtmikroskopischer Auflösung, die die gute Differenzierbarkeit belegen.

speziell gestaltete Substrate (Mikrocontainer) zur Aufnahme von Stammzellsuspensionen aber auch »organoiden Körpern« entwickelt, in denen eine zeitlich unbegrenzte Lagerung der wertvollen Zellen und Aggregate ohne Verlust der Vitalität möglich ist (siehe Abbildung 3). In der Mikrocontainer-Kryobank des Fraunhofer IBMT in Sulzbach wurde der Kern einer Stammzellensammlung angelegt, in die die Kruseschen Stammzelllinien bereits eingliedert sind und von jeder Isolations- und Kultivierungsstufe Referenzproben für zukünftige Untersuchungen abgelegt werden.

### Potenzial

Die Bundesrepublik Deutschland besitzt das Potenzial eine Schlüsselposition in der Stammzellenforschung und der Ablage von Stammzellen einzunehmen. Es gilt diesen Vorsprung zu nutzen und durch gleichzeitige Verstärkung der Grundlagen- und Anwendungsforschung auszubauen. Aufgrund der herausragenden Bedeutung der Ergebnisse hat das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik in Absprache mit dem Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft die Initiative ergriffen und eine Fraunhofer-Projekt-

gruppe »Zelldifferenzierung & Zelltechnologie« am Multifunktionszentrum auf dem Lübecker Hochschul-Campus gegründet und installiert. Die offizielle Einweihung und Eröffnung erfolgte am 08. November 2004. Auf diese Weise konnte der Leiter der Arbeitsgruppe, Privatdozent Dr. C. Kruse, ohne Unterbrechung und verbunden mit einer sofortigen finanziellen Anschubförderung seine Forschungsarbeiten fortsetzen und intensivieren. Die Arbeitsgruppe ist in Anbetracht des hohen biotechnologisch-medizinischen Potenzials der Ergebnisse in das Integrierte Projekt der Europäischen Union »CellPROM« einbezogen worden, dessen Ziel die definierte oberflächenbasierte Induktion der Differenzierung von Zellen ist.

An der Charakterisierung und gezielten Differenzierung der neuen Zellkulturen arbeiten die Universität zu Lübeck, das Max-Planck-Institut für Molekulare Medizin in Münster, das Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen mit dem Fraunhofer IBMT in einem Forschungsverbund seit einem halben Jahr intensiv zusammen. Diese Initiative zwischen Universität, Grundlagen- und Anwendungsforschung ist ein gelungenes Beispiel für rasches und ziel führendes Vorgehen zum Ausbau zukunftssträchtiger Forschungsfelder und daraus resultierender wirtschaftlicher Potenzen. Sie belegt, entgegen vielen Behauptungen, anschaulich die Handlungsfähigkeit und hohe Flexibilität der deutschen Forschungsinstrumente.

### Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr. Charli Kruse  
 Telefon: +49 (0) 451/2903-210  
 charli.kruse@ibmt.fraunhofer.de

## Ausstattung

### Zelldifferenzierung & Zelltechnologie

- Grundausrüstung zur Isolation und Anlage von beliebigen In-vitro-Kulturen
- Differenzierung und Analyse adulter Stammzellen
- Mikroinjektionstechnik
- Mikrodissektionstechnik

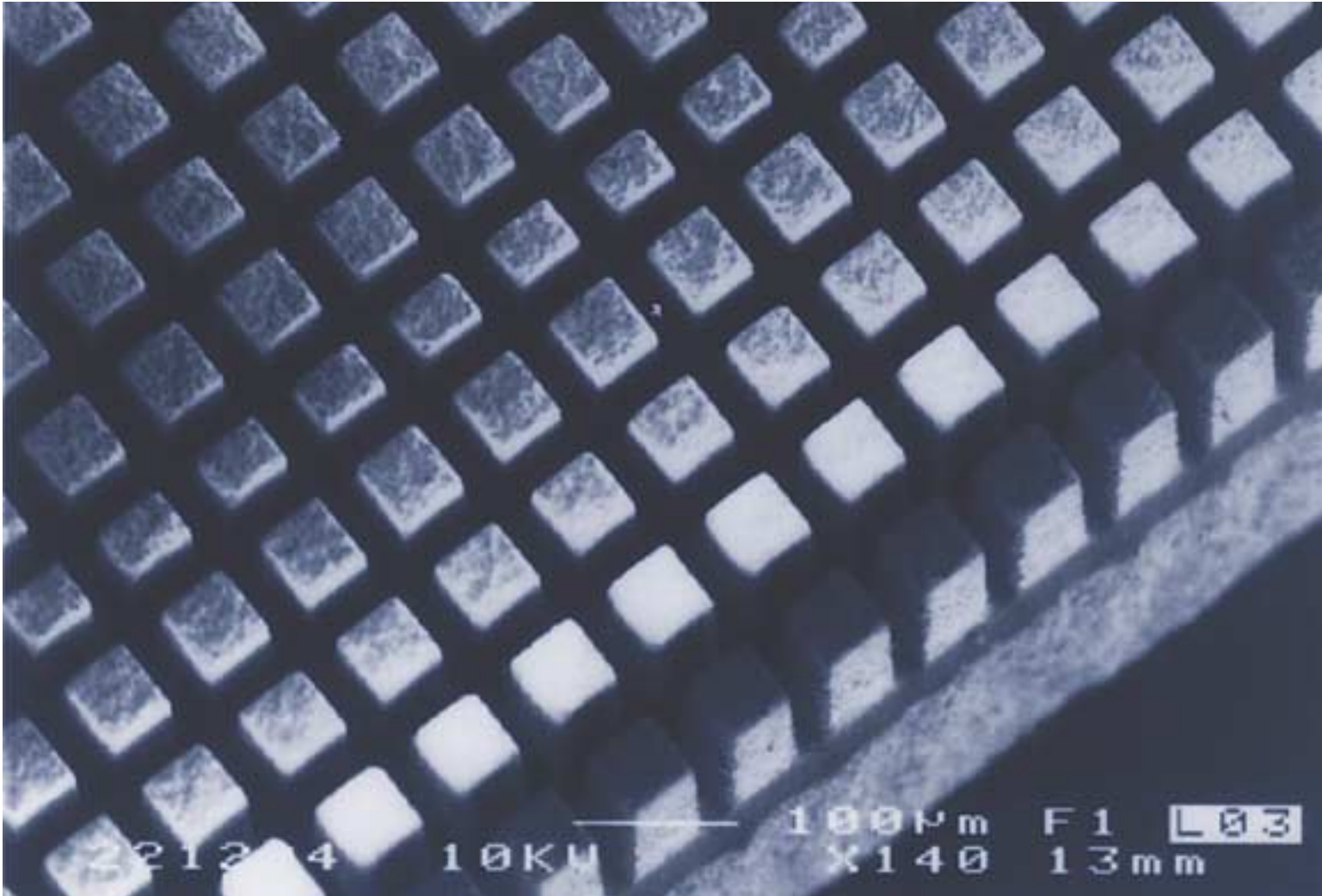


Abbildung 5: Pressekonferenz am 28. Mai 2005 in Berlin (von links: Dr. Hanspeter Georgi, Wirtschaftsminister des Saarlandes, Prof. Dr. Günter Fuhr, Institutsdirektor Fraunhofer IBMT, Prof. Dr. Alfred X. Trautwein, Rektor der Universität zu Lübeck, Dr. Hellmut Körner, Staatssekretär des Landes Schleswig-Holstein, Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Kultur).



Abbildung 6: Einweihung der Arbeitsgruppe Zelldifferenzierung & Zelltechnologie an der Universität zu Lübeck, Multifunktionszentrum, am 08. November 2004 (von links nach rechts: Bernd Saxe, Bürgermeister der Stadt Lübeck, Prof. Dr. Alfred X. Trautwein, Rektor der Universität zu Lübeck, Michael Rocca, Staatssekretär und Amtschef im Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Verkehr, Kiel, Prof. Dr. Günter Fuhr, Institutsdirektor Fraunhofer IBMT.)

# Ultraschall



Hochfrequentes, mechanisch strukturiertes 2-D-Array für die dreidimensionale Schallfeldsteuerung.

## Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Ultraschall-Systementwicklung
- Biomedizinische Ultraschallforschung
- Piezosysteme & Entwicklung
- Sensorfertigung

Highlight: Ultraschall zur Navigation in der Schädelbasischirurgie

Ausstattung

Die Ultraschalltechnik ist als bildgebende Modalität in der Medizin vielseitig einsetzbar. Dies liegt vor allem daran, dass die Größenordnung der Dinge, die dargestellt werden, in weiten Grenzen einstellbar ist. Beschränkte sich der Einsatz der Ultraschalltechnik in der Medizin bei Einsatz von Schallfrequenzen im 1-10 MHz Bereich bislang im Wesentlichen auf die Diagnostik großer, makroskopischer Strukturen wie einzelner Organe, Tumore oder Gefäße, wird mit der Ultraschall-Biomikroskopie auch die mikroskopische Welt im Körper zugänglich. Mit Frequenzen von bis zu 200 MHz lassen sich bei Eindringtiefen von bis zu 15 mm vor allem Untersuchungen an der Haut (Dermatologie), am Auge (Ophthalmologie) oder an und innerhalb von Gefäßen (Angiologie) durchführen. Dabei können Objekte von der Größe weniger tausendstel Millimeter in Echtzeit abgebildet werden, was z.B. für die funktionelle Diagnostik der peripheren Gefäße (Blutfluss) von großer Bedeutung ist. Bei Verwendung noch höherer Frequenzen im Gigahertz-Bereich können sogar die inneren Strukturen einzelner biologischer Zellen dargestellt werden. Die Eindringtiefe ist allerdings noch stärker eingeschränkt.

Zur schnellen Erfassung dreidimensionaler Datensätze in allen Größenordnungen, ist dabei als Trend in der medizinischen Ultraschalltechnik der Einsatz neuartiger zweidimensionaler Ultraschallwandler zu verzeichnen. Diese Wandler sind dem reinen Forschungsstadium entwachsen und werden nun in kommerziellen Systemen angeboten. Sie bestehen aus vielen, miniaturisierten Ultraschallsensoren,

die schachbrettartig angeordnet sind. Diese lassen sich einzeln und voneinander unabhängig mit einem digitalen Phased-Array-System ansteuern, wodurch der resultierende Schallstrahl elektronisch dreidimensional ausgerichtet werden kann. Damit können Volumina in Bruchteilen einer Sekunde abgebildet werden, ohne den Schallkopf bewegen zu müssen, was z.B. bei Herzuntersuchungen von großem Vorteil ist, wenn es um die Beurteilung des räumlichen Bewegungszustandes (Herzvolumens) geht.

Sicherlich noch mitten in der Entwicklung aber von großer Bedeutung sind die Vorstöße im Bereich der Ultraschall-Kontrastmittel. Dies äußert sich auch in den Börsennachrichten: im Geschäftsjahr 2004 war eine der Schlagzeilen die Übernahme eines schwedischen Biotechnologieunternehmens durch einen amerikanischen Hersteller medizinischer Diagnosegeräte für mehrere Milliarden €. Ein wesentliches Interesse gilt dabei der Sparte der Ultraschall-Kontrastmittel des schwedischen Unternehmens. Diese bestehen aus kleinen, luftgefüllten Hohlkugeln mit einem Durchmesser von weniger als einem hundertstel Millimeter, die zu Tausenden in das zu untersuchende Gewebe injiziert werden. Dadurch erhöht sich dessen Reflektivität, was zu einem kontrastreicherem Ultraschallbild führt, auf dem selbst kleinste Einzelheiten gut zu erkennen sind. Gelingt es, diese Kontrastmittel molekularbiologisch so zu modifizieren, dass diese sich bevorzugt an malignem Gewebe wie zum Beispiel einem Tumor anlagern, ist eine einfache, kostengünstige und selektive Darstellung und Diagnose möglich, die durch die breite Verfügbarkeit von Ultraschallgeräten in vielen kleineren Praxen und Kliniken durchgeführt werden kann. Eine weitere Möglichkeit, die derzeit in den Forschungslaboren entwickelt wird, ist



das Befüllen dieser Blasen mit bestimmten Medikamenten. Wenn sie dann nach der Injektion an der Stelle im Körper angelangt sind, an der das Medikament angewendet werden soll (z.B. in der Nähe eines Tumors), werden sie durch Ultraschall zum Zerplatzen gebracht, so dass eine schonende und gezielte Verabreichung möglich ist.

---

#### **Ansprechpartner**

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

## Ultraschall-Systementwicklung

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

---

### Ansprechpartner

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



## Biomedizinische Ultraschallforschung

- akustische Bildsysteme
- hochfrequenter Ultraschall 50 MHz - 2 GHz
- akustische Mikroskopie (SAM)
- Computertomographie (2-D, 3-D)
- Ultraschall-Therapiesysteme (energiereicher Ultraschall)
- Ultraschall-Sensorsysteme für die Therapie-Kontrolle (minimalinvasive Chirurgie, laserinduzierte 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, Wärmehäufigkeit, Partikeldetektion und -analyse im  $\mu\text{m}$ -Bereich, Ultraschall-Resonanzspektrometer zur Größenbestimmung von Mikroblasen)
- Füllstandsmessungen
- Luftschall-Sensorik (3-D-Oberflächen-Scanner, Volumenbestimmung und Positionsdetektoren)
- Signalverarbeitung
- Bildverarbeitung
- Hard- und Software-Entwicklung

---

### Ansprechpartner

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

## 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, 2-D-, 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

### **Ansprechpartner**

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



## Sensorfertigung

- Entwicklung von Fertigungstechnik für Ultraschall-Sensoren
- Fertigungstechnik für Low-Cost-Ultraschall-Einzelement-Wandler für die Einsatzgebiete Festkörper, Flüssigkeiten und gasförmige Medien
- 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)
- Null- und Kleinserienfertigung von Ultraschall-Sensoren, insbesondere für den industriellen Anwendungsbereich (Prozesssensorik)

### **Ansprechpartner**

Dr. Frank Tiefensee  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-70  
frank.tiefensee@ibmt.fraunhofer.de



## Biomedizinische Ultraschallforschung

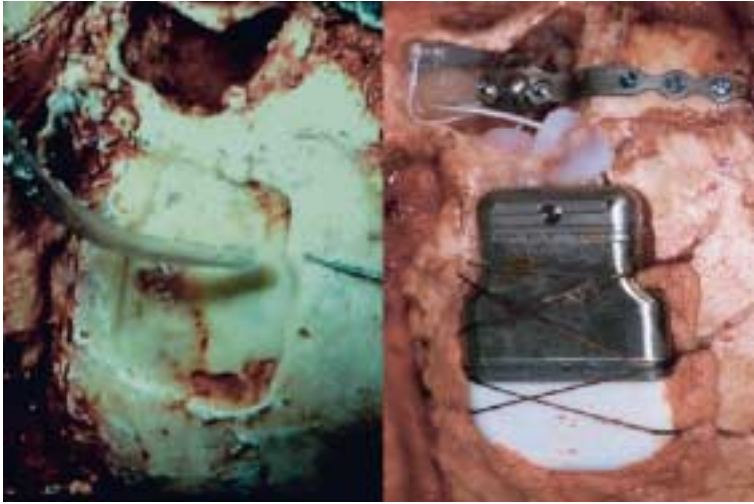


Abbildung 1: Gefrästes Implantatlager (links), integriertes Implantat (rechts).

### Situation

Beim überwiegenden Teil von Eingriffen am Schädel (Kraniotomie, Trepanationen, Mastoidektomie, Fräsen von Implantatlägern für Cochlea-Implantate oder Hörgeräte, siehe Abbildung 1) ist es notwendig, die Dicke der Schädelkalotte am Operations-Situs, zur Vermeidung von Duraläsionen oder Implantationsfehlern, so genau wie möglich zu kennen. Zur Planung, intraoperativer Registrierung des Patienten und Navigation dieser Eingriffe werden zunehmend optische oder elektromagnetische Navigationssysteme, die mit präoperativ erfassten CT-Datensätzen arbeiten, eingesetzt. Mit diesen Systemen kann bei der Eingriffsnavigation in Abhängigkeit des aufgenommenen CT-Datensatzes, des eingesetzten Systems und der intraoperativen Patienten-



Abbildung 2: SonoPointer®.

registrierung nur schwer eine Genauigkeit  $< 1\text{mm}$  erreicht werden. Diese Technik ist zudem nicht echtzeitfähig, bedarf eines hohen Zeitaufwandes und ist aufgrund der Strahlenbelastung ein invasives Verfahren.

### Aufgabe

Eine Alternative zu diesem Standardverfahren stellt der Einsatz von intraoperativem Ultraschall als nichtinvasives Verfahren zur Planung, Registrierung und Navigation dar. Da Standard-Ultraschallsysteme in der Regel für die Weichgewebediagnostik ausgelegt sind, können diese nur bedingt zur exakten Schichtdickenbestimmung (Genauigkeit  $< 1\text{mm}$ ) an der Schädelkalotte eingesetzt werden. Es war also nötig, ein an die akustischen Eigenschaften der Schädelkalotte angepasstes Ultraschallsystem und ein spezielles Auswerteverfahren zu entwickeln, das diese Anforderungen erfüllt.

### Lösung

Nach Bestimmung der relevanten akustischen Parameter (Schallgeschwindigkeit, akustische Impedanz, frequenzabhängige Dämpfung) an humanen Proben, wurde am Fraunhofer IBMT in der Abteilung Ultraschall ein an diese Parameter angepasstes Ultraschallsystem entwickelt und aufgebaut. Dieses System (SonoPointer®, Abbildung 2) besteht aus einem Handstück, in dem der Transducer integriert ist, und einer Elektronik (SEM II). Das Sende-Empfangs-Modul II (Abbildung 3) ist ein einkanaliges Ultraschallgerät, welches in einen Standard-PC integriert ist und über einen Ultraschallsender mit frei einstellbarer Sendefrequenz (0,5 – 40 MHz), einem integrierten Waveform-generator (D/A-Wandler 12 Bit / 100

MHz) zur Erzeugung von frei programmierbaren Sendeformen (z.B. Chirps, Barker, Burst, Golaycodes) und eine Sendespannung von 0 - 160 Vpp (Last 50 Ohm) verfügt. Der Empfänger besitzt eine analoge Bandbreite von 10 kHz - 40 MHz, einen Dynamikbereich von bis zu 80 dB bei frei programmierbarem TGC. Digitalisiert werden die empfangenen Signale mit 12 Bit Auflösung und einer Samplerate von 100 MHz. Die eingesetzte Software basiert auf C++ und LabView - Komponenten. Mit diesem System, das die ungefilterten HF-Daten in Echtzeit zur Verfügung stellt, konnten spezielle HF-Signalverarbeitungsalgorithmen (coded excitation, matched filter) zur exakten Schichtdickenbestimmung der Kalotte eingesetzt werden. Durch Kopplung des SonoPointer®s mit einem Trackingsystem zur Positionserfassung im Raum können ganze Kalottenprofile erfasst werden (Abbildung 4).

### Potenzial

Durch eine Miniaturisierung der Elektronik und der Integration in das SonoPointer®, - Handstück kann mit dem System die Schichtdicke direkt auf einem im Griff integrierten Display angezeigt werden. Zur schnelleren Erfassung größerer Gebiete wird der SonoPointer® durch Integration eines am IBMT entwickelten 2-D-Array als Transducer zum Sono-Array-Stick® (Abbildung 5) erweitert. Durch geringfügige Anpassungen können diese auch in anderen medizinischen Applikationen (z.B. Orthopädie) und im industriellen Bereich (z.B. zerstörungsfreien Materialprüfung) eingesetzt werden.



Abbildung 3: PC-basiertes Ultraschall Sende-Empfangs-Modul II.

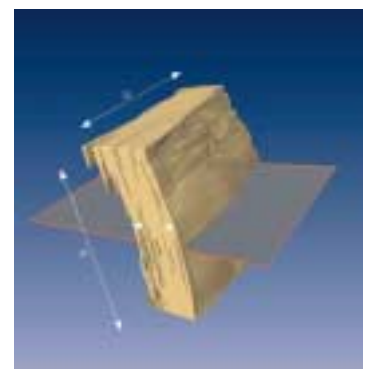


Abbildung 4: Mittels Ultraschall vermessenes Profil eines Abschnitts der Schädelkalotte.

### Ansprechpartner

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

### Projektkoordinator/ Klinischer Partner

Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-  
 Ohrenheilkunde,  
 Zentrum für Schädelbasischirurgie  
 Prof. Dr. med. P.K. Plinkert  
 Dr. med. P.A. Federspil  
 Universitätsklinken des Saarlandes,  
 Homburg /Saar



Abbildung 5: Sono-Array-Stick®.



# Ausstattung

## Ultraschall

- Phased Array- und Linear Array-Ultraschall-Entwicklungssysteme
- Bestückungstechnik: SMD-Feinpitch-bestückung
- Single Element, Phased- und Linear Array-Ultraschall-Systeme
- Akustisches Mikroskop
- Doppler-Systeme
- Ultraschall-Labor
- Verbindungstechnik Elektronik: Mikrolötstation, Schwall-Lötanlage, Reflow-Lötanlage
- Durchflussmesstechnik: Labormessstände für Durchflüsse (Speckle Tracking, Laufzeitdifferenz; flüssig: 7 m/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 3-D-CAD-Systeme (Pro/Engineer )
- Messtechnik: Pygrometer, 3-D-Schallfeld-Scanner, Impedanzmessplatz, Spezialmesssoftware für den Entwicklungsbereich, Rauheitsmessplatz
- Verbindungstechnik Sensortechnik: Lateral-Move-Klebesandwicher, Löt- und Bondtechnologie
- Bauteilvorbereitung: Innenloch-Diamantkreissäge zum Direktschneiden von Präzisionsbauteilen, Vakuumrührgerät zu Vergusszwecken, Läppmaschine

## Sensorfertigung

- Fertigungsanlage für Ultraschall-Sensoren in kleiner und mittlerer Stückzahl
- CNC-Flachbettschleifmaschine (Ziersch & Baltrusch)
- Präzisionsläpp- und Poliermaschinen (Wolters)
- CNC-Universalfräsmaschine (Mikron UM 600); Arbeitsbereich (AB): 600x500x450 mm
- CNC-Werkzeugfräsmaschine (Korradi UW 10 CNC); AB: 500x300x400 mm
- CNC-Drehzentrum (Weiler DZ 32 CNC); Drehdurchmesser 100 mm, Drehlänge 150 mm, angetriebene Werkzeuge
- CNC-Universaldrehmaschine (Rael Meka RT 5, zyklengesteuert); Querverstellung 200 mm, Längsverstellung 600 mm, angetriebene Werkzeuge
- Drehmaschine Colchester Master VS 3250, Drehdurchmesser 1 - 300 mm, Drehlänge 650mm
- CNC-Hochpräzisions Trenn- und Profilschleifmaschine (Berney T38-4 CNC), AB 160x220x120 mm, NC Rundtisch 360°, Schnittbreite min. ca. 20 µm
- CNC-Diamantkreissägen (Disco DAD 321)
- CNC-Mikro Bohr-Fräs-Schleifmaschine (Kern), AB 220x160x200 mm, 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 200 mm, Ablänggenauigkeit  $\pm 0,1$ mm
- Sandstrahlanlagen
- Gewindeschneidautomat
- Motortafelschere
- Prüfstand für statische und dynamische Druckbelastbarkeit
- Präzisionsdosieranlagen
- 5-Becken-Ultraschall-Reinigungsanlage
- Plasma-Reinigungsanlage
- Strahlungsdruckwaage
- Schallfeldvermessungsplatz
- Impedanzvermessungsplatz
- Insertion-Loss-Messplatz
- Klimakammermessplatz
- Zero-Flow-Messplatz
- Temperaturschock-Messplatz
- 3-Achsen-Messmikroskop inkl. Bildarchivierung und -verarbeitung

# Medizin-Telematik



Bundesgesundheitsministerin Ulla Schmidt bei der Präsentation eines Gesundheitskarten-Prototyps aus dem IBMT in Düren gemeinsam mit Dr. Leonhard Hansen, zweiter Vorsitzender der KBV und Vorsitzender der KV Nordrhein und dem Apotheker Küsgens aus Düren.

## Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- Medizinische Netze
- Home Care

Highlight: IBMT-Technologie auf dem Vormarsch – weitere KVen schließen sich der D2D-Initiative an

## Ausstattung

Mit dem Gesundheitssystem-Modernisierungsgesetz (GMG) vom November 2003 hat die Bundesregierung die Weichen gestellt für die beschleunigte Einführung von Telematik- und IT-Diensten im Gesundheitswesen. Bis 2006 – so will es das Gesetz – sollen in Deutschland die Voraussetzungen geschaffen werden, mit einer neuen Generation von »Gesundheitskarten« Prozesse in der Gesundheitsversorgung zu optimieren, Verluste zu vermeiden und Gesundheitsrisiken auszuschalten. Die Vorgaben können mit Recht als ehrgeizig bezeichnet werden und verlangen sowohl den Beteiligten der Gesundheitsversorgung – Kassen und Leistungserbringern – aber auch der Industrie als Technik-Zulieferer ein extrem hohes Tempo bei Entscheidungsfindungen und technischen Umsetzungen ab. Im Wechselspiel zwischen Bundesgesundheitsministerium und den Einrichtungen der Selbstverwaltung (Kassen, Standesorganisationen usw.) wird dabei Schritt um Schritt eine Architektur entworfen, nach der in den Jahren 2005 und 2006 alle Versicherten und alle Beteiligten der Gesundheitsversorgung mit neuen Chipkarten ausgerüstet und die Einrichtungen des Gesundheitswesens über ein spezielles, hochsicheres Netzwerk untereinander verbunden werden sollen. Mit der Gesetzgebung hatte die Bundesregierung vorgelegt, die Selbstverwaltung hatte einen ersten Planungsauftrag ausgeschrieben, im Auftrag des Gesundheitsministeriums

wurde eine »Rahmenarchitektur« entwickelt und seit Sommer 2004 arbeitet die Selbstverwaltung an einer »Lösungsarchitektur«, bei der die neue Gesundheitskarte und das elektronische Rezept eine Schlüsselrolle spielen sollen.

Die Fraunhofer-Gesellschaft ist an diesen Prozessen gestaltend beteiligt. Vier Institute (IBMT, IAO, ISST und SIT) unterstützen in Zusammenarbeit mit mehreren Industrieverbänden die Gremien der Selbstverwaltung bei der Erarbeitung von Lasten- und Pflichtenheften für die zu entwickelnden Systeme. Das Fraunhofer IBMT bringt hier seine Erfahrungen und Ergebnisse aus zehn Jahren Projektarbeit ein, die mit der zunehmend erfolgreichen Vermarktung der Kommunikationslösung PaDok® inzwischen große Resonanz finden. Seit zwei Jahren nutzen Ärzte in Nordrhein und in Nord-Württemberg mit Unterstützung ihrer zuständigen KVen dieses System in zunehmendem Maße in der täglichen Arbeit.

---

#### **Ansprechpartner**

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



## 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



### **Ansprechpartner Medizinische Netze**

Dr. Volker Paul  
Telefon: +49 (0) 6894/980-300  
volker.paul@ibmt.fraunhofer.de

### **Ansprechpartner Home Care**

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

# Highlight: IBMT-Technologie auf dem Vormarsch – weitere KVen schließen sich der D2D-Initiative an

## Medizin-Telematik

### Situation

PaDok®, ein vom Fraunhofer IBMT in den letzten fünf Jahren entwickeltes Konzept zur gesetzeskonformen Datenkommunikation im medizinischen Bereich, wird seit über zwei Jahren erfolgreich von der KV Nordrhein unter der Bezeichnung »D2D – Doctor-to-Doctor« eingesetzt (s. Jahresbericht 2001).

Neue Entwicklungen im Gesundheitswesen, wie zum Beispiel die Einführung von Disease-Management-Programmen für Schwerpunkt-Krankheiten, bringen erhöhte Anforderungen an die medizinische und organisatorische Dokumentation, aber auch an den verbesserten Informationsfluss zwischen Ärzten, Krankenhäusern, Krankenkassen und beauftragten Qualitätssicherungsstellen mit sich.

### Nutzung beginnt sich zu lohnen - Chance auf Wirtschaftlichkeit

War bisher die Nutzung elektronischer Übertragungsmöglichkeiten für Arztbriefe, Überweisungen, Befunde und Ähnliches eher ein Metier begeisterungsfähiger Avantgardisten unter den Ärzten, so zeichnet sich gegenwärtig eine Entwicklung ab, die elektronischen Datenaustausch auch unter wirtschaftlichen Aspekten interessant werden lässt. Im Rahmen der Reformen in der gesetzlichen Gesundheitsversorgung gibt es inzwischen einen weitgehenden Konsens, dass die vor allem auf Kostenträgerseite (also bei den Krankenkassen) entstehenden Vorteile elektronischer Datenerfassung und -übermittlung an die Informationslieferanten – in der Regel Ärzte – anteilig weitergegeben wird. Vereinbarungen zwischen den Krankenkassen und den KVen sollen regeln, dass zum Beispiel ein Arzt für jedes elektronisch übermittelte Rezept als Ausgleich für den notwendigen technischen und organisatorischen Aufwand einige Cent als Rück-

vergütung bekommt. Ein weiterer Anreiz ergibt sich aus neuen Versorgungsmodellen, bei denen zum Zweck der Qualitätssicherung eine sehr umfangreiche Dokumentation erforderlich ist. Diese sogenannten Disease-Management Programme (DMP), die derzeit auf fünf weit verbreitete Volkskrankheiten ausgerichtet sind, bieten neue Finanzierungs- und Vergütungsmodelle, die es gestatten, die zur Qualitätssicherung zweifelsfrei sinnvolle elektronische Dokumentation bei den Ärzten auch entsprechend zu vergüten. Daneben ist aber auch die (verpflichtende) Dokumentation selbst so aufwändig, dass bei den Ärzten inzwischen selber die Forderung nach elektronischer Unterstützung laut geworden ist und ständig zunimmt. Wichtig war hier, dass eine der zentralen »Datenannahmestellen« für die DMP-Berichte diesen Weg mitgegangen ist und bis zum Herbst die technischen



Abbildung 1: Trusted-Pocket-Signer – mobiles Signiergerät z.B. für Arztpraxen, als Prototyp ausgestellt auf der CeBIT 2004 in Kombination mit PaDok.

Voraussetzungen geschaffen hat, dass die in der Arztpraxis elektronisch erzeugten Berichte auch tatsächlich per Datenleitung übermittelt und in der Datenannahmestelle ausgewertet werden können.

Schließlich konnte auch bezüglich der Praxis-Softwarehäuser, die ihre Systeme mit geeigneten Schnittstellen ausrüsten, ein großer Fortschritt erreicht werden. Mit dem Anbieter des größten Wettbewerbs-Produktes wurde eine Vereinbarung getroffen, beide Systeme kompatibel zu machen und damit Unsicherheiten bei den potenziellen Anwendern auszuräumen. Außerdem konnten zwei der größten Softwareanbieter in diesem Markt gewonnen werden, ihre Systeme anzubinden.



Abbildung 2: TPS-Stand auf der CeBIT 2004.

### Start des zweiten KV-Servers im Oktober

Bereits Ende 2003 hatte die Kassenärztliche Vereinigung Nord-Württemberg begonnen, ihre Ärzte zur Nutzung des D2D-Kommunikationssystems zu ermuntern. Seitdem haben etwa 100 Ärzte im Nord-Württemberger KV-Bereich begonnen, elektronisch Daten auszutauschen. Als Übergangslösung hatte die KV Nordrhein, die bereits seit zwei Jahren einen D2D-Server für ihre Ärzte betreibt, diesen auch für Ärzte anderer KVen angeboten. Mit der zunehmenden Anzahl von Nutzern und angesichts der positiven Rückmeldungen von den Anwendern hat die KV Nord-Württemberg inzwischen den nächsten Schritt getan und den Aufbau eines eigenen D2D-Servers in Angriff genommen. Dieser ist Anfang Oktober in Betrieb genommen worden.

### Ausgezeichnete Resonanz auf Messen

PaDok bzw. D2D sowie darauf basierende Applikationen wurden im Laufe des Jahres 2004 auf mehr Messen gezeigt als je zuvor. In Verbindung mit dem so genannten »Trusted Pocket-Signer«, dem Ergebnis eines gemeinsamen Förderprojektes mit dem SIT Darmstadt sowie den Firmen Kobil und SRC, wurde PaDok auf der CeBIT 2004 gezeigt. Neben dem Trusted Pocket-Signer als mobiler Signaturkomponente wurde dabei erstmals öffentlich eine

## Ausstattung

Kombination aus elektronischem Arzt- ausweis, elektronischer Gesundheits- karte und einem Patienten-Terminal gezeigt, mit dem der Patient selbst bestimmte Informationsflüsse steuern kann. Auch wenn die eingesetzten Karten noch Demonstrator-Niveau hatten, konnten die Grundansätze, aber auch die absehbaren Probleme solcher Lösungen anschaulich demonstriert werden. Im Juni wurde diese Lösung einer sehr interessierten Fachöffentlichkeit auf der neu ins Leben gerufenen iTEG-Messe in Frankfurt präsentiert. Die gemeinsame Demonstration mit einem Anbieter von Praxis- und einem von Apotheken-Softwarelösungen war eines der Highlights der Messe. Im Herbst wurde dasselbe System noch einmal auf der Pharma- und Apotheken-Messe ExpoPharm in München gezeigt und natürlich war die Medica 2004 wieder – diesmal mit wesentlich mehr Kooperationspartnern – der Höhepunkt der Messeauftritte.

### Medizin-Telematik

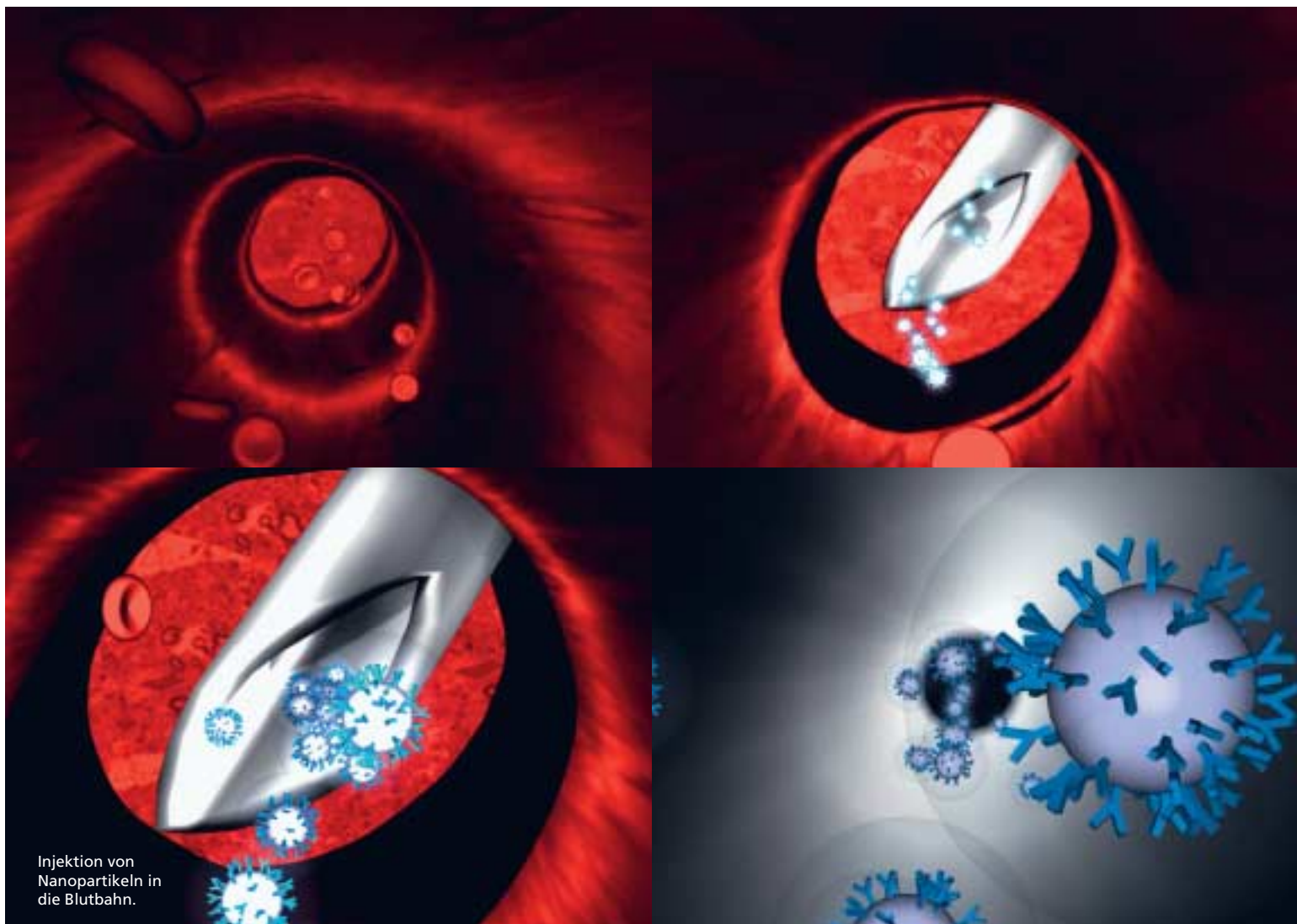
- Hardwareplattformen neben Standard-PCs vor allem HP, SUN, DELL und SGI Rechner (Arbeitsplatzrechner und Server)
- Video-Conferencing-Systeme verschiedener Bandbreite und Qualität für unterschiedliche Einsatzgebiete
- Geräte zum Monitoring von Vitalparametern, auch online
- Kommunikationseinrichtungen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

### Ansprechpartner

Dr.-Ing. Volker Paul  
Dipl.-Phys. Bertram Bresser  
Telefon: +49 (0) 6894/980-300; -206  
volker.paul@ibmt.fraunhofer.de  
bertram.bresser@ibmt.fraunhofer.de



# Computerunterstützte Simulationen



Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppe

– Computerunterstützte Simulationen

Highlight: Die Kunst der Visualisierung

Ausstattung

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

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

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

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

---

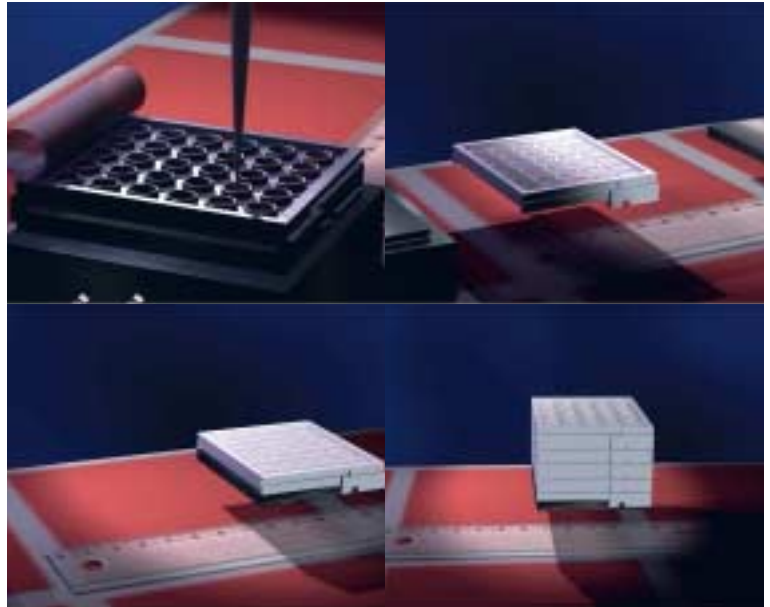
#### **Ansprechpartner**

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



## Computerunterstützte Simulationen

- Computerunterstützte Entwicklung und Test von Ultraschall-Wandlern
- Computerunterstützte Entwicklung von Test-Ultraschall-Arrays
- Schallfeldberechnungen
- Optimierung von Ultraschall-Sensoren und -Systemen
- 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
- Simulation von Mikrofluidikbauelementen und -systemen
- Temperaturberechnungen
- 3-D-Visualisierung und Animation in Biologie, Chemie, Physik, Medizin und Technik
- Medizinische Bildverarbeitung und 3-D-Rekonstruktion



Befüllen und Assemblierung eines Kryosubstrats.

### **Ansprechpartner**

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

## Computerunterstützte Simulationen

### Situation

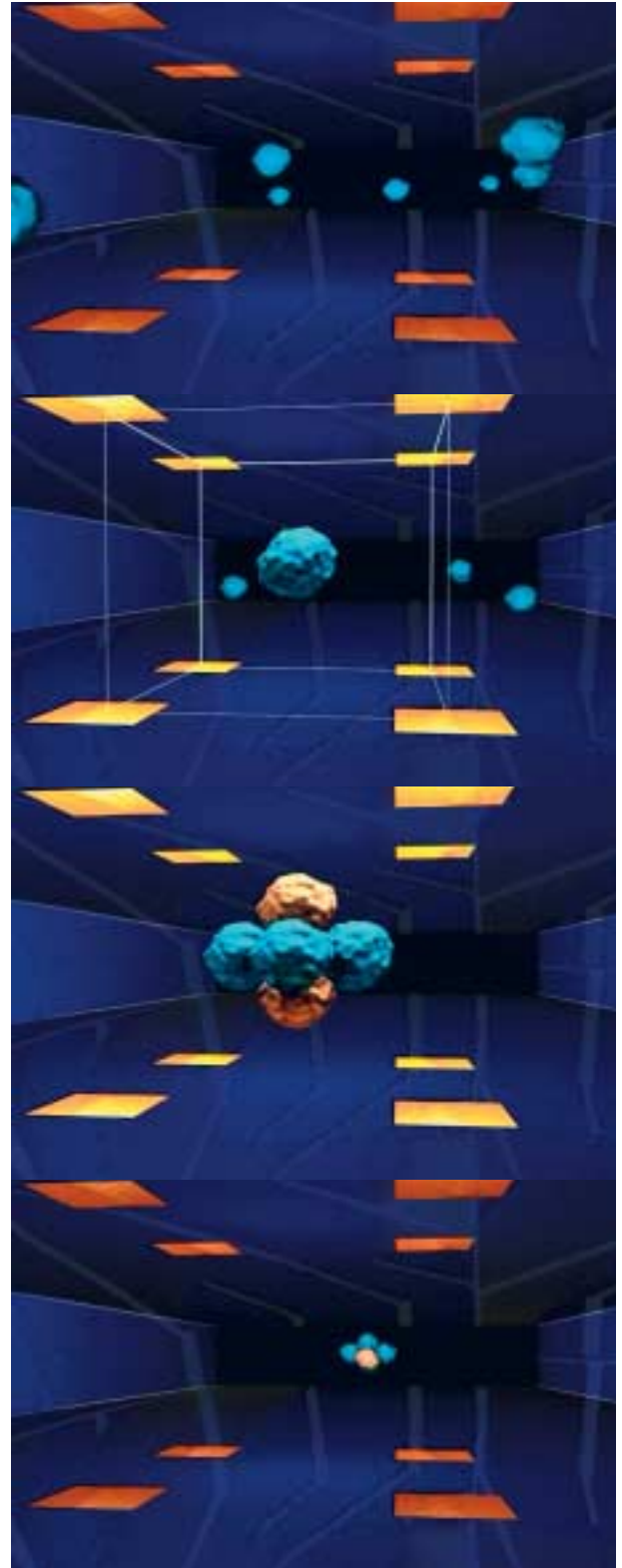
Wann immer Details dem menschlichen Auge verborgen bleiben und komplexe, interdisziplinäre Vorgänge veranschaulicht werden müssen, schlägt die Stunde der wissenschaftlichen Visualisierung. Gemeint ist damit die Symbiose zwischen der Scheinwelt der 3-D-Animation, wie sie nicht zuletzt aus aktuellen Kinofilmen jedermann bekannt ist, und fundiert naturwissenschaftlicher Modellierung und Simulation. Die Welt der Nanobiotechnologie ist dafür ein ideales Anwendungsgebiet. In der Arbeitsgruppe Computerunterstützte Simulationen des Fraunhofer IBMT ist in den vergangenen Jahren in stetiger Interaktion mit den entsprechenden experimentellen Gruppen des Hauses eine Kernkompetenz geschaffen worden, die in vielen Projekten zur Veranschaulichung von Ideen und Designs, aber auch zur Präsentation wissenschaftlicher Ergebnisse eingesetzt wird.

### Aufgabe

Für den Film »Das Saarland: Deutsches Exzellenz-Zentrum für Nanobiotechnologie« im Auftrag des Saarländischen Ministeriums für Wirtschaft wurde diese Expertise für einen Imagefilm eingesetzt. Aufgabe war es, die verschiedenen real gedrehten Elemente des Filmes, so zum Beispiel Moderationsteile, Interviews und Aufnahmen aus Labors, quasi als Klammer zu umfassen und zwischen diesen überzuleiten. Die Animationen wurden über eine starke visuelle Sprache eingesetzt, um komplexe Sachverhalte spielerisch zu erklären.

### Realisierung

In Absprache mit dem Regisseur wurde ein Drehplan erstellt, der die Verbindung der einzelnen Szenen widerspiegelt und als Pflichtenheft für die Animationen dient. Anfangs- und Endstellungen werden dort festgelegt, des



Aggregation von Zellen in einem dielektrischen Feldkäfig.



Virtueller Flug durch die Kryobank Eurocryo Saar.

Weiteren der Inhalt und die Länge der Sequenz. Für die 3-D-Modellierung konnte auf vorhandenes Material zurückgegriffen werden, zum Großteil wurden jedoch neue Modelle nach Handskizzen erstellt oder 3-D-CAD Zeichnungen verwendet. Dazu wurden im Visualisierungsprogramm 3-D-Studio Max™ entsprechende Modelle erstellt, aus deren Animation entstanden hochauflösende Filmsequenzen in Video und DVD-Qualität. Diese können mit dem Video-Schnittprogramm Adobe Premiere™ an leistungsfähigen Graphikworkstations bearbeitet und auf digitalem Wege dem Schnittcomputer des Regisseurs und Cutters zur Verfügung gestellt werden. Dies ermöglicht eine enge Zusammenarbeit und eine schnelle Interaktion bei der Zusammenstellung des Filmes.

### Potenzial

Der Workflow von Handskizzen oder 3-D-CAD-Modellen über 3D-Studio Max™ Animationen in ein digitales Videoschnittsystem ermöglicht die schnelle Produktion hochqualitativer Filmsequenzen in Video- und DVD-Qualität. Damit ist es möglich, eigene Forschungsergebnisse und Ideen anschaulich darzustellen, aber auch im Auftrag Visualisierungen für wissenschaftliche Filmprojekte, Messeauftritte und Werbung herzustellen.

### Projektdurchführung

Dipl.-Phys. Daniel Schmitt  
 Hiltrud Görden  
 Katja Langholz



Nanobeschichtung von Krankenhauseinrichtung.

### Ansprechpartner

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

## Ausstattung

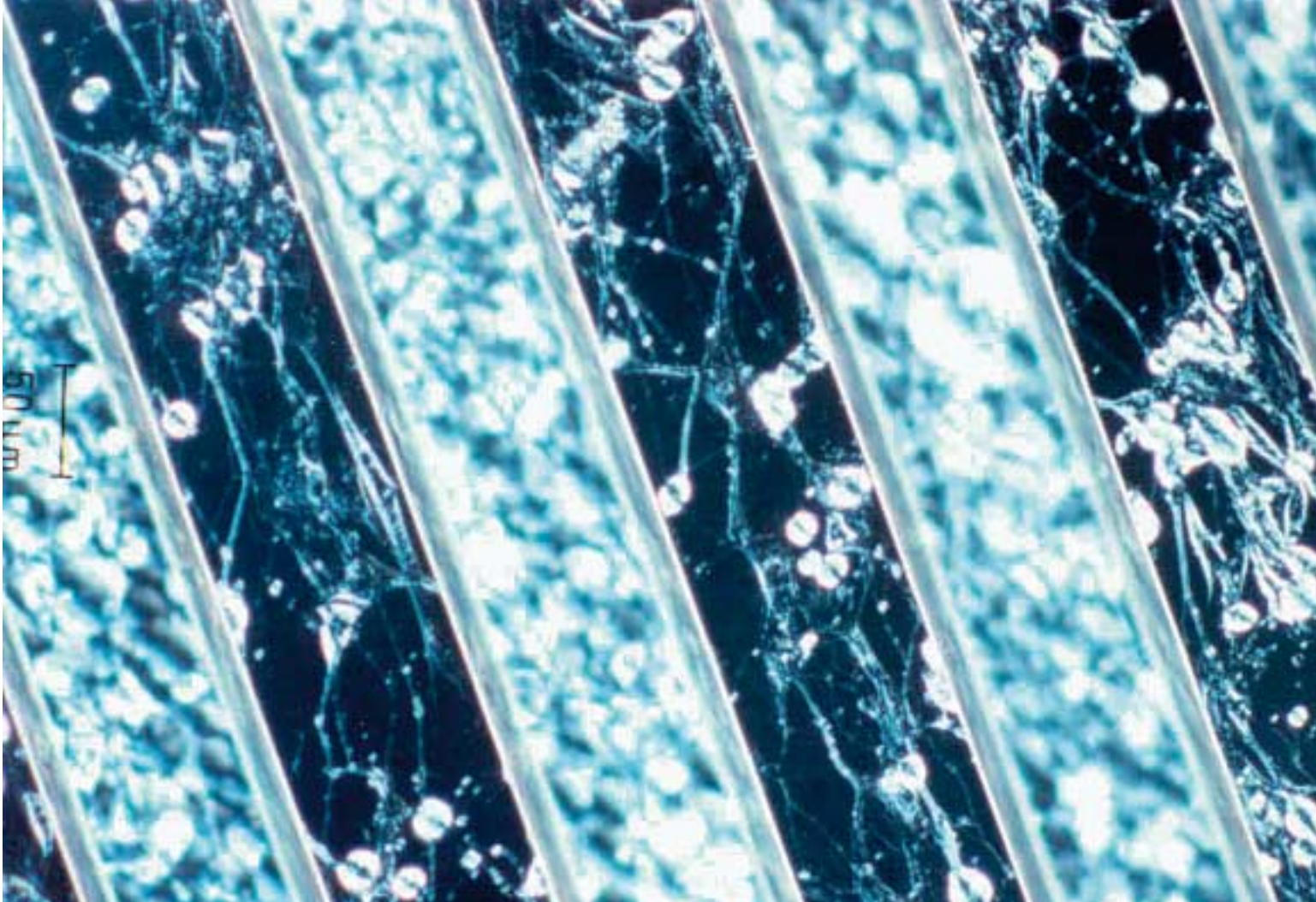
### Computerunterstützte Simulationen

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



Virtueller Zusammenbau einer Mikrofluidik-Messzelle.

# Biomedizinische Kompetenzzentren



Zellen auf Silizium - Schnittstelle technisches Mikrosystem mit biologischem System.

## Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

- European Center of Competence for Biomedical Microdevices (MEDICS)
- Medizintechnisches Kompetenzzentrum für Miniaturisierte Monitoring- und Interventionssysteme (MOTIV)
- Kompetenzzentrum cc-NanoChem

Highlight: Kompetenzzentren für Biomedizintechnik am IBMT

## Ausstattung

Der Markt für Biomedizintechnik beläuft sich auf rund 180 Milliarden € jährlich, wird von den USA, Europa und Japan dominiert und zeichnet sich durch Stabilität mit konstanten Zuwachsraten aus. Trotz dieser offensichtlichen Attraktivität stellt sich der Markt für Biomedizintechnik als äußerst komplex und schwierig dar. Im Spannungsfeld zwischen ständiger Verbesserung der Patientenversorgung bei zunehmender Kosteneinsparung, niedrigen Stückzahlen bei hohen Qualitätsanforderungen, langen Entwicklungszeiten bei zunehmender Innovationsgeschwindigkeit, aufwendigen Zulassungsregularien und starker Multidisziplinarität müssen insbesondere in Forschung und Entwicklung große Herausforderungen gemeistert werden. Mikro-, Nano- und Biotechnologien, aufgrund ihrer enormen Möglichkeiten oft als Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts bezeichnet, bieten großes Potenzial, um diesen komplexen Anforderungen zu begegnen. So ist in den letzten Jahren die Nutzung dieser neuen Technologien weit vorangeschritten: Die Kapselendoskopie in der Dünndarm-Diagnostik, die Nutzung von Nanopartikeln für die Behandlung von Patienten in der Tumor-Therapie sowie die Verbreitung von Aktiven Implantaten zur Behandlung von Epilepsie oder Parkinson in der Rehabilitation sind nur einige Beispiele, die dies eindrucksvoll belegen. Allein die Nutzung neuer Technologien ist noch kein Garant für die Entwicklung und Herstellung erfolgreicher biomedizinischer Produkte und Anwendungen. Vielmehr ist eine ständige Bewertung von Nutzen und Risiken notwendig. Dies ist nur durch ein interdisziplinäres Team von Experten zu bewerkstelligen.

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

---

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

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

---

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

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

**Sprecher MOTIV:**

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

---

**Ansprechpartner Kompetenzzentrum Nanotechnologie (cc-NanoChem)**

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





## Biomedizinische Kompetenzzentren

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

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

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



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

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



### Ansprechpartner Kompetenzzentrum Nanotechnologie (cc-NanoChem)

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



## Highlight: Kompetenzzentren für Biomedizintechnik am IBMT

### Situation

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

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

### Angebote

#### **Technologieberatung – Fragen Sie Experten**

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

Die Arbeitsgruppe bietet Dienstleistungen im Umfeld von Forschung und Entwicklung biomedizinischer Produkte und Anwendungen an. Neben Projektbeantragung, unabhängigem Projektmanagement, Vermittlung von Projektpartnern und Unterstützung in Zulassungsfragen stellt insbesondere die Technologieberatung eine wichtige Expertise der Kompetenzzentren dar. Technologieberatung umfasst hierbei Machbarkeits- und Marktstudien, Konzeptbewertung und -beratung sowie technische Recherchen und Patentrecherchen.

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

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

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

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

#### Monat 1:

Kontaktaufnahme des Kunden mit Mitarbeitern der Kompetenzzentren am Fraunhofer IBMT. Erstes Treffen beim Kunden zur Diskussion der Problemstellung und Ziele sowie Möglichkeiten einer Unterstützung durch das Fraunhofer IBMT.

#### Monat 2:

Abschluss der Angebotserstellung. Das Angebot enthält die Punkte Ausarbeitung eines Beratungskonzeptes, Durchführung von Experteninterviews, Erstellung eines Ergebnisberichts sowie

Abschlusspräsentation mit Diskussion der Ergebnisse und der weiteren Schritte beim Auftraggeber.

Monat 3:  
Auftragserteilung des Industriekunden und Auftragsbestätigung durch das Fraunhofer IBMT.

Monat 3-5:  
Bearbeitung des Industriauftrages. Die zu untersuchende Technologie wird in einer kurzen Präsentation, die in Abstimmung mit dem Auftraggeber erarbeitet wurde, dargestellt und anschließend mit ausgewählten Experten unterschiedlicher Fachrichtung diskutiert. Insgesamt werden 24 Experteninterviews durchgeführt. In den Experteninterviews werden die folgenden Punkte diskutiert und schriftlich fixiert:

Bewertung der Stärken, Schwächen sowie Erarbeitung der Alleinstellungsmerkmale der Technologie.

Diskussion möglicher Anwendungsfelder und deren Potenzial. Insgesamt werden über 20 verschiedene Anwendungsfelder in der Biomedizintechnik beleuchtet sowie mögliche Spin-offs nichtbiomedizintechnischer Art erarbeitet.

Erörterung wesentlicher Industrieanbieter und Endkunden.

Diskussion möglicher Zugangswege zu den angesprochenen Industriezweigen und Endkunden.

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

Monat 5:  
Abgabe des Ergebnisberichtes.

Monat 7:  
Ergebnispräsentation beim Kunden mit anschließender Diskussion der Ergebnisse, der notwendigen Maßnahmen und der weiteren Vorgehensweise und Zusammenarbeit.

Monat 9:  
Eingang des Folgeauftrags des Industriekunden.



### **Ansprechpartner**

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

## Ausstattung



### Kompetenzzentren Biomedizintechnik

- Interdisziplinäres Team, bestehend aus Biomedizintechnik-, Wirtschaftsingenieuren und Biologen
- Europäisches Kompetenzzentrum MEDICS – Biomedizinische Mikroprodukte
- Kompetenzzentrum MOTIV – Miniaturisierte Monitoring- und Interventionssysteme
- Kompetenzzentrum cc-NanoChem
  - Chemische Nanomaterialien
- Biomedizinische Datenbank
- Biomedizinische Internet-Suchmaschine
- Internationales Netzwerk von Lieferanten und Verbrauchern

Räumlichkeiten und Mitarbeiter der Kompetenzzentren des IBMT.

# Faktenteil



Einige Gratulanten; von links nach rechts:

Der saarländische Ministerpräsident, Peter Müller, der Jubiliar, Prof. Dr. Klaus Gersonde, der Festredner Prof. Dr. Sir George Radda CBE FRS, die Präsidentin der Universität des Saarlandes, Prof. Dr. Margret Wintermantel, und der Institutsdirektor des IBMT, Prof. Dr. Günter Fuhr.

## Namen, Daten, Ereignisse

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

## Wissenschaftliche Veröffentlichungen

- Diplomarbeiten und Promotionen
- Publikationen/Vorträge

## Patente

## Impressum

## Internationale Gäste: Wissenschaftler, Stipendiaten, Gastdozenten

### Internationale Gäste: Wissenschaftler, Stipendiaten

Marc Castellarnau Aymar	Universität Barcelona, Spanien
Prof. Dr. N.-T. Yu	Hong Kong University of Science & Technology (HKUST), Hong Kong, China
Prof. Dr. Frieder W. Scheller	Lehrstuhl für Analytische Biochemie, Universität Potsdam, Luckenwalde
Dr. Oliver Jonas	Humboldt-Universität zu Berlin
Tilo Mathes	Humboldt-Universität zu Berlin
Jana Kriegsmann	Humboldt-Universität zu Berlin
Dr. Martin Wiklund	Universität Stockholm, Schweden
Dr. Tiemo Anhut	École Polytechnique, Lausanne, Schweiz
Dr. Matthias Guntau	JenLab, Jena
Xie Xi Cheng	Edan Instruments, Shenzhen, China
Huang Qingwen	Edan Instruments, Shenzhen, China
Zeng, Xiaofang	Edan Instruments, Shenzhen, China
H. Sing	Fa. Systemec, München
Oliver Betz	Fa. Systemec, München
Ralf Walshausen	Fa. Systemec, München
Dr. Hagen von Briesen	Georg Speyer Haus, Frankfurt

### Gastdozent

Prof. Dr. Sir George K. Radda      British Medical Research Council, Großbritannien  
CBE FRS

Summer Course der HTW – Fachbereich Elektrotechnik,  
Mexikanische Elite-Studenten, betreut durch das JBF Bildungszentrum,  
Hans-Werner Hartmann, 15. Juli 2004

## Personalia



Prof. 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.

### Erste gemeinsame Juniorprofessur zwischen Universität des Saarlandes und Fraunhofer-Gesellschaft

Im Rahmen der »Trilateralen Initiative« zur Entwicklung der Biotechnologie im Saarland zwischen der Landesregierung, der Universität, der Hochschule für Technik und Wirtschaft (HTW) und der Fraunhofer-Gesellschaft nahm zum 01. Januar 2004 die erste Juniorprofessur zwischen einer Universität und der Fraunhofer-Gesellschaft ihre Arbeit auf. Herr Professor Heiko Zimmermann ist Physiker mit der Spezialisierung in Biophysik und Biotechnologie. Angesiedelt in der Fakultät 8, Naturwissenschaftlich-Technische Fakultät III (Chemie, Pharmazie und Werkstoffwissenschaften), ergänzt er das Lehrangebot der Universität des Saarlandes und führt gleichzeitig die Abteilung »Kryobiophysik & Kryotechnologie« am Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) in St. Ingbert/Sulzbach.

Der Vorteil dieser Kooperation »Juniorprofessur« ist die exzellente Mittelausstattung und Technologienutzung an einem Fraunhofer-Institut bei gleichzeitig engem Kontakt zur Lehre und Forschung der Universität. Die Arbeitsfelder der Professur liegen im Bereich der für die Biotechnologie und zellbasierten Medizin so wichtigen

- Tieftemperatur-Konservierung lebenden Zellmaterials, der
- Verkapselung von Zellen für die Implantation und der
- zerstörungsfreien Charakterisierung einzelner Zellen.

Herr Zimmermann ist darüber hinaus Preisträger des Nachwuchswettbewerbes »Nanotechnologie« des Bundesministeriums für Bildung und Forschung für den Bereich »Kryo-Nanobiotechnologie«. Die Professur füllt damit eine Brückenfunktion zwischen Nanobiotechnologie, Biophysik und Bioinformatik aus und ist daher eng mit dem Zentrum für Bioinformatik der Universität des Saarlandes verknüpft.

Alle Einrichtungen sind sich einig, mit dieser Konstruktion ein weiteres, sehr effektives Instrument zur Förderung junger Wissenschaftler mit der Möglichkeit der Verknüpfung von Grundlagen und Anwendungsforschung mit großer Ausstrahlung gefunden zu haben.

**Neue Professur an der Hochschule für Technik und Wirtschaft »Biomedizinische Technik« – Professor Klaus-Peter Hoffmann**

Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann, geboren 1955, übernahm am 01. April 2004 die Leitung der Abteilung Medizintechnik & Neuroprothetik am Fraunhofer IBMT und zugleich den Lehrstuhl für Biomedizinische Technik an der Hochschule für Technik und Wirtschaft des Saarlandes.

Nach einem Studium der technischen Kybernetik und Automatisierungstechnik mit dem Hauptfach Biomedizinische Technik und Bionik an der TH Ilmenau arbeitete er von 1980 bis 1993 in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie der Neurologischen Universitätsklinik Jena als wissenschaftlicher Mitarbeiter und leitete die Arbeitsgruppe Neuroelektrodiagnostik. 1987 promovierte er an der TH Ilmenau auf dem Gebiet Biomedizinische Technik mit einer Arbeit zur diagnostischen Bedeutung der sakkadischen Augenbewegungen und schloss im gleichen Jahr ein postgraduales Studium Biomedizintechnik an der Akademie für Ärztliche Fortbildung Berlin ab. Im Jahre 1993 nahm er eine Tätigkeit bei der Firma Madaus Schwarzer GmbH in München auf und leitete dort die Produktlinien Neurologie und Schlafmedizin. 1996 erhielt Dr. Hoffmann den Ruf als Professor für Medizintechnik und Medizinische Messtechnik an die Hochschule Anhalt. Er gründete dort 1998 das Institut für Medizin & Technik, dessen Leiter er bis 2004 war. Seine Forschungsinteressen lagen auf den Gebieten der messtechnischen Erfassung und Analyse bioelektrischer Potenziale, der Okulomotorik, der Atemgasanalyse sowie der Miniaturisierung medizintechnischer Systeme. Darüber hinaus war er Prorektor für Studien und Lehre. Professor Hoffmann ist Mitglied verschiedener wissenschaftlicher Gesellschaften, hat über 70 Publikationen und 10 Buch-

beiträge veröffentlicht, über 100 wissenschaftliche Vorträge gehalten, ist im wissenschaftlichen Beirat einer Zeitschrift und im Ausschuss MikroMedizin der DGBMT.

Die Professur für Biomedizinische Technik ist integraler Bestandteil der trilateralen Initiative zur Schaffung einer Biotechnologieplattform im Saarland, zu der auch die Einrichtung eines Masterstudienganges an der HTW gehört. In seiner neuen Funktion als Leiter der Abteilung Medizintechnik & Neuroprothetik am IBMT wird Herr Prof. Hoffmann sich neben den bisherigen Forschungs- und Entwicklungsarbeiten der Arbeitsgruppe Neuroprothetik verstärkt Fragen der messtechnischen Erfassung bioelektrischer Phänomene am Nerven einschließlich eines Monitorings zuwenden. Die Stimulation neuronaler Strukturen im Rahmen eines diagnostischen, therapeutischen und rehabilitativen Ansatzes und die Erfassung nichtelektrischer Vitalparameter, die durch neuronale Strukturen geregelt oder gesteuert werden, sind einbezogen. Das Aufgabengebiet der Abteilung umfasst den Bereich von der miniaturisierten implantierbaren Elektrode über Stimulator, Messsystem bis hin zur Applikation und Validierung im klinischen Einsatz. Schwerpunkt bilden die technologischen und methodischen Fragestellungen.



Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann.





Der Jubilar und Altdirektor,  
Prof. Dr. Klaus Gersonde.

### Festkolloquium anlässlich des 70. Geburtstages des Gründungs- direktors, Prof. Dr. Klaus Gersonde

Im Saarbrücker Schloss fanden sich am 03. September 2004 anlässlich eines Festkolloquiums zu Ehren des Gründungsleiters, Prof. Dr. Klaus Gersonde, mehr als 250 geladene Gäste aus Wissenschaft, Wirtschaft und Politik ein. Der saarländische Ministerpräsident, Peter Müller, und die Präsidentin der Universität des Saarlandes, Prof. Dr. Margret Wintermantel, würdigten in ihren Grußworten das »virtuose« Geschick Professor Gersondes, die Kooperation zwischen Wissenschaft und Wirtschaft voranzutreiben. Er habe die Wissenschaftslandschaft des Saarlandes entscheidend mitgestaltet.

Professor Gersonde, der am 20. Mai 1934 in Gallensow/Stolp (Pommern) geboren wurde, begann 1955 sein Studium der Medizin und Chemie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Ab 1958 arbeitete er zunächst als Forschungsstipendiat, später als wissenschaftlicher Assistent im Institut für Physiologische Chemie und Physikochemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und promovierte 1963 bei Professor Dr. Hans Netter über »Magnetische und optische Untersuchungen einer reversiblen Myoglobin-Denaturierung«. Für seine Dissertation erhielt er den Forschungspreis der Universität. 1973 folgte er einem Ruf an die Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen und wirkte dort als Professor für Biochemie und Biophysik in der Medizinischen Fakultät.

1987 wurde Professor Gersonde auf den neu eingerichteten Lehrstuhl für Medizintechnik an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes berufen und übernahm gleichzeitig die Leitung der Hauptabteilung Medizintechnik des Fraunhofer-Instituts für Zerstörungsfreie Prüfverfahren (IZFP) in St. Ingbert, die sich dann 1992 als selbständiges Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) etablierte.

Die große Bandbreite der Ausbildung Professor Gersondes vom humanistischen Gymnasium zu einem naturwissenschaftlichen Studium und fächerübergreifender Forschung in den Lebens- und Naturwissenschaften sowie sein medizinischer Hintergrund schlug sich in besonderem Maße in seinem Aufgabenbereich als Direktor des Fraunhofer IBMT nieder, in dessen Mittelpunkt die Synthese der Bio- und Naturwissenschaften mit der Technik stand. Unter seiner Leitung entwickelte sich das Fraunhofer IBMT in den Bereichen Materialprüftechnik, Mikrosystemtechnik, Umwelttechnik, Gesundheitstelematik und Medizintechnik rasch zu einem national und international anerkannten Partner, der den Technologie-Transfer in die Medizin und in die unterschiedlichen Bereiche der Industrie beförderte. Zwei Stiftungsprofessuren (1990 und 1995), getragen von der saarländischen Wirtschaft, sicherten die feste Etablierung der Mikrosystemtechnik und Sensorfertigungstechnik und erschlossen neue Produktbereiche. 1996 gründete Professor Gersonde im Zuge des wachsenden Life Science-Marktes in den USA das Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH). Vier Jahre später folgten Gründungen in Shenzhen (FTeCS) und Xiamen (FTeCX), China. Die Installation und erfolgreiche Entwicklung zweier überregional agierender Kompetenzzentren (MEDICS 1997 und MOTIV 2000) in Sulzbach bedeutete zudem eine enorme Stärkung des Wirtschaftsstandorts Saarland zu

einem Zeitpunkt des Strukturwandels hin zu einem Wissenschaftsstandort. Als dritter deutscher Standort wurde 1998 eine Außenstelle in Potsdam-Rehbrücke angesiedelt, die in enger Zusammenarbeit mit der Universität Potsdam die neue Dimension der Biotechnologie in das Spektrum des IBMT integrierte. Das Fraunhofer IBMT stärkte damit weiterhin seine Aktivitäten in Richtung der zukunftssträchtigen Felder der Biotechnologie und der Life-Science-Technologien.

Auch nach der Übergabe der Leitung des IBMT 2001 an seinen Nachfolger, Prof. Dr. Günter Fuhr, betreute Professor Gersonde weiterhin die Auslandsaußenstellen in den USA und China. Neben seiner Lehrtätigkeit hat sich Professor Gersonde in zahlreichen universitären Kommissionen und nationalen Organisationen (z. B. in der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitstelematik e.V. und der Gesellschaft der Freunde der Baltischen Universitäten und Akademien e.V. (GFBAUA)) engagiert. Zudem ist er im TELEMED Steering Committee als 1. Vorsitzender und in der Wissenschaftlichen Weiterbildungs-Akademie Saar GmbH - Saar-Akademie (WWAS) als Geschäftsführer aktiv.

## Messe- und Veranstaltungsspiegel

International One-on One Co-operation Forum »Microsystems«  
19.02.2004, München

MEDTEC 2004 Messe und Konferenz  
09.-11.03.2004, Stuttgart  
Halle 4.0, Stand 617

HMI 2004 Hannover Messe Industrie  
19.-24.04.2004, Hannover  
Tech Transfer Stand, Halle 18

Kooperationsforum ZPT Saarland  
Grenzüberschreitende Kooperationsbörse Medizintechnik  
und Medizinprodukte  
09.06.2004, Saarbrücken

Lange Nacht der Wissenschaften 2004  
12.06.2004, Fraunhofer IBMT /AMBT, Institut für Biologie,  
Humboldt-Universität zu Berlin

Fachtagung »Biobanking« der 4. Pharma Diagnostics Tagung  
29.06.2004, Regensburg

BMT 2004  
22.-24.09.2004, Ilmenau

NanoTech 2004  
16.-18.11.2004, Montreux

MEDICA 2004  
24.-27.11.2004, Düsseldorf

MEDICA 2004  
Sonderschau MEDICA Media, 24.-27.11.2004, Düsseldorf

MEDICS Cooperation Forum »Telemetry systems for biomedical applications«  
Herbst 2004

## Diplom-Arbeiten und Promotionen

Name	Fakultät/Fachbereich	Art der Qualifikation
Peter Schmidt	TU Braunschweig, Biotechnologie	Promotion
Susanne Schwonbeck	TU Berlin, Lebensmittelchemie	Promotion
Uta Reich	HU Berlin, Biophysik	Promotion
Michael Schweigmann	HTW, Elektrotechnik	Diplom
Bernd Lieber	FH Kärnten, Elektrotechnik	Diplom
Lars Haab	Universität Saarbrücken, Biologie	Diplom
Oliver Brück	FH Karlsruhe, Mechatronik	Diplom
Marco Pillenat	FH Mittweida, Mikrosystemtechnik	Diplom
Christian Reichert	Universität Saarbrücken, BWL	Diplom
Jörg Jakobi	FH Gießen, Medizintechnik	Diplom
Michael Bischof	FH Kaiserslautern, Mikrosystemtechnik	Diplom
Andreas Biehl	Universität Saarbrücken, Elektrotechnik	Diplom
Gorjup Erwin	TU Darmstadt, Biologie	Diplom
Mischa Geggel	FHTW Berlin, Mikrosystemtechnik	Diplom
Sebastian Schelenz	TFH Berlin, Chemie	Diplom
Ali Safdar	Universität Saarbrücken, Informatik	Diplom

In Summe wurden im Jahre 2004 am IBMT 3 Promotionen und 13 Diplomarbeiten mit der entsprechenden Zertifizierung beendet.

## Publikationen und Vorträge 2004

FUHR, G. R.: „Offene Fragen der Biophysik - Neue Felder der Biotechnologie“.

Vortrag im Rahmen der Ringvorlesung „Biophysik im Überblick“ am Institut für Biologie der Humboldt-Universität zu Berlin in Berlin (Berlin), 22.01.2004

FUHR, G. R.: „Open Questions in Cell Biology Nano-Tools for Cellular Programming and Imprinting“.

Vortrag anlässlich der 5th International Conference and Workshop on Cell Culture and in vitro Models for Drug Absorption and Delivery, Universität des Saarlandes in Saarbrücken-Otzenhausen (Saarland), 02.03.2004

FUHR, G. R.: „Nanobiotechnology and Biocompatibility“.

Vortrag anlässlich des 2nd European Technology Transfer Day in Saarbrücken (Saarland), 11.03.2004

FUHR, G. R.: „CellPROM - Giving Cell Programming a New Direction“.

Vortrag anlässlich des CellPROM Workpackage Leader Meetings in St. Ingbert (Saarland), 25.03.2004

FUHR, G. R.: „Nanobiotechnologie“.

Vortrag anlässlich des Fachgesprächs Nanobiotechnologie der CDU/CSU-Bundestagsfraktion in Berlin (Berlin), 01.04.2004

FUHR, G. R.: „New Aspects of Cryoconservation of Biological Samples for Research and Industrial Applications“.

Vortrag im Rahmen der Kolloquienreihe des Institute for Analytical Sciences Dortmund und Berlin (ISAS) in Dortmund (Nordrhein-Westfalen), 08.06.2004

FUHR, G. R.: „The Discovery of Slowness - Insights into Cell Migration“.

Vortrag anlässlich des LASERION®-Workshops „Microfabrication, Nanostructured Materials and Biotechnology“ Schloss Ringberg (Tegernsee, Bayern), 20.-24.06.2004

FUHR, G. R.: „Nanobiotechnologie“.

Vortrag im Rahmen des Werkstofftechnischen Kolloquiums der TU Darmstadt „Neue ‚intelligente‘ Werkstoffe“ in Darmstadt (Hessen), 24.06.2004

FUHR, G. R.: „Cell Adhesion and Biocompatibility“.

Vortrag anlässlich des Kolloquiums „Physics and biology: a material sciences approach“ des Institut Curie in Paris (Frankreich), 27.-29.06.2004

FUHR, G. R.

Vortrag anlässlich der Festveranstaltung zum 70. Geburtstag von Prof. Gersonde in Saarbrücken (Saarland), 03.09.2004

FUHR, G. R.: „Examples for Future Public-Private Partnership - European Biotechnology and Cryotechnology Platform“.

Vortrag auf Einladung des Ministeriums für Wirtschaft und des Ministeriums für Bildung, Kultur und Wissenschaft, Königreich der Niederlande, anlässlich der Konferenz „Investing in Research and Innovation: Realising the Potential of Public-Private Interaction“ in Noordwijk (Niederlande), 13.10.2004

FUHR, G. R.

Vortrag am Lehrstuhl Mikrosystemtechnik der Universität Freiburg (Breisgau) in Freiburg (Baden-Württemberg), 14.10.2004

FUHR, G. R.: „Perspektiven und Grenzen der Nanotechnologie am Beispiel der Oberflächenvermittelten Programmierung von Stammzellen“.

Festvortrag anlässlich des Workshops „Perspektiven und Grenzen der Nanotechnologie“ Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft DTG in Kiel (Schleswig-Holstein), 23.10.2004

FUHR, G. R.: „Die Entdeckung der Langsamkeit - Einsichten in die aktive Zellbewegung“.

Vortrag anlässlich des Kolloquiums „Current Topics in Medical Technology“ der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Münster und der Arbeitsgemeinschaft Biomaterialien NRW in Münster (Nordrhein-Westfalen), 26.11.2004

### Abteilung Mikrosysteme/Lasermedizin

#### Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz

GOLL, D., MANZ, B., VOLKE, F., HORN, H.:

„Investigation of Biofilm Detachment with Magnetic Resonance Imaging (MRI)“.  
Poster anlässlich des 1st European Conference on: Biofilm - Prevention of Microbial Adhesion: This poster has been awarded a prize as a highly innovative presentation.  
in Osnabrück (Niedersachsen), 31.03.-02.04.2004

MANZ, B.: „Combined Relaxation and Displacement Experiment: A Fast Method to Acquire T2, Diffusion and Velocity Maps“.  
Journal of Magnetic Resonance 169, 60-67 (2004)

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 33, 50-58 (2004)

MANZ, B., MÜLLER, K., HERMANN, F., VOLKE, F., LEUBNER-METZGER, G.: „The Hormonal Regulation of Water Uptake of Germinating Transgenic Tobacco Seeds investigated by in vivo Magnetic Resonance Microimaging“. Vortrag anlässlich des 3rd International Symposium on Plant Dormancy - From Molecular Level to the Whole Plant in Wageningen (Niederlande), 25.-28.05.2004

VOLKE, F., FUHR G. R., KÖNIG, K., MANZ, B., ZIMMERMANN, U., RIEMANN, I., ZIMMERMANN, H.: „Miniaturization in Biotechnology“. Seminar given at the Bionanotechnology IRC Discussion Group, Department of Biochemistry, University of Oxford in Oxford (United Kingdom), 29.06.2004

VOLKE, F., MANZ, B., HILLGÄRTNER, M., ZIMMERMANN, H., ZIMMERMANN, D., ZIMMERMANN, U.: „Determination of the Cross-linking Properties of Alginates by Using Advanced NMR Imaging and Cu<sup>2+</sup> as Contrast Agent“. Vortrag anlässlich der International Conference „Strategies in Tissue Engineering“ in Würzburg (Bayern), 17.-19.06.2004

VOLKE, F.: „New Applications in Diagnostics through MR-Endoscopy“. Medical Devices Technology, Advanstar Communications (UK), submitted on invitation, 2004

MANZ, B., VOLKE, F., GOLL, D., HORN, H.: „Magnetic Resonance Imaging as a Tool for Non-Invasive Imaging of Biofilms“. Vortrag anlässlich der 1st European Conference on Biofilm - Prevention of Microbial Adhesion in Osnabrück (Niedersachsen), 31.03.-02.04.2004

PAMPPEL, A., VOLKE, F.: „Studying Lyotropic Liquid Crystalline Phases Using High Resolution MAS NMR Spectroscopy“. In „Lecture Notes in Physics, Vol. 634, Kapitel 12“, Springer, Heidelberg, 439-464 (2004)

URANI, A., TAN, R., RUBELE, R., MIETCHEN, D.: „Giving Young European Students a Voice“. Naturejobs 427, 378 (22-1-2004)

MANZ, B., VOLKE, F., GOLL, D., HORN, H.: „Investigation of Biofilm Structure, Flow Patterns and Detachment with Magnetic Resonance Imaging (MRI)“. Vortrag anlässlich der International Conference Biofilms 2004: Structure and Activity of Biofilms in Las Vegas (USA), 24.-26.10.2004

#### Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme

MISIAKOS, K., KAKABAKOS, S.E., PETROU, P.S., AND RUF, H.H.: „A Monolithic Silicon Optoelectronic Transducer as a Real-Time Affinity Biosensor“. Anal. Chem. 2004, 76,1366-1373

RUF, H.H., KNOLL, T., MISIAKOS, K., HAUPT, R.B., DENNINGER, M., LARSEN, L.B.: „Biochip-Compatible Packaging and Microfluidic Module for an Optoelectronic Multianalyte Transducer“. Manuscript submitted to Analytical and Bioanalytical Chemistry (ABC) for publication in a special issue on the 2nd International Workshop on Multianalyte Biosensing Devices in Tarragona (Spanien), 18.-20.02.2004 (presumable in November 04 issue)

RUF, H.H., KNOLL, T., BENECKE, M., VELTEN, T.: „Biochip-Compatible Packaging of an Optoelectronic Monolithic Transducer Chip“. Oral presentation at the 2nd International Workshop on Multianalyte Biosensing Devices in Tarragona (Spanien), 18.-20.02.2004

RUF, H.H., KNOLL, T., GAO, J., VELTEN, T.: „Microfluidic Polymer Component Technologies for Biochip Demonstrators and Prototypes“. Oral presentation at the 2nd International Workshop on Multianalyte Biosensing Devices in Tarragona (Spanien), 18.-20.02.2004

RUF, H.H.: „Enabling Technologies for Biosensors, Biochips and Lab-on-a-Chip Devices“. Oral presentation at the MEDTEC 04 in Stuttgart (Baden-Württemberg), 09.-11.03.2004

RUF, H.H., KNOLL, T., VELTEN, T., MISIAKOS, K., KAKABAKOS, S.: „System Integration of an Opto-Electronic Biochip using Microfluidics and Bioaffinity Layer-Compatible Packaging Technology“. Poster presentation (abstract) at the Biosensors 2004 in Granada (Spanien), 24.-26.05.2004

TAGLIARENI, F., VELTEN, T.: „Microfabrication of Microfluidic Syringe Chip with Integrated Actuator“. Oral presentation at Mechatronics & Robotics in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 2004 Proceedings (2004)

KIM, S., KOCH, K.P., SCHOLZ, O.: „Effect of Packaging Materials of Inductively Powered Medical Implants on Power Transmission Efficiency“. Poster auf der 38. Jahrestagung der DGBMT in Ilmenau (Thüringen), 22.- 24.09.2004 Proceedings (2004)

VELTEN, T., SCHUCK, T., RIEMANN, I., BAUERFELD, F., SAUER, D., KÖNIG, K.: „Time-Resolved and Spectrally Resolved 5D Multiphoton Microscopy for Analysis and Nanoprocessing of Biological and Non-Biological Materials“. Poster auf der 4th International Conference on Laser Assisted Net shape Engineering (LANE) in Erlangen (Bayern), 21.-24.09.2004 Proceedings (2004)

#### Arbeitsgruppe Lasermedizin

SCHENKE-LAYLAND, K., VASILEVSKI, K., OPITZ, F., KÖNIG, K., RIEMANN, I., HALBHUBER, K.J., WAHLERS, I., STOCK, U.A.: „Impact of Decellularization on Xenogenic Tissue on Extracellular Matrix Integrity for Tissue Engineering of Heart Valves“. J Struc Biol 142 (2003) 201-208

KÖNIG, K., SCHENKE-LAYLAND, K., RIEMANN, I., STOCK, U.A.: „Multiphoton Autofluorescence Imaging of Intratissue Elastic Fibers“. Biomaterials (2004), in press

RICHTER, T., SATTLER, C.P.M., KÖNIG, K., RIEMANN, I., HINTZE, U., WITTERN, K.P., WIESENDANGER, R., WEPF, R.: „Dead but Highly Dynamic – the Stratum Corneum is Divided into Three Hydration Zones“. Skin Pharmacol Physiol. 739 (2004), in press

ULRICH, V., FISCHER, P., RIEMANN, I., KÖNIG, K.: „Compact Multiphoton/Single Photon Laser Scanning Microscope for Spectral Imaging and Fluorescence Lifetime Imaging“. Scanning (2004), in press

RIEMANN, I., FISCHER, P., KAATZ, M., FISCHER, T.W., ELSNER, P., DIMITROV, E., REIF, A., KÖNIG, K.: „Optical Tomography of Pigmented Human Skin Biopsies“. SPIE-Proceed. (2004), in press

SCHENKE-LAYLAND, K., RIEMANN, I., STOCK, U.A., KÖNIG, K.: „Deep-Tissue Imaging of Cardiovascular Structures using Near-Infrared Femtosecond Multiphoton Laser Scanning Microscopy“. Journal of Biomedical Optics (2004), in press

BECKER, W., BERGMANN, A., HINK, M.A., KÖNIG, K., BENNDORF, K., BISKUP, C.: „Fluorescence Lifetime Imaging by Time-Correlated Single-Photon Counting“. Microscopy Research and Technique (2004)

- KÖNIG, K., WANG, B., KRAUSS, O., RIEMANN, I., SCHUBERT, S., KIRTSE, S., FISCHER, P.: „First In Vivo Animal Studies on Intraocular Nanosurgery and Multiphoton Tomography with Low-Energy 80 MHz Near Infrared Femtosecond Laser Pulses“. SPIE-Proceedings (2004)
- KÖNIG, K., RIEMANN, I., EHRlich, G., ULRICH, V., FISCHER, P.: „Multiphoton FLIM and Spectral Imaging of Cells and Tissues“. SPIE-Proceedings (2004)
- FISCHER, F., KÖNIG, K., PUSCHMANN, S., WEPF, R., RIEMANN, I., ULRICH, V., FISCHER, P.: „Characterization of Multiphoton Laser Scanning Device Optical Parameters for Image Restoration“. SPIE-Proceedings (2004), in press
- RIEMANN, I., FISCHER, P., KÖNIG, K.: „Photodynamic Therapy and Knocking out of Single Tumor Cells by Multiphoton Excitation Processes“. SPIE-Proceedings (2004), in press
- RIEMANN, I., DIMITROW, E., FISCHER, P., REIF, A., KAATZ, M., ELSNER, P., KÖNIG, K.: „High Resolution Multiphoton Tomography of Human Skin In Vivo and In Vitro“. SPIE-Proceedings (2004), in press
- KÖNIG, K.: „Multiphoton Multicolor FISH and Chromosome Nanoprocessing with Near Infrared Femtosecond Laser Pulses“. In: „Visions of the Nucleus-Eukaryotic DNA“. Editors: P. Hemmerich and S. Dieckmann. American Scientific Publishers (2004), in press
- RIEMANN, I.: „Optical Tomography of Pigmented Human Skin“. SPIE Photonics West, 24.01.2004
- RIEMANN, I.: „Photodynamic Therapy Combined with Directed Destruction of Single Tumor Cells by Multiphoton Excitation“. Vortrag anlässlich der Photonics Europe in Straßburg (Frankreich), 28.-29.04.2004
- RIEMANN, I.: „High Resolution Multiphoton Tomography of the Epidermis with Submicron Resolution“. Vortrag anlässlich des Stratum Corneum in Paris (Frankreich), 19.05.2004
- BECKER, W., BERGMANN, A., BISCOTTI, G., KÖNIG, K.: „High-Speed FLIM Data Acquisition by Time-Correlated Single Photon Counting“. SPIE-Proceeding (2004), in press
- SCHENKE-LAYLAND, K., RIEMANN, I., ULRICH, V., OPITZ, F., STOCK, U.A., KÖNIG, K.: „Multiphoton Imaging of Collagen and Elastin of Native and Tissue-Engineered Heart Valves“. SPIE-Proceeding (2004)
- SCHENKE-LAYLAND, K., RIEMANN, I., STOCK, U.A., KÖNIG, K.: „Non-Invasive Multiphoton Imaging of Cardiovascular Structures using NIR Femtosecond Laser Scanning Microscopy“. SPIE-Proceeding (2004)
- RIEMANN, I., KÖNIG, K.: „High-Resolution Multiphoton Tomography of Human Skin In Vivo and In Vitro“. Vortrag anlässlich der Photonics Europe in Straßburg (Frankreich), 26.-30.04.2004
- SCHENKE-LAYLAND, K., OPITZ, F., RIEMANN, I., STOCK, U.A.: „Multiphoton Imaging of Cardiovascular Structures“. Vortrag anlässlich der Photonics Europe in Straßburg (Frankreich), 26.-30.04.2004
- ULRICH, V., FISCHER, P., HAUPT, E., RIEMANN, I., KÖNIG, K.: „Spectral Imaging and Fluorescence Lifetime Imaging with a Compact“. Vortrag anlässlich der Photonics Europe in Straßburg (Frankreich), 26.-30.04.2004
- KÖNIG, K., FISCHER, S., FISCHER, P., PUSCHMANN, S., RIEMANN, I., ULRICH, V., WEPF, R.: „Characterization of Multiphoton Laser Scanning Microscope Optical Parameters“. Vortrag anlässlich der Photonics Europe in Straßburg (Frankreich), 26.-30.04.2004
- KÖNIG, K., MAUBACH, G., CSAKI, A., FRITZSCHE, W.: „Specific Cutting of DNA with NIR fs-Laser“. Vortrag anlässlich der Photonics Europe in Straßburg (Frankreich), 26.-30.04.2004
- SCHENKE-LAYLAND, K., RIEMANN, I., OPITZ, F., KÖNIG, K., HALBHUBER, K.J., STOCK, U.A.: „Comparative Study of Cellular and Extracellular Matrix Composition of Native and Tissue Engineered Heart Valves“. Matrix Biology (2004), in press
- KÖNIG, K., GARWE, F., KRAUSS, O., WANG, B., FRITZSCHE, W., RIEMANN, I.: „Nanoprocessing of DNA, Cells and Tissues“. Vortrag anlässlich der Photonics Europe in Straßburg (Frankreich), 26.-30.04.2004
- WANG, B., RIEMANN, I., SCHUBERT, H., KÖNIG, K.: „Intraocular Optical Tomography of the Cornea In Vitro and In Vivo“. Vortrag anlässlich der Photonics Europe in Straßburg (Frankreich), 26.-30.04.2004
- KÖNIG, K.: „Transfection and Nanosurgery with 80 MHz Femtosecond Lasers“. Vortrag anlässlich der Photonics Europe in Straßburg (Frankreich), 26.-30.04.2004
- KÖNIG, K.: „Near Infrared Femtosecond Laser Pulses for Optical Gene Transfer, Gene Diagnostics and Multiphoton Tomography of Skin Cancer“. Vortrag in Tel Aviv (Israel), 18.04.2004
- KÖNIG, K.: „Femtosecond Lasers in Nanobiotechnology and Biomedicine“. Vortrag in Tel Aviv (Israel), 18.04.2004

## Abteilung Biohybride Systeme

### Arbeitsgruppe Zell-basierte Sensorik & Biomonitoring

BARTHOLOMÄ, P., GORJUP, E., MONZ, D., REININGER-MACK, A., THIELECKE, H., ROBITZKI, A.: „Three Dimensional in vitro Re-Aggregates of Embryonic Chick Cardiomyocytes: A Potential Pharmacological Screening Model“.

Journal of Molecular and Cellular Cardiology, (eingereicht)

CHO, S., THIELECKE, H.: „Design of Electrodes for Impedance Measurement of Lesions in Arteries“.

Vortrag anlässlich der XIIth International Conference on Electrical Bioimpedance & V Electrical Impedance Tomography, in Gdansk (Poland), 20.-24.09.2004 Proceedings pp. 351-354 (2004)

CHO, S., THIELECKE, H.: „Design of Electrode Array for Impedance Measurement of Lesions in Arteries“.

Physiological Measurement, (eingereicht)

SÜSELBECK, T., THIELECKE, H., WEINSCHENK, I., REININGER-MACK, A., STIEGLITZ, T., METZ, J., BORGGREFE, M., ROBITZKI, A., HAASE, K. K.: „In vivo Intravascular Electric Impedance Spectroscopy Using a New Catheter with Integrated Microelectrodes“.

Basic Research in Cardiology, (eingereicht)

THIELECKE, H., FLECKENSTEIN, J., BARTHOLOMÄ, P., RÜBE, C.: „Evaluation of Impedance Spectroscopy for the Characterization of Small Biological Samples in Tissue-Based Test Systems“.

Vortrag anlässlich der 26th Annual International Conference of the IEEE Eng. In Med. and Biol. Soc. in San Francisco (USA), 01.-05.09.2004 Proceedings pp. 2070-2073 (2004)

THIELECKE, H., IMPIDJATI, ZIMMERMANN, H., FUHR, G. R.: „Gentle Cell Handling with an Ultra-slow Instrument: Creep Manipulation of Cells“.

Cell Motility and the Cytoskeleton, (eingereicht)

THIELECKE, H., MONZ, D.: „Lebende' Sensoren – Markierungsfreie Zell- und Gewebebasierte Testverfahren“.

BIOforum Forschung & Entwicklung, GIT Verlag, Darmstadt (Hessen), pp. 42-44, Januar/Februar 2004

## Arbeitsgruppe Molekulares Zell- & Tissue Engineering

BARTHOLOMÄ, P., GORJUP, E., MONZ, D., REININGER-MACK, A., THIELECKE, H., ROBITZKI, A.: „Three Dimensional in vitro Re-Aggregates of Embryonic Chick Cardiomyocytes: A Potential Pharmacological Screening Model“.

Journal of Molecular and Cellular Cardiology, (eingereicht)

THIELECKE, H., FLECKENSTEIN, J., BARTHOLOMÄ, P., RÜBE, C.: „Evaluation of Impedance Spectroscopy for the Characterization of Small Biological Samples in Tissue-based Test Systems“.

Vortrag anlässlich der 26th Annual International Conference of the IEEE Eng. In Med. and Biol. Soc. in San Francisco (USA), 01.-05.09.2004 Proceedings (2004)

THIELECKE, H., MONZ, D.: „Lebende' Sensoren – Markierungsfreie Zell- und Gewebebasierte Testverfahren“.

BIOforum Forschung & Entwicklung, GIT Verlag, Darmstadt (Hessen), pp. 42-44, Januar/Februar 2004

STIEGLITZ, T., MONZ, D., KOCH, K. P.: „On the Cell-Material Interface of Neural Prostheses“.

Vortrag anlässlich der 4. Tagung des DVM-Arbeitskreises »Biowerkstoffe« DVM-Bericht 315: Grenzflächen bei Implantaten - mechanische und biologisch-chemische Aspekte in Köln (Nordrhein-Westfalen), 26.-27.03.2004 Proceedings pp. 175-184 (2004)

STIEGLITZ, T., MONZ, D., KOCH, K. P.: „Über die Zell-Material-Schnittstelle von Neuroprothesen“.

MP Materialprüfung (2004), in press

## Abteilung Medizintechnik & Neuroprothetik

SÜSELBECK, T., THIELECKE, H., WEINSCHENK, I., REININGER-MACK, A., THANG, L.L., METZ, J., BORGGREFE, M., STIEGLITZ, T., ROBITZKI, A., HAASE, K.K.: „Characterization of Vessel Wall by Using Intervascular Impedance Catheter with Integrated Microelectrodes“.

Circulation Res., submitted 2004

BRÜCK, O.: „Assembly and Encapsulation of Micro Implants for Stimulation and Recording in the Field of Neural Prosthetics“.

2004

FEILI, D., SCHÜTTLER, M., DOERGE, T., KAMMER, S., STIEGLITZ, T.: „A 'Polytronic' Approach for High Channel Nerve Interfaces“.

Vortrag anlässlich der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik in Ilmenau (Thüringen), 22.-24.09.2004 Proceedings (2004)

FEILI, D., SCHÜTTLER, M., DÖRGE, T., KAMMER, S., STIEGLITZ, T.: „Encapsulation of Organic Field Effect Transistors for Flexible Biomedical Microimplants“.

Sensors and Actuators A (2004), in press

HOFFMANN, K. P.: „Augenblick – Messtechnische Erfassung und Analyse von Augenbewegungen“.

Vortrag anlässlich der Ringvorlesung an der HTW des Saarlandes in Saarbrücken (Saarland), 10.05.2004 Proceedings (2004)

HOFFMANN, K. P.: „Projektarbeit als Bestandteil der praxisorientierten Ausbildung an Fachhochschulen“.

Vortrag anlässlich der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik in Ilmenau (Thüringen), 22.-24.09.2004 Proceedings (2004)

HOFFMANN, K. P., FOTH, H.: „Master Programme in Biomedical Engineering“.

Internat. J. Health Care Engineering 12, 151-153 (2004)

KIM, S., KOCH, K. P., SCHOLZ, O.: „Effect of Packaging Materials of Inductively Powered Medical Implants on Power Transmission Efficiency“.

Vortrag anlässlich der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik, Biomed. Tech. in Ilmenau (Thüringen), 22.-24.09.2004 Proceedings (2004)



KOCH, K. P.: „Anwendung der Mikroelektronik in der Medizintechnik am Beispiel der Neuroprothetik“.  
Vortrag anlässlich der Orientierungswoche an der Hochschule für Technik und Wirtschaft des Saarlandes  
in Saarbrücken (Saarland), 20.02.2004  
Proceedings (2004)

KOCH, K. P.: „Implantatentwicklung: Eine modulare Plattform zur Entwicklung aktiver medizinischer Implantate“.  
Vortrag anlässlich der Tech-Transfer/VDI auf der Hannovermesse Industrie  
in Hannover (Niedersachsen), 19.-24.04.2004  
Proceedings (2004)

KOCH, K. P., BRÜCK, O., RAMACHANDRAN, A., STIEGLITZ, T.: „Control Unit for an Implantable Multiplexer Electrode in the Field of Neural Prosthesis“.  
Vortrag anlässlich der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik  
in Ilmenau (Thüringen), 22.-24.09.2004  
Proceedings (2004)

KOCH, K. P., DOERGE, T., BOEHLER, G., VAN DER HORST, C., STIEGLITZ, T.: „Neuronale Sensorsignale sind die Voraussetzung für eine geregelte Neuroprothese zum Management von Darm und Harnblase“.  
Vortrag anlässlich der Automed 2004  
in Saarbrücken (Saarland), 15.-16.10.2004  
Proceedings (2004)

KOCH, K. P., SCHOLZ, O., KIEFER, S., STIEGLITZ, T.: „Modular System as Basis for Active Medical Implant Development“.  
Vortrag anlässlich des XVIIth Aachen Colloquium on Biomaterials  
in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 04.-05. März 2004  
Proceedings pp. 60-61 (2004)

KOCH, K. P., STIEGLITZ, T.: „Biokompatible Verkapselung von Mikrosystemen“.  
Vortrag anlässlich des 121. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie  
in Berlin (Berlin), 29.04.2004

KRUEGER, T. B., MEYER, C., KOCH, K. P., STIEGLITZ, T.: „Untersuchungen zum Übertragungsverhalten verschiedener Cuff-Designs bei der Ableitung an Peripheren Nerven“.  
Vortrag anlässlich der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik  
in Ilmenau (Thüringen), 22.-24.09.2004  
Proceedings (2004)

LAGO, N., CEBALLOS, D., RODRIGUEZ, F. J., STIEGLITZ, T., NAVARRO, X.: „Long Term Assessment of Axonal Regeneration through Polyimide Regenerative Electrodes to Interface the Peripheral Nerve“.  
Biomaterials (2004), in press

LANGGUTH, W., FOLKERTS, K.-H.; HOHENBERG, G., HOFFMANN, K. P., STIEGLITZ, T.: „Masterstudiengang an der Hochschule für Technik und Wirtschaft des Saarlandes“.  
Vortrag anlässlich der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik  
in Ilmenau (Thüringen), 22.-24.09.2004  
Proceedings (2004)

LAUBE, T., BROCKMANN, C., BUSS, 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 Jun 25, (2004)

MEYER, C., WILDENHAIN, M., SCHUETTLER, M., KOCH, K. P., STIEGLITZ, T.: „A Setup for Three-Dimensional Scanning of the Electrical Field Generated by Microelectrode Arrays“.  
Medical and Biological Engineering and Computing (2004), in press

RAMACHANDRAN, A., BRÜCK, O., KAMMER, S., KOCH, K. P., STIEGLITZ, T.: „System Test of a Smart, Bidirectional Interface for Regenerating Peripheral Nerves“.  
Vortrag anlässlich der 9th Annual International Conference of the International Electrical Stimulation Society  
in Bournemouth (United Kingdom), 07.-10.09.2004  
Proceedings (2004)

RAMACHANDRAN, A., KOCH, K. P., BRÜCK, O., STIEGLITZ, T.: „Aspects of Encapsulation – Implantable Microsystems“.  
Vortrag anlässlich des XVIIth Aachen Colloquium on Biomaterials  
in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 04.-05.03.2004  
Proceedings pp. 136-137 (2004)

SCHANZE, T., HESSE, L., RENTZOS, A., STIEGLITZ, T., LAU, C., RICHTER, H. A., ZWICKEL, H.: „Implantation und Testung epiretinaler Implantate in Katzen“.  
Vortrag anlässlich 88. Tagung der Württembergischen Augenärztlichen Vereinigung  
in Tübingen (Baden-Württemberg), 14.-15.02.2004  
Proceedings (2004)

SCHNEIDER, A., STIEGLITZ, T.: „Implantable Flexible Electrodes for Functional Electrical Stimulation (FES)“.  
Medical Device Technologie Jan/Feb, 16-18 (2004), in press

STIEGLITZ, T.: „Bioelectrodes for Chronic Implants“.  
Vortrag anlässlich des 7th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics  
in Essen (Nordrhein-Westfalen), 06.-08.10.2004  
Proceedings (2004)

STIEGLITZ, T.: „Biomedizinische Mikrosysteme im Einsatz als Neuroprothesen“.  
Vortrag anlässlich der Vortragsreihe Aktuelle Themen der Mikro- und Medizintechnik  
Fachhochschule  
in Gelsenkirchen (Nordrhein-Westfalen), 14.01.2004

STIEGLITZ, T.: „Computer-Hirn-Schnittstellen – von der Grundlagenforschung zu breiten Anwendungen“.  
Vortrag anlässlich des VDI-Themengemeinschaftsstandes »Future in Motion« Hannover Messe Industrie  
in Hannover (Niedersachsen), 23.04.2004

STIEGLITZ, T.: „Considerations on Surface and Structural Biocompatibility as Prerequisite for Long-Term Stability of Neural Prostheses“.  
Journal of Nanoscience and Nanotechnology 4, 1-8 (2004), in press

STIEGLITZ, T.: „Interfaces to the Central and Peripheral Nervous System“.  
Eingeladener Plenarvortrag anlässlich der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik  
in Ilmenau (Thüringen), 22.-24.09.2004  
Proceedings (2004)

STIEGLITZ, T.: „Medizinische Sensorik und Biosignale“.  
Vortrag anlässlich des 2. Expertengesprächs »Medizintechnik« der Deutschen Forschungsgemeinschaft  
in Bornheim (Nordrhein-Westfalen), 07.07.2004

STIEGLITZ, T.: „MEMS for Neuronal Tissue and Cell Interfaces“.  
Vortrag anlässlich des Technology Symposium 12th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery  
in Barcelona (Spanien), 09.06.2004

STIEGLITZ, T.: „Neural Prosthesis and Functional Electrical Stimulation“.  
Biomedizinische Technik 49, 70-71 (2004),  
in press

STIEGLITZ, T. „Neuroprothesen – Einsatzmöglichkeiten und erste experimentelle Ergebnisse biomedizinischer Mikroimplantate“.  
Vortrag anlässlich des Epileptologischen Kolloquiums am Neurozentrum der Universitätskliniken der Ludwig-Albert-Universität zu Freiburg in Freiburg (Baden-Württemberg), 29.04.2004

STIEGLITZ, T. „Overview on Man Machine Interfaces between Nervous Systems and Prosthesis“.  
Vortrag anlässlich Workshop on Man-Machine Interfaces between Nervous Systems and Prosthesis; Forschungszentrum Karlsruhe in Karlsruhe (Baden-Württemberg), 01.04.2004

STIEGLITZ, T. „Sinne ersetzen – Methoden und Möglichkeiten der Neuroprothetik“.  
Vortrag anlässlich des Themas »Physiologie der Sinne« 2. Tagung der Fachschaft Naturwissenschaften der Konrad-Adenauer-Stiftung in Wesseling (Nordrhein-Westfalen), 03.07.2004

STIEGLITZ, T. „Vom Hörrohr zum Cochlea Implantat – Meilensteine in der Biomedizinischen Technik“.  
Vortrag anlässlich der Ringvorlesung »Vom Hörrohr zum Cochlea Implantat - Medizintechnik in Diagnose und Therapie im Wandel der Zeit« Hochschule für Technik und Wirtschaft des Saarlandes in Saarbrücken (Saarland), 26.04.2004

STIEGLITZ, T., DÖRGE, T., KOCH, K. P.: „Investigations on the Biostability of Electrodes as Sensors and Actuators in Micromachined Neural Implants“.  
Vortrag anlässlich des XVIIth Aachen Colloquium on Biomaterials in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 04.-05.03.2004  
Proceedings pp. 148-149 (2004)

STIEGLITZ, T., HABERER, W., LAU, C., GÖRTZ, M.: „Development of an Inductively Coupled Epiretinal Vision Prosthesis“.  
Vortrag anlässlich der 26th Annual International Conference of the IEEE Eng. In Med. and Biol. Soc. in San Francisco (USA), 01.-05.09.2004  
Proceedings (2004)

STIEGLITZ, T., KOCH, K. P.: „Langzeitstabile Elektroden als Voraussetzung für Neuroprothesen und Brain-Machine-Interfaces“.  
Vortrag anlässlich der Automed 2004 in Saarbrücken (Saarland), 15.-16.10.2004  
Proceedings (2004)

STIEGLITZ, T., KOCH, K. P.: „On the Development of Modular Miniaturized Neural Prosthesis“.  
Vortrag anlässlich der 9th Annual International Conference of the International Electrical Stimulation Society in Bournemouth (United Kingdom), 07.-10.09.2004  
Proceedings (2004)

STIEGLITZ, T., KOCH, K. P., SCHUETTLER, M.: „Flexible, Polyimide-Based Modular Implantable Biomedical Microsystems for Neural Prosthesis“.  
IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine (2004), in press

STIEGLITZ, T., MONZ, D., KOCH, K. P.: „On the Cell-Material Interface of Neural Prosthesis“.  
Vortrag anlässlich der 4. Tagung des DVM-Arbeitskreises »Biowerkstoffe« DVM-Bericht 315: Grenzflächen bei Implantaten - mechanische und biologisch-chemische Aspekte in Köln (Nordrhein-Westfalen), 26.-27.03.2004  
Proceedings pp. 175-184 (2004)

STIEGLITZ, T., MONZ, D., KOCH, K. P.: „Über die Zell-Material-Schnittstelle von Neuroprothesen“.  
MP Materialprüfung (2004), in press

STIEGLITZ, T., SCHÜTTLER, M., KOCH, K. P.: „Neural Prosthesis in Clinical Applications Trends from Precision Mechanics towards Biomedical Microsystems in Neurological Rehabilitation“.  
Biomedizinische Technik 49, 72-77 (2004),  
in press

TRIER, T.: „Entwicklung eines Prozesses zur Niedertemperatur-Imidisierung von Polyimid sowie Etablierung einer Messmethode zur Bestimmung des Imidisierungsgrades von Polyimid“.  
2004

WALTER, P., KISVÁRDAY, Z. F., GÖRTZ, M., ALTHELD, N., RÖSSLER, G., STIEGLITZ, T., EYSEL, U. T.: „Cortical Activation with a Completely Implanted Wireless Retinal Prosthesis“.  
Science (2004), in press

WIESER, T., WOLFF, R., HOFFMANN, K. P., SCHULTE-MATTLER, W., ZIERZ, S.: „Persistent Ocular Motor Disturbances in Migrain without Aura“.  
Neurol.Sci 25, 8-12 (2004)

#### **Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik**

ANDRESEN, D., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., BIER, F.F., KUHN, M.: „Development of a DNA-Chip for Detection of Food Allergens“.  
Poster anlässlich des Statusseminar der DECHEMA „Mikroarrays, Hygiene und Gesundheit“ in Frankfurt a. M. (Hessen), 26.-27.01.2004

STEFFEN, J., VON NICKISCH-ROSENEGK, M., BIER, F.F.: „Transcription of Reporter Genes with Immobilized Templates“.  
Poster anlässlich des Statusseminar der DECHEMA „Mikroarrays, Hygiene und Gesundheit“ in Frankfurt a. M. (Hessen), 26.-27.01.2004

SCHWONBECK, S., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., KRAUSE-GRIEP, A., SCHELLHASE, M.: „Parallel SNP Study with Immobilised PCR Products on Glassy Surfaces“.  
Poster anlässlich des Statusseminars der DECHEMA „Mikroarrays, Hygiene und Gesundheit“ in Frankfurt a. M. (Hessen), 26.-27.01.2004

GAJOVIC-EICHELMANN, N., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., SCHMIDT, P.M., HENKEL, J., BIER, F.F.: „Active Arrays-Time Resolved Analysis in Microarrays for Binding Kinetics and Enzymatic Activities“.  
Vortrag anlässlich der International Conference „LabAutomation2004“ in San Jose (Kalifornien), 01.-05.02.2004

BIER, F.F., HÖLZEL, R., CHRISTMANN, A., GAJOVIC-EICHELMANN, N., HENKEL, J., VON NICKISCH-ROSENEGK, M.: „Nanoarrays – A Bottom-up Method to Create Nanometer Addressable Lateral Surface Structures by Use of Nucleic Acids“.  
Vortrag anlässlich der International Conference „LabAutomation2004“ in San Jose (Kalifornien), 01.-05.02.2004

RIMMELE, M., EHRENTREICH-FÖRSTER, E.: „Biosensor to Detect Traces of Explosives by Means of Aptamers with a Fibre-Optic System“.  
Poster anlässlich des 14th General Meeting des Bundesamts für Wehrtechnik und Beschaffung in Berlin (Berlin), 16.-20.02.2004

RIMMELE, M., EHRENTREICH-FÖRSTER, E.: „Aptamer Sensor to Detect Environmental Hazards in Soil with a Fibre-Optic System“.  
Poster anlässlich des 14th General Meeting des Bundesamts für Wehrtechnik und Beschaffung in Berlin (Berlin), 16.-20.02.2004

- EHRENTREICH-FÖRSTER, E., GAJOVIC-EICHELMANN, N., SCHELLHASE, M., BIER, F.F.: „Immobilization of Oligonucleotides in Arbitrary Lines using Non-Contact Spotting Technique“. Poster anlässlich des Workshops „Multianalyte Biosensing Devices“ in Tarragona (Spanien), 18.-22.02.2004
- BIER, F.F., SCHWONBECK, S., KRAUSE-GRIEP, A., SCHELLHASE, M., EHRENTREICH-FÖRSTER, E.: „SNP Analysis on the „BIOMIC“ Chip“. Poster anlässlich des Workshops „Multianalyte Biosensing Devices“ in Tarragona (Spanien), 18.-22.02.2004
- BIER, F.F.: „Gewicht und Gleichgewicht durch Kooperationen – Erfolgreiche Netzwerke“. Vortrag anlässlich der BIONNALE an der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften in Berlin (Berlin), 10.03.2004
- ANDRESEN, D., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., VON NICKISCH-ROSENEGK, M., KUHN, M., BIER F.F.: „Entwicklung von DNA-Chips für Anwendungen in der Lebensmitteldiagnostik“. Poster anlässlich des 6. Fachsymposiums der Fachgruppe Lebensmittelmikrobiologie und -hygiene in Suhl (Thüringen), 10.-12.03.2004
- BIER, F.F.: „Biomolekulare Nanostrukturierung von Oberflächen mittels Nukleinsäuren“. Vortrag anlässlich des BioFuture Statusseminars in der Akademie der Wissenschaften in Berlin (Berlin), 17.03.2004
- BIER F.F.: „Optical Detection of DNA-Modifying Enzymes on Immobilized Substrates“. Vortrag anlässlich der EUROPT(R)ODEVII Conference in Madrid (Spanien), 04.-07.04.2004
- BIER, F.F.: „Oriented Immobilization of Single DNA Molecules as a Tool“. Vortrag anlässlich der Conference „Foundation of Nanoscience“ in Snowbird, Utah (USA), 20.-24.04.1004
- HÖLZEL, R., BIER, F.F.: „Monitoring Dielectrophoretic Collection of DNA by Imped. Spectroscopy“. Poster anlässlich des Workshops „DNA-based Molecular Electronics“ in Jena (Thüringen), 13.-15.05.2004
- HÖLZEL, R., CALANDER, N., WILLANDER, M., BIER, F.F.: „Trapping Single Protein Molecules in Electric Fields“. Vortrag anlässlich des Biosensor Worldcongress in Granada (Spanien), 24.-26.05.2004
- GAJOVIC-EICHELMANN, N.: „Optischer Biosensor zum Nachweis von Sprengstoffen am Beispiel von TNT“. Vortrag anlässlich des Workshops „Mobile Sensorik für Explosivstoffspezifische Verbindungen (MoSEV)“ in Rheinbach, 27.05.2004
- ANDRESEN, D., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., BIER, F.F., KUHN, M.: „Development of a DNA-Chip for Detection of Food Allergens“. Poster anlässlich des Biosensor Worldcongress in Granada (Spanien), 24.-26.05.2004
- NAGEL, T., SCHMIDT, P.M., HEISE, C., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., SINGH, M., BIER F.F.: „Label Free Detection of Tuberculosis Infection in Blood Serum“. Poster anlässlich des Biosensor Worldcongress in Granada (Spanien), 24.-26.05.2004
- GAJOVIC-EICHELMANN, G., BIER, F.F.: „Both Electrochemical and Fluorimetric Trace Level Detection of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Exhale Breath Condensates with a Versatile Peroxidase Based Assay“. Poster anlässlich des Biosensor Worldcongress in Granada (Spanien), 24.-26.05.2004
- GAJOVIC-EICHELMANN, N.: „Detektionstechniken für die Biochip-Analyse“. Vortrag anlässlich des BioHyTec-Workshops in Nuthetal (Brandenburg), 09.09.2004
- BIER, F.F.: „Biochips und Biomems für die medizinische Diagnostik, Stand und Perspektiven“. Vortrag anlässlich des Symposiums „Mikroelektronik im Brennpunkt der High Tech Industrie“ in Dresden (Sachsen), 15.09.2004
- ANDRESEN, H., GRÖTZINGER, C., ZARSE, K., HOLLIDT, J., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., BIER, F.F.: „Development of Peptide Chips for Biomedical Applications“. Poster anlässlich der Herbsttagung der GBM in Münster (Nordrhein-Westfalen), 19.-22.09.2004
- VON NICKISCH-ROSENEGK, M., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., UMANN, B., GRYCHTA, A., BIER, F.F.: „Synthetic and Recombinant Zinc Fingers as a Nano-Adressable Probe to Double-stranded DNA Structures“. Poster anlässlich der Herbsttagung der GBM in Münster (Nordrhein-Westfalen), 19.-22.09.2004
- BIER, F.F.: „Nanostrukturierung von Oberflächen für die Bioanalytik“. Vortrag anlässlich des 12. Heiligenstädter Kolloquiums „Technische Systeme für Biotechnologie und Umwelt“ in Heiligenstadt (Thüringen), 27.-29.09.2004
- BIER, F.F.: „Nanostructured Surfaces: Functions and Applications“. Vortrag anlässlich des 4th International Workshop on Biomedical Applications of Nanotechnology (NanoMed 2004) in Berlin (Berlin), 14.-15.10.2004
- EHRENTREICH-FÖRSTER, E., HEISE, CH., GAJOVIC-EICHELMANN, N., SCHWONBECK, S., SCHMIDT, P.M., BIER, F.F.: „Biochips – Einsatzmöglichkeiten im Laboralltag“. Laborpraxis – Journal für Labor, Analytik und Life Science, Januar/Februar 2004, 28. Jahrg.; 16 – 18
- SCHWONBECK, S., KRAUSE-GRIEP, A., GAJOVIC-EICHELMANN, N., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., BIER, F.F.: „Cohort Analysis of a Single Nucleotide Polymorphism on DNA Chips“. Biosensors & Bioelectronics, 20/5, 956-966, 2004
- VON NICKISCH-ROSENEGK, M., MARSCHAN, X., ANDRESEN, D., ABRAHAM, A., HEISE, CH., BIER, F.F.: „On-Chip PCR Amplification of Very Long Templates using Immobilized Primers on Glassy Surfaces“. Biosensors & Bioelectronics, in press
- HEISE, CH., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., REISS, E., BIER, F.F.: „Covalent Attachment of Oligonucleotides onto Aminated Glass Surfaces using Chloroformic Butyric Ester“. Analytical and Bioanalytical Chemistry, eingereicht

HÖLZEL, R., CALLANDER, N., WILLANDER, M., BIER, F.F.: „Trapping Single Protein Molecules in Electric Field Cages“. *Angewandte Chemie*, in press

BIER, F.F., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., SCHMIDT, P.M.: „Real-Time Analysis on Microarrays“. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 378, 52-53, 2004; DOI 10.1007/s00216-003-2375-2

SCHELLER, F.W., BIER, F.F.: „Analytical Biochemistry“. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 378, 1-2, 2004; DOI 10.1007/s00216-003-2239-9

RIEMMELE, M., EHRENTREICH-FÖRSTER, E.: „Nukleinsäuren als biochemische Fänger-moleküle“. *BIOforum* 04/2004, 68-69

HÖLZEL, R., BIER, F.F.: „Monitoring Dielectrophoretic Collection of DNA by Impedance Measurement“. in Fritzsche W. (Hrsg.) „DNA-based Molecular Electronics“ AIP Conference Proceedings 725, Issue 1, 77-83, 2004

LETTAU, K., GAJOVIC-EICHELMANN, N., KWAK, Y.K., SCHELLER, F., WARSINKE, A.: „Hydroxylasen und katalytische Polymere für Biochips“. *BIOforum* 6/2004; 58-59

GAJOVIC-EICHELMANN, N., BIER, F.F.: „Novel Electrochemical Assay for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Determination in Aqueous Solutions: A Non Time-Critical Method for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Trace Level Detection“. Veröffentlichung in *Electroanalysis* 2004 (in press)

NÜBEL, U., SCHMIDT, P.M., REISS, E., BIER, F.F., BEYER, W., NAUMANN, D.: „Oligonucleotide Microarray for Identification of Bacillus Anthracis based on intergenic transcribed Spacers in ribosomal DNA“. *FEMS Microbiology Letters* 240, 215-223, 2004

## Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips

DUSCHL, C.: „Biochips as Tools for Molecular and Cellular Analytics“. Vortrag anlässlich der Evaluierung der „International Max-Planck Research School on Biomimetic Systems“, Max-Planck Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Golm (Brandenburg), 23.04.2004.

DUSCHL, C., BISKUP, T., JOOS, U., KRIEGSMANN, J., PILARCZYK, G., WESTPHAL, I., SCHMIDT, R., EDINGER, K.: „Tools for the Manipulation and Analysis of Biological Particles“. Vortrag anlässlich des „Heiligenstädter Kolloquiums, Technologische Systeme für Biotechnologie und Umwelt“ in Heilbad Heiligenstadt (Thüringen), 27.-29.09.2004.

DUSCHL, C.: „Devices for the Manipulation and Analysis of Cells and Biological Particles“. Vortrag anlässlich der „Autumn school - Molecular interactions on a micro- and nanometer scale of the LCPM“, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne in Rosenloui (Schweiz), 20.-24.09.2004.

DUSCHL, C.: „Interaction of Cells and Biological Particles with Nanoscopic Systems“. Vortrag anlässlich „The 8th Annual European Conference on Micro & Nanoscale Technologies for the Biosciences 2004“ in Montreux (Schweiz), 16.-18.11.2004.

SCHWARZ, S.: „Professor Dr. Klaus Gersonde 70 Jahre“. *Saarländisches Ärzteblatt* 06/2004, 14, 2004

## Arbeitsgruppe Lab-on-Chip-Technologie

DUSCHL, C., GEGGIER, P., JÄGER, M., STELZLE, M., MÜLLER, T., SCHNELLE, T., FUHR, G.: „Versatile Chip-Based Tools for the Controlled Manipulation of Microparticles in Biology Using High Frequency Electromagnetic Fields“. in „Lab on Chips for Cellomics“, edited by H. Andersson and A. van den Berg, Springer 2004, S. 83-122

FELTEN, M.: „Travelling Wave-Driven Electrohydrodynamic Pumping of Fluids“. Vortrag anlässlich des „4th international meeting on electrowetting“ in Blaubeuren (Baden-Württemberg), 06.-08.09.2004

FELTEN, M.: „Electrodynamic Pumping of Fluids Through Confined Geometries“. Poster anlässlich der „Soft matter days 2004“ in Kerkrade (Niederlande), 16.-19.11.2004

## Arbeitsgruppe Zell-Assay-Entwicklung

PILARCZYK, G., JOOS, U., WESTPHAL, I., KAHL, H.: „Mikroskopieren im Evaneszenten Feld: Die TIRF Mikroskopie ermöglicht neue Einsichten in lebende Kulturzellen“. *Biospektrum*, Nr. 2, 2004, 10. Jahrgang, p. 205-206  
*Spektrum Akademischer Verlag, Elsevier GmbH, in Heidelberg (Rheinland-Pfalz), Applikationsbericht*

WESTPHAL, I., CLAUSEN-SCHAUMANN, H., PILARCZYK, G., DUSCHL, C.: „Combination of AFM and TIRF on Cell Traces“. Eingeladener Vortrag anlässlich des 2nd International JPK-Workshop „Atomic Force Microscopy in Life Sciences“ in Heidelberg (Rheinland-Pfalz), 15.-17.03.2004

PILARCZYK, G., JOOS, U., WESTPHAL, I., KRIEGSMANN, J., DUSCHL, C.: „The Visualisation of Cell Physiologic Properties under the Influence of User Designed Surfaces“. Eingeladener Vortrag anlässlich des 2nd International Workshop for Slight Based Cytometry, Herzzentrum Leipzig in Leipzig (Sachsen), 15.-17.03.2004

PILARCZYK, G., JOOS, U., WESTPHAL, I., KAHL, H.: „Evanescent Field Microscopy: TIRF Microscopy Provides New Insight Into Living Culture Cells“. *Imaging and Microscopy, Research Development Production*, Vol. 6; June 2004, p. 30-31, GIT Verlag in Darmstadt (Hessen), Applikationsbericht

WESTPHAL, I., CLAUSEN-SCHAUMANN, H., LÖBBE, C., FUHR, G.R.: „Den Zellen auf der Spur - Moderne Mikroskopie macht Bio-Nanoröhrchen sichtbar“ . BIOforum Forschung & Entwicklung, Special Zellbiologie, Nr. 1, April 2004, Seiten 30 - 31, GIT – Verlag in Darmstadt (Hessen), Applikationsbericht

PILARCZYK, G., JOOS, U., WESTPHAL, I., KRIEGSMANN, J., BISKUP, T., ERNST, O., DUSCHL, C.: „The Cell to Substrate Interface: Analysis of Surface Contacts for Cell Stimulation“ . Eingeladener Vortrag, Zentrum für Systematische Neurowissenschaften in Hannover (Niedersachsen), 22.07.2004

LEMOR, R.M., WEISS, E., ZININ, P., PILARCZYK, G.: „Mechanical Properties of Single Cells-Measurement Possibilities using Time Resolved Scanning Acoustic Microscopy“ . IEEE- Meeting on Ultrasonics and Ferroelectrics in Montreal (Kanada), August 2004  
Invited Lecture and Proceedings and Transactions (referiert)

JOOS, U., ERNST, O., BISKUP, T., KRIEGSMANN, J., WESTPHAL, I., PILARCZYK, G.: „TIRF Microscopy: Adherent Cells in the Evanescent Field“ . Eingeladener Vortrag anlässlich der Berliner Tage der Mikroskopie und Digitalen Bildverarbeitung, Olympus Deutschland in Berlin (Berlin), 07.-09.09.2004

BISKUP, T., JOOS, U., KRIEGSMANN, J., HEISE, C., WESTPHAL, I., PILARCZYK, G., DUSCHL, C.: „Chemically Modified Glass Surfaces for the Growth of Culture Cells Examined by Light Microscopy“ . Poster anlässlich der Herbsttagung der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie, Westfälische Wilhelms-Universität in Münster (Nordrhein-Westfalen), 19.-22.09.2004

JOOS, U., KRIEGSMANN, J., WESTPHAL, I., PILARCZYK, G., DUSCHL, C.: „Investigation of Focal Adhesion Patterns of Migrating, Contractive and Sessile Cells by TIRF Microscopy“ . Vortrag und Symposial-Publikation anlässlich der 38. DGBMT Jahrestagung BMT 2004, Universität Ilmenau in Ilmenau (Thüringen), 22.-24.09.2004

KRIEGSMANN, J., JOOS, U., WESTPHAL, I., PILARCZYK, G., DUSCHL, C.: „Ein Zwei-Zelltyp-System zur Untersuchung von Integrin-Disintegrin-Wechselwirkungen zwischen Endothel- und Fibroblastenzellen“ . Vortrag und Symposial-Publikation anlässlich der 38. DGBMT Jahrestagung BMT 2004, Universität Ilmenau in Ilmenau (Thüringen), 22.-24.09.2004

WESTPHAL, I., CLAUSEN-SCHAUMANN, H., JOOS, U., KRIEGSMANN, J., PILARCZYK, G., DUSCHL, C.: „Investigation of Cell Traces by Simultaneous Atomic Force and Immunofluorescence Microscopy“ . Vortrag und Symposial-Publikation anlässlich der 38. DGBMT Jahrestagung BMT 2004, Universität Ilmenau in Ilmenau (Thüringen), 22.-24.09.2004

DUSCHL, C., BISKUP, T., JOOS, U., KRIEGSMANN, J., PILARCZYK, G., WESTPHAL, I., SCHMIDT, R., EDINGER, K.: „Tools for the Manipulation and Analysis of Biological Particles“ . Vortrag anlässlich des „Heiligenstädter Kolloquiums, Technologische Systeme für Biotechnologie und Umwelt“ in Heilbad Heiligenstadt (Thüringen), 27.- 29.09.2004

JOOS, U., KRIEGSMANN, J., BISKUP, T., ERNST, O., WESTPHAL, I., SCHMIDT, R., KAHL, H., PILARCZYK, G., DUSCHL, C.: „Adhesion Patterns of Migrating and Sessile Cells Viewed with TIRF Microscopy“ . Vortrag anlässlich des 2nd International DFG Symposium: Cell Migration in Development and Disease, Universität Karlsruhe in Karlsruhe (Baden-Württemberg), 10.-13.10.2004

WESTPHAL, I., CLAUSEN-SCHAUMANN, H., JOOS, U., KRIEGSMANN, J., MORGENSTERN, B., PILARCZYK, G., DUSCHL, C.: „Investigation of Cell Traces by Simultaneous Atomic Force and TIRF Microscopy“ . Poster anlässlich des 2nd International DFG Symposium: Cell Migration in Development and Disease, Universität Karlsruhe in Karlsruhe (Baden-Württemberg), 10.-13.10.2004

WESTPHAL, I., CLAUSEN-SCHAUMANN, H., JÄGER, M., MORGENSTERN, B., PILARCZYK, G., DUSCHL, C.: „Multiple Analysis of Single Cell Traces Using a Combination of AFM, IRM, and TIRF Microscopy“ . Poster anlässlich des 3rd International JPK-Workshop „Scanning Probe Microscopy in Life Sciences“ in Berlin (Berlin), 13.10.2004

WESTPHAL, I., CLAUSEN-SCHAUMANN, H., LÖBBE, C., FUHR, G. R.: „Den Zellen auf der Spur – Moderne Mikroskopie macht Bio-Nanoröhrchen sichtbar“ . BIOforum Forschung & Entwicklung, spezial Zellbiologie, GIT Verlag, Darmstadt (Hessen), pp. 30-31, April 2004

#### Arbeitsgruppe Extremophilen-Forschung

LEYA, T.: „Feldstudien und genetische Untersuchungen zur Kryophilie der Schneeealgen Nordwestspitzbergens.“ Shaker Verlag, Aachen, S. 145 (2004)

LEYA, T., MÜLLER, T., LING, H. U., FUHR, G. R.: „Snow Algae from North-Western Spitsbergen (Svalbard).“ In „Reports on Polar and Marine Research“, Alfred-Wegener-Institut für Polar- und Meeresforschung (Hrsg.), Bremerhaven, in press, 2004

LEYA, T.: „CCryo – Culture Collection of Cryophilic Algae: A Bioresource for Various Secondary Metabolites from Snow Algae, and eurocryo: A Microsystem Based Cell Bank for High Density Sample Cryopreservation.“ Vortrag anlässlich des COBRA Meetings (The conservation of a vital European scientific and biotechnological resource: microalgae and cyanobacteria) in Trebon (Tschechische Republik), 24.-26.03.2004

LEYA, T.: „CCryo – Culture Collection of Cryophilic Algae: A Bioresource for Various Secondary Metabolites from Snow Algae.“ Vortrag anlässlich des Mid-term Alginet Meetings in Riga (Lettland), 15.-16.07.2004

## **Arbeitsgruppe Zelldifferenzierung & Zelltechnologie**

VOLLBRANDT, T., WILLKOMM, D., STOBBERG, H., KRUSE, C.: „Vigilin is Colocalized with 80S Ribosomes and Binds to the Ribosomal Complex through its C-terminal Domain“. Int. J. Biochem. Cell Biol. 36/2004; 1306-1318

KRUSE, C., BIRTH, M., ROHWEDDEL, J., ASSMUTH, K., GOEPEL, A., WEDEL, T.: „Pluripotency of Adult Stem Cells Derived from Human and Rat Pancreas“. Appl. Phys. A 2004; DOI: 10.1007/s00339-004-2816-6

KRUSE, C.: „Untersuchungen zur Differenzierung embryonaler Stammzellen in Pankreaszellen“. Vortrag im Rahmen des Arbeitskreises „Stammzellen und regenerative Medizin“ an der Universität zu Lübeck in Lübeck (Schleswig-Holstein), 26.01.2004

KRUSE, C.: „Zum Stand der Stammzellenforschung“. Vortrag anlässlich des Festkolloquiums des IBMT in Saarbrücken (Saarland), 03.09.2004

KRUSE, C.: „Untersuchungen zur Differenzierungsfähigkeit pankreatischer Stammzellen“. Vortrag im Biologischen Kolloquium der Universität Rostock in Rostock (Mecklenburg-Vorpommern), 21.10.2004

## **Abteilung Ultraschall**

### **Arbeitsgruppe Ultraschall-Systementwicklung**

WEBER, P.K., LEMOR, R.M.: „Systems for Research and Development in Medical Ultrasound Imaging“. Artikel in der Zeitschrift Medical Device Technology, Juni 2004

### **Arbeitsgruppe Biomedizinische Ultraschallforschung**

WEBER, P.K., LEMOR, R.M.: „Systems for Research and Development in Medical Ultrasound Imaging“. Artikel in der Zeitschrift Medical Device Technology, 06/01 2004

LEMOR, R.M., CAPPUS, H.-J.: „Bestimmung der Läsionsgröße bei der interstitiellen Therapie durch Ultraschall in vivo“. Vortrag anlässlich des 18. Treffpunkts Medizintechnik in Berlin (Berlin), 27.05.2004

NIEDERHAUSER, J., FRENZ, M., WEBER, P.K., LEMOR, R.M.: „Novel Real-Time Optoacoustic System for In Vivo High Contrast Vascular Imaging“. Accepted for publication in IEEE Transactions on Medical Imaging Special Issue on Vascular Imaging 2004

LEMOR, R.M., WEISS, E.C., PILARCZYK, G., ZININ, P.V.: „Mechanical Properties of Single Cells - Measurement Possibilities using Time Resolved Scanning Acoustic Microscopy“. Invited talk, 2004 IEEE International Ultrasonics Symposium in Montréal (Kanada), 24.-27.08.2004

TRETBAR, S.H., FEDERSPIL, P.H.A., GÜNTHER, C., PLINKERT, P.H.: „Ultraschall-Dickenmessung der Schädelkalotte zur Registrierung bei navigierten Eingriffen an der lateralen Schädelbasis“. Vortrag anlässlich der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik in Ilmenau (Thüringen), 22.-24. 09.2004

WEISS, E.C., BARTHOLOMÄ, P., PILARCZYK, G., LEMOR, R.M.: „Akustomikroskopische Messung der elastischen Eigenschaften von Kardiomyozyten während der Kontraktion“. Vortrag anlässlich der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik in Ilmenau (Thüringen), 22.-24.09.2004

HOSS, M., TRETBAR, S.H., LEMOR, R.M., RITZ, J.-P., CAPPUS, H.-J.: „3-D-Ultraschall zur Kontrolle thermischer Therapien – In-vivo-Ergebnisse“. Vortrag anlässlich der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik in Ilmenau (Thüringen), 22.-24.09.2004

ZWICK, S., GÜNTHER, C., HOSS, M., WELSCH, H.-J., SCHMITZ, G., LEMOR, R.M.: „Programmierung einer Ultraschall Forschungsplattform – Schnittstelle zwischen Beamforming und Simulation“. Vortrag anlässlich der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik in Ilmenau (Thüringen), 22.-24.09.2004

HEWENER, H.J., HOSS, M., TRETBAR, S.H., LEMOR, R.M.: „3-D-Ultraschall-Punktionshilfe zur Verbesserung der Applikatrofführung bei der interstitiellen Hochfrequenz-Therapie (HFITT)“. Vortrag anlässlich der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik in Ilmenau (Thüringen), 22.-24.09.2004

FEDERSPIL, P.A., TRETBAR, S.H., GEISTHOFF, U.W., PLINKERT P.K.: „Direct Coupling for Ultrasound Based Skull Bone Thickness Measurement via a Flexible Delay Line“. Vortrag anlässlich der 3. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Computer- und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC) in München (Bayern), 08.-09.10.2004

GEISTHOFF, U.W., TRETBAR, S.H., FEDERSPIL, P.A., PLINKERT, P.K.: „Ultrasound Based Navigation for Robotic Drilling at the Lateral Skull Base“. Vortrag anlässlich der CARS 2004 Computer Assisted Radiology and Surgery 18th International Congress and Exhibition in Chicago (USA), 23.-26.06.2004

## Arbeitsgruppe Medizin-Telematik

KIEFER, S., SCHÄFER, M., SCHERA, F., NIEDERLÄNDER, H., ROHM, K.: „Schlaganfall-Teleservice Saar: Selbstkritische Analyse eines Pilotversuches zur Schlaganfallnachsorge mit Hilfe einer telemedizinischen Homecare-Plattform“.

In „Vernetzte Medizin“, Telepolis, Philipp Grätzel von Grätz (Hrsg.), 104-112, Heise Verlag, (2004)

KIEFER, S., SCHÄFER, M., SCHERA, F., KRUSE, J.: „TOPCARE - A Telematic Homecare Platform for Co-operative Healthcare Provider Networks“.

Vortrag anlässlich der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik in Ilmenau, Deutschland, 22.-24.09.2004

## Abteilung Kryobiophysik & Kryotechnologie

ZIMMERMANN, H.: „Kryobiotechnologie als Voraussetzung für die zelluläre Biotechnologie“.

Eingeladener Vortrag im Forschungszentrum Karlsruhe (FZK), Karlsruhe (Baden-Württemberg), 20.01.2004

ZIMMERMANN, H.: „Cryobiotechnology – A Requirement for the Cellular Biotechnology“.

Vortrag anlässlich der NANOTECH in Tokio (Japan), 17.03.2004

ZIMMERMANN, H.: „Low Temperature Electronics and Cryobiotechnology“.

Vortrag anlässlich des Delegationsbesuches der Saarland Economic Promotion Corporation im Riken Discovery Research Institute in Tokio (Japan), 18.03.2004

ZIMMERMANN, H.: „Cryobiotechnology – A Requirement for the Cellular Biotechnology“.

Vortrag anlässlich des Korea – Germany Nano & Technology Workshop in Seoul (Korea), 23.03.2004

FUHR, G. R., ZIMMERMANN, H.: „Cryoconservation and Miniaturisation for a Research Cell Bank“.

Vortrag anlässlich des Cooperation Forum „Technologies for Stem Cells“, im Zentralinstitut für Medizintechnik der TU München, Bayern Innovativ, in München (Bayern), 19.05.2004

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

Vortrag anlässlich der International Conference „Strategies in Tissue Engineering“ in Würzburg (Bayern), 17.-19.06.2004

ZIMMERMANN, H.: „Mikrosystembasierte Zellbanken“.

Vortrag anlässlich des Workshops „Mikrosystemtechnik in Lifescience und Biotechnologie“, auf Schloss Birlinghoven in St. Augustin (Nordrhein-Westfalen), 18.06.2004

VOLKE, F., FUHR, G. R., KÖNIG, K., MANZ, B., ZIMMERMANN, U., RIEMANN, I., ZIMMERMANN, H.: „Miniaturization in Biotechnology“.

Eingeladener Vortrag vor der Bionanotechnology IRC Discussion Group, Department of Biochemistry, University of Oxford in Oxford (UK), 29.06.2004

ZIMMERMANN, H., IHMIG, F. R., Ehrhart, F., KATSEN, A. D.: „Miniaturisierte Kryokonservierung für die zelluläre Biotechnologie“.

Vortrag anlässlich des 12. Heiligenstädter Kolloquiums in Heiligenstadt (Thüringen), 29.09.2004

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.“

European Biophysical Journal, Vol. 33 (2004), S. 50-58.

ZIMMERMANN, U., SUKHORUKOV, V. L., MIMIETZ, S., FUHR, G. R., ZIMMERMANN, H., ZIMMERMANN, D., LUCAS, K.: „Nanobiodetector-Potential and Prospects.“

Meeting on Sensors and Measuring Systems, 15.-16.03.2004, Sensors and Measuring Systems (2004), S. 635-641

REUSS, R., LUDWIG, J., SHIRAKASHI, R., EHRHART, F., ZIMMERMANN, H., SCHNEIDER, S., WEBER, M. M., ZIMMERMANN, U., SCHNEIDER, H., SUKHORUKOV, V. L.: „Intracellular Delivery of Carbohydrates into Mammalian Cells through Swelling – Activated Pathways“.

Journal of Membrane Biology, Vol. 200 (2004), S. 67-81

REUSS, R., SHIRAKASHI, R., EHRHART, F., ZIMMERMANN, H., ZIMMERMANN, U., SCHNEIDER, H., SUKHORUKOV, V. L.: „Introduction of Carbohydrates into Human Lymphocytes through Swelling – Activated Channels“.

Posterbeitrag anlässlich des International Forum on Heat Transfer (IFHT2004) in Kyoto (Japan), 24.-26.11.2004

IHMIG, F. R., SHIRLEY, S. G., ZIMMERMANN, H.: „Electronic Memory Devices for Cryobiological Applications“.

Proc. of the Sixth European Workshop on Low Temperature Electronics – WOLTE-6. ESTEC in Noordwijk (Niederlande), 23.–25.06.2004, S. 153-160

ZIMMERMANN, H., KATSEN, A. D., IHMIG, F. R., DURST, C. H. P., SHIRLEY, S. G., FUHR, G. R.: „First Steps of an Interdisciplinary Approach towards Miniaturised Cryopreservation for Cellular Nanobiotechnology“.

IEEE Proc.–Nanobiotechnol. (2004), im Druck.

ZIMMERMANN, H., IHMIG, F. R., SHIRLEY, S. G.: „A Low Cost Test Stage for Testing Electronics between Room and Liquid Nitrogen Temperatures“.

Proc. of the Sixth European Workshop on Low Temperature Electronics – WOLTE-6. ESTEC in Noordwijk (Niederlande), 23.–25.06.2004, S. 287-293

DURST, C. H. P., IHMIG, F. R., HOTZ, G., ZIMMERMANN, H.: „The Demand for Low Temperature Electronics in Cell Cryobank Databases“.

Proc. of the Sixth European Workshop on Low Temperature Electronics – WOLTE-6. ESTEC in Noordwijk (Niederlande), 23.–25.06.2004, S. 279-286

ZIMMERMANN, H., FUHR, G. R.: „Kryobiotechnologie: Lebende Zellen on demand“.

Trendbarometer Technik, Herausgeber Bullinger, H. J., Hanser-Verlag, München, (2004)

SCHNEIDER, S., FEILEN, P. J., BRUNNENMEIER, F., MINNEMANN, T., ZIMMERMANN, H., ZIMMERMANN, U., WEBER, M. M.: „Long-term Graft Function of Adult Rat and Human Islets Encapsulated in Novel Alginate-based Microcapsules after Transplantation in Immunocompetent Diabetic Mice“.

Diabetes, akzeptiert.

ZIMMERMANN, H., KATSEN, A. D., FIEDLER, S., ZWANZIG, M., SHIRLEY, S. G.: „Cell Preservation on Nanostructured Surfaces“.

Posterbeitrag anlässlich der Nanofair in Karlsruhe (Baden-Württemberg), 23.-24.11.2004

ZIMMERMANN, H., ZIMMERMANN, D., REUSS, R., FEILEN, P. J., MANZ, B., KATSEN, A., WEBER, M., IHMIG, F. R., EHRHART, F., GEBNER, P., BEHRINGER, M., STEINBACH, A., WEGNER, L. H., SUKHORUKOV, V. L., VÁSQUEZ, J. A., SCHNEIDER, S., WEBER, M. M., VOLKE, F., WOLF, R., ZIMMERMANN, U.: „Towards a Medically approved Technology for Alginate-based Microcapsules allowing Long-term immunoisolated Transplantation“.

J. Mater. Sci. Mater. Medicine, im Druck

## Patente

### Arbeitsgruppe Kompetenzzentren

SCHNEIDER, A.: „New Possibilities in Biomedical Device Development through Microtechnologies“.

Vortrag anlässlich der MDT Exhibition & Conference 2004 in Birmingham (Great Britain), 11.02.2004

SCHNEIDER, A., STIEGLITZ, T.: „Implantable Flexible Electrodes for Functional Electrical Stimulation“.

Artikel in der Zeitschrift Medical Device Technology, 01/02 2004

Koch, K. P., Stieglitz, T.  
„Vorrichtung zur elektrischen Kontaktierung von Nerven“  
Patentanmeldung 10 2004 031 377.6  
29.06.2004, 04F45046-IBMT

Fuhr, G. R., Schön, U., Oh, Y.-J.  
„Verschluss für eine Kühlbehälteröffnung“  
Patentanmeldung 10 2004 008 496.3  
Prioritätstag: 20.02.2004, 04F45047

Koch, K. P.  
„Vorrichtung zur Reduzierung von Schlaf-Apnoe“  
Patentanmeldung 10 2004 031 376.8  
AT: 29.06.2004, 04F45061-IBMT

Fuhr, G. R.  
„Magnetische Manipulation von biologischen Proben“  
Patentanmeldung 10 2004 009 985.5  
AT 01.03.2004, 04F45097-IBMT

Koch, K. P.  
„Elektrische Verbindungsleitung für implantierte Komponenten sowie Verfahren zur Herstellung“  
Patentanmeldung 10 2004 035 002.7  
AT 20.07.2004, 04F45102-IBMT

Fuhr, G. R., Zimmermann, H., Thielecke, H.  
„Verfahren und Vorrichtungen zum Transfer biologischer Zellen zwischen einem Träger und einer Sonde“  
PCT-Anmeldung PCT/EP2003/013581  
entsprechend DE 103 07 487.2  
AT 02.12.2003, 04F45106

Stieglitz, T., Federspil, D., Thielecke, H.  
„Vorrichtung zur spanenden Materialbearbeitung, insbesondere für medizinische Anwendungen“  
Patentanmeldung 10 2004 035 001.9  
AT 20.07.2004, 04F45107-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  
Info@ibmt.fraunhofer.de  
<http://www.ibmt.fraunhofer.de>  
(deutsch/englisch)

**Leitung:**  
Prof. Dr. Günter R. Fuhr  
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  
annette.maurer@ibmt.fraunhofer.de

**Satz und Layout:**  
Ottweiler Druckerei und Verlag GmbH  
Johannes-Gutenberg-Straße  
66564 Ottweiler