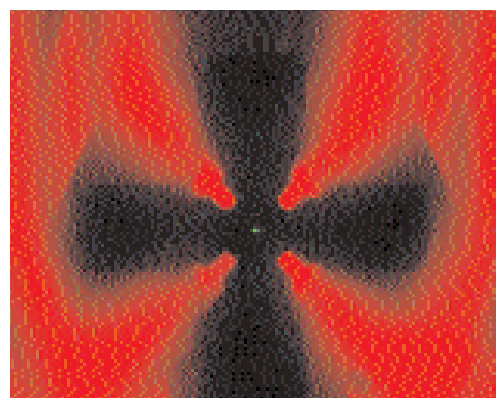




Fraunhofer Institut
Biomedizinische
Technik

Leistungen und Ergebnisse Jahresbericht 2002



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

Standorte des Instituts



Mutterinstitut in St. Ingbert



Sulzbach



Bergholz-Rehbrücke



Humboldt-Universität zu Berlin



Hialeah, Florida, USA



Shenzhen, China

Inhalt

Vorwort	8
Zum Institut	
Das Institut im Profil	11
Ziele	11
Kurzporträt mit Organigramm	11
Arbeitsschwerpunkte	13
Kompetenzen und Anwendungen	14
Organisation und Ansprechpartner	15
Angebote, Ergebnisse und Produkte	16
Kuratorium	21
Wissenschaftliche Ereignisse des Jahres	21
Das Forschungs- und Dienstleistungsangebot	24
Institutsspezifische Angebote zur Vertragsforschung	24
Verträge und Patentvereinbarungen	26
Kunden	26
Innovationskatalog	26
Ausstattung	32
Kontakt und weitere Informationen	37
Das Institut in Zahlen	38
Mitarbeiterentwicklung	38
Betriebshaushalt	38
Vertragsforschung mit der Wirtschaft	38
Die Fraunhofer-Gesellschaft auf einen Blick	39
Gesamtkompetenz im Überblick	39
Forschungsfelder	39
Zielgruppen	40
Leistungsangebot	40
Vorteile der Vertragsforschung	40
Landkarte mit Forschungseinrichtungen	41

Ausgewählte Forschungsergebnisse und Anwendungen	42
Sensorsysteme/Mikrosysteme	42
Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz	42
Projektbericht: Kryobiologie: Nichtinvasive Untersuchung der Eisbildung in zellbiologischen Systemen mittels hochaufgelöster Magnetresonanz-Bildgebung und -Spektroskopie	42
Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme	45
Projektbericht: Taktile Sensor mit hoher Ortsauflösung	45
Biohybride Systeme	47
Arbeitsgruppe Zell-basierte Sensorik & Biomonitoring	
Projektbericht: Endoluminale Biosensorik für das interventionelle Biomonitoring im kardiovaskulären System	47
Arbeitsgruppe Molekulares Zell- & Tissue Engineering	49
Projektbericht: Fertigung eines 3D-Gewebe-basierten Mikrokapillararrays für das funktionelle Biomonitoring	49
Neuroprothetik	51
Projektbericht 1: Biomedizinische Mikrosysteme zum Einsatz in der neurologischen Rehabilitation	51
Projektbericht 2: Mikrosonden als technisches Interface in biohybriden Systemen	53
Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT)	55
Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik	55
Arbeitsgruppe Biosensorik	55
Projektbericht: TNT (Trinitrotoluol)-Detektion aus Bodenproben	55

Arbeitsgruppe Nanobiotechnologie		56
Projektbericht:	Biomolekulare Nanostrukturierung von Oberflächen mittels Nukleinsäuren – Detektion mittels Nanopartikel	56
Arbeitsgruppe Mikroarray & Biochiptechnologie		58
Projektbericht:	Einrichtung eines Gründerlabors »Biochipproduktion«	58
Zelluläre Biotechnologie & Biochips		61
Arbeitsgruppe Molekulare & Zelluläre Biotechnologie		61
Projektbericht:	Manipulationswerkzeuge für mikro- und nanoskalige Biopartikel	61
Arbeitsgruppe Einzelzellmanipulation & Charakterisierung		63
Projektbericht:	Motiles und physiologisches Zellverhalten als Werkzeugkasten zur Erstellung von Analysesystemen	63
Arbeitsgruppe Extremophilenforschung		66
Projektbericht:	Taxonomische Fragen und biotechnologische Potenz kryophiler Algen	66
Europäische Zellbank & Zentrum für Kryobiotechnologie		70
Arbeitsgruppe Tieftemperatur-Biophysik		70
Projektbericht:	Tieftemperatur-Biophysik	70
Arbeitsgruppe Kryobank		72
Projektbericht:	Kryobank-Sulzbach	72
Ultraschall		74
Arbeitsgruppe Ultraschall-Systementwicklung		74
Projektbericht:	DiPhAS II oder »Die Jagd nach der Genauigkeit«	74
Arbeitsgruppe Biomedizinische Ultraschallforschung		77
Projektbericht :	Ultraschall-Hartgewebedetektion zur Registrierung in der Orthopädie und Traumatologie	77

Arbeitsgruppe Piezosysteme & Entwicklung	80
Projektbericht: Effektivere Zahnsteinentfernung / Konkremententfernung mittels Ultraschall-Scalern	80
Arbeitsgruppe Sensorfertigung	81
Projektbericht: Vom Prototyp zum Serienprodukt	81
Medizin-Telematik	82
Projektbericht: Gesundheitskarte Düren – Ein Experimental-Projekt auf Basis der D2D-Initiative von KV Nordrhein und IBMT St. Ingbert	82
Computerunterstützte Simulationen	84
Projektbericht: 3D-Visualisierung in Medizin- und Biotechnik	84
Europäisches Kompetenzzentrum für Biomedizinische Mikroprodukte - MEDICS	85
Projektbericht: Europäisches Kompetenzzentrum für Biomedizinische Mikroprodukte – MEDICS	85
Medizintechnisches Kompetenzzentrum für Miniaturisierte Monitoring-und Interventionssysteme (MOTIV)	87
Projektbericht: Kompetenzzentrum MOTIV	87
Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH)	89
Projektbericht 1: Implantable Microphone for Hearing Aid Device Using Single Crystal Piezoelectrics	89
Projektbericht 2: Monitoring System for Flow Mediated Dilation (FMD) Studies	90
Fraunhofer-IBMT Technology Center Shenzhen (FTeCS)	91
Projektbericht: Fraunhofer-IBMT Technology Center Shenzhen	91

Faktenteil

Namen, Daten, Ereignisse	92
Internationale Gäste: Wissenschaftler, Stipendiaten, Gastdozenten	92
Wissenschaftliche Veröffentlichungen	92
Diplomarbeiten und Promotionen	92
Messe- und Veranstaltungsspiegel	93
Publikationen/Vorträge	94
Patente	100
Impressum	103



Das Jahr 2002 war weltweit gekennzeichnet durch eine Vielzahl gegenläufiger Tendenzen. Umfassenden und nachhaltigen Ergebnissen der Forschung, wie etwa der vollständigen Sequenzierung des Malaria-Erregers (*Plasmodium falciparum*) sowie seines Überträgers, der Anopheles-Mücke (*A. gambiae*), oder die erste synthetische Herstellung eines infektiösen Virus (Polio) stand ein Rückgang des Investitionsvolumens in der aufstrebenden Biotechnologieindustrie gegenüber. Die sorgsam entwickelte und durch Förderprogramme unterstützte Start Up-Szene droht zu stagnieren oder gar sich zu verdünnen. So rasch man in das so erfolversprechende Gebiet der »Life Sciences« investiert hat, so plötzlich werden nun die Mittel zurückgezogen. Dieses Finanzverhalten gefährdet seit jeher kontinuierliche Entwicklungen mit Auswirkungen über Jahrzehnten.

Ganz ohne Zweifel bleibt das 21. Jahrhundert jedoch die Periode der Lebenswissenschaften und damit auch der industriellen Biotechnologie. Eine weitgehend auf regenerierbare Materialien und Prozesse gegründete Gesellschaft wird eine maßgeblich biologisch-organische Grundlage besitzen müssen. Noch immer befinden wir uns in der luxuriösen Situation, Naturressourcen wie Öl, Kohle, Gas, Metalle und viele andere Grundstoffe nahezu ohne Einschränkungen additiv den bereits vorhandenen Materialkreisläufen zuführen zu können. Auch wenn die Vorräte wohl doch mächtiger sind als zwischenzeitlich angenommen wurde, besteht kein Zweifel, dass sie sich erschöpfen werden. Je eher die Industrienationen in ein naturnahes Recycling-Konzept überwechseln, um so besser. Die lebende Materie führt uns beständig vor Augen, dass exakt soviel Biomasse entsteht und verwertet werden kann, wie die Biosphäre der Erde zulässt. Ein unbegrenztes Wachstum gibt es nicht. Die Zahl der Arten ist nicht deshalb begrenzt, weil pro

Zeiteinheit nicht mehr stabile Variationen von Organismen entstehen könnten und überlebensfähig wären, sondern weil die biologischen Ressourcen nicht mehr als gerade die vorhandene Vielfalt zulassen. Der Weg in ein effektives Ressourcen-Management ist auch der Weg in die industrielle Biotechnologie. Biologische Materialien schließen dabei die Nutzung anorganischer und rein technischer Komponenten, wie die der Elektronik, gegenwärtig und in Zukunft keinesfalls aus. Biotechnologie, das ist auch die Übertragung molekularer Konstruktionsprinzipien, biologischer Verfahrensschritte und Prinziplösungen auf die verschiedensten technischen Ebenen hoher Komplexität. Auch Organismen lassen eine hierarchische Strukturierung und Komposition erkennen, die der Einteilung Nano-Mikro-Makro folgt. Ein Organismus ist erstaunlicherweise wesentlich robuster als seine Einzelkomponenten, eine Eigenschaft, die wir bei den meisten Industrieprodukten bislang nicht erreichen. Dies alles frühzeitig erkannt und die institutionellen, technischen wie personellen Grundlagen zur biotechnologisch-medizinischen Umsetzung geschaffen zu haben, ist, wie dieser Bericht belegen soll, der Vorteil des Fraunhofer IBMT.

Gegenwärtig ist weltweit die molekular- und zellbasierte Biotechnologie im Vergleich zur Medizintechnik, der zweiten Kernkomponente des IBMT, noch nicht in der Weise robust, wie wir es von der Informatik und den Ingenieurwissenschaften gewohnt sind. Im Jahre 2002 konnte unser Institut mit nunmehr fast 200 Mitarbeitern in fünf Zweigstellen gerade auf diesem Gebiet beachtliche Fortschritte erzielen. Beispielhaft seien miteinander telematisch kommunizierende Mikroimplantate kombiniert mit neuroprothetischen Ansätzen auf der Basis strukturierter und beschichteter neuer Materialien, hochintegrierte Substrat-Speichersysteme für die Lagerhaltung und Kryokonservierung biologischer Proben

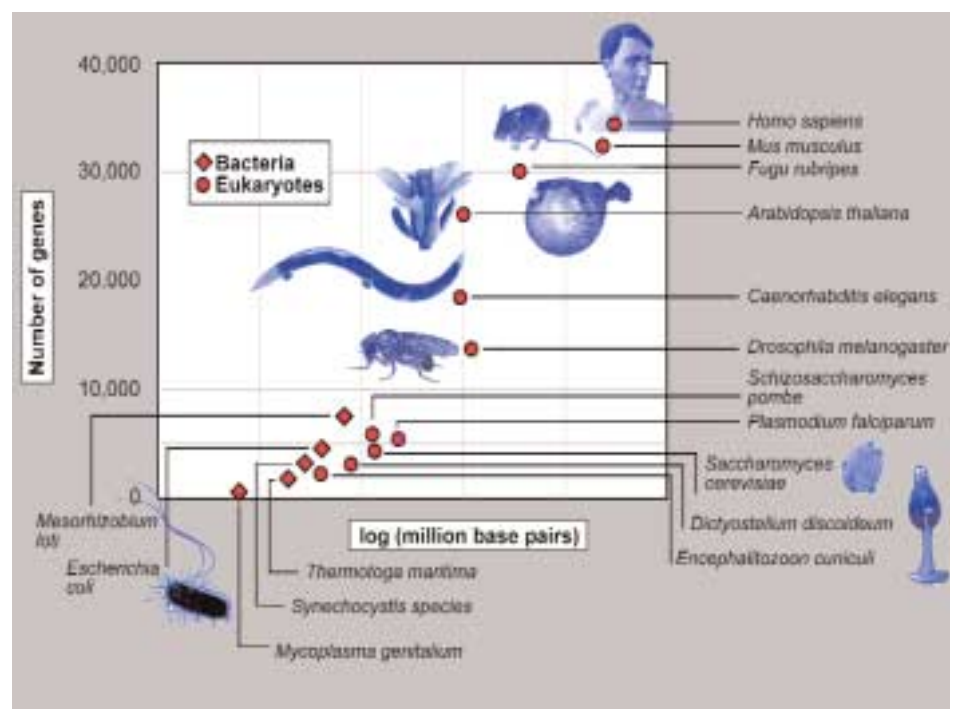
aus Forschung und Industrie, die Entwicklung von Biochips zur Detektion individueller Unterschiede im Genom (sogenannte SNP's, Single Nucleotide Polymorphisms) für medizinische Anwendungen und praxisreife Entwicklungen aus dem Bereich der Medizin-Telematik genannt. Das Institut hat im Jahre 2002 mehr als 2,5 Mio. Euro in neue Geräte und Laborausrüstungen investiert und sein Know-how über den kontinuierlich gewachsenen Personalbestand erweitert. Wissenschaftliche Leistungen wurden mit vier Preisen (dem Philip-Morris-Forschungspreis, dem Hugo-Geiger-Preis, dem Familie Klee-Preis und einem Preis im Rahmen des BMBF-Innovationswettbewerbes zur Förderung der Medizintechnik) gewürdigt. Wie wir an den Bewerbungen erkennen, ist das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik für Studenten und Wissenschaftler nicht nur der Saarregion zu einem begehrten Ort der Graduierung, Qualifizierung und des internationalen Forschungsaustausches geworden. Das Institut investiert in erheblichem Maße in die Vorlafforschung, unterstützt durch eine Vielzahl von Drittmittelprojekten nationaler und internationaler Organisationen.

Zentrales Anliegen der Fraunhofer-Gesellschaft ist die Angewandte Forschung. Gemessen werden kann der Stand eines jeden Institutes an zweierlei, der Zahl der Projekte bzw. daran, wie oft ein Kunde das Institut erneut in Anspruch nimmt als auch an arbeitsplatzgenerierenden Ausgründungen von Firmen. Im Jahre 2002 hat das IBMT eine Firma ausgegründet und nahezu 400 Auftragsprojekte bearbeitet. Sehr viele unserer Kunden beauftragen uns seit Jahren mit Forschungs- und Entwicklungsaufgaben. Für diese Leistung sei den Mitarbeitern, den Ressourcen-, Arbeitsgruppen- und Abteilungsleitern an dieser Stelle ausdrücklich gedankt. Industrielle Forschung an der Schnittstelle zwischen den Hochtechnologien und der

Biologie sowie Medizin erfordert den vollen Einsatz eines Jeden. Der Ingenieur muss sich mehr und mehr mit biologisch-medizinischem Fachwissen beschäftigen, ebenso wie der Biologe nicht ohne Technik- bzw. Informatikkenntnisse zu einem Industrieprodukt gelangen kann. In beispielhafter Weise gelingt dies im Bereich des Ultraschalls und der NMR-Bildgebung. Von der Darstellung von Materialien in Kompositen, über die ultraschallbasierte Bild erfassung von Temperaturgradienten in biologischen Geweben bis hin zur Entwicklung von Fertigungsstrecken für die Transducer-Produktion reicht das Aufgabenspektrum. Die Biotechnologie ist eng mit dem Kenntnisstand der Biologie und Medizin verknüpft. Die überaus fruchtbaren Datenbanken der Genome verschiedenster Organismen (siehe Abbildung der sequenzierten Genome) und makromolekularer Konformationen sind noch bei weitem nicht groß genug, auch nur annähernd die Potenz dieser gewaltigen internationalen Wissensakkumulation ausnutzen zu können. Dies wird mit Sicherheit in wenigen Jahren der Fall sein. Mit der Abteilung »Biohybride Systeme«, den

Nanobiotechnologie-Aktivitäten am Standort Rehbrücke und der Arbeitsgruppe »Kryobiophysik« stellt sich das IBMT auch dieser Herausforderung. Von entscheidender Bedeutung für die gezielte Modifikation von Makromolekülen ist deren Modellierbarkeit mit der Vorhersagbarkeit des chemischen Verhaltens in komplexer Umgebung. Dazu ist in breitem Umfang Bioinformatikkapazität und noch zu entwickelnde Computerhardware und -software erforderlich. Beides ist im Institut mit eigenständigen Arbeitsgruppen vertreten.

Abbildung: Auswahl der bisher sequenzierten Genome (Eukaryoten und Bakterien). Logarithmische Skala für die Genomgröße, ausgedrückt als Millionen Basenpaare.



Eine ganz entscheidende Funktion in der gegenwärtig angespannten industriellen Biotechnologiesituation nehmen die Fraunhofer-Institute ein. Über Jahrzehnte erworben, verfügen sie über die wohl tiefgründigste Sachkenntnis zur Abschätzung von Risiken und Formulierung fundierter Prognosen. Das Institut für Biomedizinische Technik mit seinen Zweigstellen in Berlin/Potsdam, den USA und China sieht sich daher seit geraumer Zeit als gefragter Berater im Bereich der Industrie-neugründungen, -ansiedlungen und bei der Erstellung von Gutachten zur Abschätzung der erforderlichen Investitionen sowie der Zeitskala als auch des Volumens des zu erwartenden Benefits in den klassischen Felder des IBMT, der Medizintechnik und molekularen wie zellulären Biotechnologie und Tele-matik. Dieser Trend setzte sich auch im Jahre 2002 fort und bildet nunmehr ein weiteres wesentliches Geschäftsfeld der Kompetenzzentren MEDICS und MOTIV am Standort Sulzbach.

Insgesamt erzwingt die Zeit der Wissensumbrüche auf dem Gebiet der Biologie und Medizin neue Denkansätze und unkonventionelle Herangehensweisen. Diese, am IBMT seit Jahren ausgeprägte und gewünschte Philosophie, bildet mehr und mehr den Quell für einen gewissen Stolz und ein wachsendes Selbstbewusstsein der Forscherteams darüber, teilzuhaben an einem Prozess der Wissensvermehrung und Erkenntnis, wie er nicht allen Generationen und Fachdisziplinen zuteil wird. In diesem Kontext ist jede Forschungsleistung auch eine Kulturleistung. Es ist stimulierend, einem Institut vorzustehen, in dem die Arbeit, die die Mitarbeiter leisten, immer gesellschaftsrelevanter und damit in der Öffentlichkeit wahrgenommen sowie honoriert wird. Dies beflügelt umso mehr, geben die Biowissenschaften doch die Gewissheit, dass sehr viele der Probleme, die vor uns stehen, lösbar sind. In diesem Sinne finden unsere Kunden ein hochmotiviertes Institut mit einem im Folgenden ausschnittsweise zusammengestellten, weitgespannten Leistungsportfolio vor. Wir erwarten Ihre Aufträge und werden parallel konsequent strategische Vorlaufforschung betreiben.

St. Ingbert, den 31. Dezember 2002



Prof. Dr. Günter R. Fuhr

Das Institut im Profil

Ziele

Das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) ist seit seiner Gründung im Jahre 1987 Partner der Wirtschaft bei der Bearbeitung von Aufgabenstellungen in den Gebieten Biomedizin-/Medizintechnik, Biotechnologie, Gesundheitstelematik, Umwelttechnik, Materialprüftechnik, Haus-, Klima- und Sicherheitstechnik sowie industrielle Prozessautomatisierung und in-line/on-line Prozessüberwachung, insbesondere für die Nahrungsmittel-, chemische und pharmazeutische Industrie. Das Institut unterstützt den »gelebten« Technologie-Transfer in die Medizin und in die unterschiedlichsten Bereiche der produzierenden Industrie und wissensintensiven Dienstleistung. Kernkompetenzen sind auf die Nicht- bzw. Minimal-Invasivität, Miniaturisierung, Ankopplung technischer Mikrosysteme an biologische Mikrosysteme (Biohybrid-Systeme, Molekulare Bioanalytik), molekulare und zelluläre Biotechnologie, Biokompatibilität, Ultraschall-Technik, Sensor-Fertigungstechnik, magnetische Resonanz, kontinuierliches Messen, telemetrische Daten- und Energieübertragung, multilokale Sensorik verbunden durch Kommunikationstechnik sowie telematische Systeme ausgerichtet. Schwerpunkte sind Anwendungen in der medizinischen Diagnostik, Therapie und Therapiekontrolle sowie diesen Themen analoge Fragestellungen aus industriellen Bereichen. Wesentliche neue Schwerpunktfelder bilden die Methoden und Technologien zur industriellen Umsetzung der molekularen und zellulären Biotechnologie. 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 sowie die Begleitung von Start-Up-Unternehmen dar. Das IBMT erstellt darüber hinaus für seine Auftraggeber Gutachten, Studien und Analysen. Das IBMT ist in fünf Regionen (Saarland, Berlin, Brandenburg, Florida (USA), Shenzhen und Xiamen (China)) tätig und erfüllt somit in diesen Regionen übergeordnete Aufgaben bei der regionalen Umstrukturierung mit globaler Orientierung und Schaffung neuer regionaler Arbeitsmarktpotenziale.

Kurzporträt

Mit der Gründung des Instituts für Biomedizinische Technik bzw. eines Vorläufers im Jahre 1987 verfolgte die Fraunhofer-Gesellschaft das Ziel, natur- und ingenieurwissenschaftliche Forschung, moderne Technik und Technologie-Transfer im Bereich der klinischen Forschung im Saarland in Zusammenarbeit mit den Universitätskliniken in Homburg/Saar voranzutreiben. Das Institut hat seinen Sitz in St. Ingbert (Saarland) und wird seit dem 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 selbständiges Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) etablierte. Im Jahre 1994 wurde in konsequenter Weiterentwicklung des bisher praktizierten Technologie-Transfers die IBMT-Außenstelle Sulzbach/Saar gegründet, in der die Arbeitsgruppe Sensorfertigung ihre Tätigkeit aufnahm. Im Jahre 1996 wurde im Rahmen des Aufbaus eines global agierenden IBMT-Netzwerkes die IBMT-Außenstelle Hialeah als Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH) in den USA (Florida) gegründet.

Das Institut finanziert sich über Forschungs- und Entwicklungsaufträge von öffentlichen und privaten (industriellen) Auftraggebern. Die enge Verbindung von Medizintechnik, Biotechnologie und Mikrosystemtechnik verleiht ihm eine herausragende Stellung in Europa. Seit 1997 befindet sich im IBMT am Standort Sulzbach/Saar das European Center of Competence for Biomedical Microdevices (MEDICS). Mit Wirkung vom 01.10.1998 wurde unter der Leitung von Prof. Dr. Nai-Teng Yu (The Hong Kong University of Science and Technology, HKUST) die IBMT-Repräsentanz China in Shenzhen, Guangdong ins Leben gerufen (FTeCS), die als weiterer Bestandteil des IBMT-Netzwerkes die Verbindungen zu Provinzregierungen und Industrie in China aufbaut. Im Jahre 2000 wurden die China-Aktivitäten durch das Fraunhofer-IBMT Technology Center in Xiamen (FTeCX) abgerundet.

Am 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 und zusätzlich 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

Das Institut im Profil

Fakultät kooptiertes Mitglied der Fakultät Physik und Elektrotechnik sowie Mitglied des Zentrums für Bioinformatik. Professor Fuhr promovierte 1981 auf dem Gebiet der Photomorphogenese höherer Pflanzen, 1985 habilitierte er sich in der Biophysik. Im Jahr 1999 gründete er ein Zentrum für Biophysik und Bioinformatik an der Humboldt-Universität zu Berlin, dessen erster Direktor er bis zum Ausscheiden am 01. April 2001 war.

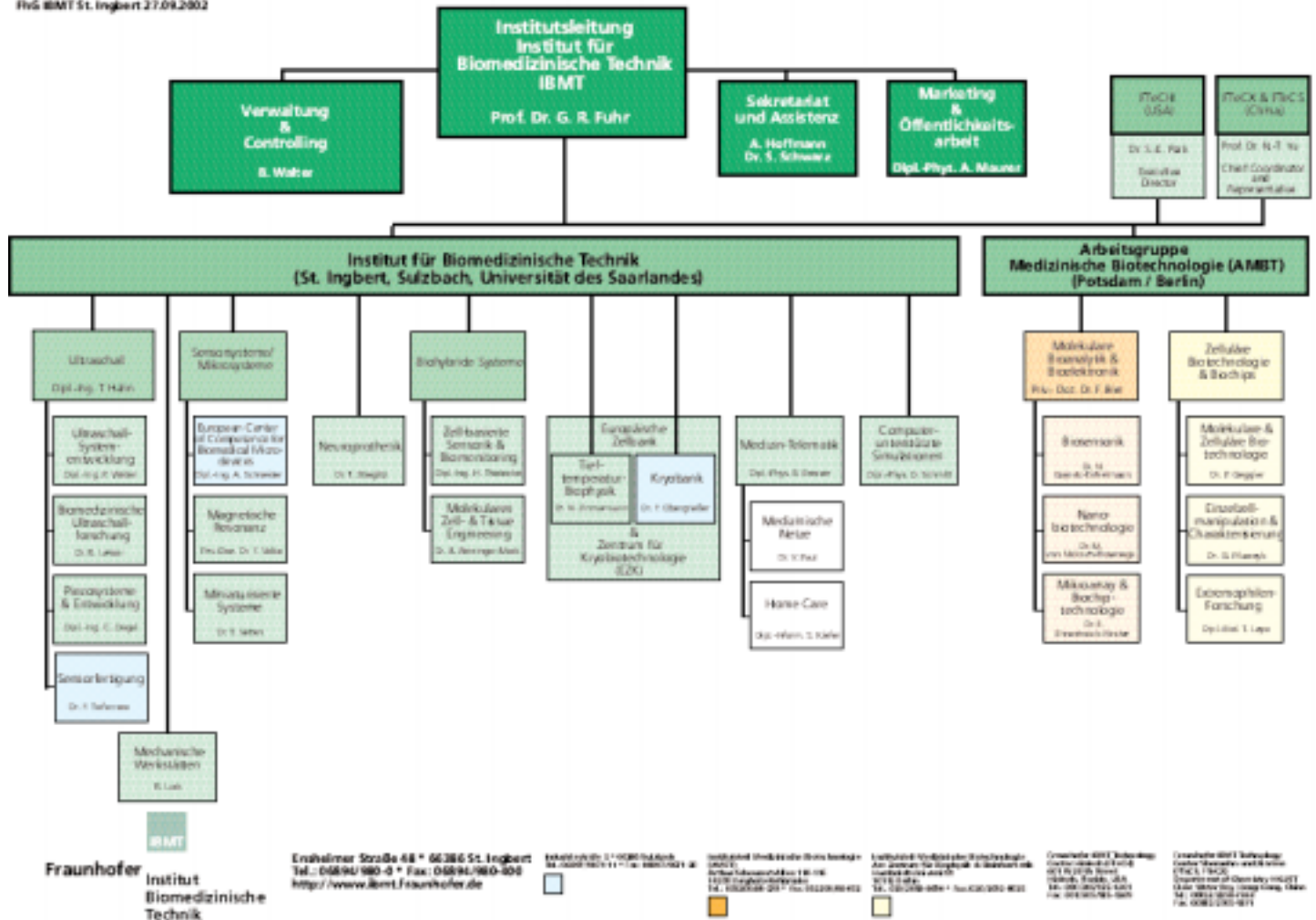
Das IBMT ist in den Verbund der 56 Fraunhofer-Institute eingegliedert. Der Betriebshaushalt des IBMT beträgt im Jahre 2002 voraussichtlich 8.8 Mio Euro. Es waren 116 wissenschaftliche und technische Mitarbeiterinnen und

Mitarbeiter sowie 45 studentische Hilfskräfte und 40 Praktikanten beschäftigt. Am Lehrstuhl für Medizintechnik, der in das IBMT räumlich integriert ist, arbeiten 8 wissenschaftliche Mitarbeiter und Techniker. Zusätzlich beherbergte das Institut 6 Gastwissenschaftler.

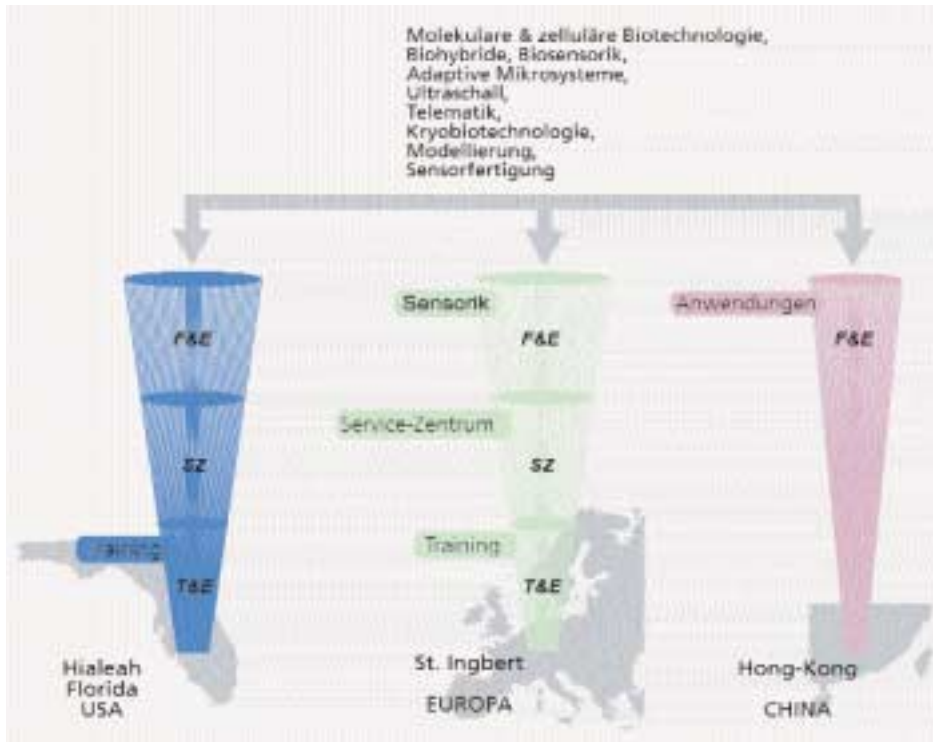
Das Institut ist entsprechend seinen Arbeitsgebieten in sechs Abteilungen gegliedert: Sensorsysteme/Mikrosysteme, Biohybride Systeme, Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik, Zelluläre Biotechnologie & Biochips, Ultraschall und Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH). Die Abteilungen werden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

den Abteilungen sind unabhängige Arbeitsgruppen installiert, die sich auf dem Entwicklungsweg hin zu einer Abteilung bewegen. Das nachfolgende Organigramm lässt die Untergliederung der Abteilungen in Arbeitsgruppen mit ihren Themenschwerpunkten erkennen. Das Organigramm zeigt darüber hinaus die Einbindung der IBMT-Außenstellen Sulzbach/Saar, Hialeah/Florida (USA), Shenzhen und Xiamen (China) und Potsdam/Brandenburg und des seit dem 01. Oktober 1997 am Standort Sulzbach befindlichen European Center of Competence for Biomedical Microdevices (MEDICS). Seit September 2001 ist das IBMT Mitglied des Fraunhofer-Verbundes »Life Sciences«.

FrG IBMT St. Ingbert 27.09.2002



Organigramm: Gliederung in Abteilungen und Arbeitsgruppen.



Fraunhofer-IBMT-Netzwerk auf drei Kontinenten.

Arbeitsschwerpunkte

Themen wie die Anknüpfung technischer Mikrosysteme an biologische Komponenten wie Zellen und Gewebe, die molekulare und zelluläre Biotechnologie mit medizinischer Zielstellung, die Biokompatibilitätsprüfung, Kryobiotechnologie, Biochipentwicklung, aber auch die Mikrosystemtechnik (Mikrosensorik, Mikroaktorik und Signalverarbeitung), die Ultraschall-Technik, die Sensor-Fertigungstechnik sowie multilokale Sensorik verbunden durch Kommunikationstechnik, Gesundheitstelematik, telemetrische Daten- und Energieübertragung und die magnetische Resonanz werden als technologische Schwerpunkte bearbeitet. Die dafür notwendigen Grundlagenkenntnisse werden projektgebunden erarbeitet und in Kooperation mit der Industrie durch Auftragsentwicklungen in Produkte umgesetzt und bis hin zur Serienreife gebracht. Die Bandbreite der Tätigkeiten umfasst die Un-

tersuchung 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 2.000 Quadratmetern werden im benachbarten Industriepark Sulzbach-Neuweiler neue Techniken zur flexiblen Fertigung von Sensoren entwickelt, die es kleinen und mittlere-

ren Unternehmen ermöglichen, Mikrosensoren zu marktfähigen Kosten herzustellen. Regionale und überregionale Kunden werden in ihrer Wettbewerbsfähigkeit auf dem europäischen Markt durch das IBMT gefördert.

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

Im Rahmen der weiteren Globalisierung der IBMT-Aktivitäten ist vor allem auch die 1999 erfolgte Etablierung der China-Repräsentanz des IBMT, das Fraunhofer-IBMT Technology Center China in Shenzhen, Guangdong, (FTeCS) zu nennen. Im Vordergrund des FuE-Angebotes des FTeCS steht die Unterstützung der Automatisierungs- und Prozessüberwachungstechnik unterschiedlichster Industriebereiche durch Einbringen von Mikrosystemen, Mikrosensoren, Mikroaktoren und Signalverarbeitungsroutinen. Einen ersten Kundenkreis bilden die medizintechnische, kunststoff-verarbeitende und chemie-veredelnde 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 zu unterstützen. Eine weitere Anlaufstelle in China wurde im Jahr 2001 in der Wirtschaftssonderregion Xiamen, FTeCX, vorangetrieben.

	Mikroelektro-Mikrosystemherstellung (MEMS, Mikrofluidik)	Diagnostik-Sensoren (Hybrid)	Ultraschall-Sensoren, Systeme (1-2D, Array-Transducer, Phasenzustände)	Kodier- und Sensoren für chemische, biologische, medizinische Diagnostik	Magnetische Resonanz (NMR), Spektroskopie, Imaging	Optische Sensoren und Telekommunikation	In-vivo-Sensoren	Biosensoren-Biosensoren (z.B. Enzym, Antikörper)	Übersichtliche Systeme (z.B. Lab-on-a-Chip)	Sensoren-Fertigung (Zellkultur, Sensorik)
Blutgebende Systeme (Sonographie, NMR)										
Monitor-Systeme (Volumenfluß, Vitalparameter)										
Prozessüberwachung (Ultraschall, Fluidkontrolle)										
Plattensensoren-Sensoren (Biosensor, massen-sensitiv, Sensorik)										
Taktile Sensoren, Endoskope (z.B. Endoskopenik)										
NMR-Probenkopfentwicklung (Hochfrequenzsysteme)										
Mikrofluidikherstellung (Polymere/Pharmazie/Kosmetika)										
Bio-Interfaces (Wearable, neuronale Interfaces, Mikroimplantate)										
Kiyo-Biotechnologie										
Biochip-Technologien										

Kompetenzmatrix.

In rascher Entwicklung begriffen. Kernfelder des IBMT.

Ein wichtiger Beitrag zur besseren Bedienung des USA-Marktes durch das IBMT wird durch das seit 1996 bestehende Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH) geleistet. In dieser Einheit bietet das IBMT, ergänzend zum Mutter-Institut in St. Ingbert, Forschung und Entwicklung (Schwerpunkte liegen auf dem Gebiet der Aktorik/Mikroaktorik und der komplexen Systeme/Mikrosysteme), Systemtechnik (mit Produktentwicklungen des Instituts in St. Ingbert als Ausgangspunkt), Kurse und Training für industrielle Mitarbeiter sowie Sensorfertigung als Service für Unternehmen und Firmen an. Im Jahre 2002 wurde auf 600 m² die Laborfläche für den Einstieg in die Biotechnologie gelegt. In Applikationslaboren können kleine und mittlere Unternehmen einen Gerätepark installieren, der einerseits bei

der Akquisition amerikanischer Kunden behilflich ist, andererseits auch für Forschungsprojekte der Zweigstelle FTeCH zur Verfügung steht. Die Nachfrage bestätigt diesen Ansatz.

Im November 1998 wurde die Arbeitsgruppe Molekulare Bioanalytik in Potsdam-Rehbrücke als eine neue Außenaktivität des IBMT gegründet. Für die Standortwahl war die Nähe zum Institut für Biochemie der Universität Potsdam, an dem bereits seit Jahren erfolgreich Biosensoren zur Marktreife entwickelt werden, und zum schnell wachsenden Markt der Biotechnologie im Raum Berlin-Brandenburg von entscheidender Bedeutung. Ziel der neuen Arbeitsgruppe war die Entwicklung von Vor-Ort-Analysesystemen zur kostengünstigen Diagnose und Therapiekontrolle bzw. Umweltüberwachung,

z.B. Point-of-Care-Analysen für die medizinische Sofortdiagnostik, Beprobung altlasten-kontaminierter Böden oder das systematische Produkt-Monitoring während der Produktion biotechnologischer Produkte. Diese Arbeitsgruppe entwickelte sich im Jahr 2000 zu einer Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik und wurde mit der im Jahr 2001 neu übernommenen Arbeitsgruppe Medizinische Biotechnologie & Biochiptechnik an der Humboldt-Universität zu Berlin eingebettet in das Zentrum für Biophysik & Bioinformatik zur Arbeitsgruppe Medizinische Biotechnologie (AMBT) zusammengefasst. Bis zum Jahre 2005 wird für diese noch dezentralen Arbeitsgruppen ein Teilinstitut des IBMT als Neubau in Golm bei Potsdam errichtet. Die Raumbedarfsplanung ist bereits abgeschlossen. Das Forschungs- und Entwicklungsspektrum der beiden Abteilungen ergänzt sich in nahezu idealer Weise zu einem Kompetenz-Cluster für Biochipsysteme und Nano-biotechnologie.

Kompetenzen und Anwendungen

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



Organisation und Ansprechpartner

Institutsleitung:	Prof. Dr. Günter R. Fuhr	Telefon: +49 (0) 6894/980-100
Verwaltungsleitung:	Bärbel Walter	+49 (0) 6894/980-104
Marketingleitung Presse und Öffentlichkeitsarbeit:	Dipl.-Phys. Annette Eva Maurer	+49 (0) 6894/980-102
Abteilungsleitung:		
Sensorsysteme/Mikrosysteme	Prof. Dr. Jörg-Uwe Meyer Dr. Thomas Velten	+49 (0) 6894/980-150 +49 (0) 6894/980-301
Biohybride Systeme	Prof. Dr. Andrea Robitzki Dipl.-Ing. Hagen Thielecke Dr. Alexandra Reiningger-Mack	+49 (0) 6894/980-274 +49 (0) 6894/980-162 +49 (0) 6894/980-279
Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik	Priv.-Doz. Dr. Frank F. Bier	+49 (0) 33200/88-378
Ultraschall	Dr. Rainer Michael Schmitt Dipl.-Ing. Thomas Hahn	+49 (0) 6894/980-200 +49 (0) 6894/980-213

Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH):

Executive Director	Dr. Seung-eek Park	+1 305/925-1261
--------------------	--------------------	-----------------

Fraunhofer-IBMT Technology Center China (FTeCC):

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

European Center of Competence for Biomedical Microdevices (MEDICS):

Leiter	Dipl.-Ing. Andreas Schneider	+49 (0) 6897/9071-41
--------	------------------------------	----------------------

Einbindung in Universitäten:

Lehrstuhl für Biotechnologie und Medizintechnik
Fachbereich Klinische Medizin (Medizinische Fakultät)
Fachbereich Physik und Elektrotechnik (Naturwissenschaftlich-Technische Fakultät)
Universität des Saarlandes

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

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

Lehrstuhlinhaber	Prof. Dr. Jörg-Uwe Meyer	+49 (0) 6894/980-150
------------------	--------------------------	----------------------

Angebote, Ergebnisse und Produkte

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

Abteilung Sensorsysteme/Mikrosysteme:

Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz:

Biomedizinische Forschung (NMR, FT-IR):

- Evaluierung von Wirkstoffen mit NMR-Spektroskopie und MR-Imaging
- NMR-Mikroimaging und MRI (Magnetresonanztomografie)
- Arzneimitteltest in Zellkulturen, Tumorsphäroiden und künstlicher Haut
- Formulierung von Wirkstoffen, Cremes, Gelen, etc.
- Permeationsverhalten von Vesikeln, Drug-Carriers und Zellen
- Wechselwirkung membranaktiver Pharmaka mit Modell- und Biomembranen
- Liposomen als Wirkstoffträger
- Charakterisierung (*in vitro*) von Zellbestandteilen und Stoffwechselaktivitäten in Zellen mit hochauflösenden Festkörper-NMR-Techniken
- molekulare Charakterisierung von Biomineralisierungsprozessen
- Alterungsprozesse in Gelen, Cremes, etc.
- Hydratationseigenschaften von Biopolymeren
- Hydratationseigenschaften von Werkstoffen
- Beschichtung von Oberflächen (Biokompatibilität)
- *in vitro* und *in vivo* Studien zur Wirkung von Cremes und Salben auf Haut
- Biokleber
- Biosensoren
- Zellen unter extremen Belastungen

Materialforschung (NMR, FT-IR, AFM)

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

NMR-Technologie

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

Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme:

- miniaturisierte, mikrostrukturierte Sensor-Systeme
- mikromechanische Silizium-Sensoren als massensensitive Bakterien- und Zellsensoren
- Biozell-Handlingsysteme (mikromechanisch hergestellte Multidüsenstruktur zum parallelen Handling mehrerer Zellen)
- Mikrofluidik-Systeme für Biosensoren und Biochips
- Mikrostrukturierung verschiedener, insbesondere flexibler, biokompatibler Materialien
- Aufbau- und Verbindungstechnik (u.a. von Mikroimplantaten und Bio-Analysechips)
- Puls-/Blutpuls-Sensoren
- miniaturisierte Telemetriesysteme für biomedizinische Anwendungen
- taktile Sensoren (Endoskopie, Robotik)
- Hybrid-integrierte Schichttechniken (Dickschicht-, Dünnschichttechnik)

Abteilung Biohybride Systeme:

Arbeitsgruppe Zell-basierte Sensorik & Biomonitoring:

- Zell- und Gewebe-basierte Biosensoren für den funktionellen Wirkstofftest sowie für die medizinische Diagnostik in den Bereichen Onkologie, Neurologie und Kardiologie
- elektrochemische Mikrosensoren und Methoden für das funktionelle, markierungsfreie Testen von Wirkstoffen, für das *in vivo* Monitoring und für die Bioprozesstechnik
- Bioimpedanzspektroskopie (*in vitro* und *in vivo*)
- Biointerfaces (z. B. implantierbare, geregelte Wirkstoff-freisetzungsmodule)
- Sensorsysteme für die medizinische *in vivo* Diagnostik

- Sensorysysteme und Verfahren für toxikologische Untersuchungen im Umweltbereich
- Methodenentwicklung für die Detektion und das Monitoring von Nervengiften (z. B. biologische und chemische Kampfstoffe, Umwelttoxine, Lebensmittelgifte)
- Mikroarrays zur Charakterisierung, Manipulation (z. B. Gentransfer) und Positionierung von Einzelzellen, in line Sensorik für die Lebensmittelindustrie und Bioprozesskontrolle
- Durchführung von theoretischen und experimentellen Studien auf den oben genannten Gebieten

Arbeitsgruppe Molekulares Zell- & Tissue-Engineering:

Angewandte Forschung und Entwicklung:

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

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

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

Technologie-Schulung:

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

Arbeitsgruppe Neuroprothetik:

- Ableitung von Nerven- und Muskelsignalen
- beschleunigte Alterung
- Biotelemetrie
- Blasenstimulation
- Charakterisierung von Mikroelektroden
- Cuff-Elektroden
- Epimysialelektroden
- externe Stimulatoren
- funktionelle Elektrostimulation
- Greif-Prothetik
- implantierbare Stimulatoren
- Implantattechnologie
- Kapselung
- Kapselungstests
- Maskendesign für Mikroelektroden
- Mikroelektrodenfertigung
- Mikroimplantate
- Neuromodulation
- Neuroprothetik
- Neurotechnologie
- Parylene
- Polyimid
- Retina-Stimulator
- Sieb-Elektroden
- Silikon
- Stand-Gang-Prothetik
- SU-8
- technische Assistenz bei Implantationen und Versuchen

Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT):

Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik:

Arbeitsgruppe Biosensorik:

Angewandte Forschung & Entwicklung:

- Entwicklung von integrierten Biosensor-Lösungen (Mikrofluidik, Detektion und Auswertesoftware)
- Entwicklung von Vor-Ort-Analysesystemen zur kostengünstigen Diagnose und Therapiekontrolle bzw. Umweltüberwachung (z.B. Point-of-Care-Analysen für die medizinische Sofortdiagnostik, Beprobung kontaminierter Böden und systematisches Produktmonitoring während der Produktion)
- chemische-/biochemische Kopplung von biologischen Funktionsmolekülen an anorganische Oberflächen
- optische Transducer mit Evaneszenzfeld- und Fluoreszenz-basierten Sensoren
- Nukleinsäure- und Biosensorik
- Faseroptischer Sensor für Telomeraseaktivität (Cancerogenitätstests)
- Hormonbestimmung in Blutproben
- Detektion von Sprengstoffderivaten

Service:

- biomolekulare Wechselwirkungsanalyse und Modellierung (Affinitätsanalyse)
- Assayentwicklung

Arbeitsgruppe Nanobiotechnologie:

Angewandte Forschung & Entwicklung:

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

Technologie-Schulung:

- Workshop für Rastersondenmikroskopie

Arbeitsgruppe Mikroarray & Biochip-Technologie:

Angewandte Forschung & Entwicklung:

- chemische/biochemische Kopplung von biologischen Funktionsmolekülen an anorganische Oberflächen
- laterale Strukturierung von Immobilisaten (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

Technologie-Schulung:

- Workshop Biochip-Technologie
- Workshop Bioinformatik

Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips:

Arbeitsgruppe Molekulare und Zelluläre Biotechnologie:

- Design, Realisierung und Anpassung von Mikrosystemen für die zelluläre Biotechnologie
- kundenspezifische Mikrosystementwicklung für biologische Objekte mit Größen zwischen 0.1 und 150 µm
- Zellsortieren, Zellmanipulation in freier Lösung, Zellbeladung, Zellpermeation
- Einzelzellspektroskopie
- Mikrofluidik-Simulation
- Berechnung und Modellierung elektrophoretischer und dielektrophoretischer Kräfte in beliebigen Mikrosystemen (in Zusammenarbeit mit Evotec OAI und der Humboldt-Universität zu Berlin)
- Untersuchung der Wirkung hochfrequenter elektrischer Felder (10 kHz bis 2 GHz) auf biologische Objekte
- Spezialmikroskopentwicklungen (TIRF), Kombination IRM-TIRF-Fluoreszenz-Mikroskopie, IRM-AFM
- Beschichtung von Oberflächen mit dünnen Filmen
- Excimer-Laser-Ablation und Strukturherstellung bis zu einer Auflösung von 2 µm
- Erfassung und Auswertung von statischen und dynamischen Adhäsionsmustern adhärenter tierischer und humaner Zellen auf biokompatiblen Oberflächen
- Mustererkennung und -analyse

Arbeitsgruppe Einzelzellmanipulation und Charakterisierung:

- Einsatz dielektrophoretischer Partikelmanipulation zur Zellcharakterisierung und Zellfraktionierung in Minimalvolumina
- lichtoptische und elektronenoptische Mikroskopie zur Darstellung von Zellen und Zellverbänden: Immunofluoreszenz und Rasterelektronenmikroskopie *in vitro*
- Fluoreszenzmikroskopische Überwachung von zellphysiologischen Parametern (pH-Wert, zytosolische Calcium-

regulation, Membranladung) *in vivo*

- Nachweis sehr geringer Molekülzahlen im Zytosol und in zellfreier Umgebung
- Charakterisierung von Zustand, Zusammensetzung und Verhalten von Zellspuren als Hybridumgebung der Grenze zwischen lebenden Zellen und *in vitro* Systemen
- Untersuchung der Wechselwirkungen der membranösen Zellspuren sowie von membranfreien Zellekreten mit biophysikalisch maßgeschneiderten Oberflächen zur Testung von Zell/Träger-Schnittstellen
- Anwendung lichtoptischer Mikrotechniken zur Beeinflussung und Schaltung zellphysiologischer Systeme (Zellen, Modellgewebe, *ex vivo* Systeme)
- Kombination mikrofluidischer und mikroelektrischer On-Chip-Systeme mit rekonstituierten Zellschichten zur Simulation kardialer Pathophysiologie

Arbeitsgruppe Extremophilen-Forschung:

- Kultur kryophiler Süßwasser- und Bodenmikroalgen aus polaren und alpinen Regionen der Erde (Schneevalgen)
- Grundlagenforschung zur Systematik und Artidentifizierung
- physiologische Untersuchungen zur Psychrophilie
- phylogenetische Analysen anhand der 18S rRNA-, ITS- und rbcL-Gensequenzen
- populationsgenetische Untersuchungen zur bipolaren Verbreitung kryophiler Algen zur Unterstützung von Klimamodellen
- Forschung auf den Gebieten der Extremozyme sowie primären und sekundären Pflanzenmetabolite (PUFAs, Astaxanthin)

Europäische Zellbank & Zentrum für Kryobiotechnologie:

Arbeitsgruppe Tieftemperatur-Biophysik:

- Forschung und Entwicklung im Bereich Kryobiotechnologie
- Entwicklung von Kryoequipment (Substrate, Heiz-/Kühlische, Mikroskope, etc.)
- Entwicklung von Einfrierprozeduren

Arbeitsgruppe Kryobank:

- Einlagerung von biologischem Material zu Forschungszwecken
- Erprobung von kundenspezifisch entwickeltem Kryoequipment (Substrate, Heiz-/Kühlische, Mikroskope, etc.)
- Erprobung von Kryoprozeduren
- Kryoprototypenbanken
- Erprobung von Kryobankkonzepten

Abteilung Ultraschall:

Arbeitsgruppe Ultraschall-Systementwicklung:

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

Arbeitsgruppe Biomedizinische Ultraschallforschung:

- akustische Bildsysteme
- hochfrequenter Ultraschall 50 MHz - 2 GHz
- akustische Mikroskopie (SAM)
- Computertomographie (2D, 3D)
- Ultraschall-Therapiesysteme (energiereicher Ultraschall)
- Ultraschall-Sensorsysteme für die Therapie-Kontrolle (minimal-invasive Chirurgie, 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, Wärmezähler, Partikeldetektion und -analyse im μm -Bereich, Ultraschall-Resonanz-Spektrometer zur Größenbestimmung von Mikroblasen)
- Füllstandsmessungen
- Luftschall-Sensorik (3D-Oberflächen-Scanner, Volumenbestimmung und Positionsdetektoren)
- Signalverarbeitung
- Bildverarbeitung
- Hard- und Software-Entwicklung

Arbeitsgruppe Piezosysteme & Entwicklung:

- Durchführung von Machbarkeits- und Konzeptionsstudien für Ultraschall-Sensoren und -Systeme
- Spezifizierung, Entwicklung und Prototypenherstellung von low-cost Luftschall-Sensoren
- Spezifizierung, Entwicklung und Prototypenherstellung von high-end Luftschall-Sensoren (hohe Bandbreite, hohe Mittenfrequenz, Miniaturisierung)
- Durchführung von elektromechanischen Messungen und Entwicklung von Messtechnik für Luftschall-Sensoren
- Spezifizierung, Entwicklung und Prototypenherstellung von benetzenden Ultraschall-Wandlern für den kostengünstigen und den high-end Bereich
- Spezifizierung, Entwicklung und Prototypenherstellung von Ultraschall-Wandlern für die Durchflussmessung
- Spezifizierung, Entwicklung und Prototypenherstellung von Clamp-On Ultraschall-Wandlern

- Spezifizierung, Entwicklung und Prototypenherstellung von Ultraschall-Wandlern mit Trockenankopplung
- Spezifizierung, Entwicklung und Prototypenherstellung von Ultraschall-Arrays (linear, phased, 2D-, flüssige, feste und gasförmige Medien)
- piezoelektrische Messtechnik
- Auslegung und Realisierung von Piezoaktoren und entsprechenden Systemen
- aktive und passive Schwingungsdämpfung mit piezoelektrischen Komponenten
- Systeme zur Durchflussmessung von Flüssigkeiten, Gasen und Mehrphasenmedien (Speckle-Tracker, Laufzeitdifferenz, Doppler)
- Systeme zur Charakterisierung von Strömungsprofilen
- Systeme zur Abstands- und Pegelmessung (Clamp-On, integriert, berührungslos)
- Entwicklung von Leistungsschall-Systemen

Arbeitsgruppe Sensorfertigung:

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

Arbeitsgruppe Medizin-Telematik:

- Vernetzung von Dienstleistungen und Dienstleistern des Gesundheitswesens
- elektronische patientenbegleitende Dokumentation
- elektronische Fall-Patientenakte
- Einbindung von Praxis- und Klinik-Informationssystemen,

- Hausbasis-Stationen, medizinischen Geräten in medizinische Kommunikationsnetzwerke
- medizinische Standards (DICOM 3.0, HL7, xDT, ICD10, XML, CDA, etc.)
- XML basierende Gateways zwischen medizinischen Standards
- Geronto-Sensorik
- Telematiksysteme für häusliche Versorgung von Patienten, Älteren und behinderten Menschen
- telematisches Vitalmonitoring im Hausbereich
- Home-Care
- Home-Teleservice

Arbeitsgruppe Computerunterstützte Simulationen:

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

Europäisches Kompetenzzentrum für Biomedizinische Mikrosysteme:

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

Kuratorium

Das Kuratorium, bestehend aus hochkarätigen Ärzten und Wissenschaftlern sowie Entscheidungsträgern aus Industrie und Wirtschaft, 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 EVO-TEC Biosystems AG, Hamburg

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

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

Burkhard Müller-Kästner, ehemaliger Direktor, Kreditanstalt für Wiederaufbau (KfW), Frankfurt/Main

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

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

Senator Dr. Herbert Schubert, Mitglied des Vorstandes der Richard und Annermarie Wolf-Stiftung, Knittlingen

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

Wissenschaftliche Ereignisse des Jahres

An Mitarbeiter des Institutes gingen im Jahre 2002 vier Preise, der Hugo-Geiger-Preis an Frau Ines Westphal, der Familie Klee-Preis an Herrn Dr. Robert Lemor, der Philip-Morris-Forschungspreis an Herrn Professor Günter Fuhr sowie einer der Preise des BMBF im »Innovationswettbewerb zur Förderung der Medizintechnik« an das Team um Herrn Dr. Bier.

Hugo-Geiger-Preis: Zellspuren

Frau Ines Westphal erhielt im Jahr 2002 den zweiten Hugo-Geiger-Preis. Sie bearbeitete sehr kreativ ein junges Forschungsgebiet, nanoskalige Spuren, die Zellen hinterlassen, wenn sie sich auf einer künstlichen oder biologischen Oberfläche bewegen. Die Biotechnologin konnte zeigen, dass die meisten adhärent wachsenden tierischen Zellen bisher wenig erforschte Nanostrukturen, membranumhüllte »Biotubes« und »Patches«, hinterlassen, die sich - ähnlich wie ein Fingerabdruck - dazu eignen, die Membran ihrer Urheberzelle zu charakterisieren, ohne die Spenderzelle berühren zu müssen oder gar zu beschädigen. Dies eröffnet neue Ansätze für eine Vielzahl diagnostischer Methoden. In Kombination mit einer nachfolgenden Einzelzellkultivierung oder Kryokonservierung eröffnen sich über dieses Prinzip völlig neue Möglichkeiten für die medizinische Zytologie und das Tissue Engineering.

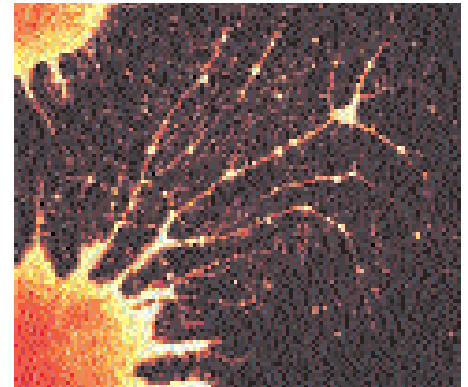


Abbildung: Anti-Antikörperfärbung des Transferrinrezeptors auf der Zelloberfläche und der Spur eines Fibroblasten.



Preisträgerin Ines Westphal.

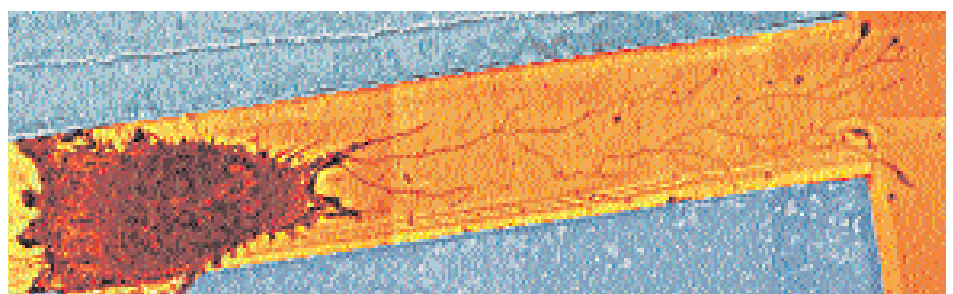


Abbildung: Zellspuren auf Oberflächen mit vorgegebenen Bahnen (gelb) für die Wanderung der Zellen (rot).

Familie Klee-Preis: Laserinduzierte interstitielle Thermotheapie



Dr. Robert Lemor, Preisträger des Familie Klee-Preises.

Herr Dr. Robert Lemor erhielt im Jahre 2002 den Familie Klee-Preis. Seine Arbeit befasste sich mit den Möglichkeiten der nicht-invasiven Ultraschall-Kontrolle der Thermotheapien am Beispiel der laserinduzierten interstitiellen Thermotheapie.

Bei der Behandlung von Tumoren und Metastasen werden neben der moderaten Hyperthermie auch minimalinvasive, thermotheapeutische Verfahren als Alternativen zur chirurgischen Resektion und/oder zur Unterstützung der Radio- und Chemotherapie angewandt, bei denen das Gewebe lokal begrenzt zur gezielten Zerstörung durch Koagulation auf Temperaturen bis zu 100 °C erhitzt wird. Dabei zeigen besonders die interstitiellen Techniken bei der Behandlung von Lebermetastasen und Prostataerkrankungen vielversprechende Ergebnisse, jedoch steht derzeit neben der Magnetresonanztomografie kein kostengünstiges, routinemäßig einsetzbares Verfahren zur nicht-invasiven on-line Therapiekontrolle zur Verfügung, so dass diese Eingriffe meist »blind«, auf anatomische Normwerte und praktische Erfahrungen des Arztes gestützt, durchgeführt werden.

Herr Dr. Lemor untersuchte in seiner Arbeit die Möglichkeiten der nicht-invasiven Ultraschall-Kontrolle der Thermotheapien am Beispiel der laserinduzierten interstitiellen Thermotheapie und schlug zwei Ultraschallverfahren zur Therapiekontrolle vor.

Das erste Verfahren basiert auf der Auswertung von lokalen Veränderungen der Laufzeit des Schallsignals zur Ermittlung der Temperaturverteilung im Gewebe. Es beruht physikalisch auf der Temperaturabhängigkeit der Schallgeschwindigkeit. Das zweite Verfahren basiert physikalisch auf den Dämpfungseigenschaften von biologischem Gewebe und deren Abhängigkeit von der Gewebestruktur. Mit diesem Verfahren werden Veränderungen in der Frequenzabhängigkeit der Dämpfung quantitativ ausgewertet und somit auf den Gewebestand geschlossen.

Beide Verfahren werden im Hinblick auf den klinischen Einsatz entwickelt und in ein experimentelles System zur Therapiekontrolle implementiert, wobei besonderes Augenmerk auf die Entstehung von Störungen und Artefakten durch Patientenbewegungen gelegt und eine Methode zur Kompensation dieser Bewegungen vorgestellt wird. Anhand von *in vitro* Experimenten und einer ersten *in vivo* Messung wird gezeigt, dass beide Verfahren zur Therapiekontrolle von thermischen Theapien in Echtzeit tauglich sind. Sowohl anhand von Temperaturkarten als auch anhand von Strukturkarten kann die Läsionsausbreitung während der Therapie nicht-invasiv ermittelt und dargestellt werden.

Philip-Morris Forschungspreis: Zellfabriken im Chipformat

Professor Günter Fuhr war im Jahr 2002 einer der vier Philip-Morris-Preisträger. Mit der Berliner Wissenschaftlergruppe des IBMT an der Humboldt-Universität zu Berlin entwickelte er ein Verfahren, mit dem einzelne Zellen schonend sortiert, charakterisiert und behandelt werden können. Das mikrometerkleine Zell-Labor stellt ein dringend benötigtes Instrument für die moderne Biotechnologie dar. Es ermöglicht die Testung einzelner Zellen auf Medikamente oder Schadstoffe sowie ihre exakte Ablage in einzelne Wells einer Kultivierungsplattform. Je genauer die Eigenschaften und Reaktionen einer Zelle bekannt sind, desto wertvoller wird sie für die Biotechnologie, z.B. als Produzent von Arzneimitteln oder anderen Substanzen.

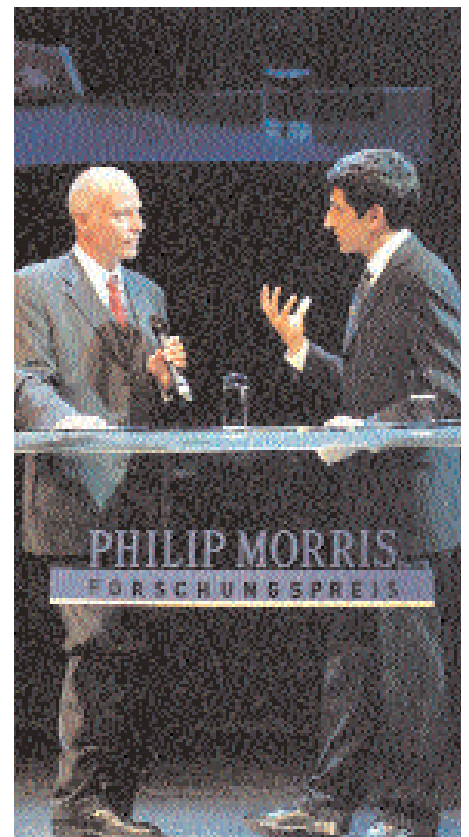


Abbildung: Professor Fuhr und Moderator und Wissenschaftsjournalist Ranga Yogeshwar.

Die Einzelzellmanipulation mit einem hohen Grad an Genauigkeit wird in zunehmendem Maße in der Biotechnologie, medizinischen Diagnostik aber auch Therapie Anwendung finden. Das Zell-Labor auf dem Chip, das vom Hamburger Unternehmen Evotec OAI in Kooperation mit dem Chiphersteller GeSIM GmbH bereits kommerziell vermarktet wird, eröffnet neue Möglichkeiten für die Biotechnologie.

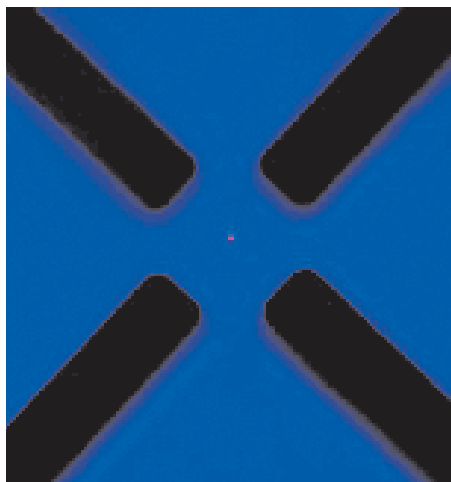


Abbildung: Wenige Mikrometer großes Teilchen (rot) freischwebend in einem dielektrischen flüssigkeitsgefüllten Feldkäfig gefangen.

BMBF-Innovationswettbewerb zur Förderung der Medizintechnik: Präzise biochemische Drogenfahndung

Zwei weitere Preisträger des IBMT erhielten einen der elf medizintechnischen Preise des Bundesministeriums, die im November 2002 auf der Messe MEDICA in Düsseldorf überreicht wurden. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung BMBF prämierte im »Innovationswettbewerb zur Förderung der Medizintechnik« u.a. einen schnellen und hochempfindlichen Drogentest aus der Forschungsgruppe um Herrn Dr. Frank Bier und Herrn Dr. Gajovic-Eichelmann.

In Blut, Urin oder Haaren können Drogen und Betäubungsmittel im Speziallabor mit verschiedenen etablierten Verfahren innerhalb von Stunden oder Tagen nachgewiesen werden. Im Notfall, wie bei Vergiftungen und Verhaftungen, bleibt oft jedoch keine Zeit, das Laborergebnis abzuwarten. Hilfreich sind für Notärzte und Polizei daher Schnelltests: Teststreifen zeigen rasch an, ob und welche Betäubungsmittel konsumiert wurden.

Doch leider sind deren Zuverlässigkeit und Empfindlichkeit gering. Deshalb wollen Wissenschaftler vom Fraunhofer IBMT und den Projektpartnern EnviteC und EKF Diagnostic ein auf Biochips basierendes Verfahren etablieren. Durch den Preis erhalten sie die notwendigen finanziellen Mittel, um innerhalb der kommenden zwei Jahre ihr neues Testverfahren zu erproben, das Betäubungsmittel schon in geringsten Mengen aus Speichelproben sicher erkennen kann. Der psychogene Wirkstoff d9-THC des Cannabis ist in Speichelproben extrem schwer nachweisbar, denn die Substanz ist nahezu wasserunlöslich und neigt sehr dazu, an Oberflächen von Analysegeräten zu haften. Die von den Forschern mit ihrem Verfahren angestrebte Nachweiskonzentration beträgt vier Nanogramm des Cannabinoids pro Milliliter

Speichel. Dies ist ein Grenzwert der US-amerikanischen Behörde Substance Abuse and Mental Health Service Administration. Nachgewiesen werden sollen solch geringe Mengen mithilfe von Antikörpern und Nanopartikeln auf dem Biochip. Die Wissenschaftler fixieren THC-Moleküle in ausreichender Menge. Ein mobiles Lesegerät erkennt dann, ob und wieviel des gesuchten Wirkstoffs die Probe enthält. Neben seiner hohen Empfindlichkeit verspricht das Biochipsystem weitere Vorteile: Anders als mit den heute üblichen Teststreifen, kann in den Proben nach bis zu hundert verschiedenen Wirksubstanzen oder Betäubungsmitteln gleichzeitig gefahndet werden.



Dr. Frank F. Bier.

Das Forschungs- und Dienstleistungsangebot

Institutsspezifische Angebote zur Vertragsforschung

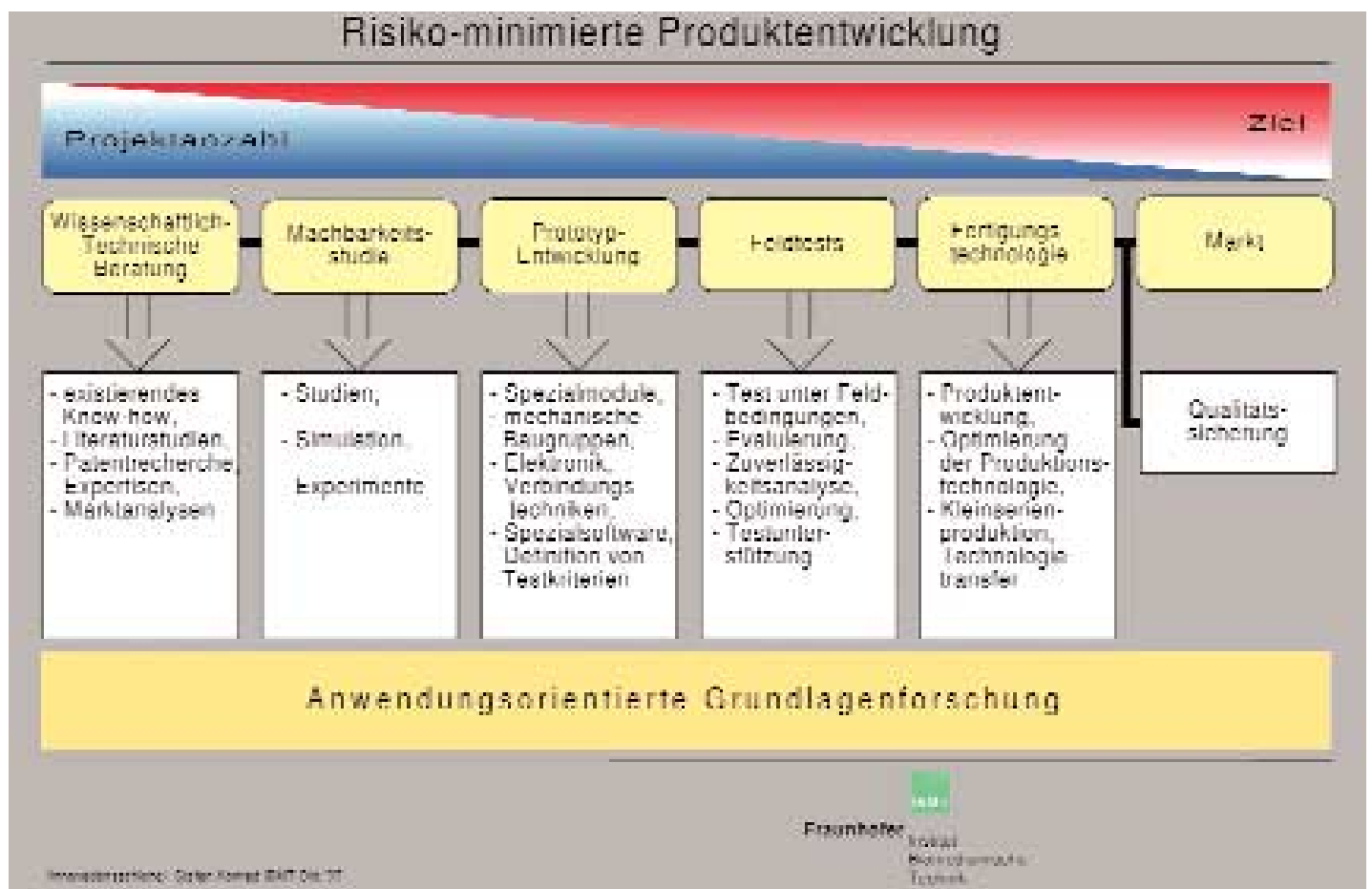
- Arbeitsweise:** FuE-Projekte werden in Phasen erfolgsorientiert ausgeführt, beginnend mit einer technischen Marktstudie, daraus abgeleitet die Machbarkeitsstudie, über die Prototypentwicklung und den Feldtest (klinische Studie) bis hin zur Entwicklung von kostenoptimierten Fertigungstechniken und Technologieentwicklungen. 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 56 Instituten schafft Synergie-Effekte. Fachkenntnisse aus unterschiedlichsten Forschungsfeldern können in Kooperationen genutzt werden und erlauben eine kompetente Bearbeitung auch multidisziplinärer Fragestellungen. Durch Kooperationsverträge werden für IBMT-Kunden vollständige Wertschöpfungsketten durch Sicherstellung des Anlagenbaues und der Materialentwicklung garantiert.

- Qualität:** Liefertreue und Zuverlässigkeit prägen die Arbeiten des Fraunhofer-Instituts für Biomedizinische Technik. Die Erstellung eines Pflichtenheftes in Zusammenarbeit mit dem Kunden gewährleistet die inhaltlich korrekt abgestimmte und zeitlich angemessene Bearbeitung der Projekte.
- Preiswürdigkeit:** Forschungs- und Entwicklungsaufträge werden auf Selbstkostenbasis durchgeführt. Das IBMT ist als Institut der Fraunhofer-Gesellschaft eine gemeinnützige Einrichtung und finanziert die notwendige anwendungsorientierte Forschung und 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.

Phasenmodell:

Die Projektierung erfolgt im Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik nach einem Phasenmodell. Am Beginn eines Projektes steht eine wissenschaftlich-technische Beratung. Hierbei werden anhand von existierendem Know-how sowie mittels Literatur-, Patent- und Marktrecherchen die möglichen Probleme des Projektes aufbereitet und das Projektrisiko abgeschätzt. Darauf folgt eine Machbarkeitsstudie, die das Projekt spezifiziert und den Aufwand abschätzt. Eine Laborprototyp-Entwicklung dient dem praktischen Funktionsnachweis in Form eines Demonstrators. Diese Phase mündet in die Feldprototyp-Entwicklung, an deren Ende umfangreiche Tests stehen. Daraus ergeben sich Erfahrungen mit Kunden. Das Redesign, die Tech-

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



Verträge und Patentvereinbarungen

- Vertragsabschluss:** Faire und verlässliche Vertragsbedingungen für den Kunden sind das oberste Gebot. Dabei werden die Wissenschaftler und Ingenieure von einer erfahrenen Vertragsabteilung innerhalb der Fraunhofer-Gesellschaft unterstützt.
- Nutzungsrechte:** Über die Nutzungsrechte an den in der Auftragsbearbeitung entstandenen Patenten verfügt allein der Kunde. Nach den Wünschen des Kunden werden individuelle Vereinbarungen getroffen. Die Patentstelle für die Deutsche Forschung der Fraunhofer-Gesellschaft PST steht für die Verwertung patentfähiger Lösungen beratend zur Verfügung.
- Koordination:** Das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik ist erfahren in der Koordination komplexer Verbundvorhaben und übergeordneter Leitprojekte. In diesem Zusammenhang werden administrative und koordinative Aufgaben übernommen und eine gute Kommunikation zwischen den Projektpartnern im Verbund sichergestellt, um Reibungsverluste zu minimieren.
- Schulungen:** Als Dienstleistung für den Kunden bietet das IBMT auch die Schulung von Mitarbeitern im Hinblick auf die Einführung neuer Verfahren und Technologien an. Diese kann direkt vor Ort im Betrieb des Kunden erfolgen.
- Qualitätssicherung:** Die Wissenschaftler und Entwicklungsingenieure des Fraunhofer-Instituts für Biomedizinische Technik arbeiten nach den Regeln des modernen Projektmanagements. Die Projekte und Arbeiten unterliegen einer dauernden Überprüfung nach Zeit und Kosten und sind auf einen erfolgreichen Projektabschluss hin ausgerichtet. Computerunterstütztes Projekt-Controlling begleitet jeden Einzelauftrag.

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

Kunden

Neben Auftraggebern aus dem biomedizinischen und medizintechnischen Bereich sowie der Biotechnologie gehören auch Auftraggeber anderer Industriesparten (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.

Innovationskatalog

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

Entwicklung von Fertigungstechnologie	Ultraschallsensoren	Dipl.-Ing. Christian Degel Tel.: +49 (0) 6894/980-221
Sensorproduktion	Gerätehersteller	Dr. Frank Tiefensee Tel.: +49 (0) 6897/9071-70
Ultraschall Elektronik	Beamformer-, Sende-, Empfangs-Elektronik	Dipl.-Ing. Peter Weber Tel.: +49 (0) 6894/980-227
Phased-Array-System	Ultraschalldiagnose	Dipl.-Ing. Peter Weber Tel.: +49 (0) 6894/980-227
Sende-Empfangselektronik	Ultraschalldiagnose Nichtmedizinischer Ultraschall	Dipl.-Ing. Peter Weber Tel.: +49 (0) 6894/980-227
Bildgebender Ultraschall	Medizinischer Gerätemarkt, klinische Forschung, 2D, 3D	Dr. Robert Lemor Tel.: +49 (0) 6894/980-225
Hochauflösender Ultraschall zur Untersuchung von Zell- und Gewebe- strukturen	Biomedizinische Technik, Pharmaindustrie	Dr. Robert Lemor Tel.: +49 (0) 6894/980-225
Therapiekontrolle	Medizin, Hyperthermie, Koagulations- prozesse, klinische Forschung	Dr. Robert Lemor Tel.: +49 (0) 6894/980-225
Ultraschall-Prozesssensorik	Kontrolle von Polymerisations- und Vulkanisationsprozessen	Dipl.-Ing. Steffen Tretbar Tel.: +49 (0) 6894/980-226
Abstandsmesstechnik	Prozesskontrolle, Prozesssicherheit, Messtechnik	Dipl.-Ing. Matthias Molitor Tel.: +49 (0) 6894/980-210
Füllstands-Messtechnik	Mess-, Umwelt- und Verfahrens- technik	Dipl.-Ing. Matthias Molitor Tel.: +49 (0) 6894/980-210
Therapeutischer Ultraschall	Ophthalmologie, Physiotherapie, Dentalmedizin	Dipl.-Ing. Christian Degel Tel.: +49 (0) 6894/980-221
Ultraschall-Strömungsmessung	Medizin, Technik, Flüssigkeiten, Gase	Dipl.-Ing. Christian Degel Tel.: +49 (0) 6894/980-221
Ultraschall-Signalverarbeitung	Parameterextraktion	Dr. Robert Lemor Tel.: +49 (0) 6894/980-225
Ultraschall-basierte chirurgische Systeme (Planung, Navigation, Visualisierung)	Medizin	Dr. Robert Lemor Tel.: +49 (0) 6894/980-225
Magnetische Resonanz zur Unter- suchung 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 Magne- tische Resonanz im Frequenzbereich von 1 MHz bis 750 MHz	Medizin, Werkstoffwissenschaften, Prüftechnik	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Entwicklung und Produktion von klinisch zertifizierten Spulen für MRI-Scanner, MR-Endoskope, MR-Mikrospulen	Medizin, Radiologie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Untersuchung der Struktur und Dynamik komplexer Molekülstrukturen mittels mehrdimensionaler NMR, AFM, SIM, FT-IR und den entsprechenden mikroskopischen Techniken	Chemie, Polymerindustrie, Biotechnologie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Arzneimittelvalidierung mittels NMR- Spektroskopie, -Bildgebung und -Mikro- skopie	Medizin, Arzneimittelindustrie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Durchführung klinischer Studien für die Arzneimittelvalidierung	Medizin, Arzneimittelindustrie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Nicht-invasive Prozesskontrolle in der Lebensmitteltechnologie	Lebensmittel, Gefriertrocknung, Lagerung, Qualitätsbestimmung	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Biofilme an Grenzflächen	Biotechnologie, Energiewirtschaft	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Bildverarbeitungssoftware 2D/3D	Medizin, Andere	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Molekulare Struktur, Dynamik, Diffusion in Verbundmaterialien	Materialwissenschaft, Bauindustrie, Luft- und Raumfahrt, Autoindustrie, Medizintechnik	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Qualitätsbestimmung von Saatgut, nicht-invasive online Beobachtung des Keimungsprozesses	Landwirtschaft	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Lehrgänge für NMR-Spektroskopie und MR Bildgebung	Industrie allgemein	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405

CAD/CAM	Medizintechnik, Feinmechanik, Andere	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Optimierung von Gefrierprozessen und Online-Kontrolle	Kryobiologie, Lebensmittelindustrie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Struktur und Dynamik pharmazeutisch relevanter Pflanzen und Organismen	Pharmaindustrie, Nachwachsende Rohstoffe	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Consulting/Gutachten: Nichtinvasive Bildgebungsverfahren, neue Technologien	Joint Venture Kapital, Spin-off Firmen	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
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
3D-Rekonstruktion und Visualisierung	Medizin, Biotechnologie	Dipl.-Phys. Daniel Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-120
Algenkultursammlung kryophiler Mikroalgen (CCryo)	Reinigungsmittel-, Pharma-, Lebensmittel- und Kosmetikindustrie	Dipl.-Biol. Thomas Leya Tel.: +49 (0) 30/2093-8350
Spatio-functional 2D-Micro-Patterning	Kardiopharmakologie, HTS	Dr. Götz Pilarczyk Tel.: +49 (0) 30/2093-8767
Biologische Mikrosysteme (Bio-Lab-on-Chip)	Medizin, Biotechnologie, Pharmazie	Dr. Gabriele Gradl Tel.: +49 (0) 30/2093-9002
Nanobiotechnologie, Zelladhäsion	Medizin, Biotechnologie, Pharmazie	Dr. Peter Geggier Tel.: + 49 (0) 30/2093-8809
Biomolekulare Nanostrukturierung	Biotechnologie, Medizin, Pharmazie, Bioinformatik, EDV	Priv.-Doz. Dr. Frank F. Bier Tel.: +49 (0) 33200/88-378

Optische Biosensoren für Sprengstoff- derivate, Hormone, Pestizide	Umweltanalytik, Medizin, Lebens- mitteltechnologie, Diagnostik	Priv.-Doz. Dr. Frank F. Bier Tel.: +49 (0) 33200/88-378
Microarray und BioChip Herstellung	Diagnostik, Umweltanalytik, Lebensmittelanalytik	Dr. Eva Ehrentreich-Förster Tel.: +49 (0) 33200/88-293
PCR auf dem Chip	Diagnostik, Umweltanalytik, Lebensmittelanalytik	Dr. Markus von Nickisch-Roseneck Tel.: +49 (0) 33200/88-207
Molekularbiologische DNA-Konstrukte	Biotechnologie, Nanobiotechnologie	Priv.-Doz. Dr. Ralph Hölzel Tel.: +49 (0) 33200/88-289
Datenbank Zugriff für BioChip-Daten LIMS für das Biochip-Handling von der Produktion bis zur Auswertung	Biotechnologie, Pharmazie, Diagnostik	Dipl.-Biol. Rothin Strehlow Tel.: +49 (0) 33200/88-296
Oberflächencharakterisierung mit Rastersondenmikroskopie (AFM, SNOM)	Biotechnologie	Dipl.-Ing. Alexander Christmann Tel.: +49 (0) 33200/88-296
BioChip-Detektion	Biotechnologie, Pharmazie, Diagnostik	Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann Tel.: +49 (0) 33200/88-350
Elektrochemische Biosensoren	Biotechnologie, Pharmazie, Diagnostik, Lebensmittelindustrie	Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann Tel.: +49 (0) 33200/88-350
<i>in vitro</i> -Gewebe-basierte Biosensoren zum Test der physiologischen Wirkung von Substanzen	Pharmazie, Medizin, Medizintechnik, Umweltüberwachung	Dipl.-Ing. Hagen Thielecke Tel.: +49 (0) 6894/980-162
Katheter-Sensorik zur mikroanato- mischen Untersuchung von Gefäßen	Medizin, Medizintechnik	Dipl.-Ing. Hagen Thielecke Tel.: +49 (0) 6894/980-162
Tiefemperaturmesstechnik (digital/analog)	Elektronik	Dr. Heiko Zimmermann Tel.: +49 (0) 6894/980-257
Echtzeit-Infrarotthermographie	Medizin, Biotechnologie, Neue Materialien	Dr. Heiko Zimmermann Tel.: +49 (0) 6894/980-257

Ausstattung

Auf 5.585 m² Grundfläche in St. Ingbert und 3.600 m² Grundfläche in Sulzbach-Neuweiler stellt das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik modernste Forschungs-, Entwicklungs- und Fertigungslaboratorien bereit.

Sensorsysteme/Mikrosysteme:

Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz:

- zwei 9,4 Tesla Hochfeld-NMR-Spektrometer für Spektroskopie (Flüssigkeiten, Gele, Festkörper) und Mikroimaging (Auflösung bis 6 µm), einschliesslich nicht-invasiver Flussmessungen
- schnelle MR 3D-Bildgebung
- hochauflösende-MAS (Magic Angle Spinning)-NMR-Spektroskopie an viskosen Stoffen und Festkörpern in Verbindung mit mehrdimensionaler NMR
- Diffusionsmessungen (Selbstdiffusionskoeffizienten) bis 10-14 m²/s mit Pulsed-Field-Gradient-NMR
- CAD und CAM von NMR-Probenköpfen (bis 800 MHz) und magnetischen Feldgradienten-Einheiten (bis 500 G/cm) für Mikroimaging und Sonderanfertigungen für klinische MRT-Systeme
- CAD und CAM von MRI und NMR Zubehör, z.B. Positioniersysteme
- 200 MHz NMR-Spektrometer mit Zusatz für Festkörperhochauflösung (MAS)
- FT-IT-Spektrometer mit ATR-Zusatz für Spektroskopie an Grenzflächen
- medizinische Software (z.B. Hautkrebs-Früherkennung)

Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme:

- vollständige Photo-Lithographie mit Resistprozessor und doppelseitigem Maskaligner für die Mikrostrukturierung
- Trockenätzung (RIE) für Silizium-Substrate oder für Kunststoffsubstrate
- Prozessanlage für anisotropes Ätzen von Silizium
- Aufbau- und Verbindungstechnologien
- Anodischer Bonder
- Dünnschichtprozessanlagen (Sputtern, Aufdampfen, PECVD)
- Abscheideanlage für Parylene C
- Hybrid-Laborlinie
- Design-Technik für Masken-Layout
- Design-Technik für Schaltungs-Layout
- 3D Laser-Profilometer
- Rasterelektronenmikroskop (REM, EDX)
- Rastersondenmikroskop (SPM, AFM)

Biohybride Systeme:

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

Arbeitsgruppe Neuroprothetik:

- Entwurfswerkzeuge zur Entwicklung von flexiblen Substraten mit integrierten Elektroden für Neuroimplantate (CAD: LASI, elektromechanische Simulation: FlexPDE)
- Zugriff auf Reinraum zur Fertigung und Assemblierung von Neuroimplantaten mit minimaler Strukturgröße von ca. 5 Mikrometern (Lithographie, Metallabscheidung, reaktives Ionenätzen, Polyimidofen, Parylene C-Abscheidung, Bonder)
- Labor zur Assemblierung (Kleben, Löten, Schweißen) und Kapselung (Parylene, Silikon) von Elektroden, Kabeln und Implantaten; Herstellung von Gussformen
- PC-gesteuerter Messplatz zur Charakterisierung von Elektroden: Impedanz, transiente Strompulse, zyklische Voltammetrie (HP 3245 A, HP 3458 A, EG&G 5302); Scanner zur Messung der elektrischen Potentialverteilung in physiologischen Medien; Stabilität unter mechanischer Belastung
- PC-gesteuerter Messplatz für elektrische Impedanzspektroskopie (Solartron 1255B/1287)
- PC-gesteuerter Messplatz zur Charakterisierung von Isolationsschichten über die Aufnahme von Leckströmen bis in den Sub-Picoampere-Bereich in physiologischen Medien unter Umgebungstemperatur und beschleunigter Alterung (Keithley 617 E Elektrometer)
- Entwurfswerkzeuge zur Entwicklung von analogen und digitalen Schaltungen und Systemen für die physiologische Messtechnik und Elektrostimulation sowie für Testumgebungen zur Charakterisierung von miniaturisierten (Neuro-) Implantaten (OrCAD, Visual C++, LabWindows/CVI, Logikanalysator Philips PM 3585, Emulatorsysteme für 80C31, PIC- und 8051-Familie, PIC- und EPROM-Programmer, Digital-Oszilloskop HP 54504-400 MHz)
- PC-gesteuerter Messplatz zur Untersuchung von Rauschgrößen an elektronischen Schaltungen und Systemen sowie an Elektroden in physiologischen Medien (FFT Servo Analyzer Advantest R 924 C, Spectrum Analyzer Advantest R 3361 C, Multimeter Keithley 199, Funktionsgeneratoren)
- Messaufbauten zur nicht-invasiven Messung der Griffkraft und von Momenten an der unteren Extremität
- Multikanal-Stimulator mit willkürlichen Pulsformen (strom-/spannungskonstant) zur Elektrostimulation und Mehrkanal-Ableitsystem für elektrophysiologische Fragestellungen

Institutsteil Medizinische Biotechnologie
(AMBT Brandenburg-Berlin):

Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik:

Arbeitsgruppe Biosensorik:

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

Arbeitsgruppe Nanobiotechnologie:

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

Arbeitsgruppe Mikroarray & Biochip-Technologie:

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

Zelluläre Biotechnologie & Biochips:

Arbeitsgruppe Molekulare und Zelluläre
Biotechnologie:

- konfokales Laser-Scanning Mikroskop (CLSM)
- Interferenzreflexionsmikroskop (IRM) mit temperierbarer Messkammer und Zeitraffereinrichtung zur mehrtägigen Zellbeobachtung
- räumlich und zeitlich hochauflösendes Totalreflexionsfluoreszenzmikroskop (TIRF) mit thermoelektrisch gekühlter CCD-Kamera
- 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-Korrelationsspektrometer (FCS) (In Zusammenarbeit mit Evotec OAI.)
- Excimer-Laser-Ablationsanlage
- Gefrierätzeinrichtung
- Durchlicht- und Auflichtmikroskope mit Differentialinterferenzkontrast und Fluoreszenzeinrichtung
- CASY (Zellanalysator)
- Standard-Zellzuchtlabore mit begasten Inkubatoren
- Raster-Elektronenmikroskop (In Zusammenarbeit mit der Humboldt-Universität zu Berlin)
- Transmissions-Elektronenmikroskop (In Zusammenarbeit mit der Humboldt-Universität zu Berlin)

Arbeitsgruppe Einzelzellmanipulation und Charakterisierung:

- konfokales Laser-Scanning Mikroskop (CLSM)
- Interferenzreflexionsmikroskop (IRM) mit temperierbarer Messkammer und Zeitraffereinrichtung zur mehrtägigen Zellbeobachtung
- räumlich und zeitlich hochauflösendes Totalreflexionsfluoreszenzmikroskop (TIRF) mit thermoelektrisch gekühlter CCD-Kamera
- 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-Korrelationsspektrometer (FCS) (In Zusammenarbeit mit Evotec OAI.)
- Excimer-Laser-Ablationsanlage
- Gefrierätzeinrichtung
- Durchlicht- und Auflichtmikroskope mit Differentialinterferenzkontrast und Fluoreszenzeinrichtung
- CASY (Zellanalysator)
- Standard-Zellzuchtlabore mit begasten Inkubatoren
- Raster-Elektronenmikroskop (In Zusammenarbeit mit der Humboldt-Universität zu Berlin)
- Transmissions-Elektronenmikroskop (In Zusammenarbeit mit der Humboldt-Universität zu Berlin)

Arbeitsgruppe Extremophilen-Forschung:

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

Weiteres siehe auch Liste der Arbeitsgruppe Zelluläre Biotechnologie & Biochips.

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

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

Europäische Zellbank & Zentrum für Kryobiotechnologie:

Arbeitsgruppe Tieftemperatur-Biophysik:

- Tieftemperatur-Lagersysteme (bis -196 °C) mit medizinischer Zulassung
- modifizierte Einfrier-Automaten (programmierbar)
- zellbiologisches Labor
- modifizierte Forschungsmikroskope
- kombiniertes Reflexions-/Rasterkraftmikroskop für Messungen biologischer Objekte in wässriger Umgebung
- Test-Equipment (digital/analog) für Tieftemperatur-Elektronik
- Thermographiesystem (Temperaturmessbereich -20 °C bis 250 °C)
- Mikropipettiersystem (programmierbar)

Arbeitsgruppe Kryobank:

Erste Teilbereiche des Europäischen Zentrums für Kryobiotechnologie sind in Betrieb genommen. Lagerkapazität ab Ende 2002 verfügbar.

Ultraschall:

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

Siehe auch Liste Sensorfertigung nachfolgend.

Arbeitsgruppe Biomedizinische Ultraschallforschung:

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

Arbeitsgruppe Sensorfertigung:

- Fertigungsanlage für Ultraschall-Sensoren in kleiner und mittlerer Stückzahl
- CNC-Flachbettschleifmaschine (Ziersch & Baltrusch)
- Präzisionsläpp- und Poliermaschinen (Wolters)
- CNC-Universalfräsmaschine (Mikron UM 600); Arbeitsbereich (AB): 600x500x450mm

- CNC-Werkzeugfräsmaschine (Korradi UW 10 CNC); AB: 500x300x400mm
- CNC-Drehzentrum (Weiler DZ 32 CNC); Drehdurchmesser 100mm, Drehlänge 150m, angetriebene Werkzeuge
- CNC-Universal Drehmaschine (Rael Meka RT 5, zyklengesteuert); Querverstellung 200 mm, Längsverstellung 600 mm, angetriebene Werkzeuge
- Drehmaschine Colchester Master VS 3250, Drehdurchmesser 1-300mm, Drehlänge 650mm
- CNC-Hochpräzisions-Trenn- und Profilschleifmaschine (Berney T38-4 CNC), AB 160x220x120mm, NC Rundtisch 360°, Schnittbreite min. ca. 20 µm
- CNC-Diamantkreissägen (Loadpoint)
- CNC-Mikro Bohr-FräS-Schleifmaschine (Kern), AB 220x160x200mm, schwenkbarer NC-Rundtisch, fünfschsig
- CNC-Laserschneid-Schweisseinrichtung (Haas), YAG-Laser mit variabler Optik, Schnittbreite 60-200 µm, Schneiden von Keramik, Metallen, Hohlkörpern und Blechen, Materialstärke 5 µm - 2mm
- konventionelle Bohr-FräS-Drehmaschinen (inkl. Rundschleifeinrichtung)
- Bandsägevollautomat, Sägebereich 200 x 200mm, Ablänggenauigkeit +- 0,1mm
- Sandstrahlanlagen
- Gewindeschneidautomat
- Motortafelschere
- diverse Messmittel
- Präzisionsdosieranlagen
- 5-Becken-Reinigungsanlage
- Plasma-Reinigungsanlage
- digitales Impedometer
- Messplatz für Flüssigkeitsvolumenstrommessung
- Messplatz für Gasvolumenstrommessung
- Strahlungsdruckwaage
- Schallfeldvermessungsplatz
- Ultraschall-Mikroskop
- Impedanzvermessungsplatz
- Insertion-Loss-Messplatz
- Klimakammernessplatz
- Zero-Flow-Messplatz
- Temperaturschock-Messplatz
- dynamisches Laserinterferometer
- 3-Achsen-Messmikroskop inkl. Bildarchivierung und -verarbeitung

Arbeitsgruppe Medizin-Telematik:

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

Arbeitsgruppe Computerunterstützte Simulationen:

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

Europäisches Kompetenzzentrum für Biomedizinische Mikrosysteme:

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

Kontakt und weitere Informationen

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

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

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

Das Institut in Zahlen

Mitarbeiterentwicklung

Im Jahr 2002 waren am Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT 116 wissenschaftliche und technische Mitarbeiter sowie 45 studentische Hilfskräfte und 40 Praktikanten beschäftigt. Am Lehrstuhl Medizintechnik, der in das IBMT räumlich integriert ist, waren 8 wissenschaftliche und technische Mitarbeiter angestellt. Zusätzlich arbeiteten 6 Gastwissenschaftler im Institut.

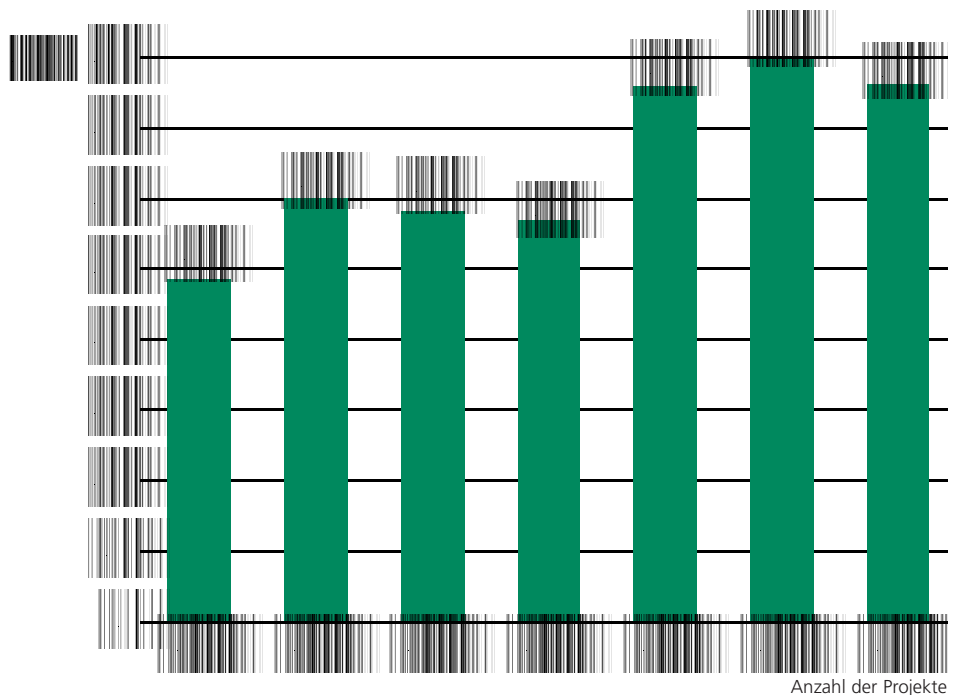
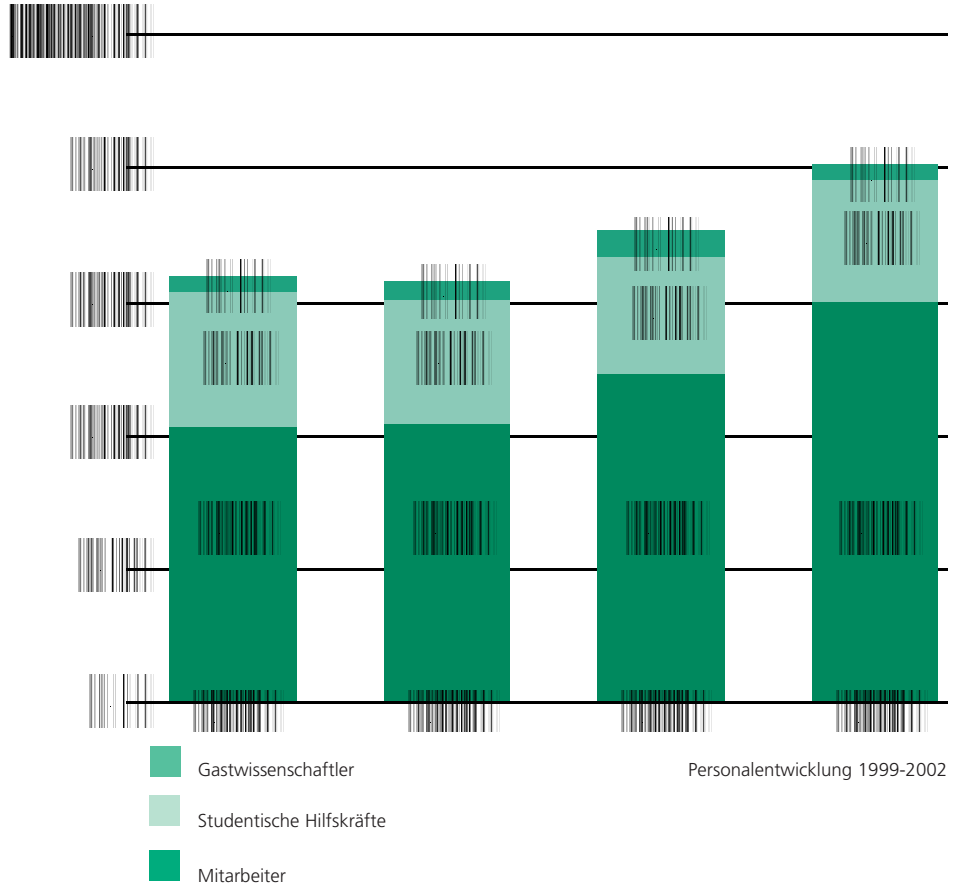
Betriebshaushalt

Der voraussichtliche Betriebshaushalt 2002 beträgt 8.8 Mio. Euro.

Der Anteil der Industrieerlöse zur Deckung des Gesamtaufwandes beträgt im Jahre 2002 voraussichtlich 31 %.

Vertragsforschung mit der Wirtschaft

Projektarbeit steht im Vordergrund der Forschungsaktivitäten am Institut. Im Jahre 2002 wurden am IBMT 380 Projekte bearbeitet. Davon entfielen 159 Projekte auf industrielle Auftraggeber.



Die Fraunhofer-Gesellschaft auf einen Blick

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 ist die führende Trägerorganisation für Einrichtungen der angewandten Forschung in Europa. Sie betreibt Vertragsforschung für die Industrie, für Dienstleistungsunternehmen und die öffentliche Hand. Für Kunden aus der Wirtschaft werden einsatzreife Lösungen technischer und organisatorischer Probleme rasch und kostengünstig erarbeitet. Im Rahmen der Technologieprogramme der Europäischen Union wirkt die Fraunhofer-Gesellschaft in Industriekonsortien an der Lösung technischer Fragen zur Verbesserung der Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Wirtschaft mit.

Eine weitere wichtige Aufgabe der Fraunhofer-Gesellschaft ist die strategische Forschung: 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 Schlüsseltechnologien beitragen. Dazu gehören die Forschungsgebiete Kommunikation, Energie, Mikroelektronik, Produktion, Verkehr und Umwelt.

Die Globalisierung von Wirtschaft und Forschung macht eine internationale Zusammenarbeit unerlässlich. Niederlassungen der Fraunhofer-Gesellschaft in Europa, in den USA und in Asien

sorgen daher für Kontakt zu den wichtigsten gegenwärtigen und zukünftigen Wirtschaftsräumen. Das IBMT ist führend in dieser Konzeption tätig.

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt derzeit 56 Forschungseinrichtungen an Standorten in der gesamten Bundesrepublik. Rund 11.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, bearbeiten das jährliche Forschungsvolumen von rund 900 Millionen Euro. Davon fallen mehr als 750 Millionen Euro auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Rund zwei Drittel dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft 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 erst in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden.

Die Fraunhofer-Wissenschaftler sind auf differenzierte Forschungsaufgaben aus einem breiten Spektrum von Forschungsfeldern spezialisiert. Wenn Systemlösungen gefragt sind, arbeiten mehrere Institute interdisziplinär zusammen.

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

Ihren Namen verdankt die Gesellschaft dem als Forscher, Erfinder und Unternehmer gleichermaßen erfolgreichen Münchner Gelehrten Joseph von Fraunhofer (1787-1826).

Forschungsfelder

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

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

Zielgruppen

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

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

Leistungsangebot

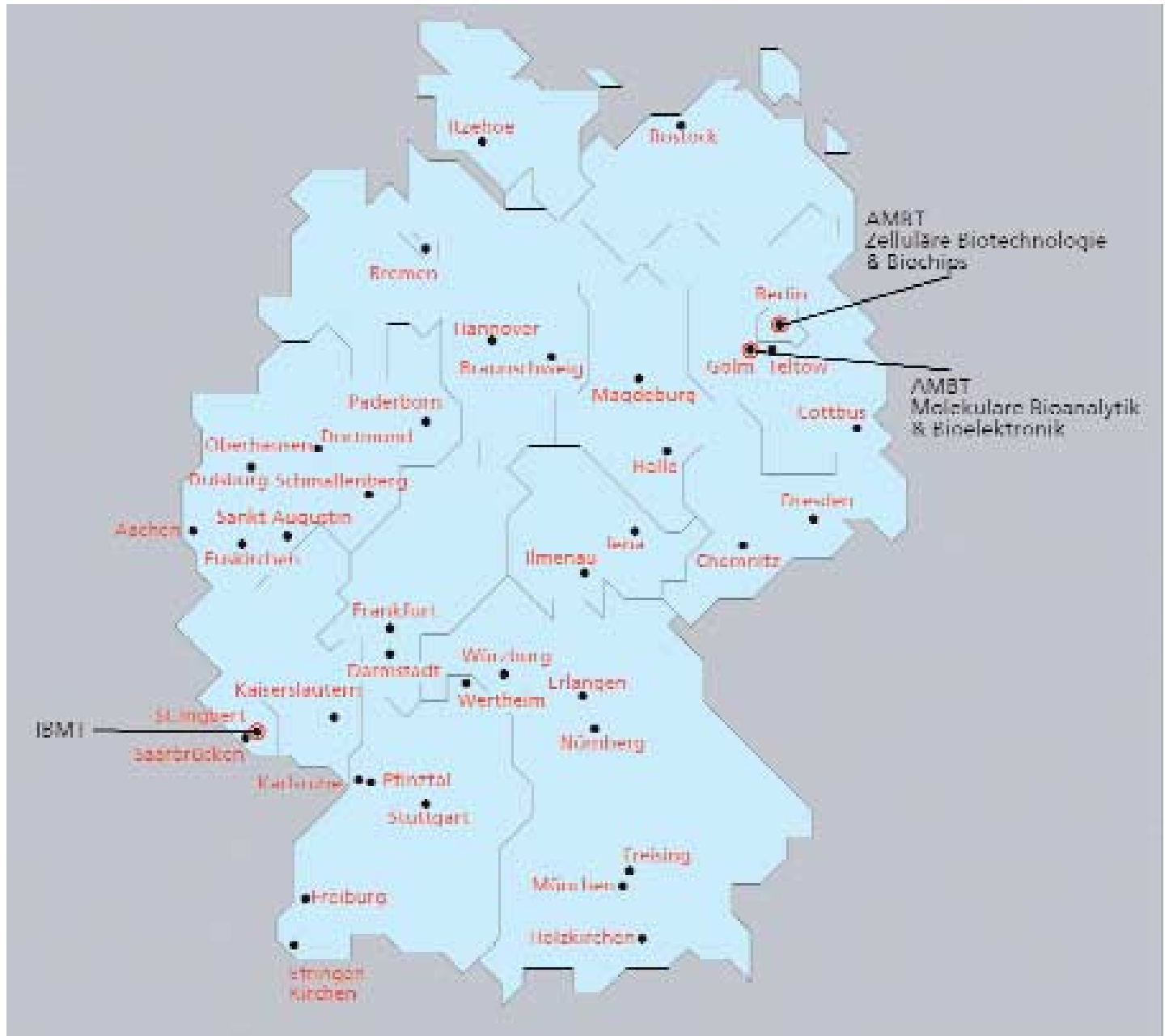
Die Fraunhofer-Gesellschaft bietet Forschung und Entwicklung in vier Leistungsbereichen an:

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

Vorteile der Vertragsforschung

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

Landkarte mit Forschungseinrichtungen



Ausgewählte Forschungsergebnisse und Anwendungen

Abteilung Sensorsysteme/Mikrosysteme

Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz

Priv.-Doz. Dr. Frank Volke

Kryobiologie: Nichtinvasive Untersuchung der Eisbildung in zellbiologischen Systemen mittels hochaufgelöster Magnetresonanz-Bildgebung und -Spektroskopie

Ausgangssituation

Strukturbildung und -erhaltung in biologischen Systemen bedingen die Verfügbarkeit von (flüssigem) Wasser. Im Laufe der Evolution jedoch haben sich einige Organismen auf vielfältige und faszinierende Weisen an das Überleben bei (fast) vollständigem Wasserentzug angepasst - ein Phänomen, das u.a. bei zahlreichen Einzellern (Schneealgen), bei Bärentierchen, einigen Würmern und vielen Pflanzen (bzw. deren Sporen oder Samen) beobachtet werden kann, selbst bei höheren Tieren gelegentlich anzutreffen ist (Frösche) und als Anhydrobiose bezeichnet wird. Sobald diesen Organismen Wasser erneut zur Verfügung steht, nehmen sie es auf und können in kurzer Zeit alle notwendigen metabolischen Prozesse reaktivieren. Wie das auf molekularer und zellulärer Ebene vonstatten geht, ist Gegenstand intensiver Forschung in biochemischen und benachbarten Disziplinen. Dabei scheinen bestimmte nichtreduzierende Disaccharide, die unter »osmotischem Schock« in der Zelle massiv produziert werden, aufgrund ihrer hydrophilen Eigenschaften Wasser in Zellbestandteilen wie Membranen struktur- und funktionserhaltend ersetzen zu können. Deshalb werden sie auch als (zelluläre) Frostschutzmittel eingesetzt und als Kryoprotektoren bezeichnet.

Kryobiologie – die Wissenschaft vom Verhalten der Organismen und ihrer Bestandteile bei niedrigen Temperaturen – beschäftigt sich unter anderem damit, den Prozess der Kryokonservierung zu optimieren und zu kontrollieren, um Läsionen an Zellen, Geweben oder Organen der einzufrierenden

Organismen minimieren oder ausschließen zu können. Weiterhin versucht sie, die Reaktivierung der Lebensprozesse nach einem längeren Konservierungszeitraum zu beschreiben, zu verstehen und labortechnisch zu reproduzieren. In diesem Zusammenhang ist die Kristallisation von Wasser zu Eis aus Sicht der Zelle vergleichbar mit osmotischem Stress: In beiden Fällen wird ihr lebensnotwendiges Wasser entzogen, was ihre Strukturen dramatisch verändern kann und ihre biologische Funktionsfähigkeit auf die Probe stellt.

Interessant ist nun, dass die Eisbildung selbst reinen Wassers ein sehr komplexer Prozess ist und unter anderem abhängt von der Größe des Systems, von der Gefrierprozessführung, Wärmeleitfähigkeiten und dem Vorhandensein von Kondensationskeimen. Es wäre also wünschenswert, Untersuchungsmethoden zu besitzen, die den Gefrierprozess nicht beeinflussen und doch möglichst umfassende Informationen über ihn und seine bestimmenden Parameter liefern. Magnetresonanstechniken, kurz NMR genannt, bieten eine ganze Palette solcher Methoden: Spektroskopie (MRS), Bildgebung (MRI) oder Kombinationen daraus ermöglichen Aussagen über absolute, räumliche oder dynamische Häufigkeiten chemischer oder physikalischer Eigenschaften der zu untersuchenden Proben. NMR-Experimente an Gefrierproben können beispielsweise Gefriertechniken optimieren, die Wirkungsweisen von Kryoprotektoren erhellen und Besonderheiten extremophiler Organismen verstehen helfen.

Aufgabe

Die Aufgabe bestand zunächst im Aufbau eines geeigneten NMR/MRI-Messverfahrens mit entsprechender Gefrierprozessführung und in der Untersuchung homogener und wässriger Lösungen. Zunächst wurden reines Wasser, deuteriertes Wasser, Wasser mit Kryoprotektoren und Wasser mit Nährlösungen bei unterschiedlicher Gefrierprozessführung in verschiedenen Gefäßen (mit dem Ziel der Miniaturisierung) untersucht. Während des Gefrierens hat man es mit Mischungen aus festkörperähnlichen und wässrigen (teilweise amorphen) Subsystemen zu tun, was besondere Anforderungen an die Auswahl geeigneter NMR/MRI Parameter stellt.

Diese Arbeiten sind als Dissertationsthema in enger Zusammenarbeit mit anderen Gruppen des IBMT ausgelegt.

Ergebnisse

NMR – durch geeignete Gefriervorrichtungen ergänzt – ermöglicht die kontinuierliche Beobachtung des Gefrierprozesses (z.B. von reinem Wasser) in einem Probenbehälter. Dabei hängt es stark von der Prozessführung ab, wo und wie sich Eiskristalle welcher Größe bilden und in welchem Umfang amorphes Eis (höhere molekulare Beweglichkeit und damit durch entsprechende Parameterwahl im MRI-Experiment sichtbar zu machen) oder freies, an Eisgrenzflächen bewegliches sogenanntes »Oberflächenwasser« zu finden sind.

Die unterschiedlichen Molekülbeweglichkeiten bilden den Kontrast in Abbildung 1(a,b) im Zweiphasensystem gefrorenen und flüssigen reinen Wassers.

Die hellen Bereiche entsprechen Ansammlungen von Molekülen mit höherer Beweglichkeit (noch ungefroren). Nicht sichtbar ist auf dieser Intensitätskala das feste, kristalline Eis, doch lässt sich dessen räumliche Verteilung abschätzen mit dem Wissen, dass sich die Probe (wie in c,d) in einem Reagenzglas von ca. 12 mm Innendurchmesser befindet (Querschnitte in a,c, Längsschnitte in b,d; unterschiedliche Maßstäbe). Gefrorenes Wasser mit Nährlösungen für Zellen (Abbildung 1 c,d) zeigt ein noch komplexeres Bild: Das System ist deutlich inhomogener, weist scharf abgegrenzte Eiscluster (dunkle Farben) und merkliche Randscheinungen auf sowie amorphe Areale des noch freien Wassers mit sich aufkonzentrierender Nährlösung (helle Farben). Die sich während des Gefrierprozesses bildenden Muster hängen wiederum von den eingangs erwähnten zahlreichen Parametern ab (Abbildungen 1 und 2a). Theoretische Arbeiten zur Simulation solcher »chaotischer« Strukturen begleiten deshalb die experimentellen Untersuchungen.

Ein oft verwendeter Kryoprotektor ist DMSO (Dimethylsulfoxid). Hierzu wurden ebenfalls erste MRI-Messungen durchgeführt, ergänzt durch »Molecular Modelling«, um die Struktur von Wassermolekülen an solchen Spezies zu verstehen. Abbildung 2b zeigt einen Ausschnitt einer Simulation von DMSO in Wasser, wobei die Wasserstoffbrückenbindungen angezeigt sind.

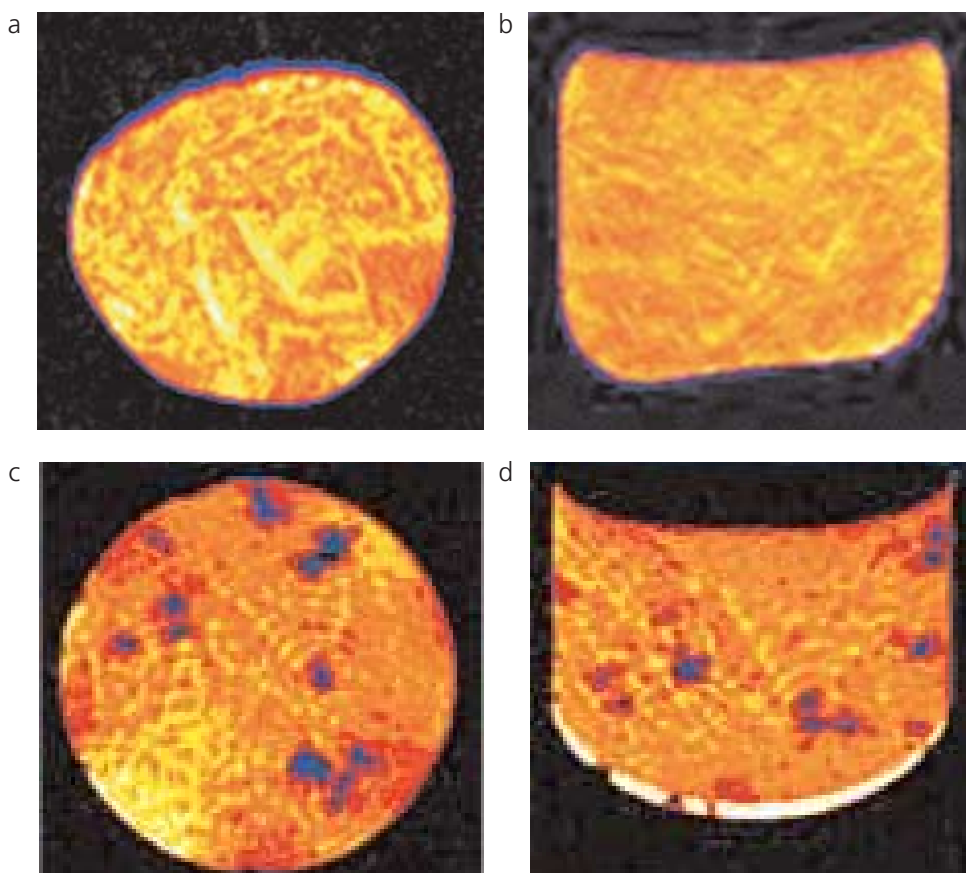


Abbildung 1: Muster in teilgefrorenen wässrigen Systemen. a,b) reines H₂O bei -8°C; c,d) Nährlösung mit Frostschutzmittel bei -20°C, leicht anderer Maßstab.

Mit diesen ausgewählten Beispielen wird deutlich, dass MRI im Hochauflösungsbereich wertvolle Informationen zur Optimierung kryobiologischer Problemlösungen liefert. Weiterhin konnten in beliebig ausgewählten Bereichen der gezeigten Bilder sogenannte Relaxationszeiten (T1 und T2) sowie molekulare Diffusion gemessen werden. Diese Parameter sind direkt mit der molekularen Struktur und Dynamik der Moleküle im Beobachtungsfenster verknüpft.

Die Anwendungen für die Kryobiologie eröffnen jedoch noch weitere Akquisitionsfelder, so in der Lebensmittel-, Kosmetik- und Umweltforschung.

A



B

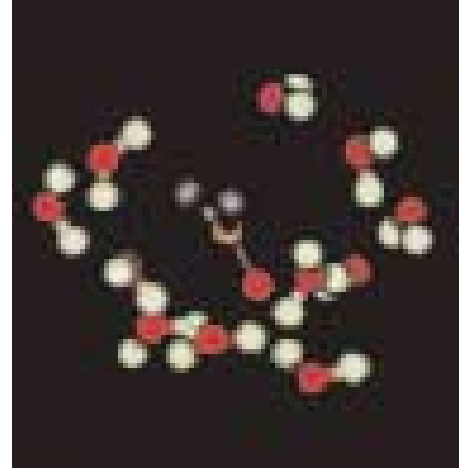


Abbildung 2: a) Musterbildung im Eis; b) Molecular Modelling von DMSO und Wasser. Grüne Punktlinien deuten die Wasserstoffbrückenbindungen an.

Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr. Frank Volke
Telefon: +49 (0) 6894/980-405
Dipl.-Biophys. Daniel Mietchen
Telefon: +49 (0) 6894/980-251
Fax: +49 (0) 6894/980-400
Email: frank.volke@ibmt.fraunhofer.de
Email:
daniel.mietchen@ibmt.fraunhofer.de

Taktiler Sensor mit hoher Ortsauflösung

Ausgangssituation

Eine Vielzahl industrieller Aktivitäten im Bereich der Mikromanipulation und Mikrorobotik konzentrieren sich auf die Entwicklung von Geräten zur Assemblierung von Mikrobauteilen. Bisher sind diese Geräte jeweils auf eine spezielle Aufgabenstellung hin optimiert – was jedoch fehlt, sind universell einsetzbare Mikromanipulationssysteme. Deshalb sollte ein Mikroroboter entwickelt werden, der beliebige mechanische Mikrokomponenten zu einem komplexen Bauteil zusammenfügen kann (Abbildung 1). Der Greifarm dieses Roboters sollte über einen künstlichen Tastsinn (taktile Sensoren) verfügen, um die Greifkraft sowie die Position und Orientierung gegriffener Objekte erfassen zu können. Taktile Sensoren bestehen aus einem Array von Drucksensoren und werden häufig in Siliziumtechnologie gefertigt. Der Pitch der druckempfindlichen Pixel beträgt dabei bei den bekannten Sensoren stets mehr als 200 Mikrometer. Neben der für die geplante Anwendung unzureichenden Ortsauflösung sind diese Sensoren aufgrund der dünnen Siliziummembranen sehr zerbrechlich und daher für die Verwendung in Greifern nur bedingt geeignet. Außerdem existieren auch folienbasierte Drucksensorarrays, welche zwar sehr robust, aber von noch geringerer Ortsauflösung sind.

Aufgabe

Es sollte ein taktiler Sensor für den Einsatz im Greifarm eines Mikroroboters entwickelt werden. Der Sensor verleiht dem Roboter einen künstlichen Tastsinn, mit dem die Greifkraft sowie die Position und Orientierung gegriffener Objekte erfasst werden kann. Der Sensor soll sehr robust und zudem aus flexiblem Material gefertigt sein, um auf beliebig geformten Greif-



Abbildung 1: Mikromontage mit Hilfe zweier Mikroroboter.

armen eingesetzt werden zu können. Die Größe des Sensorarrays muss an die Größe des Greiffingers angepasst sein und 0,9 mm x 0,9 mm betragen. Zur Gewährleistung einer ausreichenden Ortsauflösung wird ein Pitch der druckempfindlichen Pixel von maximal 100 Mikrometer angestrebt.

Realisierung

Um der Forderung eines flexiblen Sensors nachzukommen, wird dieser auf Basis flexibler Kunststofffolien gefertigt (Abbildung 2). Zwei dünne, flexible Kunststofffolien werden exakt zueinander justiert. Die erste besteht aus einem elektrisch nichtleitenden Polyimid und dient als Substratfolie. Sie ist mit metallischen, interdigitalen Elektrodenstrukturen versehen, welche mittels Dünnschichttechnik abgeschieden und photolithographisch strukturiert werden (Abbildung 3). Jedem druckempfindlichen Pixel ist eine Elektrodenstruktur zugeordnet, welche aus jeweils sechs »Fingern« besteht. Jeder Finger der interdigitalen Elektroden hat eine Breite von 5 μm . Der Abstand zwischen zwei Fingern beträgt ebenfalls 5 μm (Abbildung 4). Die zweite Folie besteht aus einem elektrisch nichtleitenden Silikon. Auf das nichtleitende Silikon ist ein Array von pyramidenförmigen Erhebungen aufgebracht, welche aus einem elektrisch leitenden Silikon bestehen (Abbildung 5). Hergestellt werden die Silikonpyramiden

durch Verwendung einer Abformtechnik. Ein mikromechanisch strukturierter, (100)-orientierter Siliziumwafer dient dabei als Abgießform. Die inversen Pyramidenstrukturen im Siliziumwafer werden durch einen Ätzprozess unter Verwendung von KOH hergestellt. Nach ihrer getrennten Fertigstellung werden Polyimidfolie und Silikonfolie exakt zueinander justiert. Die Pyramidenspitzen stehen jeweils dem Zentrum einer interdigitalen Elektrodenstruktur gegenüber. Ohne Druckbeaufschlagung berühren lediglich die Spitzen der elektrisch leitenden Pyramiden die gegenüberliegende Interdigitalstruktur. Mit steigendem Druck werden die Silikonpyramiden gegen die Substratfolie gepresst und dabei plattgedrückt. Dies führt zum Kurzschließen von immer mehr Elektrodenfingern, was den Widerstand der Elektrodenstruktur erniedrigt. Aufgrund der extremen Miniaturisierung kann das Fraunhofer IBMT auf der insgesamt 0,9 mm x 0,9 mm kleinen Sensorfläche ein Feld von 8 x 8 druckempfindlichen Pixeln mit einem Pitch von 90 Mikrometer realisieren (Abbildung 6). Zur elektrischen Kontaktierung des Sensors wird eine robuste Alternative zum sonst in der Mikrotechnik üblichen Drahtbonden entwickelt. Als Ersatz für Bonddrähte dienen in die Polyimidfolie eingebettete metallische Leiterbahnen, welche am vom Messfeld entfernten Ende der Polyimidfolie so weit aufgefächert sind, dass sie mit einem herkömmlichen Ministecker kontaktiert werden können.

Kooperationspartner

Von der EU gefördertes Forschungsprojekt.

Universität Karlsruhe, Institut für Prozessrechen-technik, Automation und Robotik, Karlsruhe

Scuola Superiore Sant'Anna, MiTech Lab, Pisa, Italy

University of Barcelona, Instrumentation and Communication Systems Laboratory, Barcelona, Spain

Sheffield Hallam University, School of Engineering, Sheffield, Great Britain

Uppsala University, Department of Materials Science, Uppsala, Sweden

Philips Electronics Nederland bv., Philips Research Laboratories, Eindhoven, The Netherlands

Kammrath & Weiss GmbH, Dortmund, Germany

Projektdurchführung

Dipl.-Phys. Margit Biehl

Telefon: +49 (0)6894/980-154

Fax: +49 (0) 6894/980-400

Email:

margit.biehl@ibmt.fraunhofer.de

Ansprechpartner

Dr. Thomas Velten

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

Fax: +49 (0) 6894/980-400

Email:

thomas.velten@ibmt.fraunhofer.de

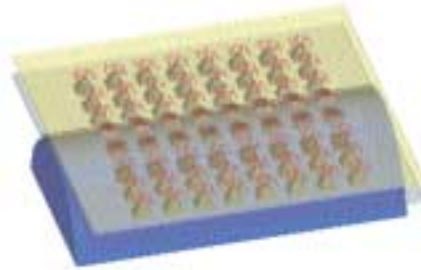


Abbildung 2: Prinzipskizze des aus zwei Folien zusammengesetzten Sensors. Blau dargestellt ist der gegriffene Gegenstand.

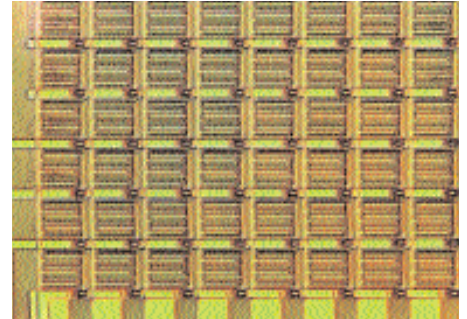


Abbildung 3: Ausschnitt der interdigitalen Elektrodenstrukturen auf der Polyimidfolie.

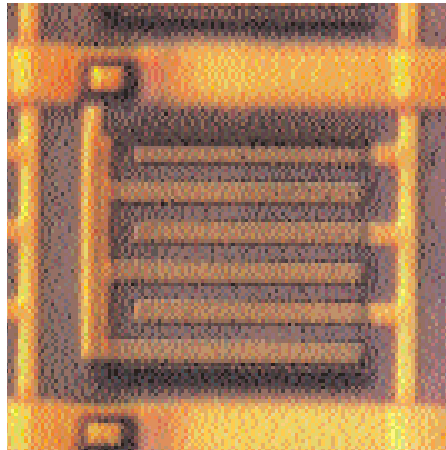


Abbildung 4: Vergrößerte Elektrodenstruktur eines Pixels (Fingerbreite: 5 μm).

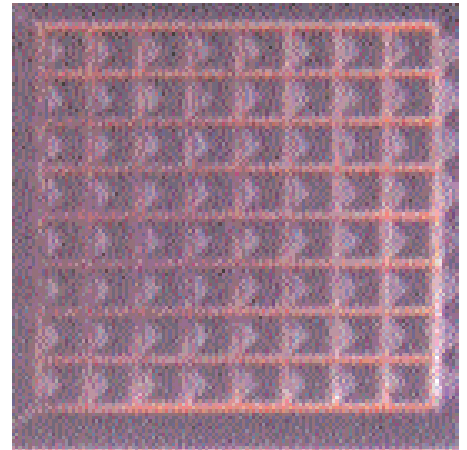


Abbildung 5: Silikonfolie mit elektrisch leitenden Silikonpyramiden.

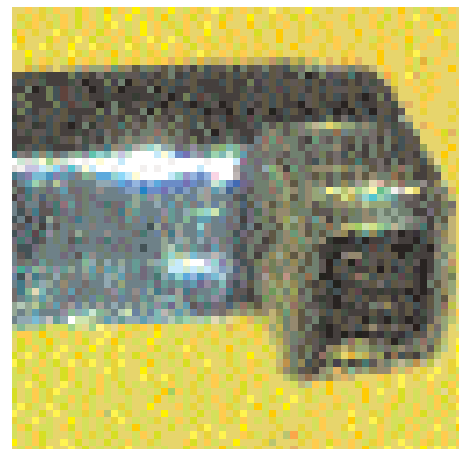


Abbildung 6: Greiferarm mit taktilem Sensor.

Endoluminale Biosensorik für das interventionelle Biomonitoring im kardiovaskulären System

Ausgangssituation

Die koronare Herzkrankheit ist die häufigste Krankheit in den Industrieländern und verursacht über 40% aller Todesfälle in den USA und Westeuropa. Neben der medikamentösen Therapie der koronaren Herzkrankheit stehen operative und interventionelle Verfahren zur Verfügung. Besonders perkutane Interventionstechniken wie z.B. die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) gewinnen zunehmend an Bedeutung. Eine wesentliche Limitation der PTCA-Erfolgsquote ist jedoch das Auftreten einer Rezidivstenose, die bei etwa 30%-50% der Patienten beobachtet wird. Diese ist durch eine elastische Rückstellbewegung der Gefäßwand bedingt und wird durch eine zusätzliche Implantation eines Stents behandelt. Obwohl Stents im Vergleich zur konventionellen PTCA die Restenoserate um ca. 50% senken, entwickeln auch nach Stentimplantation ca. 20% -25% der Patienten eine Restenose innerhalb des Stents. Aufgrund häufiger Stentimplantationen im klinischen Alltag und der schlechten Behandlungsprognose einer In-stent-Restenose im Langzeitverlauf stellt letztere ein klinisch relevantes Problem dar. Eine zeitliche Erfassung des Restenoseverlaufs ist für das Verstehen der Pathophysiologie und zur Erprobung neuer Therapieansätze notwendig. Eine ultraschallgesteuerte Stentimplantation ermöglicht durch die gemessene Stentlänge und In-Stent-Fläche eine prognostische Vorhersage einer In-stent-Restenose nach 6 Monaten. Dieses Verfahren ist außerdem aufwendig und kostenintensiv. Neue nicht-invasive Verfahren wie z.B. die endoluminale Biosensorik sind deshalb sowohl im Rahmen tierexperimenteller Forschung, als auch zur Applikation am Menschen von großem Interesse.

Aufgabe

In dem vorliegenden Projekt soll ein tierexperimentelles Restenosemodell am Kaninchen zur Validierung einer impedimetrischen, endoluminalen Biosensorik etabliert werden. Für erste *in vivo* Restenosemessungen und zur Evaluierung einer endoluminalen bioelektronischen Messvorrichtung dient das Kaninchenmodell nach einer Implantation koronarer Stents in die Iliakalgefäße. Impedanzspektroskopisch erhobene Daten werden mit morphometrischen Messungen, die nach Explantation der gestenteten Gefäßsegmente durchgeführt werden, verglichen und validiert. Ziel ist es, durch diese nicht-invasive Methode einen genauen zeitlichen Ablauf der Restenoseentwicklung aufzeichnen zu können.

An einem Kaninchenmodell mit Stentimplantation in die Iliakalgefäße kann die zeitliche Restenoseentwicklung nach Explantation des gestenteten Gefäßsegmentes durch morphometrische Messungen erfasst werden. Diese morphometrischen Daten werden mit impedanzspektroskopischen Daten, die kurz vor der Explantation des Stents erhoben werden, verglichen bzw. validiert und dienen zur Weiterentwicklung und Optimierung der endoluminalen Sensorik.

Ergebnis

Für die Messungen der In-Stent-Restenose wurde eine Messvorrichtung bestehend aus einem Ballonkatheter mit einer Elektrodenkonfiguration sowie einem Impedanzmessaufbau entwickelt. Die Evaluierung des Messsystems erfolgte zunächst an Arterien- und Venenexplantaten des Kaninchens. Die unterschiedliche Zusammensetzung der Gefäßmodelle spiegelte sich in den Impedanzdaten in spezifischen

Frequenzbereichen reproduzierbar wider. Für bioelektronische Messungen am Tier, wurde dieses zunächst einer Stentimplantation im Bereich der beiden extern lokalisierten Iliakalarterien von proximal nach distal unterzogen. Die zeitlich-abhängige In-Stent-Restenose wurde mit beschriebenem Messaufbau detektiert. Erste Messungen mit verschiedenen Elektrodenanordnungen auf dem Ballonkatheter in Abhängigkeit verschiedener Frequenzbereiche lassen eine Differenzierung der Gefäßzustände erkennen. Ein sensitives bioelektronisches Monitoring in gestenteten Arterien lässt sich zeitabhängig mit morphometrischen Daten im Verlaufe der In-Stent-Restenose korrelieren. Somit lässt das endoluminale Monitoringsystem ein neuartiges, sensitiv arbeitendes Verfahren für die interventionelle Kardiologie erwarten.

Projektbeschreibung

Der Stent wird 8 cm nach proximal über die eingeführte Schleuse bis in die Arteria iliaca des Kaninchens vorgeschoben und der Ballon für 1 Minute mit einem Inflationsdruck von 16 atm aufgeblasen. Dadurch erreicht er einen Innendurchmesser von 3 mm. Nach dem Entfernen des Katheters und der Schleuse wird die Arteria femoralis durch eine Gefäßnaht wieder verschlossen. Nach einer intramuskulären Narkose und die Freilegung der Iliakalarterie, erfolgt die Messung der Gewebereaktion in den In-stent-Restenosen mit der Methode der elektrischen Impedanzspektroskopie durch ein spezielles Elektrodendesign. Durch die intravenöse Gabe einer tödlichen Dosis Pentobarbital werden die Tiere dem Finalexperiment für die Explantation der beiden Arteriae iliaca externae von proximal nach distal zugeführt. Messungen der In-stent-Restenose werden via elektrischer Impedanzspektroskopie in verschiedenen Frequenzbereichen unter Einsatz eines

endoluminalen Messsystems (z.B. Mikroelektrodenkonfiguration auf Ballonkatheter aufgebracht) durchgeführt. Diese Daten werden mit histomorphometrischen Messungen nach Explantation der Gefäße verglichen, und für die Validierung der neuen Messmethode herangezogen.

Kooperationspartner

Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik, Abteilung Biohybride Systeme
Universitätsklinikum Mannheim GmbH,
I. Medizinische Klinik - Kardiologie & Angiologie (Direktor: Prof. Dr. med. M. Borggrefe),
Fakultät für Klinische Medizin der Universität Heidelberg;
Leit. OA Prof. Dr. med. K. K. Haase,
OA Dr. med. T. Süselbeck,
Dr. med. I. Weinschenk
Prof. Dr. J. Metz, Universität Heidelberg, Institut für Anatomie und Zellbiologie

Projektdurchführung

Dipl.-Ing. Hagen Thielecke
Telefon: +49 (0) 6894/980-162
Dr. Alexandra Reiningger-Mack
Telefon: +49 (0) 6894/980-279
Prof. Dr. Andrea Robitzki
Leitender OA Prof. Dr. med. K. K. Haase
(Universitätsklinikum Mannheim, I. Med. Klinik)
OA Dr. med. T. Süselbeck (Universitätsklinikum Mannheim, I. Med. Klinik)
Dr. med. I. Weinschenk (Universitätsklinikum Mannheim, I. Med. Klinik)
Prof. Dr. J. Metz, Universität Heidelberg, Institut für Anatomie und Zellbiologie

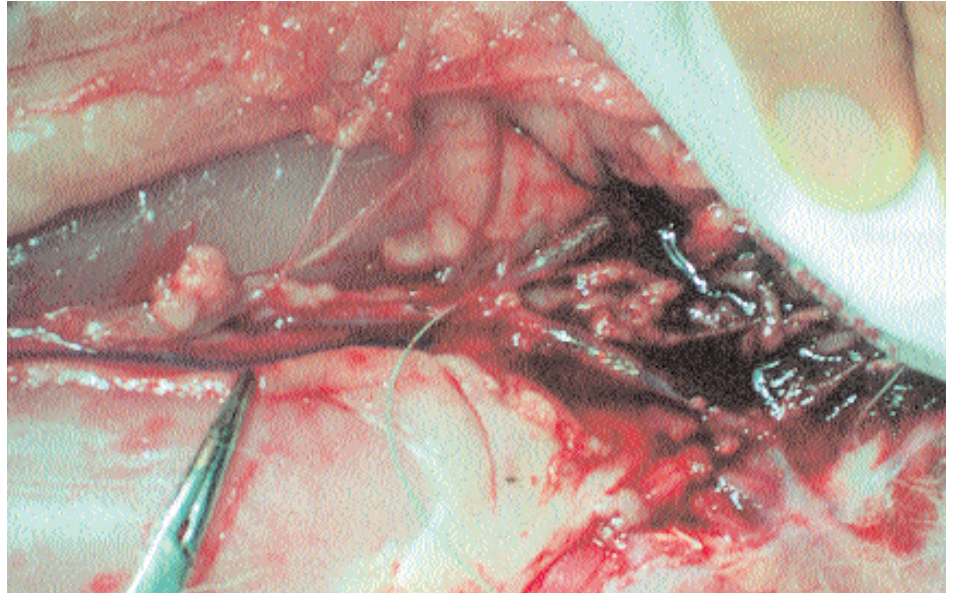


Abbildung 1: Ballonkatheter mit Elektrodenkonfiguration (mit Führungsdraht) auf einem flexiblen Polymer (Poliimid) in der gestenteten externen Iliakalarterie eines Kaninchens nach 28 Tagen Postimplantationszeit.



Abbildung 2: Querschnittsaufnahme einer Iliakalarterie eines Versuchstieres (Kaninchen) nach 14 Tagen Stentimplantation. Die Stentstreben sind im Arterienquerschnitt sichtbar (HE-Färbung; Arbeitsgruppe Prof. Dr. J. Metz, Universität Heidelberg).

Ansprechpartner

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

Fertigung eines 3D-Gewebe-basierten Mikrokapillararrays für das funktionelle Biomonitoring

Ausgangssituation

Die biotechnologische Forschung fordert verstärkt Methoden und Technologien, die eine rasche effektive Analyse von Proteinen bzw. molekularen Zielstrukturen sowie deren Funktion in lebenden Systemen ermöglichen. Die Zielsetzung hinsichtlich der Entwicklung neuer, innovativer biotechnologischer Verfahren, molekularbiologischer Methoden und High-Throughput-Screeningprozesse ist die schnelle, kostengünstige Entwicklung neuer therapeutischer, effizienter Wirkstoffe. Ein zentrales Problem ist häufig das Fehlschlagen einer raschen, effizienten Weiterentwicklung vieler verheißungsvoller Wirkstoffe, bedingt durch den Mangel an raschen, synchron verlaufenden Pharmakokinetik- und Toxizitätsstudien. Derzeit besteht diesbezüglich ein Engpass an der Schnittstelle Zell- und Gewebe-basierter Analytik und präklinischer Evaluation in repräsentativen Tiermodellen, die beide zeit- und kostenintensiv sind oder zur Zeit noch nicht schnell genug erzeugt werden können. Dreidimensionale organotypische Gewebemodelle oder Zellgekoppelte 3D-Polymermatrizes können als komplexe Zielstrukturen entwickelt und mit der modernen Biochiptechnologie für eine automatisierte funktionelle Analytik bzw. ein funktionelles Biomonitoring kombiniert werden.

Aufgabe

Das frequenzabhängige Verhalten der elektrischen Impedanz von Einzelzellen oder Zellverbänden bzw. Geweben spiegelt wesentlich strukturelle und elektrische Eigenschaften wider. Dieser Zusammenhang ermöglicht durch Aufnahme der Impedanz über einen definierten Frequenzbereich (Impedanz-Spektroskopie) die Charakterisierung von Geweben und einzelnen bzw. gekoppelten Zellen sowie die online-

Detektion physiologischer Ereignisse. Integrierbare Bioelektronik und verschiedene Elektrodenkonfigurationen erlauben Potenzialableitungen elektrophysiologisch aktiver Zellen und Gewebe. Das bioelektronische Screeningsystem sollte als Mikrokapillar-Array-Prototyp aus einem biokompatiblen, UV-resistenten Kunststoff unter Einsatz der Spritzgusstechnik in Zusammenarbeit mit einem Industriepartner gefertigt werden. Die technologische Herausforderung bestand in der Entwicklung einer kostengünstigen Herstellungstechnologie zur Fertigung hoher Chip-Stückzahlen, der Garantie einer hohen Präzision in der Generierung von Kapillarstrukturen in der Größenordnung von 100 μm bis 400 μm Durchmesser und der Implementierung von Elektroden.

Ergebnis

Dem Projekt gingen eine Marktanalyse sowie eine Machbarkeitsstudie in Form eines Kapillarmesssystem-Demonstrators voran, die zur Fokussierung des in Spritzgusstechnik gefertigten 3D-Gewebe-Kapillararrays für die automatisierte, zerstörungs- und markierungsfreie, parallel und synchron verlaufende hydrodynamische Positionierung sowie bioelektronische Analytik von 3D *in vitro*-Gewebemodellen führte. Für das Biomonitoring von 3D *in vitro*-Gewebemodellen z.B. im Einsatz von Wirkstoff- oder Toxin-Untersuchungen, kann durch das Anlegen eines Wechselstromes über die in den Kapillaren implementierten Elektroden Veränderungen in den positionierten Geweben, die als dielektrische Körper fungieren, gemessen werden. In verschiedenen Frequenzbereichen können die Einflüsse von Wirkstoffen oder Toxinen auf unterschiedliche Bereiche innerhalb eines Gewebes oder einer Zelle in Echtzeit detektiert werden. Basierend auf dem Prinzip des Kapillarmesssystems wurden einige Studien in der Tumorforschung bzw. Tumor-Diagnostik

und Therapiekontrolle durchgeführt. Es wurde eine Antisense-Gentransferstudie an Brustkrebs-Tumorsphäroiden (T47D clone 11) mit dem Ziel der Inhibition der Genexpression des embryonalen Proliferationsmarkers Butyrylcholinesterase, durchgeführt. Molekular- und zellbiologische Daten zeigten eine effiziente Blockade der Butyrylcholinesterase-Genexpression einhergehend mit einer Inhibition der Proliferation und Induktion von Apoptose. Für ein funktionelles, bioelektronisches Monitoring dieser physiologischen Vorgänge wurden Kontroll- und genmanipulierte Tumorsphäroide hydrodynamisch in ein Kapillarmesssystem mit einer 4-Elektrodenkonfiguration positioniert und einer Impedanzspektroskopie unterzogen. Unterschiedlich große sowie gleich große Kontroll- versus antisense-Butyrylcholinesterase behandelte Tumorsphäroide zeigten im Bereich von 50 Hz bis 50 kHz deutlich unterscheidbare Impedanzen. Signifikant waren die deutlich erniedrigten extrazellulären Widerstände (R_{ext}) antisense-behandelter Sphäroide unabhängig von ihrer Größe. Die molekularen Daten, die Proliferationsinhibition, Wachstumsblockade und Apoptose-Induktion betreffend, ließen sich mit den impedimetrischen Daten zu einem Gewebe-spezifischen Schaltkreismodell korrelieren. Dieses funktionelle Monitoringsystem für die automatisierte, reproduzierbare und synchronisierte Messung an 3D *in vitro*-Gewebemodellen lässt sich somit in der Biomedizin für Diagnostik und Therapiekontrolle, in der Biotechnologie für die funktionelle Proteomforschung, für Wirkstoff-Screening, aber auch für die Lebensmittel- sowie Umweltanalytik einsetzen. Die Vorteile ergeben sich durch zerstörungsfreie und markierungsfreie Echtzeit- und Langzeitmessungen an vitalen Modellen unter physiologischen Bedingungen, durch ein kostengünstiges, reproduzierbares und synchronisierbares Messprinzip, schnelle und parallele Datenerfassung sowie durch eine mögliche Ankopplung an

weitere kundenspezifische Messsysteme mit Schnittstellen zur Datenerweiterung.

Projektbeschreibung

Das Projekt beschreibt die konsequente Umsetzung von der Produktidee eines funktionellen Monitoringsystems bzw. Mikrokapillarchips, ausgehend von Marktanalysen, Machbarkeitsstudien und eines Demonstrators bis hin zur Fertigung eines Prototyps unter Berücksichtigung einer innovativen sowie kostengünstigen Herstellungstechnologie, die vom Industriepartner ThinXXS Microtechnologies Zweibrücken begleitet wurde. Das Chipdesign bezogen auf die Etablierung möglichst vieler Mikrokapillaren (Durchmesser 100 µm bis 400 µm) mit einer geeigneten Elektrodenkontaktierung wurden in der 1. Herstellungsphase verfolgt und umgesetzt. Das Chipdesign erfolgte unter der Maßgabe, dass ein Mikrofluidik- – sowie ein Chipaufnahmemodul – das Messsystem ergänzen sollen. Für die Herstellung des Kapillarchips in Kooperation mit einem Industriepartner wurde das Spritzgussverfahren mit speziellen Mikrowerkzeugen unter Einsatz eines biokompatiblen, UV-resistenten Kunststoffes gewählt.

Projektdurchführung

Dieses Projekt wurde im Rahmen des BioTechSaar-Programmes durch das Wirtschaftsministerium des Saarlandes finanziert.

Dipl.-Ing. Hagen Thielecke

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

Email:

hagen.thielecke@ibmt.fraunhofer.de

Dr. Alexandra Reining-Mack

Telefon: +49 (0) 6894/980-279

Email:

alexandra.reiningermack@ibmt.fraunhofer.de

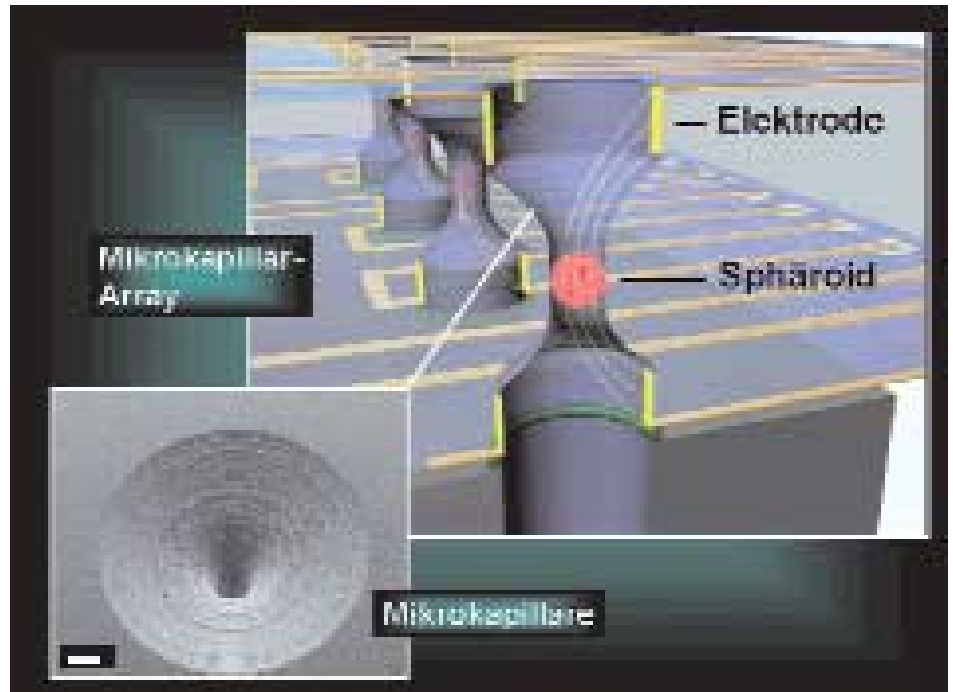


Abbildung 1: Schema eines Mikrokapillarrays mit einem positionierten Sphäroid (Querschnitt). Über die implementierten Elektroden wird ein elektrisches Feld angelegt; das hydrodynamisch in der Mediumsäule positionierte 3D-Gewebemodell wird impedimetrisch analysiert. REM-Aufnahme einer einzelnen Kapillare (Balken = 100 µm).

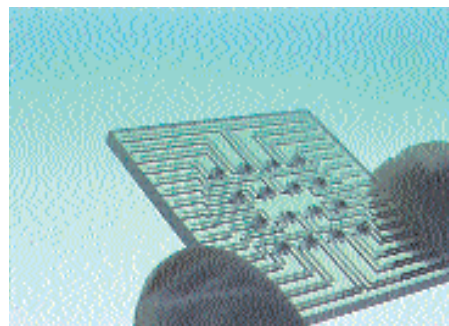


Abbildung 2: Mikrokapillarray-Prototyp in Spritzgusstechnik gefertigt, mit implementierten Platinelektroden (Fertigung bei ThinXXS Microtechnologies, Zweibrücken).

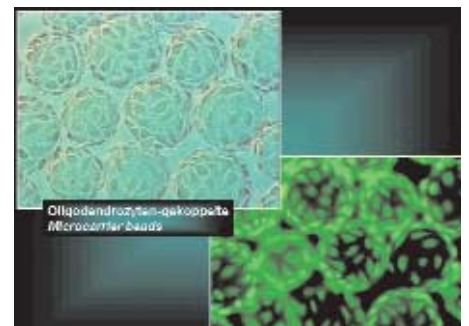


Abbildung 3: Oligodendrozyten-gekoppelte Microcarrier beads (3D-Polymermatrizes) können z.B. parallel und synchron in den Mikrokapillaren positioniert und bioelektronisch analysiert bzw. charakterisiert werden.

Ansprechpartner

Dr. Alexandra Reining-Mack

Telefon: +49 (0) 6894/980-279

Fax: +49 (0) 6894/980-400

Email:

alexandra.reiningermack@ibmt.fraunhofer.de

Biomedizinische Mikrosysteme zum Einsatz in der neurologischen Rehabilitation

Situation

In Europa leben 250.000 Personen mit Querschnittlähmung, jährlich kommen weitere hinzu. Viele davon erleiden ihr Schicksal in jungen Jahren, der Altersdurchschnitt liegt bei 31 Jahren. Hinzu kommen allein in Deutschland ca. 30.000 Personen mit degenerativen Erkrankungen der Netzhaut (Retinitis Pigmentosa), die langfristig zu Erblindungen führen. Die Kombination von Entwicklungen auf dem Gebiet der Medizin, der Ingenieur- und Naturwissenschaften soll diesen Menschen mit technischen Mitteln helfen, einen gewissen Teil ihrer neurologischen Ausfälle zu kompensieren, ein Stück ihrer Selbstbestimmtheit und Selbständigkeit wiederzuerlangen und aktiver am Leben in der Gesellschaft teilzunehmen.

Aufgabe

Die Neuroprothetik hat sich zum Ziel gesetzt, mit kleinsten technischen Systemen ausgefallene Funktionen im menschlichen Nervensystem (teilweise) zu ersetzen. Die Anwendung der Mikrosystemtechnik ermöglicht die Herstellung ultraleichter, flexibler Mikroimplantate aus biokompatiblen Materialien zur Multikontaktierung von Nerven. Die Integration von telemetrischer Energieversorgung und Signalübertragung ermöglicht Systeme, die »von außen« versorgt werden und Patienten in der Zukunft einen größeren Aktionsradius bei den Aktivitäten des täglichen Lebens ermöglichen.

Chance & Lösung

Die Anwendung der Mikrosystemtechnik auf flexible Materialien wie z.B. Polyimid als auch deren Kombination mit »klassischen« Implantatmaterialien

wie Silikon, eröffnet neue Wege bei der Entwicklung von implantierbaren Multikanal-Elektroden. Verteilte Implantate können an den Wirkungsort gebracht und zentral gesteuert werden. Werden die Methoden der mikroelektronischen Integrationstechniken auf den Implantatbau erweitert und im Hinblick auf biologische Erfordernisse für chronische Anwendungen optimiert, können miniaturisierte Implantate neue Anwendungsfelder für Monitoringsysteme und funktionelle Anwendungen eröffnen.

Forschungspotenzial

Die Arbeitsgruppe Neuroprothetik des IBMT hat innerhalb der letzten Jahre Forschung und Entwicklungen auf dem Gebiet der Miniaturisierung flexibler, implantierbarer Multikanal-Elektroden vorangetrieben. Die Ankopplung dieser Elektroden an empfindliche Nervenstrukturen wurde mit Partnern für verschiedenste Anwendungen im

Bereich der Nervenregeneration und bei der funktionellen Elektrostimulation bei zentralen Lähmungen (Querschnittlähmung) untersucht. Begleitend wurden Entwicklungen zur hybriden Integration der Elektroden in miniaturisierte Implantate mittels innovativer Aufbau- und Verbindungstechniken vorangetrieben. Kostengünstige, hochfunktionale Telemetriesysteme schließen die Forschung auf der Implantatentwicklung ab. Die Entwicklungen zu flexiblen Elektroden, z.B. für ein Retina-Implantat (BMBF-Förderung) und zu innovativen Elektroden für große periphere Nerven (EU-ESPRIT Projekt GRIP) fanden große Beachtung und wurden national (Saar LB Wissenschaftspreis 1999) und international (Lojze Vodovnik Student Award, IFESS 2000) mit Preisen ausgezeichnet. Der Schritt zur direkten Verbindung von Mikrosystemen mit (biologische) Zellen zu *Biohybriden Systemen* eröffnet neue Forschungsperspektiven für Implantate im Monitoring und bei der funktionellen, neurologischen Rehabilitation.



Abbildung 1: Elektroden und Implantat-Systeme im Überblick.

Umsetzung

Die Umsetzung von Ideen über Forschungsprojekte in produktnahe Prototypen findet in der Arbeitsgruppe Neuroprothetik mit den Abteilungen Biohybride Systeme und Miniaturisierte Systeme in einem interdisziplinärem Team von Ingenieuren und Naturwissenschaftlern in enger Zusammenarbeit mit klinischen Partnern statt. Die folgende Projektbeschreibung zur »Neuronenmikrosonde« gibt einen Einblick in die Entwicklung von technischen Systemen an der Schnittstelle zur Biologie und Medizin und deren Umsetzung in miniaturisierte Implantate.

Ansprechpartner

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

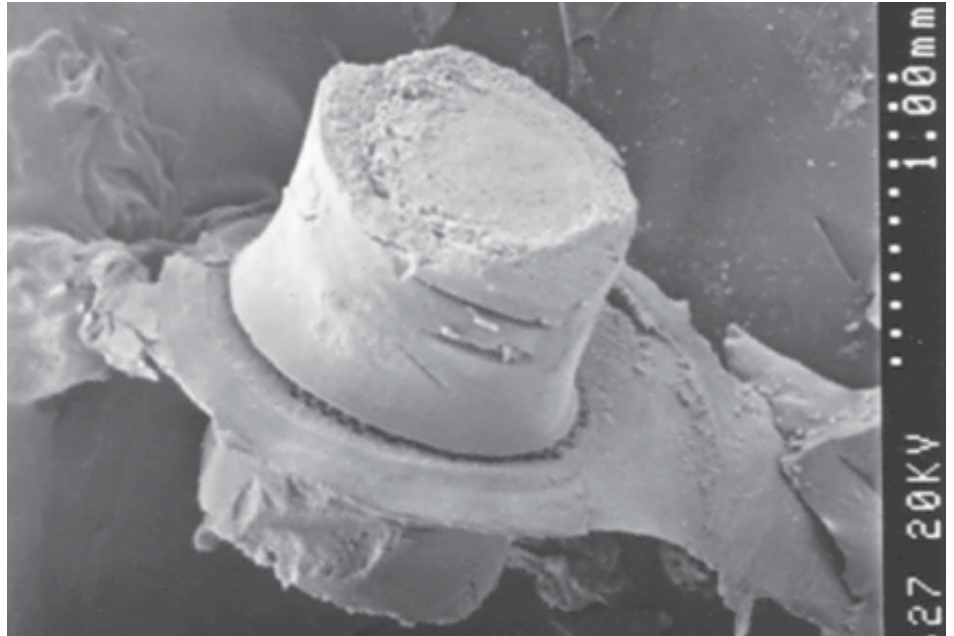


Abbildung 2: Ischiasnerv, durch eine Polyimid-Siebelektrode (FhG-IBMT) regeneriert (mit freundlicher Genehmigung von: X.Navarro, Neuroplasticity Group, Universitat Autònoma Barcelona, Spanien).

Mikrosonden als technisches Interface in biohybriden Systemen

Ausgangssituation

Verletzungen von Nerven außerhalb des Rückenmarks führen zu sogenannten peripheren Lähmungen. Oft ist die Verletzungsstelle so weit vom Muskel entfernt, dass in ihn keine spontane oder neurochirurgisch unterstützte Reinnervierung erfolgen kann. Die neuromuskulären Übergänge veröden, es kommt zu einer irreversiblen, schlaffen Lähmung. Bisher gibt es für diese Patienten keinerlei Therapie, weder neurochirurgisch noch molekularbiologisch.

Projektbeschreibung

Im Rahmen des BMBF-Projektes »Neuronenmikrosonde II« wird ein biohybrides System entwickelt, mit dem die Folge der peripheren Nervenläsion, die Verödung des neuromuskulären Übergangs sowie die schlaffe Lähmung mit folgender Muskelatrophie, verhindert wird. Das »biohybride System«, die Neuronenmikrosonde, besteht aus einer implantierbaren Mikrosonde, die sich an den verletzten Nervenstumpf unterhalb der Läsion adaptieren lässt und einem Behältnis, in dem Zellen an Sonde und Nerv gebracht werden. In der Einheilungsphase sprießen die Neurone durch Löcher in der Sonde und wachsen in den Nervenstumpf bis zum Muskel und kontaktieren ihn funktionell, indem sie neuromuskuläre Übergänge ausbilden. Über in die Sonde integrierte Elektroden können die Neurone elektrisch stimuliert werden, was zu einer selektiven Kontraktion der Zielmuskulatur führt. Die Verödung der neuromuskulären Übergänge und die Muskelatrophie werden verhindert. Ein wichtiger Vorteil des biohybriden Ansatzes liegt in der angestrebten Kopplung zwischen Sonden-neuronen und Sonderelektroden, die eine selektive Stimulation einzelner Muskeln mit annähernd physiologischer Rekrutierung verspricht.

Die Projektpartner im Konsortium bringen innovative Technologien aus verschiedenen Gebieten ein, um Teilaspekte zu lösen und um das Gesamtsystem zum Erfolg zu führen.

- Entwicklung von biokompatiblen, langlebigen Mikrosonden (Mikrosystemtechnik, Biomaterialien, Aufbau- und Verbindungstechnik, Elektrostimulation)
- Langlebigkeit der Sondenneurone (Neurobiologie, Gentechnik, Zellbiologie)
- Reinnervierung der Zielmuskulatur (Neurochirurgie, Histologie, klinische Elektrophysiologie)
- Stimulation der Zielmuskeln über das Sondenimplantat (Biophysik, Elektrophysiologie)

Aufgabe

Im Rahmen des Projektes ist das Fraunhofer IBMT sowohl im technischen als auch im biologischen Bereich aktiv. Es ist verantwortlich für den Entwurf und die Entwicklung von Mikrosonden als technisches Interface für Biohybride Systeme sowie für die Entwicklung und Umsetzung von Strategien zur Neuroprotektion von Gastzellen, der Induktion axonalen Wachstums sowie der Regeneration adulter Neurone.

Ergebnis

Im ersten Jahr des Projektes wurden Mikrosonden aus Polyimid mit integrierten Elektroden hergestellt und in ihre dreidimensionale Form gebracht. Die Sonden sind von ihren geometrischen Abmessungen an den zu erwartenden Durchmesser der peripheren Nerven angepasst. Sie lassen sich mit Laschen an den Nervenstumpf befestigen. Über integrierte Kabel lassen sich 19 ringförmige Elektroden, welche sich auf der Sonde befinden, ansprechen. Gegenelektroden sind auf den

Laschen integriert. Durch die Löcher regenerierende Fasern von Gastneuronen lassen sich so elektrisch stimulieren. Die Sonden wurden erfolgreich mit Zellen besiedelt. Erste Sonden wurden bei Partnern im Konsortium bereits chronisch im Tiermodell implantiert.

Projektförderung

BMBF, Projektträger BEO,
FKZ 0311 529
Projektdauer: 01.07.1999-31.12.2002

Zahlen/Technische Daten

Substrat- und Isolationsmaterial der Sonde: Polyimid
Zuleitungen: Gold
Elektrodenmetallisierung: Platin, Iridium
Anzahl der Elektroden: 19 ringförmige Elektroden auf dem Sieb,
4 verteilte Gegenelektroden
Durchmesser der Sonde: 1,5 mm
Dicke der Sonde: 10 µm

Definitionen

Neuroprothese
Technische Prothese, die durch künstliche, elektrische Stimulation von Nerven ausgefallene Körperfunktionen wiederherstellt. Beispiele: Innenohr-Implantat, Blasen-Schrittmacher.

Biohybrides System
Kombination von implantierbaren Mikrosystemen mit biologischen Komponenten wie z.B. Zellen zum Einsatz in Diagnostik und Therapie. Die Zellen stellen einen »biologischen« Kontakt zum Gastorganismus dar, die Informationsübermittlung zu erfolgt mittels technischem Interface über das Mikrosystem.

Projektdurchführung im IBMT

Prof. Dr. Jörg-Uwe Meyer (Koordinator des Verbundes)

Prof. Dr. Andrea A. Robitzki

Dr.-Ing. Thomas Stieglitz

Telefon: +49 (0) 6894/980 -160

Email:

thomas.stieglitz@ibmt.fraunhofer.de

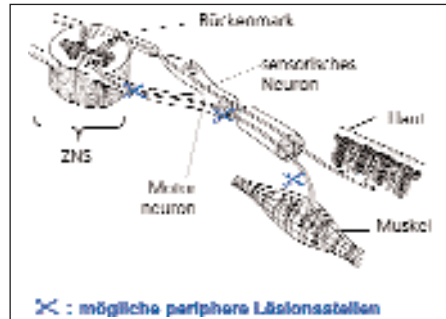


Abbildung 1: Ansatzpunkte für periphere Nervenschädigungen.

Projektkonsortium

Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (FhG-IBMT),

Prof. Dr. J.-Uwe Meyer (Koordinator),
St. Ingbert/Saar

Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut (NMI),

Prof. Burkhard Schloßhauer,
Reutlingen

Multichannelsystems Boven und Möller GmbH (MCS),

Dipl.-Phys. Karl-Heinz Boven,
Reutlingen

Medizinische Hochschule Hannover,
Neurochirurgische Klinik,

Prof. Dr. Thomas Brinker, Hannover

Service-Zentrum für Ultraschall-/
Mikrosystemtechnik GmbH (SUM),
Dr. Frank Tiefensee, Sulzbach/Saar

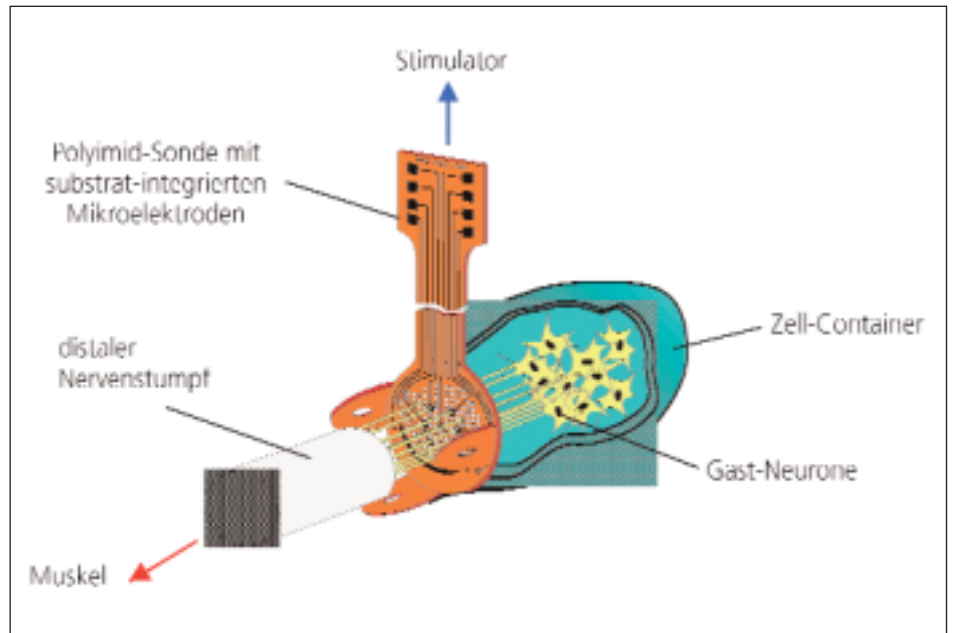


Abbildung 2: Schema der Neuronenmikrosonde.

Ansprechpartner

Dr. Thomas Stieglitz

Telefon: +49 (0) 6894/980-160

Fax: +49 (0) 6894/980-400

Email:

thomas.stieglitz@ibmt.fraunhofer.de

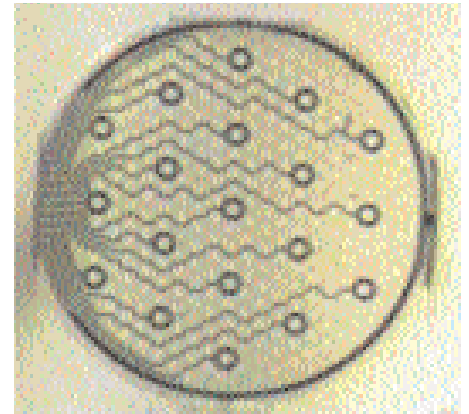
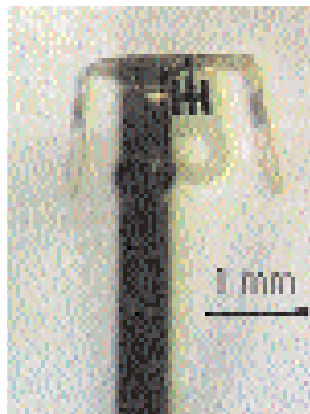


Abbildung 3: Sondenstruktur aus Polyimid mit substrat-integrierten Elektroden.

TNT (Trinitrotoluol)-Detektion aus Bodenproben

Ausgangssituation

Die Untersuchung, Begutachtung und Sanierung von Altlasten aus dem Bereich des Militärs, der Sprengstoffherstellung und -vernichtung stellt vor dem Hintergrund der gegenwärtigen Entwicklung in Europa und der Welt einen Schwerpunkt im Umweltbereich dar. Derzeit sind über 70 größere Verdachtsflächen bekannt, deren Kontamination auf Sprengstoffproduktion zurückzuführen sind. Die bisher bereits bekannten Kontaminationsflächen mit akuter Gefährdung für das Trinkwasser betragen etwa 1500 ha. Dazu kommen noch ca. 2.500 Altlastenverdachtsflächen. Der festgelegte Vorsorgewert im Trinkwasser wurde mit 0,1 µg/l für TNT und andere sprengstofftypische Verbindungen festgelegt. Der sichere Nachweis einiger relevanter trinkwassergefährdender Stoffe stößt dabei an die Grenze der z.Zt. verfügbaren Analysetechnik. Bei den Aufgaben der Erkundung und Sanierung sprengstoffkontaminierter Liegenschaften ist es aus Zeit- und Kostengründen vorteilhaft, über eine Vor-Ort-Methode zur Konzentrationsbestimmung sprengstofftypischer Leitparameter im Boden wie in Wässern zu verfügen.

Aufgabe

Für die Realisierung der Vor-Ort-Analytik bietet sich der Einsatz von Biosensor-Technik mit Aptameren an. Aptamere sind hochaffine Nukleinsäuren, die synthetisch hergestellt werden können und ähnlich wie Antikörper gegen eine Vielzahl von Ligandenstrukturen gezielt bindungsfähig sind. Bisher findet diese Technologie Anwendung in der Medizin und Diagnostik, aber es ist genau so gut

möglich, für Umwelttoxine hochaffine Moleküle zu konstruieren, die dann mit den Sprengstoffen in Wechselwirkung treten. Aptamere werden in Analogie zu monoklonalen Antikörpern eingesetzt, können aber eine deutlich höhere Empfindlichkeit erreichen. Die Transduktion im Biosensor wird durch eine Faseroptik realisiert, die im Evaneszenz-Feld Modus betrieben wird.

Ergebnisse

Im Zeitraum des Projektes wurde ein Feldmessgerät mit integriertem Slot-PC und Pumpeinrichtung entwickelt und auf die Messung von TNT mittels Aptameren adaptiert. Die Aptamere wurden im Projektverlauf von der Firma RiNA GmbH hergestellt und optimiert. Das TNT als Modellsubstanz wird in diesem Fall durch einen indirekt kompetitiven Assay vermessen, indem die reine Komponente auf der Messfaser immobilisiert ist. Die TNT-spezifische fluoreszenzgelabelte Aptamerlösung wird mit dem wässrig-methanolischen Auszug der Bodenprobe gemischt und über ein Fließsystem zum Detektor gepumpt. Die dort erhaltenen Fluoreszenzwerte sind anhand einer vorliegenden Kalibrationsreihe direkt einer Konzentration zuordenbar.

Projektpartner

RiNA GmbH, Berlin,
Protekum Umweltinstitut, Oranienburg

Projektförderung

Das Projekt wurde gefördert vom BMBF unter der Fördernummer 03GL0036.



Abbildung 1: Sensoranordnung zur Messung von Sprengstoff-Derivaten in einer Durchflusszelle.

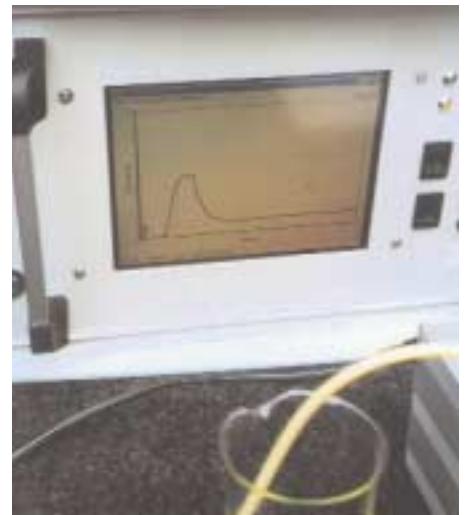


Abbildung 2: Feldmessgerät mit integrierter Datenauswertung.

Ansprechpartner

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

Biomolekulare Nanostrukturierung von Oberflächen mittels Nukleinsäuren – Detektion mittels Nanopartikel

Ausgangssituation

Die Nanotechnologie ist eine Zukunftstechnologie mit großem wirtschaftlichen Potenzial, eines ihrer zentralen Probleme ist die Strukturierung von Oberflächen unterhalb der Auflösungsgrenze der Photolithographie. So sind z.B. sowohl für die Informationsspeicherung als auch für Anwendungen der Bibliothekstechniken in der kombinatorischen Chemie und Biotechnologie, z.B. Genomanalysen und Wirkstoffscreening, sind möglichst geringe Strukturgrößen erwünscht. Der im vorliegenden Projekt verfolgte Ansatz nutzt das Selbstorganisationspotenzial von Biomolekülen, um eine rationale Raumteilung zu erzeugen. Desoxyribonukleinsäuren (DNA) sind dafür besonders prädestiniert, da sie einerseits als Träger der genetischen Information eine hohe Vielfalt in Bezug auf ihre Sequenz aufweisen, andererseits in ihrer häufigsten Form, dem Doppelstrang, eine große strukturelle Gleichmäßigkeit besitzen. Der Basenabstand beträgt dann 0,34 nm. (Abbildung 1). Auf diesen Eigenschaften aufbauend wird eine Plattform erarbeitet, die es erlaubt, auf molekularer Ebene zwei- und dreidimensionale Strukturen an Oberflächen zu realisieren. Solche Strukturen zu detektieren ist mit dem Lichtmikroskop nicht leicht möglich. Hierzu werden Nanopartikel untersucht, die einerseits mit Fluoreszenzfarbstoffen beladen sind und andererseits einen Anker tragen, der spezifisch an definierte Stellen der DNA-Struktur bindet. Es werden Anker aus Peptid-Nukleinsäuren (Peptide nucleic acid, PNA) verwendet, die unter Berücksichtigung bestimmter Auswahlregeln in den DNA-Doppelstrang einwandern, d.h. basenrichtige Triplexstränge bilden. Das Signal des Bindungsereignisses an die Struktur wird durch das Nanopartikel verstärkt.

Aufgabe

Während in den vorangegangenen Jahren der Aufbau der nanometerskaligen Strukturen im Mittelpunkt unserer Aktivitäten stand, rückt jetzt die Frage nach der Detektion der gerichteten DNA-Strukturen in den Vordergrund. Um lange DNA-Fragmente (über 7.200 Basenpaare, das sind ca. 2 μm) gerichtet zu immobilisieren, werden Ankermoleküle aus PNA-Molekülen in unterschiedlichen Positionen immobilisiert und damit der Doppelstrang verankert. Fluoreszente Nanopartikel, die mit entsprechenden Sonden belegt sind, binden an bestimmten Stellen an die DNA-Struktur und machen diese somit sichtbar.

Ergebnisse

Lange DNA Stränge (M 13mp 18) werden zwischen Interdigitalelektroden unter Wirkung eines hochfrequenten Wechselfeldes (1 MHz) ausgestreckt (Abbildung 2), und durch Zugabe DNA-bindender Fluorochrome (hier der Farbstoff Picogreen) im Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht (Abbildung 3). Die mit Oligomeren einer spezifischen Sequenz, dem »Oligo-Tag«, belegten Nanopartikel machen die Orientierung der DNA-Brücken sichtbar (Abbildungen 4 und 5).

Potenzial

Die Ergebnisse zum Aufspannen von DNA-Molekülen legen nahe, dass die Konstruktion von nanometerskaligen Arrays möglich sein wird. Damit könnten DNA-Chips hergestellt werden, deren Strukturgrößen um den Faktor 10^5 unter den heute üblichen DNA-Chips liegt. Mit einer Vielzahl von DNA-Sonden auf nur wenigen μm^2 ist es denkbar, wenige oder sogar nur einzelne Zellen z.B. auf ihren RNA-Inhalt zu prüfen (Expressionsmuster). Prinzipiell könnte diese Methode aber auch zum Aufbau nanometerskaliger Strukturen in der Mikroelektronik und Mikrosystemtechnik eingesetzt werden. Die Lokalisierung molekularbiologischer Basisreaktionen auf dem Chip wird einen Beitrag zur fortschreitenden Integration bioanalytischer Nachweismethoden leisten.

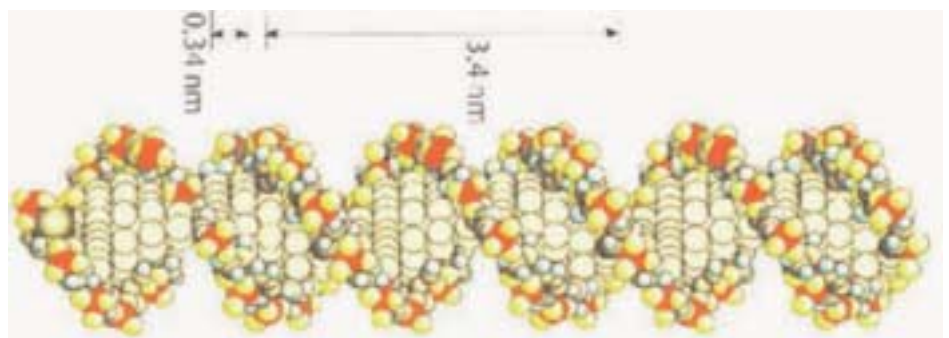


Abbildung 1: Desoxyribonukleinsäure liegt unter natürlichen Bedingungen häufig als Doppelstrang in der B-Form vor. Der Abstand zwischen zwei Basen beträgt dann 0,34 nm unabhängig von der Art der Basen.

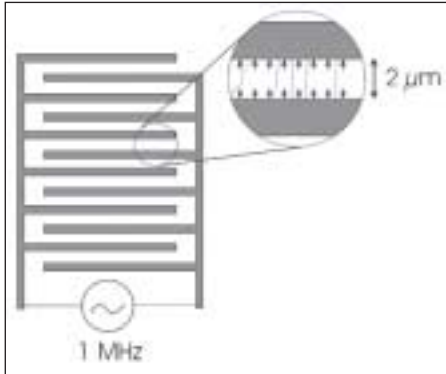


Abbildung 2: Schema der Versuchsanordnung zur Streckung langer DNA-Moleküle im elektrischen Wechselfeld. Interdigitalelektroden, IDE (IBMT, Abteilung Mikrosysteme/Sensorsysteme) wie sie in der Mikroelektronik eingesetzt werden, werden nach Vorbehandlung mit einem 1MHz Feld belegt und mit einem Tropfen einer DNA-enthaltenden Lösung benetzt. Ist die Verdünnung der DNA-Lösung ausreichend groß, so können die einzelnen DNA-Moleküle gestreckt und einzeln sichtbar gemacht werden.

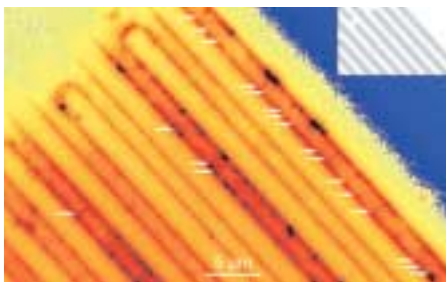


Abbildung 3: Im elektrischen Feld gestreckte DNA zwischen den Elektroden einer Interdigitalelektrode (Struktur wie im Inset angegeben, Elektrodenabstand 1,7 µm) wird durch einen DNA-spezifischen Farbstoff (Pico-green, Molecular Probes, Palo Alto) sichtbar gemacht. In der Falschfarbendarstellung erscheinen die DNA-Fäden als schwarze Streifen (Pfeile).

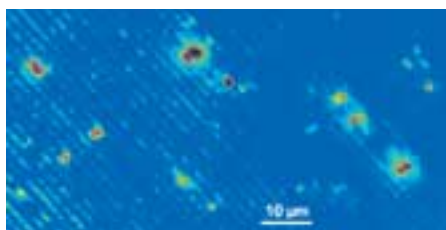


Abbildung 5: Falschfarbendarstellung einer Mikrofotografie (1000-fach) von fluoreszenten Nanopartikeln (Durchmesser 40 nm und 200 nm), die über PNA-Sonden an ca. 1 µm voneinander entfernten Positionen in aus-gestreckte DNA gekoppelt wurden. Deutlich ist in jedem Strang das Intensitätsgefälle und damit die vektorielle Orientierung der gestreckten DNA zu erkennen.

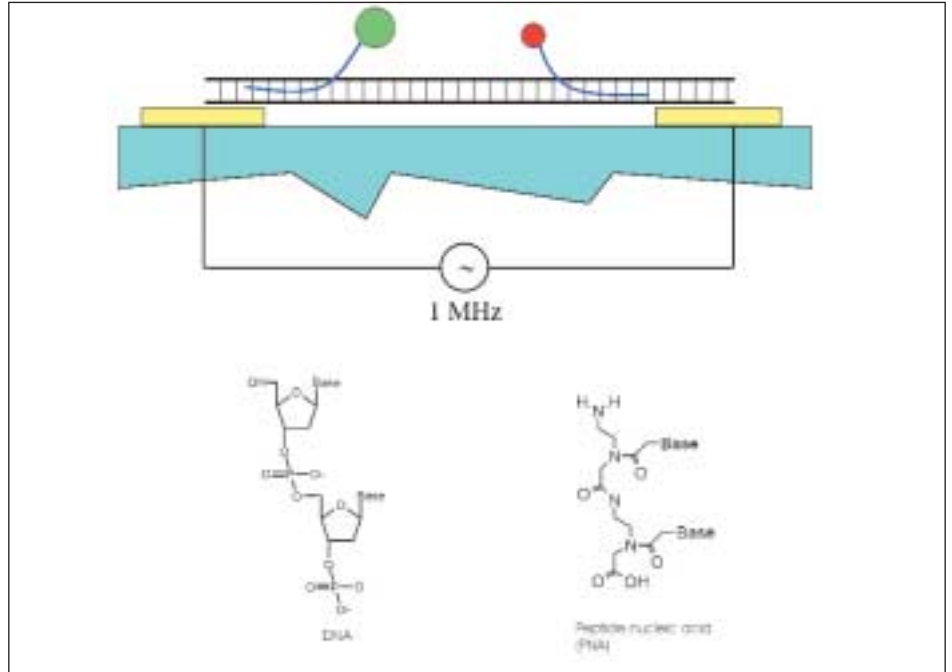


Abbildung 4: Schema des Versuchs. Zur Verdeutlichung der vektoriellen Orientierung von ausgestreckter DNA werden PNA-Sonden verwendet, die an Sequenzabschnitte definierten Abstandes an die fixierte Struktur binden und mit Nanopartikeln unterschiedlicher Farbe oder Intensität markiert sind. Die chemische Struktur von Peptidnukleinsäure (PNA) im Vergleich zur DNA ist angefügt.

Projektdurchführung

Dieses Projekt wird im Rahmen des Bio-Future-Wettbewerbes durch das BMBF gefördert (Az.: 0311842A).

Mitwirkende:

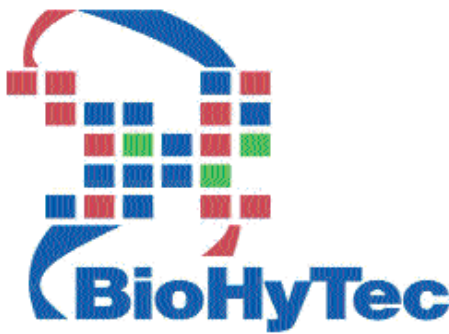
Ralph Hölzel, Nenad Gajovic-Eichelmann, Markus von Nickisch-Rosenegk, Eva Ehrentreich-Förster, Christian Heise, Peter M. Schmidt, Xenia Marschan, Alexander Christmann.

Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik, Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT) Abteilung Molekulare Bioanalytik und Bioelektronik

Ansprechpartner

Dr. Markus von Nickisch-Rosenegk
 Priv.-Doz. Dr. Ralph Hölzel
 Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik
 Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT)
 Abteilung Molekulare Bioanalytik und Bioelektronik
 Arthur-Scheunert-Allee 114-116
 14558 Bergholz-Rehbrücke
 Telefon: +49 (0) 33200/88-207
 Fax: +49 (0) 33200/88-452
 Email: markus.nickisch@ibmt.fraunhofer.de
 Email: ralph.hoelzel@ibmt.fraunhofer.de

Einrichtung eines Gründerlabors »Biochipproduktion«



Ausgangssituation

Biochips, häufig auch als Mikroarrays bezeichnet, bieten die Möglichkeit viele biochemische Bindungsreaktionen simultan und aus einer Probe zu erfassen. Dazu werden biomolekulare Binder auf einem festen planaren Träger, z.B. einem Mikroskopie-Objekttträger aus Glas, in einem systematischen Raster aufgebracht. Es können einige zehn bis zu mehreren hunderttausend solcher Punkte aufgebracht und damit auch komplexe Zusammenhänge in einer Probe erfasst werden. Das Anwendungsgebiet beschränkt sich heute weitgehend auf die Forschung, aber für die Analytik und Diagnostik bieten Biochips große Vorteile, die jetzt umgesetzt werden könnten, um neue Produkte in diesem Bereich zu entwickeln. Die Hürden für den Einsatz dieser Technologie liegen in einem Mangel an Zuverlässigkeit der heute verfügbaren Technik und dem Mangel an preisgünstigen Produktionsmöglichkeiten. Hohe Investitionskosten verhindern den Zugang kleiner und mittelständischer Unternehmen zu dieser Technologie. Deshalb hat die Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik des Fraunhofer IBMT mit der Etablierung eines Gründerlabors zur Biochip-Produktion begonnen. Ausgangspunkt ist ein Bio-Chip-Kompetenzzentrum, das ein umfassendes Dienstleistungszentrum für die Entwicklung und Produktion von Biosensor-Chips und bioelektronischen Lab-on-Chip Analysesystemen werden soll. Dieses Kompetenzzentrum wird derzeit mit Unterstützung des Bundes-

ministeriums für Bildung und Forschung im Rahmen des InnoRegio-Verbundes »Biohybride Technologien – BioHyTec« aufgebaut. Aus dem Kompetenzzentrum soll ein »BioChip-Center (BCC)« als Produktionszentrum in freier Trägerschaft hervorgehen, das die Produktion von Biochips als Serviceleistung für kleine und mittlere Unternehmen übernimmt, die selbst nicht in der Lage sind, entsprechende Hochtechnologie im eigenen Hause zu realisieren. Der Aufbau dieses Produktionszentrums soll durch mehrere unabhängige Einheiten realisiert werden. Dies werden Firmen sein, welche die unterschiedlichen Aspekte der Biosensor- und Biochip-Herstellung abdecken. Vom Bioinformatik-Unternehmen über den Hersteller von Vorprodukten und Chipkomponenten (Glas-, Kunststoffsubstrate, Mikrospritzguss-Teile, Etiketten, Barcodes usw.) bis hin zu Geräteherstellern mit Mikrooptik, Feinmechanik und Elektronik sollen die Aktivitäten der Unternehmen reichen. Als Ergänzung zur InnoRegio-geförderten und bereits fortgeschrittenen Netzwerkbildung durch gemeinsame Entwicklungsprojekte regionaler Biotech-Unternehmen mit hier ansässigen Forschungseinrichtungen bestand noch ein Bedarf an investiven Maßnahmen, um das Auf- und Auswachsen von operativen Gründereinheiten zu ermöglichen. Das Gründerlabor wird dadurch zügig in die Lage versetzt werden, in den im nahen Umfeld vorhandenen Biotechologieparks als eigenständige Unternehmen aktiv zu werden. Besondere

Synergieeffekte und eine hohe Wirksamkeit der investierten Mittel sind durch die Einbettung des Gründerlabors in ein funktionierendes Forschungsnetzwerk mit mehr als 20 Firmen und Forschungseinrichtungen gegeben. Die sich bereits abzeichnende Clusterbildung in Berlin und Brandenburg um das gemeinsame Ziel »Biochip- und Biosensortechnologien« bietet eine einzigartige Chance, für ein Gründungs- und Innovationslabor bereits in einer frühen Entwicklungsphase Kundenkontakte und Spin-off-fähige Geschäftsideen zu entwickeln.

Aufgabe - Zielstellung

- BioChip-Herstellung
- Aufbau einer Fertigungstechnik für Entwicklungs- und Kleinserien
- Techniken zur Vorbereitung des Trägermaterials (Plasma-Reinigung und Sputtern) sowie verschiedene Drucktechniken wurden installiert. Zur Zeit werden Verfahren etabliert und in »Standard operating procedures« (SOPs) überführt.
- Service für Mikroarray-Experimente
- Der Einstieg von Biotech-Firmen auf die Biochip-Plattform ist mit einem technologischen Sprung verbunden, der ein umfassendes Consulting unumgänglich macht. Verschiedene Dienstleistungen sind daraus ableitbar: Bioinformatische Optimierung der Biomoleküle, Auswahl des Detektionskonzepts, Entwurf und Test von Prototypen-Chips, sowie Bereitstellung von LIMS-Anbindung der Herstellungsdaten.
- BioChip-Detektionsverfahren
- Aufbauend auf der proprietären Technologie der Abteilung zur kinetischen Messung und Simulation von Bindungsvorgängen wird eine marktfähige Systemplattform bestehend aus Simulationssoftware, Detektionshardware und Chip-Peripherie entwickelt.

Ergebnisse

Der Aufbau verschiedener Spotttechniken für die Herstellung von Biochips im Labor- und Kleinserienmaßstab bildete den ersten Schritt. Mehrere Verfahren zur kontaktfreien Deposition von Spots wurden im Labormaßstab etabliert, sowie für ihre Serientauglichkeit geprüft: Kapillardeposition, Piezo-Spotten und die parallele TopSpot-Methode (Abbildungen 1 - 3). Wesentlicher Bestandteil ist die Implementierung einer on-site Qualitätskontrolle, die jeden einzelnen Druckvorgang überprüft und ggf. Fehler registriert (Abbildung 4). Erste Anwendungsbeispiele aus der Diagnostik und der Lebensmittelanalytik werden derzeit gemeinsam mit industriellen Partnern im BioHyTec-Verbund erarbeitet. Weitere Informationen zu diesen Projekten sind unter <http://www.biohytec.de> abrufbar.



Abbildung 1: Biochips für die Analyse, hier ein Beispiel mit Fluoreszenz-markierten Proben hergestellt mit der Kapillardepositions-methode.

Abbildung 2: Biochip für die Analyse von Einzelbasenabweichungen (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), die in der Erforschung erblich bedingter Verträglichkeitspräferenzen von Medikamenten (Pharmakogenomik) eine herausragende Rolle spielen.

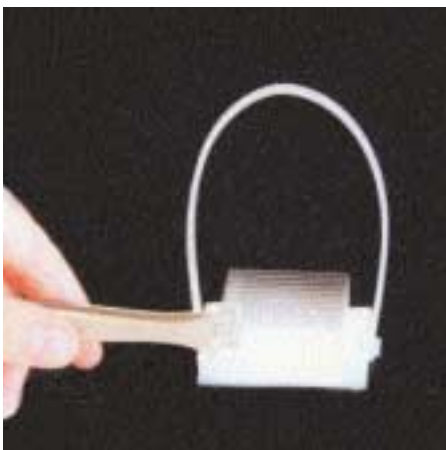
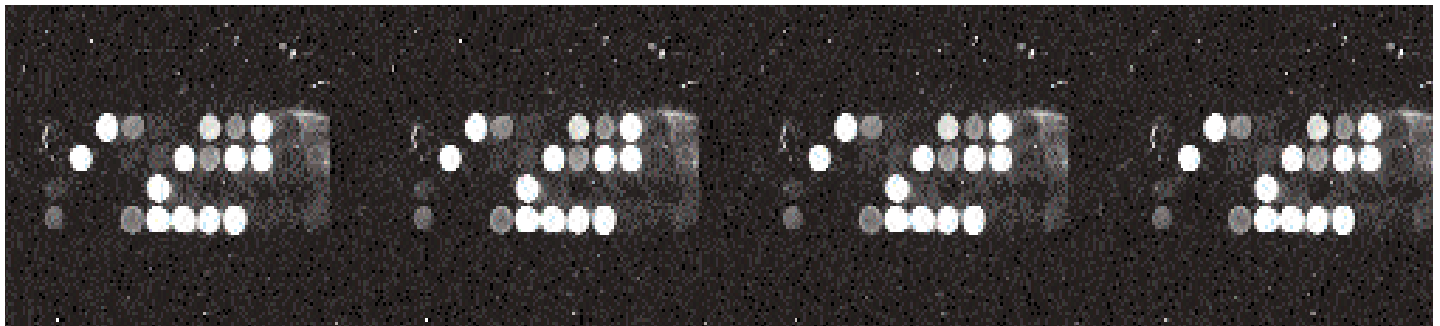


Abbildung 3: Die Träger von Biochips bestehen häufig aus Glas, das zur Aufnahme der biomolekularen Binder aktiviert werden muss.



Abbildung 4: Plasma-Sputter-Anlage zur Vorbereitung von Trägern für Biochips

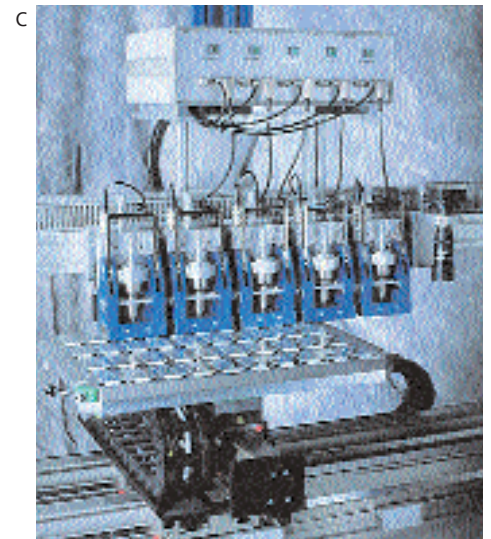
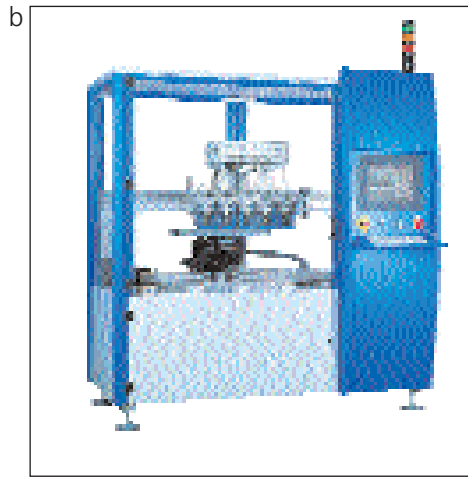
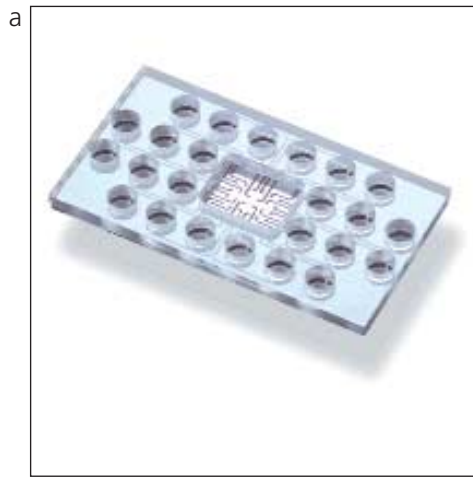


Abbildung 5: Druckverfahren für die Serienfertigung. Simultanes Absetzen von 1 nI-Tropfen durch ein mikrofluidisches Druckmodul (a) mit der TopSpot Technik (HSG-IMIT, IMTEK). TopSpot M Maschine, Gesamtansicht (b) und Detail (c).

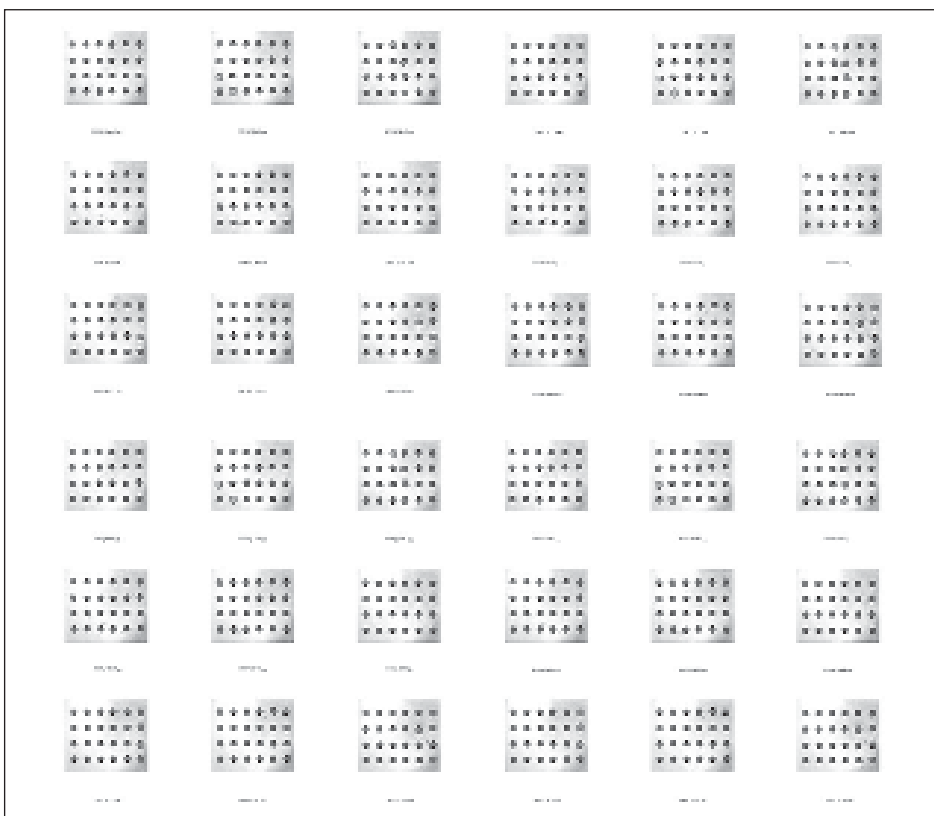


Abbildung 6: Beispiel einer Druckserie, Ausgabe der integrierten Qualitätskontrolle unmittelbar nach dem Drucken, Abstand der Spots: 500 µm

Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr. Frank F. Bier
 Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann
 Dr. Eva Ehrentreich-Förster
 Fraunhofer-Institut für Biomedizinische
 Technik
 Institutsteil Medizinische Biotechno-
 logie (AMBT)
 Abteilung Molekulare Bioanalytik
 und Bioelektronik
 Arthur-Scheunert-Allee 114-116
 14558 Bergholz-Rehbrücke
 Telefon: +49 (0) 33200/88-350
 Fax: +49 (0) 33200/88-452
 Email:
 eva.ehrentreich@ibmt.fraunhofer.de

Manipulationswerkzeuge für mikro- und nanoskalige Biopartikel

Ausgangssituation

In allen Bereichen der klinischen und industriellen Analytik und Diagnostik besteht ein Bedarf nach immer sensitiveren und schnelleren Analysen. Zudem werden immer kleinere Mengen biologischer Proben analysiert. Existierende Messsysteme sind für hohen Durchsatz immer gleicher Proben, die in makroskopischen Volumina vorliegen, ausgelegt. Dies ist praktikabel für Großlaboratorien (Universitätskliniken, Speziallaboratorien, etc.). Kleinere Laboratorien, die flexibel auf täglich neue Anforderungen reagieren müssen, haben jedoch derzeit keinen Zugang zu solchen Technologien. Die existierenden Systeme zeigen zudem zunehmend Schwierigkeiten, immer kleiner werdende Probenvolumina zu transportieren und zu vermessen. Ein Fortschritt in der medizinischen und pharmazeutischen Analyse und Diagnostik ist abhängig von der Entwicklung mikrosystemtechnischer Lösungen im Bereich der Proben- dosierung, dem Mischen kleinster Flüssigkeitsmengen sowie der Manipulation und dem Nachweis von Biopartikeln wie Zellen, Bakterien, Viren oder Biomolekülen.

Aufgabe

Ziel der in dieser Arbeitsgruppe bearbeiteten Projekte ist die Entwicklung von Chip-basierten Einzelmodulen für die Manipulation, Analyse und Diagnostik individueller Biopartikel. Ein Schwerpunkt der Forschung liegt dabei auf der Entwicklung eines mikrofluidischen Biochip-Baukastens. Dabei sollen völlig neue Module mit standardisierten geometrischen, elektrischen, optischen und fluidischen Schnittstellen zur Biopartikelmanipulation entwickelt werden. Im Vordergrund der Untersuchungen steht nicht nur die Manipulation suspendierter Zellen, sondern

auch die Manipulation adhärent wachsender Zellen, wie Fibroblasten und Epithelzellen.

Lösung

In Zusammenarbeit mit der Firma Evotec OAI und Evotec Technologies wurden standardisierte Mikrokanalchips mit 8 Ein- bzw. Ausgängen für Flüssigkeiten/Suspensionen und bis zu 64 Elektroden für komplexe Manipulationen von suspendierten Zellen und Partikeln entwickelt. Die Aufgabenbereiche dieser Chip-basierten Mikrosysteme liegen beim Zellsortieren, der berührungsfreien Zellmanipulation in freier Lösung, der Zellbeladung und der Zellpermeation. Einzelzell-Spektroskopie, Mikrofluidik-Simulation, Berechnung und Modellierung elektrophoretischer und dielektrophoretischer Kräfte in beliebigen Mikrosystemen unterstützen und ergänzen die Entwicklung dieser Systeme.

Die Integration der dielektrischen Feldkäfige in die Mikrofluidikchips erlaubt gezielte Untersuchungen zur Wirkung hochfrequenter elektrischer Felder (10 kHz bis 2 GHz) auf biologische

Objekte. Eine geeignete Ansteuerung der Elektroden ermöglicht die Rotation von Zellen im Feldkäfig, wobei unterschiedliche Zelltypen über die zur Rotation benötigten Feldparameter (Frequenz und Stärke des Drehfeldes) charakterisiert werden können. Die Mikrokanalchips sind aufgrund ihrer optischen und geometrischen Eigenschaften kompatibel zu jeder beliebigen Mikroskop-Peripherie und werden so zugänglich für die unterschiedlichen Lichtmikroskopieverfahren wie Immunofluoreszenz- (FLM), Laserscanning (CLSM), Interferenz- (IRM) und Totalreflexionsmikroskopie (TIRM). Die Kombination der Microtools mit optischen Fallen (sog. laser tweezers, siehe Abbildung 1) erlaubt das berührungslose Halten eines Partikels über dielektrische Kräfte und das Positionieren eines weiteren Partikels relativ zum ersten Partikel über optische Gradientenkräfte. Diese Technologie ermöglichte erstmals eine direkte Messung von Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen zwischen einer biotinylierten lebenden Zelle und einer Streptavidin-bedeckten Latexkugel. Die dabei auftretenden Bindungskräfte liegen bei langsamer Bewegung im pN-Bereich.

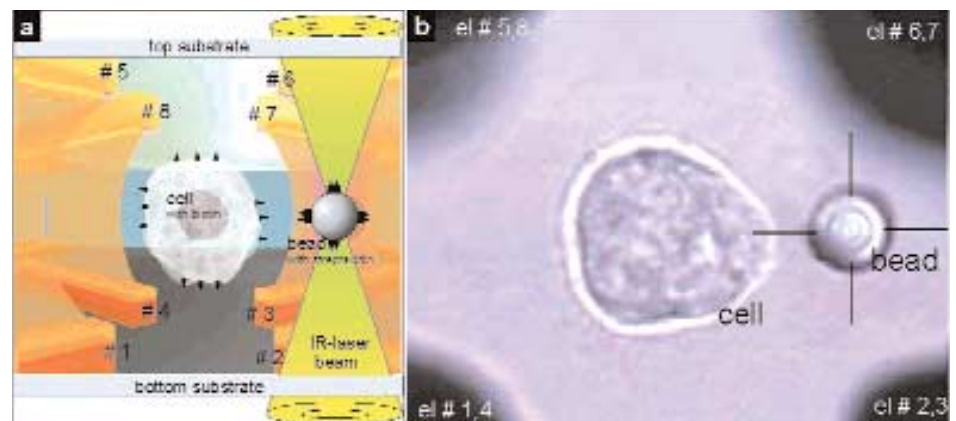


Abbildung 1: a) Die Schemazeichnung zeigt die Kombination eines Feldkäfiges mit einer Laserpinzette. b) Messung der Rezeptor-Ligand-Kinetik am Modell Biotin gelabelter T-Lymphozyt und (Strept)avidin gelabeltes Polystyren-Bead.

Zur Manipulation von adhärenz wachsenden Zellen werden neben elektrischen Gleichfeldern, chemische Substanzen (Pharmaka) sowie chemisch und mechanisch strukturierte Oberflächen eingesetzt. Durch den Bau von Mikrochips im Hause hat die Arbeitsgruppe beachtliche Expertise bei der Beschichtung von Oberflächen mit dünnen Filmen, der Excimer-Laser-Abblation und Mikrostrukturierung bis zu einer Auflösung von 2 µm erworben. Im Vordergrund der jüngsten Entwicklungen steht die Erfassung und Auswertung von statischen und dynamischen Adhäsionsmustern adhärenz tierischer und humaner Zellen auf biokompatiblen Oberflächen sowie der Bau von standardisierten Diagnostikchips.

Potenzial

Der Biochip-Baukasten entfaltet sein volles Potenzial durch die Verfügbarkeit einzelner Module, die für spezielle Anwendungen individuell zusammengestellt werden können. Dennoch sind Module wie der Zell-Sorter oder der Zell-Loader auch unmittelbar eigenständig einsetzbar, da jedes Modul für sich eine komplexe Aufgabe im Bereich der Analytik oder Diagnostik erfüllt. Die Erfolgsaussichten sind für die meisten Module außerordentlich hoch, da Lösungskonzepte und Technologien weitestgehend entwickelt sind.

Projektdurchführung

Projektdurchführung mit Unterstützung durch das VDI / VDE 13N8081 bzw. BMBF 16SV1356.

Kooperationspartner

Dr. Gabriele Gradl, Evotec Technologies, Evotec Analytical Systems GmbH
Dr. Rolf Hagedorn, Humboldt-Universität zu Berlin
Dr. Andreas Heilmann, Fraunhofer IWM, Halle
Dr. Dirk Prüfer, Fraunhofer IME, Aachen
Dr. Michael Knoblauch, Justus-Liebig-Universität, Giessen
Dr. Martin Stelzle, NMI, Reutlingen
Dr. Hardt, IMM, Mainz

Ansprechpartner

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

Motiles und physiologisches Zellverhalten als Werkzeugkasten zur Erstellung von Analysesystemen

Ausgangssituation

Mit dem in der Überschrift skizzierten Ansatz werden grundsätzliche Forderungen der modernen Wirkstoffsuche und der modernen Krankheitsdiagnose berücksichtigt: Die mit neuen Pharmaka avisierten Wirkungen sind oft eher als Verschiebung eines Verhaltensmusters denn als Behebung eines konkret zu definierten Defektes zu sehen. Weit verbreitete Krankheiten wie Bluthochdruck, dilatative kardiomyopathische Hypertrophie, ventrikuläre Ischemie und sukzessiv erworbene Arrhythmien werden als spezifische Artikulationen komplexerer Syndrome mit genetischer Prädisposition und kulturell bedingten Verhaltensfehlern aufgefasst. Dieser Komplexität muss von Seiten des Pharmakascreenings und der Diagnostik mit Analysesystemen Rechnung getragen werden. Es gilt, die komplexen Wirkungen eines Pharmazeutikums so vollständig wie möglich zu erfassen und nicht, Einzeleigenschaften von der Gesamtwirkung abzutrennen.

Aufgabe

Die Aufgabe des Fraunhofer IBMT ist es, dem bereits weit etablierten Prinzip »immer kleiner, immer schneller« das Prinzip »klein, aber komplex und inhärent flexibel« an die Seite zu stellen, um so der immer komplexer und ganzheitlicher werdenden Auffassung von Volkskrankheiten eine adäquate Analytik bereitstellen zu können. Die Einbindung eines funktionalen Baukastenprinzips in zweidimensionale Mikrostrukturen soll die Zuordnung definierten physiologischen Verhaltens zu einem Ortssegment erlauben, was die Erstellung einer Schnittstelle zwischen zell-lokalisierendem physiologischem Verhalten und physikalischer Messeinrichtung möglich macht.

Lösung

1) Nach Feststellung eines diagnostischen Bedarfs, als Beispiel sei hier die Überprüfung wasserlöslicher Substanzen hinsichtlich ihrer Wirkung auf Beta-adrenerge Rezeptoren genannt (Gruppe Ia und Ib der Antiarrhythmika sowie sogenannte beta-Blocker), setzt die Suche nach einem geeigneten Zellsystem ein, das diese Rezeptoren bereitstellt. Diese Suche ergibt für das Beispiel beta-adrenerger Rezeptor drei voneinander unabhängige Zelltypen, die sich in einem mikrotechnischen Aufbau implementieren lassen:

a) Die Zelllinie C2C12 stellt eine aus muskulären Satellitenzellen abgeleitete stabile Linie dar, die sich vergleichbar dem Wachstum von Fibroblasten isodiametrisch ausbreitet und durch passende Oberflächenmodifikation des vorbereiteten Substrates bereits zweidimensionale Muster bieten kann. Eine nachfolgende Differenzierung der Linie durch Veränderung der chemischen Umgebung erzeugt syncytiale polynukleäre Aggregate, die sich wie Muskelfasern verhalten und daher auch die zum Screening notwendigen beta-adrenergen Rezeptoren exprimieren. Die Aggregate besitzen Breiten von ungefähr 30-50 Mikrometer und können bis zu 1,5 Millimeter lang werden. Man hält sich hier also bei der Wahl der Detektorgröße einen weiten Spielbereich offen.

b) Eine Zelllinie H9C2 erfüllt ähnliche Anforderungen wie C2C12 hinsichtlich Wachstum, Differenzierung und Präsentation der beta-adrenergen Rezeptoren. Ihre Herkunft aus Herzgewebe richtet ihr diagnostisches Potenzial allerdings stärker auf den Bereich des Kardiopharmaka-Screenings aus.

c) Eine Aufreinigung von ventrikulären Kardiomyozyten aus embryonalem oder neonatalem Herzmuskel von Huhn oder Ratte erzeugt schließlich eine transiente Linie von pharmakologisch und elektrisch erregbaren und kontrahierenden Muskelzellen. Dieses

System kommt dem Zustand *in vivo* am nächsten, lässt sich aber nicht als stabile Zellkultur etablieren, sondern muss stets aus dem Spenderorgan neu aufgereinigt werden.

2) Die Aktivierung der beta-adrenergen Rezeptoren stellt in diesen Zellsystemen das analytisch geforderte Positivsignal dar. Es kann jedoch nicht direkt im Detektor verwertet werden. Allerdings lassen sich hier Teile der komplexen ubiquitären Signalisierungs-maschinerie der eukaryontischen Zelle als Verstärker des Primärsignals einsetzen:

a) Nach beta-adrenerger Aktivierung ändern Zellen die dynamische Regulation ihres cytosolischen Calciumhaushalts. Dies kann über einen zugesetzten calciumempfindlichen Fluoreszenzfarbstoff in ein optisches Signal konvertiert und über einen Photodetektor abgegriffen werden. Das Verfahren ist entweder amplitudenbasiert anwendbar, wo Stimulation zu einer Erhöhung der Fluoreszenz führt, oder es kann frequenzbasiert eingesetzt werden, wo sich nach Rezeptoraktivierung die Schlagfrequenz der Zelle ändert.

b) Bindung eines beta-adrenergen Stimulans setzt membran-nah ein G-Protein frei, das darauf unter Verbrauch von Guanosin-Triphosphat (GTP) selektiv eine Adenylyl-Zyklase aktiviert. Diese setzt aus Adenosin-Triphosphat (ATP) das zyklische Adenosin-Monophosphat frei (cAMP) frei. Das cAMP wird von der im Zytosol frei diffundierenden Protein-Kinase A (PKA) gebunden. PKA ihrerseits induziert mit einem Zeitfenster weit unterhalb einer Sekunde Calciumkanäle des L-Typs (Dihydropyridin-Rezeptoren, DHPR) durch Übertragung einer Phosphatgruppe und überführt sie so in den refraktären Zustand (Kappung des primären Stimulus). Weiterhin wird der Ryanodin-Rezeptor durch Phosphorylierung in einen sub-geöffneten Zustand überführt (Erhöhung der cytosolischen Calciumkonzentration, Erzeugung der optischen Signalverstärkung, siehe oben). Schließlich führt die PKA-

vermittelte Phosphorylierung des SERCA-bindenden Proteins Phospholamban zu einer verstärkten Entfernung des cytosolischen Calciums (Termination des induzierten Signals, Regeneration des Detektors). Das Protein PKA, die Familie der G-Proteine, sowie das Phospholamban erfahren nach ihrer Aktivierung eine charakteristische Umverteilung innerhalb der Zelle. Werden einzelne Komponenten mittels des Grün fluoreszierenden Proteins (GFP) markiert, so lässt sich auf gentechnischem Wege eine spezifische Detektorzelllinie erstellen, die auf Rezeptorstimulation hin (beispielsweise) ein von RAS abgeleitetes G-Protein-GFP-Konstrukt aus dem Zelleib zur Peripherie hin umorientiert. Dieser Vorgang ist reversibel und kann durch eine einfache Mustererkennung detektiert werden.

3) Die oben erstellten zellulären Detektoren werden durch die Verwendung der zellphysiologischen Phänomene Phagozytose, Chemotaxis und Pseudopodienbildung, denen ein gemeinsames zellphysiologisches Aktivitätsmuster zugrunde liegt, in einer mikrostrukturierten Umgebung verankert. Hier wird das aus der Arbeitsgruppe »Molekulare und Zelluläre Biotechnologie« erarbeitete Know-how hinsichtlich Mikrostrukturierung übernommen und auf die Besonderheiten der durch Oberflächen vermittelten Zellsignalisierung abgewandelt. Dabei eröffnet die stimulierte Chemotaxis durch Wahl eines geeigneten Chemotaktikums noch einen zusätzlichen Freiheitsgrad bei der Umwandlung eines gewählten und gentechnisch angepassten Zellsystems. Das Chemotaktikum ist in der Lage, selektiv Zellsignalisierungskaskaden vergleichbar der oben skizzierten PKA-Kaskade zu aktivieren. Damit kann eine ruhende Detektoreigenschaft bei Applikation eines Chemotaktikums zeitnah zum avisierten Messvorgang aktiviert werden. Das Überstreichen von speziell beschichteten Oberflächen (Chondroitin-Sulfat-Polymere, Colla-

gene etc.) im Zusammenhang mit Chemotaxis und Pseudopodienbildung ermöglicht in gleicher Weise Eingriffsmöglichkeiten, so dass auch in einem festgelegten Zellsystem (C2C12, H9C2, transiente embryonale Kardiomyozyten) und nach selektiver GTP-Transfektion (RAS, PKA, IP3-bindende Pleckstrin-Homologie-Domäne) noch Eingriffsmöglichkeiten offenstehen.

Potenzial

Kundenspezifizierte Anpassung lebender Zellsysteme zur medizinischen Diagnostik und zum Pharmaka-Screening.

Projektdurchführung

Das Projekt wurde im Rahmen des BMBF-Projektes »Biotubes« durchgeführt von Herrn Dr. Götz Pilarczyk.

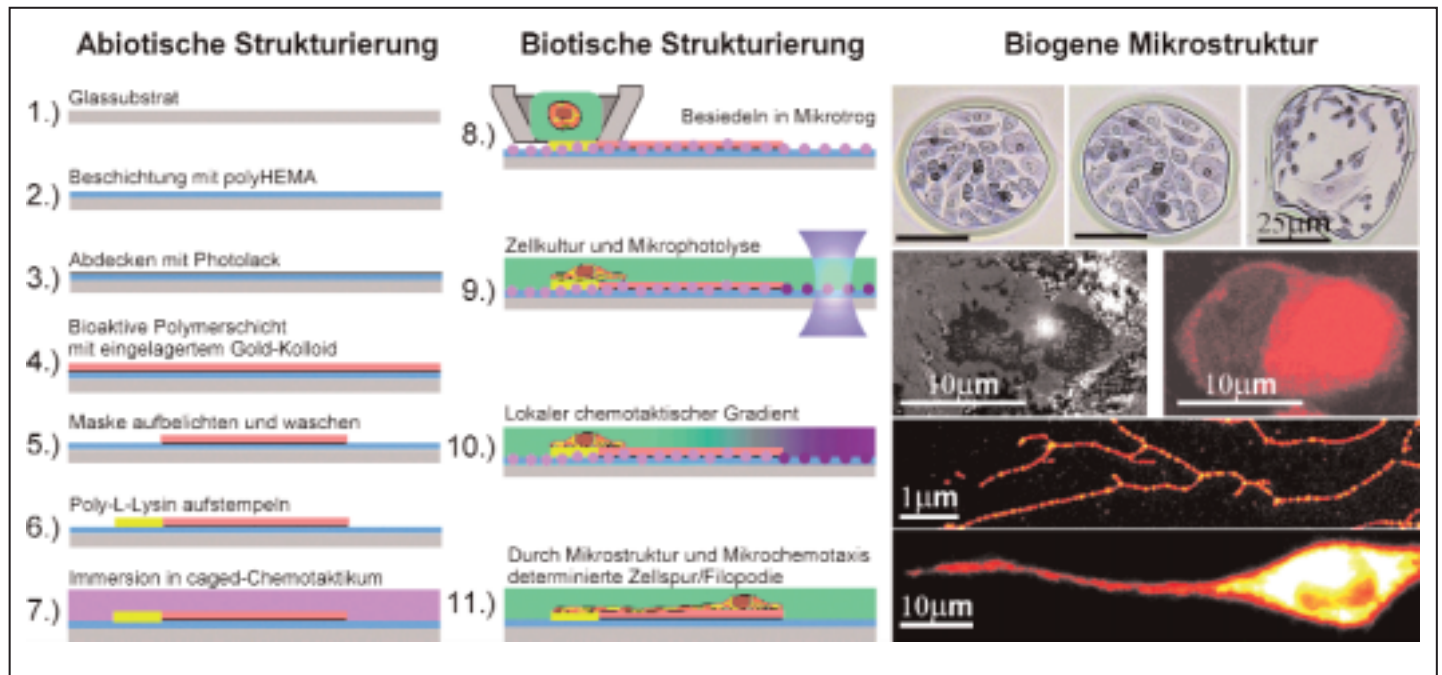
Kooperationspartner

Dr. Gabriele Gradl, Evotec Technologies, Evotec Analytical Systems GmbH
Dr. Rolf Hagedorn, Humboldt-Universität zu Berlin
Dr. Hardt, IMM, Mainz

Ansprechpartner

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

Unten stehende Abbildung gibt einen schematischen Überblick über den gesamten Vorgang des Detektor-Designs sowie mikroskopische Abbildungen von relevanten Teilschritten.



Die Schritte 1 bis 7 beschreiben die Vorbereitung und chemotaktische Beladung eines für die Mikroskopie geeigneten Präparateträgers. Neben gewöhnlichen ausreichend dünnen Glassubstraten lassen sich auch Kunststoffoberflächen oder polymorphes Silizium beschichten. Die in Schritt 2 aufgebraute polyHEMA-Schicht verhindert jegliche Zellsiedlung, das im Anschluss aufgebraute und optisch mikrostrukturierte Kolloid kann frei gewählt werden und neben der Vermittlung des Zellkontakts mit dem Untergrund auch rezeptor-vermittelte Zellaktivierung vornehmen (z.B. Aktivierung einer Phosphorylierungskaskade ausgehend von Integrin-Rezeptoren). Poly-L-Lysin stellt ein unstimulierendes Anheftmittel für lebende Zellen dar. Die in Schritt 7 aufgetragenen Chemotaktika variieren mit dem avisierten Zelltyp. Als kurze Aminosäureketten lassen sie sich mit chemischen Schutzgruppen inaktivieren (»caging«). Die Schutzgruppen sind UV-labil und werden nach einer Besiedlung der Poly-L-Lysin-Zonen mit adhären Zellen (8) mittels mikroskopischer strukturierter Beleuchtung entfernt. Der resultierende chemotaktische Gradient lockt die ausgesäten Zellen über das bioaktive Polymer hinweg (10). Die dabei hinterlassenen Zellspuren oder gebildeten Filopodien gestatten die mechanische Trennung von Zelle und Fortsatz (11). Nach Auswaschen des Chemotaktikums ermöglicht eine UV-Bestrahlung von der Unterseite das Auflösen des zwischen polyHEMA und Kolloid liegenden Photolacks. Damit kann das Kolloid flächig zusammen mit den aufliegenden Zellresten abgelöst und einer weiteren Untersuchung zugänglich gemacht werden. Das eingelagerte kolloidale Gold absorbiert besonders die 1064nm-Linie eines Nd-YAG-Lasers. Damit ist die Probe einer Massenspektroskopie nach dem MALDI-ToF-Prinzip zugänglich (= Matrix Assited Laser Depletion Injection-Time of Flight).

Aufnahmen obere Reihe: Selektive Zellbesiedlung von Poly-L-Lysin-Inseln auf einer polyHEMA-Schicht. Mitte: Reflektionsbild (links) und Fluoreszenzaufnahme (rechts) eines L929-Fibroblasten nach erfolgreicher Phagocytose eines fluorochrombeladenen Mikrokügelchens. Phagocytose und Chemotaxis sind hinsichtlich der biochemischen Zellaktivität analoge Vorgänge: Während der Chemotaxis sind die ersten Schritte, Zellpolarisierung und Zellbewegung, stark ausgedehnt. Chemotaxis kann deshalb nahtlos in Phagocytose übergehen.

Untere Reihen: Zellspur (2. v.u.) und Filopodium der L929-Fibroblasten. Sie sind vom Zelleib räumlich getrennt und stehen daher einer separaten Untersuchung zur Verfügung.

Taxonomische Fragen und biotechnologische Potenz kryophiler Algen

Ausgangssituation

Im Bereich der Erforschung und Nutzung extremophiler Organismen standen bislang im Wesentlichen die Bakterien (Archae- und Eubakterien) im Fokus der Wissenschaft. Vertreter der Eukaryota hingegen, also Organismen mit einem echten Zellkern, fanden, abgesehen von punktueller taxonomischer und physiologischer Grundlagenforschung, wenig Zuwendung. Beispiele wie Gefrierschutzproteine (AFGPs) in einer Gruppe antarktischer Fische oder osmolytisch wirksame Aminosäuren in marinen, arktischen Diatomeen (Kieselalgen), zeigen jedoch, dass Organismen dieser extremen Lebensräume physiologische und biochemische Anpassungen entwickelt haben, deren intensivere Erforschung interessant erscheint. Diese Aspekte sind bei kryophilen (= kälteliebenden) Algen noch weitestgehend unerforscht. Das hängt im Wesentlichen mit der schwierigen Zugänglichkeit ihrer Lebensräume, den Eis- und Schneewüsten der polaren und alpinen Regionen, sowie ihrer problematischen Kultivierbarkeit zusammen.

Aufgabe

Erstes Arbeitsziel war der Aufbau einer Zellbank extremophiler Organismen, die ein möglichst breites Artenspektrum kryophiler Algen abdecken sollte. Weiterhin sollten die einzelnen Klone taxonomisch bestimmt und hinsichtlich ihrer Ökologie und Physiologie charakterisiert werden, um ihre mögliche Nutzung unter biotechnologischen Aspekten (Massenzucht, primäre und sekundäre Metabolite) einschätzen zu können. Molekularbiologische Methoden sollten für phylogenetische Analysen verwendet werden, insbesondere um morphologisch unbestimmbare Formen, z.B. rot gefärbte Hypnoblasten – die eigentlichen Verursacher des Roten Schnees – taxonomisch einordnen zu können.

Ergebnisse

Die Extremophilen-Zellbank des Fraunhofer IBMT umfasst aktuell 145 klonierte Stämme in 48 Arten aus 17 Gattungen. 85 % der Stämme stammen aus Spitzbergen, 4 % aus anderen Gebieten der Erde und 11 % aus anderen Kultursammlungen. Die letzteren dienen als Vergleichsstämme in genetischen und physiologischen Untersuchungen. Wachstumsscreenings zeigten, dass von den 123 Stämmen aus Spitzbergen knapp zwei Drittel als kryophil eingestuft werden können. Ihre Temperaturmaxima liegen zwischen +5 und +20 °C. Als obligat kryophil konnten 21 Stämme eingestuft werden, die Temperaturen über +10 °C nicht tolerieren. Diese Algenstämme sind wichtige Kandidaten für die Produktion kälteaktiver Enzyme, denn ihre Wachstumsoptima liegen zwischen 0 und +5 °C. Kulturversuche zeigten des Weiteren, dass auch unter den mesophilen Arten Vertreter zu finden sind, die als Sekundärpigmente verschiedene Karotinoide – u.a. in Kombination mit Astaxanthin – produzieren. Ein Teil dieser Stämme würde sich für die Massenzucht in Bioreaktoren eignen. Studien zum Gefrierverhalten einzelner Zellen zeigten, dass bestimmte Algenstämme die Fähigkeit haben, ein Durchfrieren ihres Zytoplasmas auf Temperaturen um bis zu -28 °C hinauszuzögern (als Vergleichswert: die Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii* erreicht Werte um -10 °C). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass verschiedene kryophile Algenstämme zytoplasmatische Substanzen produzieren, die Gefrierpunktniedrigend wirken oder die Eiskeimbildung hinauszögern können.

Aus den phylogenetischen Analysen geht hervor, dass Schneeralgen taxonomisch wie physiologisch als eine wesentlich diversere Gruppe betrachtet werden müssen und können, als bislang vermutet und beschrieben ist. Es gibt sowohl »Grünen« wie auch »Roten« Schnee. Der letztere wird nicht nur von kryophilen Arten verursacht, sondern auch mesophile Arten können sich unter bestimmten Bedingungen zu Massenpopulationen auf Schnee entwickeln. Auch dieses Feld gewinnt zunehmend an Bedeutung.

Potenziale & Perspektiven

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

Referenzen

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

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

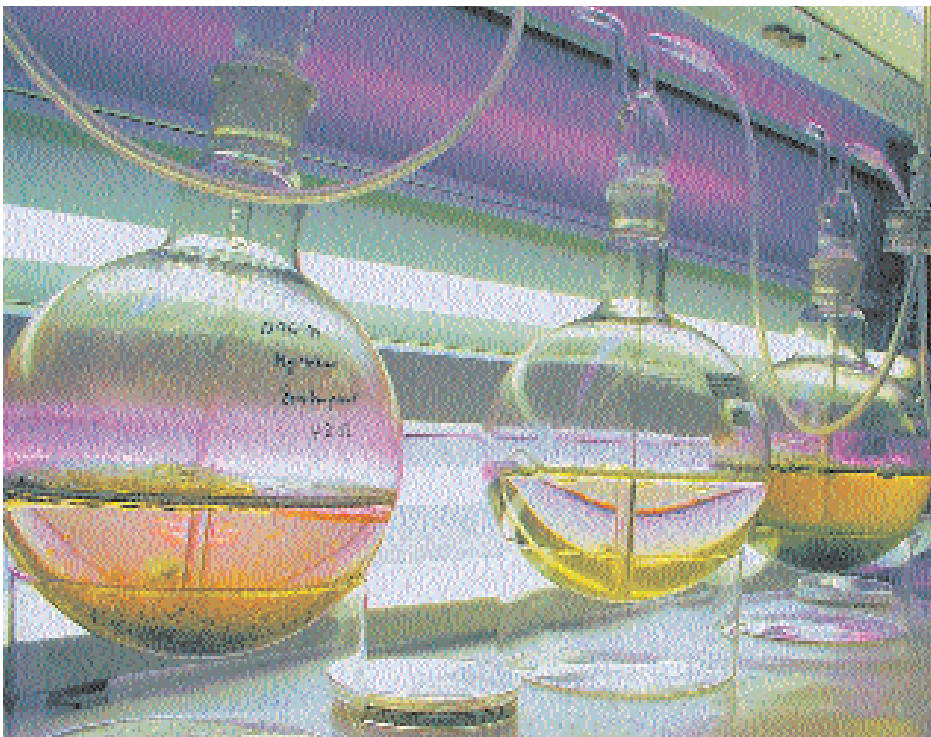


Abbildung 1: Massenzucht in Kleinbioreaktoren.

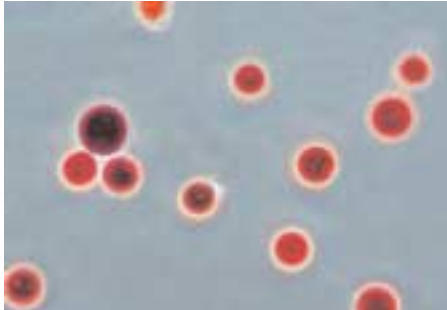


Abbildung 2: Durch Astaxanthin rot gefärbte Dauerstadien (Hypnoblasten) von Schneeealgen.

Abbildung 3: Molekularer Stammbaum der größeren Gruppen der Viridiplantae auf Basis eines Vergleichs der kerncodierten 18S rRNA Sequenzen. Schneeealgen haben sich mehrfach in der Entwicklungsgeschichte, unabhängig voneinander in verschiedenen Algengruppen, entwickelt

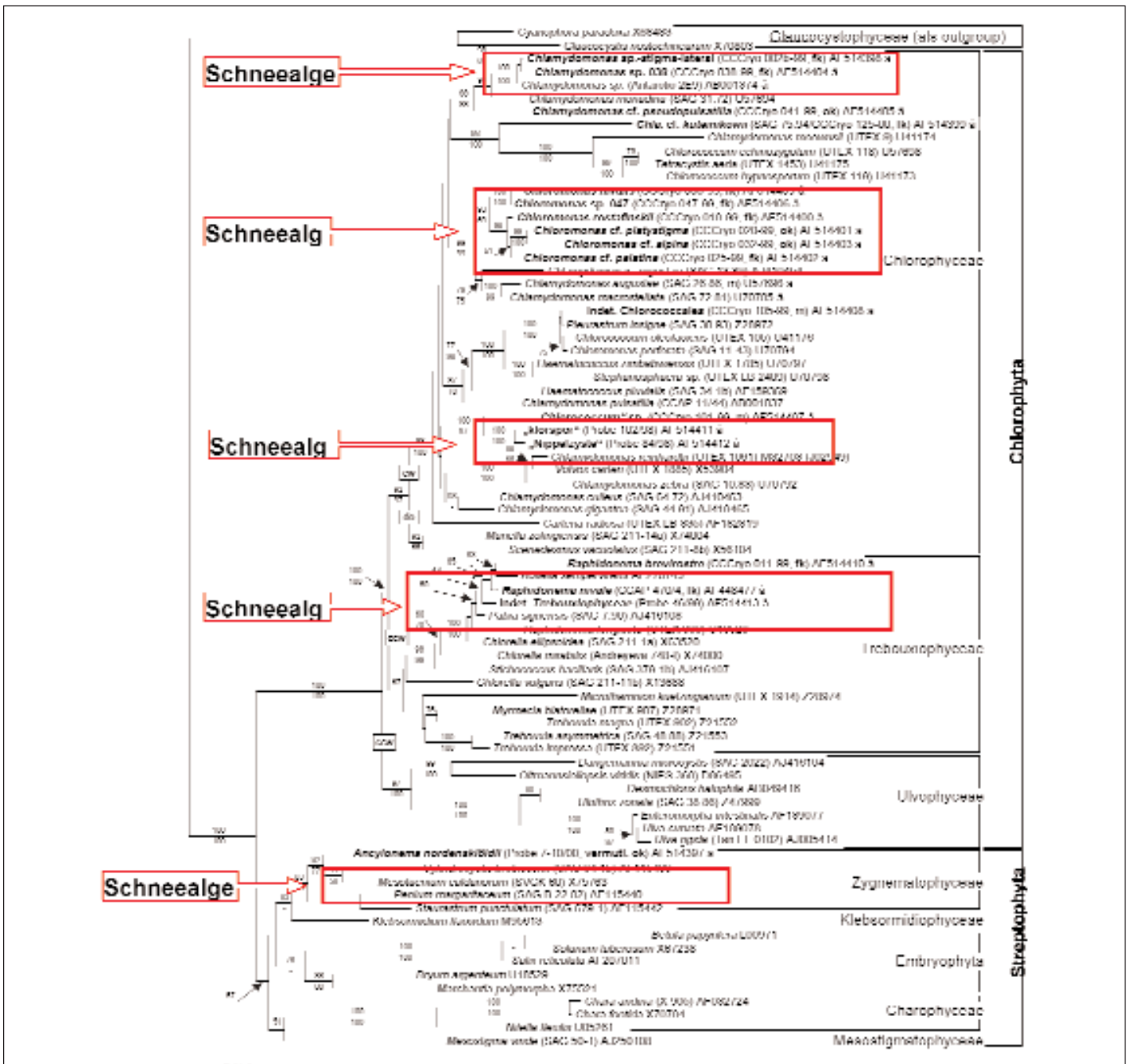




Abbildung 4: Stammkulturen der Extremophilen-Zellbank.



Abbildung 5: Karotinoid- und Astaxanthin-haltige Hypnoblasten (Dauerstadien).

Ansprechpartner

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

Tieftemperatur-Biophysik

Situation & Motivation

Die Kryokonservierung, also die »Lebendkonservierung« bei tiefsten Temperaturen (unter -120 °C), bietet ein enormes Potenzial für die moderne Biotechnologie. Eine der faszinierendsten Möglichkeiten ist sicherlich die Option der retrospektiven Analyse lebenden biologischen Materials, also eine Verlagerung von der heute praktizierten sofortigen Stichprobenanalyse und nachfolgender Speicherung der Daten hin zu einer Speicherung der Proben und einer nachgelagerten Analyse bei Bedarf. Neben den ökonomischen und infrastrukturellen Vorteilen bietet sich damit die einzigartige Möglichkeit, im Nachhinein (theoretisch Jahrzehnte später) eine Fragestellung nach aktuellem Wissens- und Technologiestand zu beantworten. Vor ihrem Auftreten unbekannte Seuchen, wie sie mit BSE oder HIV in den letzten beiden Jahrzehnten in Erscheinung getreten sind, machen den Vorteil und die Notwendigkeit einer retrospektiven Analyse biologischer Individuen auf tragische Weise deutlich. Hinzu kommt ein noch größerer Bedarf der Biotechnologie-Industrie, Referenzproben und lebende Backup's zu hinterlegen.

Sinnvoll und sicher ist dies aber nur, wenn umfassend beprobt wird (im Idealfall eine vollständige statistische Gesamtheit an Stelle der bisherigen Stichproben). Dabei muss berücksichtigt werden, dass Individuenzahlen (sei es im humanmedizinischen, veterinärmedizinischen oder pharmazeutisch-technischen Bereich) zur Ablage kommen, die bei konservativen Schätzungen im Bereich mehrerer Hunderttausend bis zu Millionen liegen. Derartige Probenzahlen sind mit aktueller Kryotechnologie nicht zu bewältigen. Die sich daraus ergebende zentrale Aufgabenstellung der Arbeitsgruppe »Tieftemperatur-Biophysik« besteht darin, Technologien für das parallele und auch selektive Einfrieren, Langzeit-

Lagern, Auftauen und Verwalten einer Vielzahl von biologischen Proben (insbesondere Zellsuspensionen) zu entwickeln. In Zusammenarbeit mit der neuen Arbeitsgruppe »Kryobank« sollen diese Technologien anschließend im Rahmen einer Forschungsbank in erprobte Technik überführt werden. Zusammen mit der Arbeitsgruppe »Kryobank« ist damit im Saarland eine im europäischen Umfeld einzigartige Konstellation aus Forschung und Entwicklung sowie Referenz- und Evaluations-Kryobank aufgebaut worden.

Arbeitsgebiete & Forschungsfelder

Die gestellte Aufgabe erfordert einen Paradigmenwechsel in der Kryobiologie. Mit der seit über 20 Jahren nahezu unveränderten Art der Lagerung, nämlich die Ablage von Proben mit Volumina im Milliliter-Bereich, können die Lagererfordernisse der modernen Biotechnologien nicht erfüllt werden. Die Arbeitsgruppe »Tieftemperatur-Biophysik« hat deshalb im vergangenen Jahr den Fokus auf die Entwicklung eines Basissystems (Kryosubstrat für Zellsuspensionen) für eine grundlegend neue Art der Lagerung biologischer Proben gerichtet.

Dieses neue Kryosubstrat sollte folgende Eigenschaften aufweisen

- *Down-Scaling* der Probenablage in den Mikroliter- und Sub-Mikroliter-Bereich
- Entnahme von Teilproben ohne ein Auftauen der Restproben
- Physikalisch gekoppelte Aufbewahrung der biologischen und nicht-biologischen Information, d.h. eine Integration von Proben und Daten (elektronischer Speicher)

Die Arbeitsgruppe hat im letzten Jahr mehrere Systeme zur Kryokonservierung als Funktionsmuster vorgestellt. Die Systeme bestehen zum einen aus

neuen High-Tech-Kunststoffen, die für den gesamten Temperaturbereich der Probenlagerung (d.h. $+130\text{ °C}$ für die Sterilisation bis -200 °C , also der Siedetemperatur des flüssigen Stickstoffs) geeignet sind. Zum anderen wurden siliziumbasierte Mikrosysteme (siehe Abbildung 1) entwickelt, mit denen eine weitere drastische Miniaturisierung der Probenvolumina möglich wird. Gekoppelt werden diese Substrate mit evaluiertem bzw. modifizierten Flash-Speicher, der Datenmengen bis zu einem Gigabyte (d.h. die Datenmenge von zwei CD-Roms) aufnehmen und, wie gezeigt werden konnte, bei kryogenen Temperaturen außerordentlich sicher speichern kann.

Aus den oben gegebenen Anforderungen an ein neues Kryosubstrat ergaben sich weitere Arbeitsgebiete und Forschungsfelder, die durch die Arbeitsgruppe nunmehr bearbeitet werden:

(1) Kryobiologie

Neue Kryosubstrate erfordern die Entwicklung und Adaption von Zell-spezifischen Einfrier- und Auftauprotokollen. Beispielsweise mussten die eigentlich bekannten Möglichkeiten der Überlebensraten-Bestimmungen mit neuen Färbetechniken für die Mikrosystem- und Mikroschlauch-basierten Substrate angepasst werden. Auch die für eine breite Anwendung kryokonservierter Zellen notwendige Verminderung oder sogar Vermeidung von toxischen Kryoprotektanzien wurde innerhalb dieses Teilarbeitsgebietes angegangen.

(2) Tieftemperatur-Elektronik

Elektronische Speichermedien, die für eine Lagerung oder sogar einen Zugriff unter kryogenen Temperaturen zertifiziert sind, sind auf dem freien Markt nicht erhältlich und mittelfristig nicht zu erwarten, da thermographische Untersuchungen und die thermische Optimierung von Elektronik heute hin zu hohen Temperaturen erfolgt und

nicht in den Tieftemperaturbereich. Es war daher notwendig, Messtechnik zu evaluieren und zu modifizieren, um die elektronischen Charakteristiken von Speichertechnologien unter kryogenen Temperaturen zu untersuchen. Ein Beispiel für eine derartige Messtechnik ist die nun in der Arbeitsgruppe verfügbare infrarotbasierte Echtzeit-Thermographie, die das Temperaturverhalten von Speichermedien (siehe Abbildung 2 links) und den zugehörigen Schreib-/Lese-Einrichtungen (siehe Abbildung 2 rechts) mit Auflösungen bis zu $0,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ in mikroskopischer Auflösung abbilden kann. Diese Systeme bieten wir auch für die Nutzung durch Industriekunden an.

(3) Kryo-Bio-Informationstechnologie

Neben der elektronischen Realisierung von Tieftemperatur-fähigen Speichereinheiten, müssen seitens der Informatik neue Techniken entwickelt werden. Beispielsweise sei hier die Definition von langzeitauglichen Datenformaten, die Entwicklung neuer Modellierungstechniken für hoch-dezentralisierte und evolutionäre Datenbanken oder die Erprobung temperaturoptimierter Kommunikationsprotokolle genannt.

(4) Kryo-Nanobiotechnologie

Für die Verwendung der eingelagerten Proben ist es notwendig, die biophysikalischen Randbedingungen für die Zellen (und damit deren Zustand) in der notwendigen Auflösung definiert einzustellen. Der Zustand biologischer Zellen wird wesentlich durch Oberflächenkontakte der Zellen mit anderen zellulären oder artifiziellen Oberflächen bestimmt. Dabei detektieren biologische Zellen neben Mikrotopographien auch nanoskalige Oberflächenstrukturen. Zudem sollte im Hinblick auf eine analytische oder therapeutische Verwendung eine chemische Beeinflussung des Zellzustandes vermieden werden. Daher werden nun innerhalb dieses Arbeitsgebietes nanotechnologische Verfahren für die Kryosubstrate evaluiert und adaptiert.

Ausblick

Die Arbeitsgruppe »Tieftemperatur-Biophysik« hat in ihrem ersten Jahr die Grundlagen für eine neue mikrosystembasierte Kryokonservierungs-Technologie gelegt. Es konnten erste Funktionsmuster realisiert werden, die die nächsten Etappen vorgeben: die automatisierte Ein- und Auslagerung der Kryosubstrate, d.h. Entwicklungen im Bereich der Kryo-Mechanik und Kryo-Robotik, und die Etablierung einer Testlinie in der Arbeitsgruppe »Kryobank«.

Ansprechpartner

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

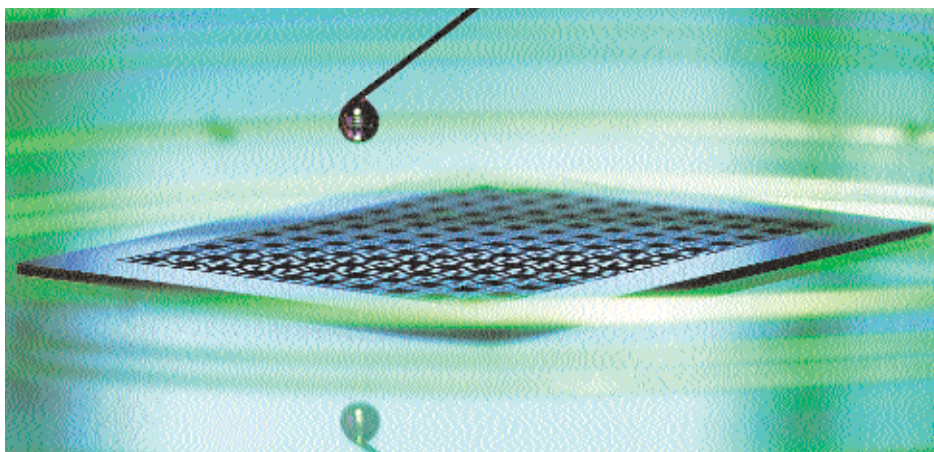


Abbildung 1: Siliziumbasierte Mikro-Cryocontainer zur miniaturisierten Zellablage.

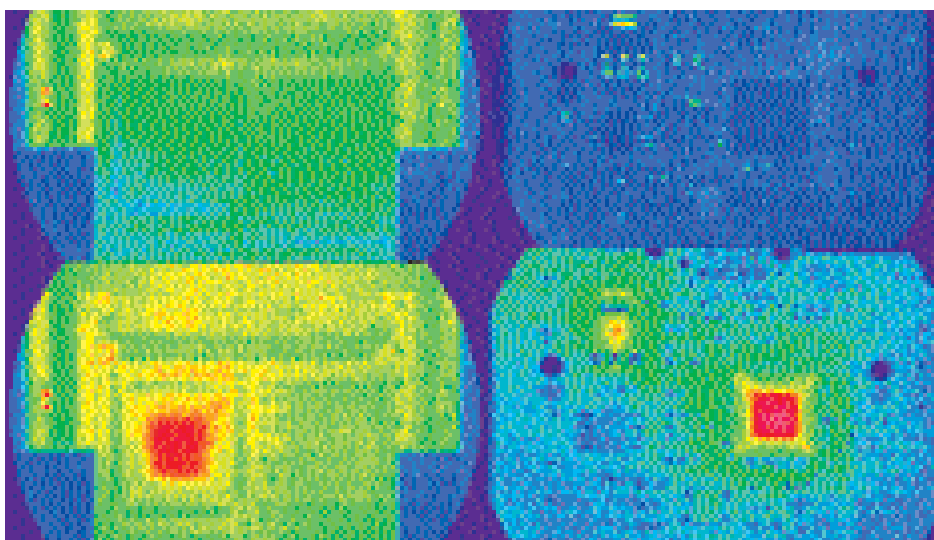


Abbildung 2: Thermographische Aufnahmen von Speichermedien (links) und Schreiblesegeräten (rechts) für die Tieftemperaturanwendung. Die roten Spots stellen die Zonen der größten Wärmeentwicklung an den Mikrocontrollern der Speicher- und Schreiblesemedien dar.

Kryobank-Sulzbach

Ausgangssituation

Durch tiefkalte Probenlagerung bei $< -120^{\circ}\text{C}$ werden sämtliche biologischen Stoffwechselfvorgänge angehalten. Aus diesem Grund bietet die Kryotechnik die Möglichkeit, jedwedes biotische oder abiotische Ausgangsmaterial mikroskopischer Dimension derart zu konservieren, dass es sich trotz Langzeitlagerung nach dem Auftauen wieder im ursprünglichen vitalen Zustand befindet. »State of the art« ist die kontrollierte Abkühlung der Proben anhand eines Temperaturprofils unter Zugabe eines Kryoprotektivums und anschließender Lagerung in der kalten Atmosphäre über flüssigem Stickstoff. Diese Technik wurde derart weiterentwickelt, dass sie in Analytik, Bio-Technik und Medizin bereits einen unverzichtbaren Bestandteil täglicher Routine darstellt. So werden im analytischen Bereich Proben eingelagert, um für zeitunabhängige Untersuchungen herangezogen zu werden. Bei der Herstellung biopharmazeutischer Produkte werden zur Dokumentation Rückstellproben eingelagert und im Gesundheitswesen werden kryokonservierte Zellen in der Diagnostik als Standards oder Referenz eingesetzt. Die dafür notwendigen Arbeitsschritte und Techniken, vom Einfrieren der Proben bis zur Befüllung der Lagertanks mit Stickstoff als Kühlmittel, werden ebenso wie die Datensicherung z.Z. vorwiegend manuell durchgeführt und bieten breiten Raum für zukünftige Innovationen.

Aufgaben

Die Kryobank versteht sich als experimentelle Forschungsproben- und Referenzbank, in der neu entwickelte Kryotechnologien aus den verschiedenen Bereichen des Fraunhofer IBMT getestet und auf ihre Anwendbarkeit im »Routine«-Betrieb überprüft werden können. Diese Erfahrungen werden anschließend

den kommerziellen Bedürfnissen angepasst und können »in house« verifiziert werden.

Gerade im Health Care-Bereich, oder im Rahmen von Forschungsprojekten werden zunehmend Zellen oder Gewebesegmente als Transplantate eingesetzt. Diese müssen vorher gesammelt, auf Ihre Verwendbarkeit überprüft und bis zum späteren Einsatz kryokonserviert werden, sofern eine Bevorratung nicht auf anderem Wege möglich ist. Vor der Verwendung der Proben erfolgen nach dem Auftauen wiederum Tests, die belegen, dass die Lagerung dem Probenmaterial nicht geschadet hat. Zusätzlich erfolgen Analysen um zu klären, ob ein Einsatz aufgrund von Blutgruppen oder Histokompatibilitätsproblemen beim jeweiligen Patienten möglich ist. Zu diesem rein technischen »Handling« des Probenmaterials wird vom Gesetzgeber eine sorgfältige Dokumentation verlangt, die den Ansprüchen der heutigen Datensicherheit genügt. Zusätzlich wird im Veterinär-Bereich oder bei der Arzneimittelherstellung ebenfalls biologisches Material zur Dokumentation und/oder Produktion eingelagert. Dabei wird durch die Tieftemperaturkonservierung verhindert, dass Zelllinien unbeabsichtigt mutieren, altern oder sich durch fehlende Gewebeinteraktionen wie Zell-Zell-Kontakte verändern, so dass beispielsweise ein Proteinexpressionsprofil entstehen kann, das nicht mehr der ursprünglichen Zelllinie entspricht (z.B. veränderte Adhäsionseigenschaften). Da aus den genannten Gründen ein steigendes Probenaufkommen zu erwarten ist, sollen in der Kryobank neue Techniken entwickelt und getestet werden, die eine schnelle, automatisierte, kontaminationsfreie und kostengünstige Kryokonservierung erlauben. Zusätzlich müssen Analyse- und Diagnoseeinheiten entwickelt werden, die dieses Probenaufkommen in einem adäquaten Zeitraum bewältigen können. Ein zweiter Schwerpunkt der Kryobank des IBMT liegt bei der Minimierung

des Probenvolumens beim Einfriervorgang. Dieser Forschungsschwerpunkt richtet sich nach den Möglichkeiten der Analytik und kommerziellen Gesichtspunkten einer Kryobank. Kleine Probenmengen lassen sich zudem wesentlich kostengünstiger lagern.

Einen weiteren Aufgabenbereich stellt das Testen und Optimieren der in der Arbeitsgruppe Tieftemperatur-Biophysik entwickelten »Substrate« dar. Die »Substrate« beinhalten ein System zur Lagerung miniaturisierter Probenmengen und einen Bereich zur Aufnahme von Datenträgern, in dem die relevanten Informationen über das Probengut gespeichert werden. D.h., Probe und dazugehöriger Datensatz bilden eine Einheit und werden gemeinsam eingelagert. Durch diese Strategie wird die Verwechslungssicherheit zwischen Probe und Datensatz bei Lagerung und Transport gewährleistet.

Die Automatisierung einer Kryobank ist gerade bei der Lagerung als Dienstleistung mit evtl. großem Probendurchsatz ein weiterer wichtiger Faktor. Dabei steht der Personen- und Produktschutz im Vordergrund. Betriebstechnisch sensitive Bereiche – wie die Befüllung der Probenlagertanks mit Stickstoff – werden mittels redundanter Systeme rechnerüberwacht gesteuert. Ebenso erfolgt eine automatisierte Zustandskontrolle der eingelagerten Proben, wobei die Dokumentation dieser Maßnahmen die Integrität der eingefrorenen Proben gewährleistet und somit rechtlichen Schutz für den Betreiber wie den Kunden einer Kryobank bietet.

Potenzial

Gerade im Nahrungsmittel- und pharmazeutischen Sektor wurde die Problematik der retrospektiven Analyse-möglichkeit und Dokumentation lange vernachlässigt. So gewinnt die Frage, ob Prionen vorhanden sind oder nicht, bei der Aufbereitung und Weiterverarbeitung von Blutprodukten oder allgemein bei der Verwendung tierischer Ausgangsmaterialien immer stärkere Bedeutung. Das Probenaufkommen nur aus dem Bereich der Fleischwirtschaft ist enorm und lediglich durch automatisierte Probenbearbeitungs- und Dokumentationstechniken zu bewältigen. Im nichtkommerziellen Bereich wird die Zellbank als eine zentrale Forschungseinrichtung der Allgemeinheit zur Verfügung stehen, mit der Aufgabe, für die Medizin oder Forschung bedeutsame Krankheitserreger unter definierten Bedingungen zu sammeln, zu konservieren, zu pflegen, zu dokumentieren und auch an Dritte weiterzugeben.

Oft stellt eine Zellbank die Ausgangsbasis für die spätere Produktion eines Wirkstoffes dar. Dabei gewährleistet nur eine sorgfältige angelegte, detailliert geprüfte und sorgfältig kryokonservierte Zellbank die notwendige Qualität und Identität des gewünschten Endproduktes. Da auch in diesem Arbeitsgebiet durch die Entwicklung der Biotechnologie immer mehr Proben anfallen werden, hat das Fraunhofer IBMT im Jahre 2001 mit der Einrichtung einer Forschungskryobank begonnen. Über nutzbare Kryokapazitäten wird bei Nachfrage Auskunft gegeben.

Ansprechpartner

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



DiPhAS II oder »Die Jagd nach der Genauigkeit«

Ausgangssituation

Ein Arzt im zweiten Stock schaut auf den Bildschirm, um zu sehen, ob mit dem im Mutterleib heranwachsenden Baby alles in Ordnung ist ...

... der Kardiologe im Erdgeschoss untersucht an einem Monitor die Bewegung der Herzklappen, um zu sehen, ob sie richtig schließen ...

... und im Keller zertrümmert eine knatternde Maschine bei einer Patientin Nierensteine, ohne dass dafür ein einziger Schnitt mit dem Skalpell erforderlich wäre.

Was ist diesen drei Szenen, die sich so in jeder deutschen Klinik tagtäglich abspielen, gemeinsam? Es ist der Ton, der die »Musik« macht, der in den drei Fällen die entscheidende Rolle spielt. Allerdings ein Ton, der weit jenseits dessen klingt, was unser Ohr noch wahrnehmen kann. Er liegt in einem Frequenzbereich, Ultraschall genannt, in dem die Schallwelle viele hunderttausende Male pro Sekunde schwingt. Seit über 50 Jahren wird er bei der Diagnose und der Therapie eingesetzt. Weltweit werden Jahr für Jahr Geräte im Wert von mehr als 2.9 Mrd. Euro verkauft¹, Tendenz steigend. In vielen Fällen wie z. B. der Schwangerschaftskontrolle ist die Ultraschalldiagnose die Methode der Wahl (Abbildung 1). In vielen anderen Fällen, wie etwa bei der Diagnose von Brustkrebs erhöht sie die Sicherheit eines Befundes, der sich nur auf die Auswertung von Röntgenbildern stützt². Und eine Untersuchung des schlagenden Herzens in Echtzeit ist ohne ihn überhaupt nicht möglich. Neben der reinen Funktionsdiagnostik, bei der das Öffnen und Schließen der Herzklappen untersucht wird, ist die quantitative Analyse physiologischer Strukturen und Vorgänge von Bedeutung. Dazu gehört neben der Messung der Blutflussgeschwindigkeit und -richtung (Doppler, Colour Flow) auch das Ausmessen der Größe von Tumoren.

So gehört die ultraschallbasierte genaue Vermessung der Zunahme des Durchmessers der Arterie im Oberarm unter körperlicher Belastung zu einer neuen Diagnosemethode zur Beurteilung des Gesundheitszustandes des Blutkreislaufsystems. Bei einem erwachsenen, gesunden Menschen kann diese Zunahme bei einem Gefäßdurchmesser von 8 mm bis zu 3 mm betragen. Bei Arteriosklerose reduziert sich infolge des Elastizitätsverlustes der Gefäßwand diese Fähigkeit auf bis zu einem Zehntel Millimeter. Gerade für diese Art der Diagnose sind sehr genaue und sehr spezielle Methoden der Ultraschalldiagnose erforderlich.

Neben Schallfrequenzen von mehr als 7 MHz und kurzen Sendeimpulsen sind spezielle Kombischallköpfe (Linear-Phased-Arrays) und spezielle Ansteuerungsmethoden (Doppler und A-Scan) erforderlich. Außerdem müssen die an den Blutkörperchen in der Arterie und an der sich bewegenden Wand der Arterie selbst erzeugten Schallechos mit aufwendigen Signalverarbeitungsmethoden ausgewertet werden. Vieles davon ist noch in der Entwicklung und noch nicht aktueller Standard in der Klinik.

Lösung

Um eine solche Forschung voranzutreiben, arbeiten die Ingenieure, Wissenschaftler und Techniker der Abteilung Ultraschall des Fraunhofer IBMT mit Ärzten und Physikern in Kliniken und medizinischen Einrichtungen zusammen. Dabei werden sogenannte ein- und mehrkanalige Ultraschallsysteme verwendet, die als offene, frei zugängliche Forschungsplattformen entwickelt wurden. Durch den Einsatz spezieller Elektronikbaugruppen, den Field-Programmable-Gate-Arrays (FPGA) ist es möglich, elektronische Schaltungen nicht wie früher durch das Verlöten einzelner Bauelemente wie Spulen, Kondensatoren oder Widerständen zu

realisieren, sondern direkt zu programmieren. Diese Baugruppen, die in zunehmendem Maße auch in der Unterhaltungselektronik oder im Automobilbereich Einsatz finden, vereinen eine Vielzahl von Transistoren und anderen Elementen auf kleinstem Raum. Im Gegensatz zu einem Prozessor in einem Computer (z. B. Pentium), bei dem die Transistoren fest verschaltet sind, kann ihre Verschaltung in einem FPGA von außen programmiert werden. Da dieser Vorgang beliebig oft und in sehr kurzer Zeit durchgeführt werden kann, ergibt sich ein elektronisches Gerät, das sehr flexibel eingesetzt werden kann.

In der seit diesem Jahr vorliegenden Weiterentwicklung des bereits in den vergangenen Jahren präsentierten Digitalen Phased-Array-Systems (DiPhAS II, Abbildung 2) ermöglichen diese FPGAs eine nahezu beliebige Ansteuerung von Linear- oder Phased-Array-Schallköpfen, wie sie heute standardmäßig bei der Ultraschalldiagnostik eingesetzt werden. Entscheidend für die eingangs beschriebene quantitative Diagnostik bei großer Genauigkeit (0,1 mm Zunahme des Gefäßdurchmessers) ist z. B. die Formung und das Schwenken des Ultraschallstrahls. Ähnlich einem Scheinwerfer, der auf einen Schauspieler fokussiert ist und vom Beleuchtungstechniker bei Bewegungen nachgeführt wird, »durchleuchtet« oder vielmehr »durchschallt« der Ultraschallstrahl das Gewebe. Eine möglichst gute Fokussierung liefert wie bei einer Kamera ein immer schärferes Bild. Durch Schwenken des Strahls werden die einzelnen Linien des Ultraschall-

¹Demand for ultrasound rises amid industry consolidation, Diagnostic Imaging Online Sept. 2002, http://www.diagnostic_imaging.com/dineries/2002091201.shtml

²Choice of biopsy method rests on local expertise, Diagnostic Imaging Europe 12, 1999, pp. 37-45

bildes nacheinander aufgenommen (Abbildung 3). Gerade für den Bereich der technischen und klinischen Forschung, wenn es also darum geht, neue und verbesserte Diagnoseverfahren zu entwickeln, können meist nicht von vornherein die genauen Anforderungen an die Fokussierung und die Strategie des Strahlschwenkens festgelegt werden. Eine hohe Fokussierung in Kombination mit kleinen Schwenkschritten ermöglicht die Abbildung von kleinen Details reduziert aber die Geschwindigkeit des gesamten Bildes, da viele einzelne Linien aufgenommen werden müssen. Geht es also darum, schnell veränderliche Vorgänge, wie z. B. die Herzklappenbewegung mit möglichst hoher zeitlicher Auflösung abzubilden, dann ist ein schneller Bildaufbau und eine andere Strahlformungsstrategie notwendig. Eine Variation dieser Strategie wird durch die von außen frei programmierbaren FPGAs bei DiPhAS II in nahezu idealer Weise ermöglicht. Eine weitere notwendige Voraussetzung für die Generierung neuer Ultraschall-diagnosedaten ist der Zugriff auf die hochfrequenten, unverfälschten Rohsignale. Die übliche Datenverarbeitung des vom Schallkopf aus dem Körper empfangenen Echos zu den Grauwertbildern, die auf dem Monitor ausgegeben werden, ist mit einem zum Teil erheblichen Informationsverlust verbunden. Details, wie etwa die 0,1 mm Zunahme des Durchmessers der Arterie gehen verloren. Sie können nur aus den »unverfälschten« Signalen direkt hinter den Empfangsverstärkern gewonnen werden. Bei vielen Forschungs- und Entwicklungsarbeiten weiß man oftmals zunächst nicht, wonach man im elektrischen Empfangssignal zu suchen hat, um eine diagnostische Aussage machen zu können. Deshalb ist es zwingend, diese hochfrequenten Primärsignale erst zu speichern, um dann beliebig oft und auch zu einem späteren Zeitpunkt auf die vorher gemessene »Situation« Zugriff zu haben. DiPhAS II ermöglicht deshalb schnelle Datenübertragung in den

Computer, wo sie auf Festplatte abgespeichert werden können. Im Gegensatz zum Vorgängermodell, bei dem das Speichern der HF-Daten eines einzigen Bildes mehrere Sekunden dauerte, können nunmehr die Daten von bis zu 20 Bildern gespeichert werden. Dies wird durch die Anbindung des Gerätes an den PCI-Bus des Computers ermöglicht.

Insgesamt stellt das System eine Plattform dar, die aufgrund ihrer offenen und frei zugänglichen Architektur, wie man sie bei kommerziell erhältlichen Ultraschallgeräten aus verständlichen Gründen nicht findet, für die Entwicklung und Erforschung neuer Diagnoseverfahren ideal ist. Darüber hinaus eignet sie sich in Verbindung mit einer entsprechenden Lizenz auch als Basis für die Neu- und Weiterentwicklung von kommerziellen Ultraschallgeräten.

Projekteinsatz

Derzeit wird das System in einer Reihe von klinischen Projekten in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Biomedizinische Ultraschallforschung und externen Partnern zu Forschungszwecken eingesetzt. Systeme für die Medizinisch-Technische Hochschule in Ulm sowie für einen amerikanischen Auftraggeber werden derzeit aufgebaut. DiPhAS II wurde im Auftrag verschiedener industrieller und universitärer Auftraggeber entwickelt. Kooperationen für die Weiterentwicklung zu DiPhAS III sind bereits vereinbart bzw. werden zur Zeit verhandelt.

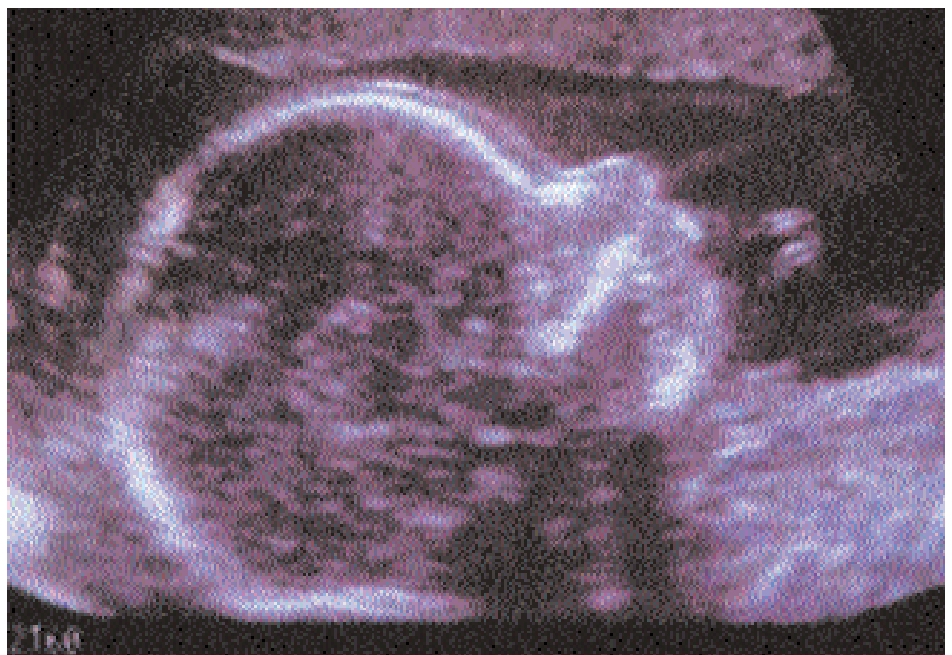


Abbildung 1: Ultraschallaufnahme (Sektorscan) eines Babykopfes (mit freundlicher Genehmigung von Toshiba Medical Systems).

Potenzial

Durch die weitere Integration programmierbarer Bausteine lässt sich das System für die unterschiedlichen Ultraschalldiagnoseverfahren modifizieren. Durch die Skalierbarkeit der Kanalanzahl lassen sich auch spezielle Systeme für nichtmedizinische Anwendungen (Qualitätssicherung, Prozesskontrolle etc.) realisieren. In den kommenden Monaten wird die Software des Systems überarbeitet und erweitert, um einen modularen Aufbau mit standardisierten Schnittstellen zu gewährleisten.

Technische Informationen und Spezifikationen finden sich unter http://www.ibmt.fraunhofer.de/Produktblaetter/US_se_diphas_de.pdf. Das System wurde auf der MedTec in Stuttgart vom 18. – 23. März 2002 vorgestellt.

Ansprechpartner

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



Abbildung 2: DiPhAS II, Digitales Phased Array System (Frontplatte rechts geöffnet).

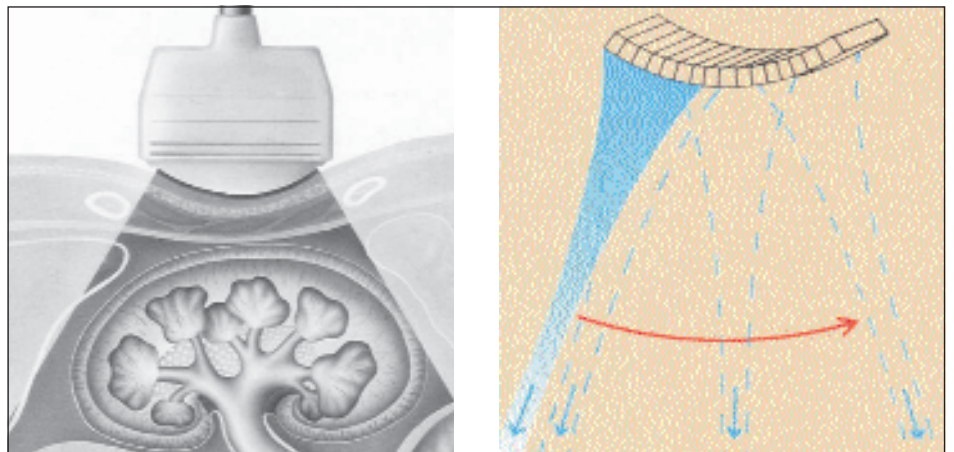


Abbildung 3: Ultraschall-Array (Curved Array) und linienweise, sequentielle Aufnahme des Bildes.

Ultraschall–Hartgewebedetektion zur Registrierung in der Orthopädie und Traumatologie

Situation

Beim überwiegenden Teil der Anwendungen in der Orthopädie und Traumatologie (z.B. bei der total hip arthroplasty THA, der Korrekturosteotomie sowie bei der Qualitätskontrolle nach osteosynthetischer Versorgung von diaphysären Frakturen im Bereich der unteren Extremitäten) gilt die Röntgendiagnostik bzw. die Computertomographie trotz der hohen Strahlenbelastung und der nicht gegebenen Echtzeitfähigkeit als »Golden Standard«. In den letzten Jahren wurde vermehrt der Ultraschall zur Kompensation der genannten Nachteile als alternatives bildgebendes Diagnoseverfahren für die intraoperative Navigation, sowie zur Registrierung von Hartgewebsstrukturen untersucht. Hierbei werden Standard-Ultraschall-B-Bild-Systeme eingesetzt, deren Schallkopf mit einem mechanischen, akustischen oder optischen Positionssystem gekoppelt ist. Die hier zur intraoperativen Navigation sowie zur Registrierung eingesetzten Systeme liefern B-Mode-Bilder via Framegrabber-Karte zum bildverarbeitenden PC. Aus den – durch eine Vielzahl von herstellerspezifischen Filtern – für eine Visualisierung von Weichgewebe optimierten Bildern, wird dann mittels Bildverarbeitungsalgorithmen versucht, die interessierenden Hartgewebsstrukturen zu isolieren. Nachteile dieser Methode sind die Off-Line-Verarbeitung von B-Bild-Daten, die manuelle Positionsbestimmung durch den versierten Anwender und die dadurch nur bedingt gegebene Möglichkeit des intraoperativen Einsatzes.

Aufgabe

Um die Nachteile, die sich zum einen aus der Röntgendiagnostik und zum anderen aus der nicht-echtzeitfähigen Ultraschall-B-Bild-Registrierung ergeben, zu kompensieren, sollte ein Lösungskonzept (siehe Abbildung 1) entwickelt werden und dieses in einer ersten Anwendung zur Bestimmung einer »Frontalen Ebene« (siehe Abbildung 2) umgesetzt werden.

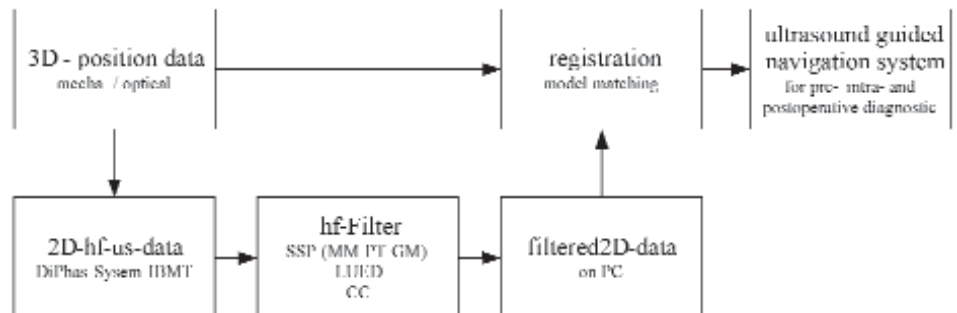


Abbildung 1: Systemkonzept.

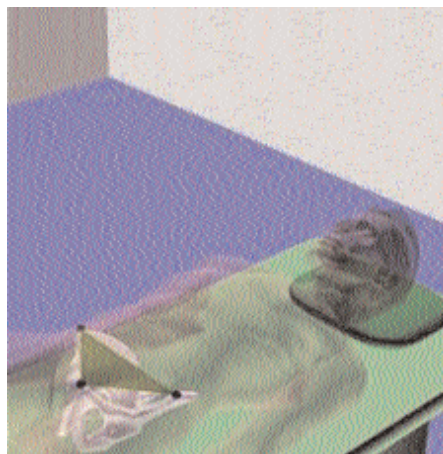


Abbildung 2: Anwendungsbeispiel:
Bestimmung einer frontalen Ebene des Beckens.

Lösung

In diesem Projekt wurde das am Fraunhofer IBMT entwickelte PC-basierte Ultraschallsystem (Digital-Phased-Array-System / DiPhAS) eingesetzt. Das DiPhAS verfügt über bis zu 128 Kanäle, ermöglicht das Senden von frei programmierbaren Pulsformen (z.B. Chirp, Barker, etc.) für jeden einzelnen Kanal, sowie über synthetische Apertur und aktives Beamforming (Abbildung 3). Mit Hilfe dieses Ultraschallsystems ist es möglich, die ungefilterten HF-Daten des Ultraschall-Transducers zu erfassen und einer Signalverarbeitungskette zuzuführen, welche die Anwendung von frequenzsensitiven Filtern in Echtzeit beinhaltet. Zur Signalverarbeitung werden also nicht nur die Amplitudeninformationen, sondern auch die Frequenz- und Phaseninformationen herangezogen. Um das Gesamtsystem zu komplettieren, war es notwendig,

von den interessierenden Hartgewebsstrukturen aus den Ultraschalldaten die Raumkoordinaten zu bestimmen. Hierzu wurde der eingesetzte Ultraschallkopf mit einem optischen Positionssystem (NDI-Polaris, Genauigkeit 0,3 mm RMS) verbunden. Die bei der Durchführung von *in vivo* Messungen an den interessierenden Beckenregionen akquirierten 2D-HF-Datensätze mit den zugehörigen Raumpositionen wurden einer HF-Filterkette zugeführt, welche das durch Interferenz an Streuern entstandene Hintergrundrauschen unterdrückt. Die in dieser Filterkette realisierten Filter basieren auf einem »Frequency Compounding«. Dabei werden verschiedene im HF-Signal enthaltene Frequenzbereiche untersucht. Eine besondere Art dieses Verfahrens ist das aus der zerstörungsfreien Materialprüfung bekannte »Split Spectrum Processing«. Hierbei wird ein Breitbandsignal in viele schmalbandige Subbänder zerlegt und diese mittels struktursensitiver Postprozessoren untersucht. Der Aufwand zum Aufnehmen der Daten ist gering. Die einzelnen Subbänder ergeben das »frequency diverse ensemble« auch »SSP time frequency representation« oder »SSP TFR« genannt. Man will mit diesem Verfahren erreichen, dass das Rauschen in den einzelnen Bändern dekorreliert wird, also nur Anteile von Reflektoren dargestellt werden, die in allen betrachteten Bänder gleichzeitig vorhanden sind (Abbildung 4).

Ein weiteres Verfahren, das als Filter in dieser Filterkette implementiert wurde, ist das Look-Up-Edge-Detection (LUED). Hierbei wird die Annahme getroffen, dass hinter der interessierenden Knochenoberfläche aufgrund des hohen Impedanzsprunges ein Schallschatten vorhanden ist (Abbildung 5). Beide Verfahren wurden in eine Anwendungssoftware (Abbildung 6) implementiert mit dem Ziel, in einem ersten Schritt die Hartgewebsstrukturen deutlicher gegenüber dem B-Bild darzustellen, und somit die manuelle Positions-

bestimmung für Anwender aus dem Bereich der Orthopädie und Traumatologie zu erleichtern.

Potenzial

Nach Evaluierung des entwickelten Systems ist es das Ziel, die Registrierung der Positionen der interessierenden Strukturen mit Hilfe der entwickelten HF-Filter in Kombination mit model-matching-Algorithmen (2D-2D, 3D-3D) zu automatisieren.

Es soll ein echtzeitfähiges System entstehen, welches durch den Einsatz von spezieller Ultraschall-Hardware und parameterselektiven Filterketten, pre-, intra- und post-operativ zur Registrierung von Hartgewebsstrukturen und zur Navigation eingesetzt werden kann.

Klinischer Partner

Chirurgische Klinik Safranberg
Dr. med. P. Keppler
Universität Ulm

Projektförderung

Wir danken der Aesculap AG & Co. KG für die Förderung des Projektes.

Ansprechpartner

Dipl.-Ing. Steffen Tretbar
Tel.: +49 (0) 6894/980-226
Fax.: +49 (0) 6894/980-400
Email: steffen.tretbar@ibmt.fraunhofer.de

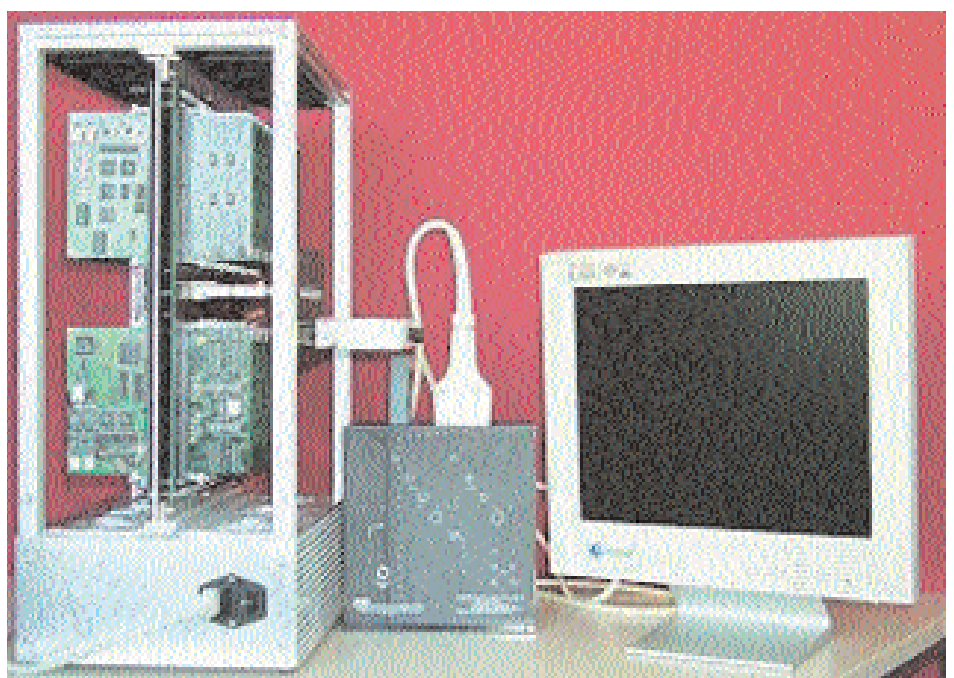


Abbildung 3: 128-kanalige DiPhAS-Plattform.

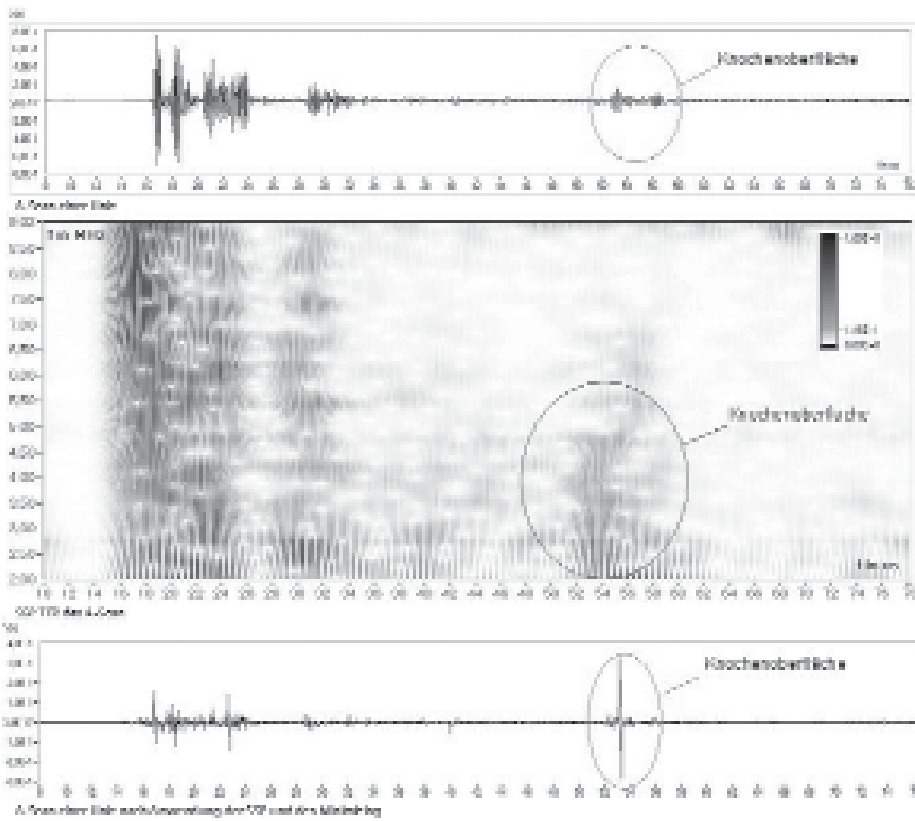


Abbildung 4: AHF-Signal einer Linie eines 2D-Scans, dessen SSP TFR und das Ergebnis nach Anwendung des Postprozessors »Minimizing«.

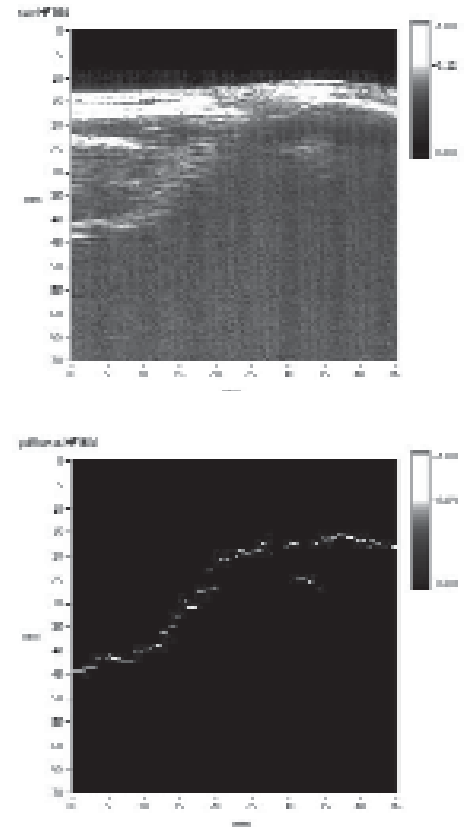


Abbildung 5: 2D-HF-Scan und Ergebnis nach LUED.

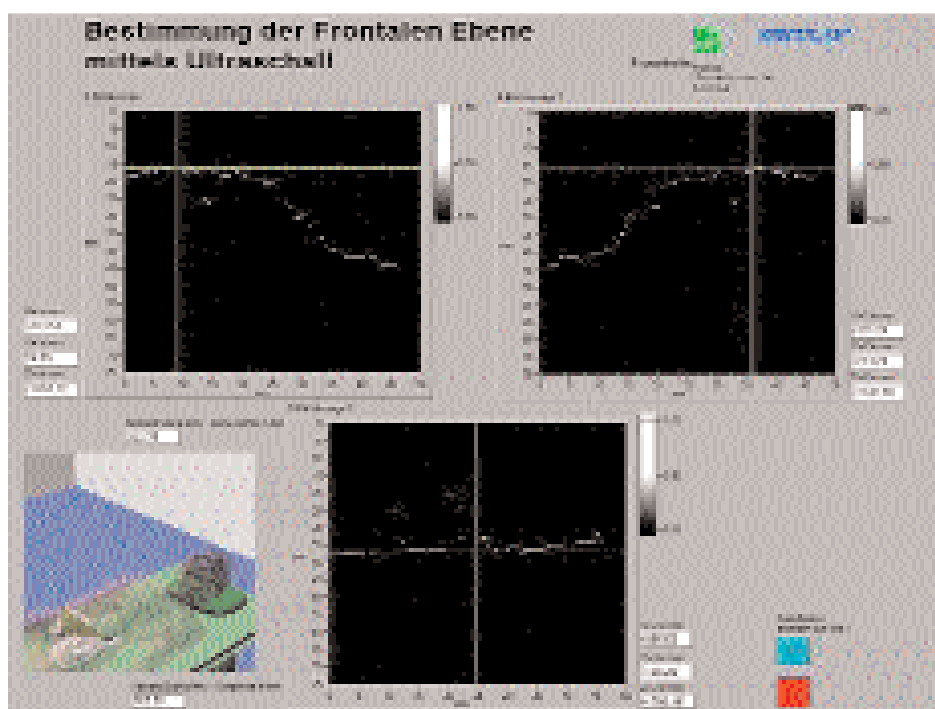


Abbildung 6: Applikationssoftware zur ultraschallbasierten Registrierung der Frontalen Ebene.

Effektivere Zahnsteinentfernung / Konkremententfernung mittels Ultraschall-Scalern

Ausgangssituation

Die Entfernung von Zahnstein und Konkrementen ist Teil der täglichen Arbeit von Zahnärzten. Bei dem dabei eingesetzten Instrument handelt es sich um eine Ultraschallsonotrode, die mit verschiedenen Werkzeugspitzen bestückt werden kann. Die in der Sonotrode erzeugte Bewegung wird dabei auf die Werkspitzen übertragen. Die Spitzen geraten in Schwingung und bei Berührung mit dem Zahn bzw. Zahnstein platzt dieser in unterschiedlich großen Teilstücken vom Zahn ab. Die Abtragsleistung einer solchen Sonotrode ist direkt abhängig von der Bewegungsamplitude der Sonotrode. Um effizient arbeiten zu können, benötigt der Zahnarzt einen optimalen Schwinger bezüglich der Abtragsleistung.

Aufgabe

In Zusammenarbeit mit der Fa. Sirona Dental Systems GmbH sollte ein bestehender Schwinger analysiert und optimiert werden. Außerdem sollte eine Messeinrichtung entwickelt werden, die eine Charakterisierung der Schwinger hinsichtlich der Abtragsleistung möglich macht.

Ergebnis

Es wurde ein Messaufbau entwickelt und realisiert, der eine einfache Charakterisierung der Schwinger zulässt. Des Weiteren wurde durch verschiedene Optimierungsmaßnahmen die Abtragsleistung des Schwingers um 50 % erhöht, bzw. in einer zweiten Ausbaustufe eine Leistungssteigerung von 120 % erreicht.

Projektbeschreibung

Im ersten Schritt wurden die im Schwinger eingesetzten Materialien analysiert und durch akustisch geeignetere Materialien ersetzt. Die Lagerung der Schwinger im Handgriff wurde überprüft. Mittels FEM-Simulationen wurden die Schwinger berechnet, um das Schwingungsverhalten zu visualisieren und eventuelle Änderungen an der Schwingungsform vornehmen zu können. Außerdem wurde versucht die Schwingerfrequenz an Eigenresonanzfrequenzen der Werkzeugspitzen anzupassen. Durch die FEM-Berechnungen konnte eine mögliche Leistungssteigerung von 50 %, in einer weiteren Ausbaustufe von 120 % vorhergesagt werden. Diese Ergebnisse konnten bei der praktischen Umsetzung in der zweiten Projektphase verifiziert werden. Des Weiteren wurde ein Aufbau zur Charakterisierung der Abtragsleistung der Schwinger entwickelt. Dazu wird die Breite einer Kratzspur gemessen, die durch die Werkzeugspitze am Schwinger auf einem Testträger erzeugt wird. Die Bewegungsrichtung des Trägers erfolgt senkrecht zur Bewegungsrichtung des Werkzeugs. Die Breite der Kratzspur ist proportional zur Abtragsleistung des Schwingers.

Projektdurchführung

Dipl.-Ing. (FH) Franz Josef Becker
Dipl.-Phys. Daniel Schmitt

Ansprechpartner

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



Abbildung: Optimierter Schwinger der Fa. Sirona Dental.

Vom Prototyp zum Serienprodukt

Ausgangssituation

Die Arbeitsgruppe Fertigungstechnik des Fraunhofer IBMT gliedert sich in die Ressourcen »Sensoren & Sensor-Systeme«, »Piezoelektrische Verbundwerkstoffe«, »Präzisionsmechanik« und »Zuverlässigkeit & Qualitätssicherung«. Insbesondere bei der Entwicklung von Fertigungstechniken zur kosteneffektiven Herstellung von Ultraschallwandlern für sowohl industrielle als auch medizinische Anwendungen konnten Synergieeffekte aus der engen Verknüpfung mit der Wandler-Entwicklung des IBMT genutzt werden und garantieren eine zuverlässige Umsetzung vom Prototypen zum Serienprodukt.

In der Ressource »Präzisionsmechanik« wurden die Leistungen durch die Vernetzung der Werkzeugmaschinen mit CAM-Modulen (Computer Aided Manufacturing) ausgebaut, so dass nun eine komplette Linie, beginnend mit Konstruktion (CAD) über die direkte Übermittlung der Maschinendaten bis hin zur Fertigung präzisionsmechanischer Bauteile zur Verfügung steht.

Den Ressourcen »Sensoren & Sensor-Systeme« und »Piezoelektrische Verbundwerkstoffe« gelang es, Ihre Produktspektren zu erweitern. Dies äußert sich z.B. in der Weiterentwicklung eines Luftschall-Sensors (ATR 95) zur hochauflösenden Entfernung- und Durchflussmessung, Füllhöhen- und/oder Anwesenheitsdetektion bei Temperaturen von -40 °C bis +70 °C.



Abbildung 1: ATR 95.

Technische Daten ATR 95:

Mittenfrequenz: 95 kHz +/- 10 %
Nennimpedanz: 250 Ohm
Pulslänge: < 40 µs
6-dB-Bandbreite: > 20 %
Empfindlichkeit: > -75 dB

Projektdurchführung:

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

Beispiel zur Composite-Fertigung:
Mittenfrequenz: Standard: 0,5 - 5 MHz
Optional: 0,2 - 10 MHz
Kopplungsfaktor: > 60 %
Apertur: Standard: 15 - 30 mm
Optional: bis ø 100 mm
Ak. Impedanz: < 12 MRayl
Elektrode: Standard: Dünnschicht
Optional: bel. Design
Sonderformen: Rechteck, Ring

Projektdurchführung:

Dipl.-Ing. Anette Jakob
Telefon: +49 (0) 6897/9071-11
Fax: +49 (0) 6897/9071-20
Email:
anette.jakob@ibmt.fraunhofer.de

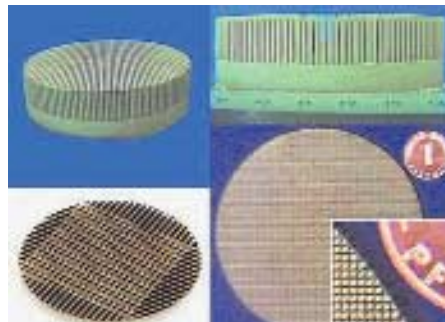


Abbildung 2: 1-3 Composite, 130 kHz, 1 MHz.

In mehreren Industrieprojekten wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe »Piezosysteme & Entwicklung« des Fraunhofer IBMT Fertigungstechniken für die Herstellung von Ultraschall-Wandlern für die Durchflussmessung an Gasen und Flüssigkeiten und zur Füllstandsmessung entwickelt. Die im Rahmen der Projekte entwickelten und konstruierten Fertigungsinseln und Fertigungslinien wurden meist auch in den Fertigungsräumen des IBMT installiert, um nach ihrer Testung und Optimierung zum Kunden überführt zu werden. Dort sollen in Zukunft Ultraschall-Wandler nach dem Prinzip der »verlängerten Werkbank« in kleinen und mittleren Stückzahlen gefertigt werden, d.h. der Kunde von Entwicklung und Fertigungstechnik überlässt die für ihn entwickelten Betriebsmittel dem IBMT, welches nach Kundenvorgaben die Abläufe untersucht, optimiert und dabei parallel produziert.

Ansprechpartner

Dr. Frank Tiefensee
Telefon: +49 (0) 6897/9071-70
Fax: +49 (0) 6897/9071-20
Email:
frank.tiefensee@ibmt.fraunhofer.de



Abbildung 3: Fertigungsräume des IBMT.

Gesundheitskarte Düren – Ein Experimental-Projekt auf Basis der D2D-Initiative von KV Nordrhein und IBMT St. Ingbert

Ausgangssituation

PaDok® ist ein Konzept zur gesetzeskonformen Datenkommunikation im medizinischen Bereich aus dem Fraunhofer IBMT, welches seit über einem Jahr erfolgreich von der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Nordrhein unter der Bezeichnung »D2D – Doctor-to-Doctor« eingesetzt wird (siehe auch Jahresbericht 2001). Im Zusammenhang mit der Initiative des Bundes-Gesundheitsministeriums zur Einführung von Patienten-Chipkarten oder »Gesundheits-Pässen« haben eine Reihe von Institutionen Demonstratoren aufgebaut, die mögliche Ausprägungen solcher Gesundheitskarten zeigen und deren Praxistauglichkeit demonstrieren sollen. Eines der erfolgreicheren Demonstrationsprojekte in diesem Zusammenhang wurde von der Fraunhofer-Gesellschaft (Fraunhofer IBMT, SIT) gemeinsam mit der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein, der Firma Duria e.G. (Praxis-EDV) in Düren und der Firma Lafond (Apotheken-Software) aus Iserlohn in Düren umgesetzt und am 18. September 2002 in Anwesenheit von Bundes-Gesundheitsministerin Ulla Schmidt und dem zweiten Vorsitzenden der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und Vorsitzenden der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein, Dr. Leonhard Hansen, der Öffentlichkeit vorgestellt.

Ziel

»Tickets« im Gesundheitswesen

Ziel der Einführung eines elektronischen Gesundheitspasses ist die bessere Verfügbarmachung medizinischer Informationen für die Behandlung von Patienten, die Vermeidung von Doppeluntersuchungen und Fehlbehandlungen, die Erhöhung der Transparenz sowie eine durchgängige Optimierung von Behandlungsabläufen.

Grundsätzlich existieren zwei verschie-



Abbildung 1: Der Gesundheitskarten-Prototyp aus dem Dürener Projekt

dene Modelle der Umsetzung einer Gesundheitskarte. Während ein Modell von einer direkten Speicherung der Daten auf der Karte selbst ausgeht, basiert das andere Konzept auf der Speicherung von Verweisen, sogenannten »Tickets« auf der Chipkarte. Diese Tickets gestatten den gesicherten Zugriff auf die eigentlichen Daten, die auf einem gesicherten Server bereit gestellt werden. Der von den oben genannten Partnern bevorzugte Ansatz der Ticket-Speicherung vereint in sich eine Reihe von vor allem sicherheitsrelevanten Vorzügen und eine breitere Skalierbarkeit der Karten-Funktionen. Das Ticket enthält neben den notwendigen Informationen zum Wieder-Auffinden der eigentlichen Daten auf einem Server außerdem eine Schlüssel-Komponente, die sicherstellt, dass weder der Betreiber des Servers (in diesem Fall die KV Nordrhein) noch ein auf diesem Server registrierter Netz-Teilnehmer ohne diesen – vom Patienten übergebenen Schlüssel-Teil – die Daten lesen kann. Außerdem bietet es die Möglichkeit, Informationen, die auf der Karte lediglich referenziert werden, auf dem Server laufend zu aktualisieren (z.B. Laborwerte, Medikamenten-Einstellungen etc.).

Die Daten »hinter« den Tickets

Das beschriebene Prinzip der Ticket-basierten Informationsübertragung lässt sich auf nahezu alle Kommunikationsvorgänge im Gesundheitswesen anwenden. Das Dürener Pilotprojekt enthielt folgende Komponenten:

- adressierte Übermittlung von Daten (z.B. Versand eines Arztbriefes),
- gerichtete Übermittlung von Daten (z.B. Einweisung ins Krankenhaus),
- elektronisches Rezept,
- elektronische Verordnungs- und Medikations-Dokumentation (freiwillig),
- elektronische Fallakte (z.B. Behandlungsdokumentation für Mamma-Karzinom) und
- elektronische Notfall-Akte (freiwillig, entsprechend G8-Notfalldatensatz).

Alle Daten sind auf dem Server und auch während der Übertragung hoch sicher verschlüsselt und werden zu Prüfzwecken und zur Sicherstellung der Authentizität elektronisch signiert.



Abbildung 2: Ministerin Ulla Schmidt in der Arztpraxis von Dr. Stankewitz in Düren.

Patientenkarte und elektronischer Arztausweis

Für die kryptografischen Funktionen (Ver- und Entschlüsselung, Signatur und Signaturprüfung) wurden Prototypen eines elektronischen Arztausweises eingesetzt.

Pilotprojekt und Routine

Wesentliche Bestandteile der bei der Dürener Präsentation gezeigten Kommunikationsabläufe werden von den dortigen Ärzten bereits routinemäßig eingesetzt. Allerdings derzeit noch nicht unter Verwendung einer Patienten-Chipkarte (Gesundheitskarte), sondern mit Übermittlung der Tickets als Barcode-Aufdruck auf den entsprechenden Papier-Formularen.

Die Patientenkarte ist in der eingesetzten Form noch nicht für den Routinebetrieb zugelassen, dazu ist noch das Einverständnis des zuständigen Datenschützers einzuholen.



Resonanz

Die Präsentation in Düren in Anwesenheit zahlreicher Presse-Vertreter hat nicht nur in der Tagespresse, sondern auch in Fachzeitschriften ein außerordentlich positives Echo gefunden. Sowohl die Gesundheitsministerin Ulla Schmidt und ihre fachlichen Berater als auch Dr. Leonhard Hansen als stellvertretender Vorsitzender der Kassenärztlichen Bundesvereinigung haben sich von der Funktionalität und Flexibilität der gezeigten Lösung sehr überzeugt gezeigt. Die erfolgreiche Präsentation hat die KV Nordrhein, die Duria e.G. und das Fraunhofer IBMT darin bestärkt, den eingeschlagenen Weg weiter zu verfolgen und auf eine Umsetzung des Konzeptes zu einer deutschlandweit verfügbaren Medizintelematik-Plattform hin zu arbeiten.

Projektdurchführung

Dr.-Ing. Volker Paul
Dipl.-Phys. Bertram Bresser

Ansprechpartner

Dipl.-Phys. Bertram Bresser
Telefon: +49 (0) 6894/980-206
Dr. Volker Paul
Telefon: +49 (0) 6894/980-300
Fax: +49 (0) 6894/980-400
Email: bertram.bresser@ibmt.fraunhofer.de
Email: volker.paul@ibmt.fraunhofer.de

3D-Visualisierung in Medizin- und Biotechnik

Situation

Mit dem Einzug der 3D-Modellierung in nahezu alle Bereiche der computerunterstützten Konstruktion und Modellierung gewinnt die realitätsnahe Visualisierung dreidimensionaler Strukturen in zunehmendem Maße an Bedeutung. Komplexe wissenschaftliche Sachverhalte können oft nur noch mit entsprechendem Aufwand allgemein verständlich dargestellt werden. Die Computerhardware ist mittlerweile zur Aufbereitung und Darstellung dreidimensionaler Daten überwiegend geeignet. Die Erstellung der Modelle erfordert jedoch entsprechende Software, dreidimensionales Vorstellungsvermögen und vor allem viel Erfahrung beim Anwender. Die Präsentation von Ergebnissen dreidimensionaler physikalischer Simulationen vor Auftraggebern, Kunden und nicht zuletzt im eigenen Haus gehört seit Jahren zum Arbeitsalltag der Arbeitsgruppe Computerunterstützte Simulationen des Fraunhofer IBMT. Im zunehmenden Maße werden nun auch Visualisierungsprojekte ohne vorangehende Simulation angefragt und bearbeitet.

Aufgabe / Angebot

Am Fraunhofer IBMT stehen professionelle und eigene Software sowie erfahrene Anwender zur Verfügung, um im erweiterten Umfeld der Medizin, Medizintechnik und Biotechnologie komplexe Visualisierungsprojekte durchzuführen. Damit können sowohl im Verbund mit den Kompetenzen aller Arbeitsgruppen des IBMT als auch eigenständig Projekte zur 3D-Visualisierung bearbeitet werden. Die Übernahme vorhandener Daten aus gängigen 3D-CAD-Systemen (wie ProEngineer, SolidWorks und AutoCAD) ist ebenso möglich wie die Neukonstruktion anhand von Skizzen in Absprache mit dem Auftraggeber. Die Resultate

lassen sich in Form von photorealistischen Graphiken für den Printbereich, als 3D-Modelle (VRML) für interaktive Präsentationen und als Computeranimationen ausgegeben. Die Produktion von kompletten Multimedia-Applikationen erweist sich ebenfalls als ein Geschäftsfeld mit wachsendem Bedarf.



Abbildung 1: Modellierung eines medizinischen Ultraschallwandlers.

Potenzial

Als Mittel der Präsentation wissenschaftlicher Resultate vor einem breiten Publikum, zur besseren Beurteilung komplexer Technologien während der Entwicklung und bei der Akquisition entsprechender Entwicklungsprojekte leistet die 3D-Visualisierung bereits wertvolle Hilfe.

Im Rahmen einer geschlossenen Begleitung von Entwicklungsprojekten von der Idee über die computerunterstützte Designphase bis hin zum Prototypen und letztendlich zum Produkt dient die 3D-Visualisierung als Bindeglied zur Vermarktung.

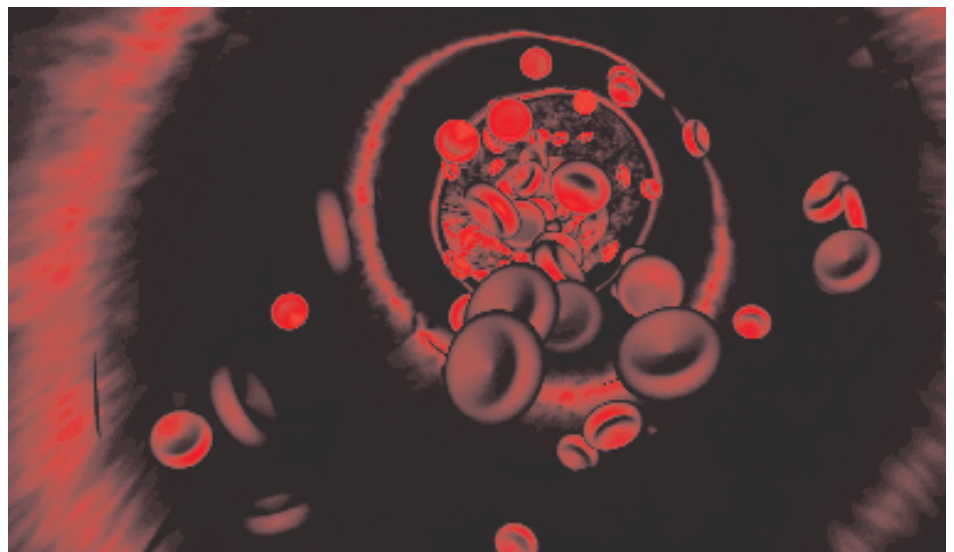


Abbildung 2: Animation des Blutstromes durch ein Blutgefäß

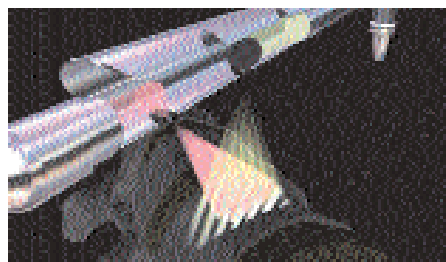


Abbildung 3: Photorealistische Darstellung einer Anwendung aus der Wirbelsäulenchirurgie.

Ansprechpartner

Hiltrud Görgen
Telefon: +49 (0) 6894/980-204
Fax: +49 (0) 6894/980-400
Email:
hiltrud.goergen@ibmt.fraunhofer.de

Europäisches Kompetenzzentrum für Biomedizinische Mikroprodukte – MEDICS

Dipl.-Ing. Andreas Schneider

Ausgangssituation

Die Mikrosystemtechnik wird aufgrund der Möglichkeiten, die sie bietet, als eine der Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts bezeichnet. In den letzten 10 Jahren sind enorme Summen nationaler und europäischer Gelder in die Entwicklung von Mikrotechnologien geflossen – allein in Deutschland stellte das BMBF 0,5 Mrd. EURO zur Verfügung. Besonders die Anwendung der Mikrosystemtechnik in der Medizin (minimal-invasive Diagnostik, Therapie und Therapiekontrolle, biochemische Diagnostik, Implantate) ist sehr vielversprechend, nicht zuletzt im Hinblick auf eine effizientere und kostengünstigere Gesundheitsfürsorge, und weckt zunehmend das Interesse der Industrie. Die extrem hohen Anforderungen an biomedizinische Mikroprodukte bzgl. Biokompatibilität, Patientensicherheit, Qualitätssicherung und Produktzulassung, aber auch der herrschende Ingenieurmangel in der Mikrosystemtechnik verzögern jedoch die weitreichende wirtschaftliche Umstellung auf Mikrotechnologien in diesem Bereich. Standardkomponenten, die bereits für den Gebrauch in biomedizinischen Produkten geeignet sind, existieren flächendeckend noch nicht. Die technologische Grundlage der Mikrosystemtechnik in Deutschland und Europa ist jedoch sehr gut, so dass dieses komplexe und stark interdisziplinäre Arbeitsgebiet überdimensional im Wachstum begriffen ist. Nach Angaben des VDE vergrößert sich der Weltmarkt der Mikrosystemtechnik derzeit jährlich um 20 %. Bis zum Jahr 2005 wird ein Anstieg des weltweiten Marktvolumens auf etwa 68 Mrd. EURO erwartet, wobei biomedizinischen Produkten dabei, laut NEXUS-Studie von 2002, rund 18 Mrd. EURO zugesprochen werden.

Aufgabe

Ziel ist es, die Planung und Herstellung anspruchsvoller biomedizinischer Produkte auf internationaler Ebene zu unterstützen. Zu diesem Zweck werden der Medizintechnikindustrie und den biomedizinischen Anwendern die durch Mikrotechnologien und Mikrokomponenten entstehenden Möglichkeiten erläutert und zugänglich gemacht. Weiterhin führt MEDICS unterschiedliche technologische und biomedizinische Dienstleistungen zu einer geschlossenen Innovationskette zusammen. (Abbildung 1: Innovationskette für Biomedizinprodukte).

Ergebnis

Das Europäische Kompetenzzentrum für Biomedizinische Mikroprodukte (MEDICS) wurde im Oktober 1997 im Rahmen des europäischen Projektes EURO PRACTICE initiiert, dessen Ziel die stärkere industrielle Nutzung von Mikrotechnologien ist. In den letzten 4 Jahren wurde MEDICS durch das Fraunhofer IBMT und das Centro Nacional de Microelectrónica (CNM) in Barcelona getragen. Seit Januar 2002 besteht das Kompetenzzentrum aus:

- Fraunhofer IBMT (Kordinator)
- i2m Design, Barcelona
- Zarlink Semiconductor, Paris

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

MEDICS bietet Dienstleistungen in den Bereichen Information, Beratung und Technologie.



Abbildung 2: MEDICS' Service Portfolio.

Zu MEDICS Informationsdienstleistungen gehören:

MEDnews, ein Internet Newsletter, der regelmäßig international an derzeit über 1000 Empfänger verschickt wird. MEDsearch, eine spezialisierte Internet-Suchmaschine, die kostenlosen Zugang zu bereits gefilterten Informationen aus dem Internet über Biomedizintechnik und -produkte bietet. Derzeit sind mehr als 1400 Internetadressen in MEDsearch eingetragen. MEDICS' Recherchen nach bereits erhältlichen Komponenten und Produkten (Mikrosensoren, mikrofluidische Komponenten, miniaturisierte Geräte zur Selbstdiagnose und zur häuslichen Patientenversorgung), unterstützen die Entwicklung neuer innovativer Produkte und Dienstleistungen.



Abbildung 1: Innovationskette für Biomedizinprodukte

MEDICS führte im Mai 1999 und Dezember 2000 Workshops mit dem Thema »Aufbau- und Verbindungstechnologien für Innovative Biomedizinprodukte« durch. Der zweite Workshop konzentrierte sich dabei auf das Thema der Hörimplantate. Aufgrund der sehr positiven Reaktionen der vorwiegend aus der Medizintechnikindustrie stammenden Teilnehmer, plant MEDICS einen weiteren Workshop für das Jahr 2003. Dieser Workshop wird sich mit dem Thema MST-basierte Medikamentendosiersysteme befassen.

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

Seit Januar 2000 sind Bartels Mikrotechnik GmbH und MEDICS Partner im Bereich der 3D-Mikrostrukturierung von Polymeren. MEDICS/IBMT's Know-how in der Aufbau- und Verbindungstechnik, gepaart mit Bartels' Know-how in der Mikrostrukturierung von Polymeren mittels Excimer-Laser, führt zu einer neuen Gesamtlösung für »Kabelführende Medizinprodukte«. Die Verbindung verschiedener Mikrokomponenten (z.B. nackter Sensorchips) mit Mikrokabeln kann dadurch stark vereinfacht werden.

MEDICS' Beratungsdienstleistungen umfassen Projektdefinition, Konzeptbewertung, Marktstudien, Unterstützung in Zulassungsfragen, Patentrecherchen & -vermarktung, unabhängiges Projektmanagement, Vermittlung möglicher Kooperationspartner und Finanzierungsmöglichkeiten (e.g. EC, BMBF). MEDICS führt Kontakte zu Schlüsselfiguren und Experten aus Medizintechnikindustrie, Dienstleistung und Klinik.

Referenzen (Auszug)

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

Ansprechpartner

Dipl.-Ing. Andreas Schneider
Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik
MEDICS
Industriestraße 5
66280 Sulzbach
Telefon: +49 (0)6897/9071-40
Fax: +49 (0)6897/9071-49
Email: medics@medics-network.com
Internet:
<http://www.medics-network.com>

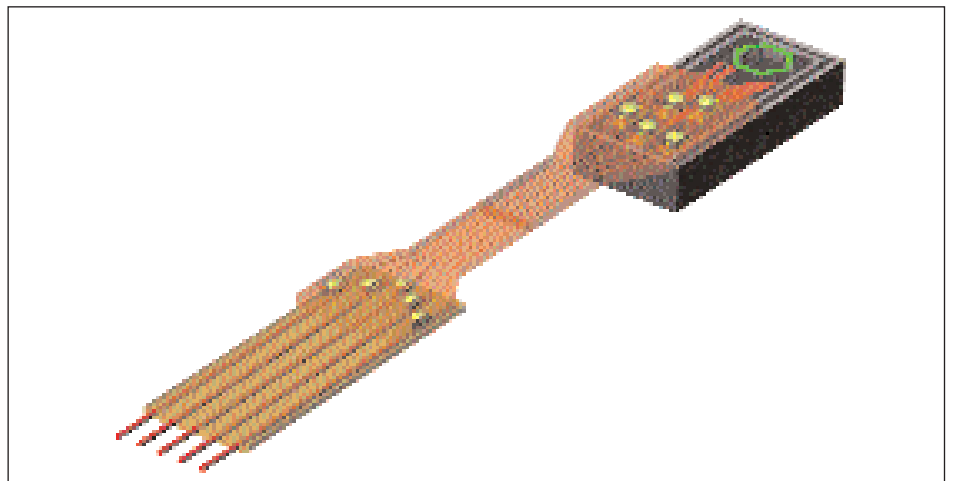


Abbildung 3: Prinzip der neuen Gesamtlösung, Strukturiertes Mikrokabel (Bartels Mikrotechnik GmbH), Microflex Interconnection Technology MFI.



Ausgangssituation

Die Zunahme der Innovationsgeschwindigkeit in der Medizintechnik stellt eine große Herausforderung für die Zukunft dar. Laut einer Studie des Bundesfachverbandes der Medizinprodukteindustrie stammen über 50 % des Umsatzes eines Medizinprodukteherstellers von Produkten, die weniger als 2 Jahre alt sind. Das bedeutet, dass Produkte schnell veraltet sind und dass – vor allem auch aufgrund der internationalen Konkurrenz – eine schnelle Umsetzung von neuen Ideen in Produkte erforderlich ist. Um weiteres Innovationspotenzial zu erschließen, muss deshalb das Zusammenspiel verschiedener Disziplinen, die Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft und Wirtschaft und eine intensivierte und frühe Abstimmung zwischen Industrie und Anwender forciert werden. Durch Vernetzung der Kompetenzen zu einem bestimmten Technologiefeld und Bündelung in einem Zentrum können Synergien genutzt und Innovationshemmnisse überwunden werden. Insbesondere ist eine rege Kooperation zwischen universitären Instituten und anderen Forschungseinrichtungen, wie z.B. den Fraunhofer-Instituten, mit den Industrieunternehmen unabdingbar.

Das BMBF hat daher im März 1999 einen Wettbewerb zur Bildung von Kompetenzzentren für die Medizintechnik ausgeschrieben, in dem Konzepte erarbeitet werden sollten, welche die bestmögliche Umsetzung von medizintechnischen Produktideen in entsprechende Produkte und Versorgungsleistungen im Gesundheitssystem zum Ziel hatten. Das Kompetenzzentrum für Miniaturisierte Monitoring- und Interventionssysteme (MOTIV) ist im Jahr 2000 als einer der 8 Sieger aus diesem Wettbewerb hervorgegangen.

Aufgabe

MOTIV versteht sich als Initiator und Motor innovativer Entwicklungen in der Medizintechnik. Aufgabe des Kompetenzzentrums ist die Bildung einer Infrastruktur, in der Kompetenzen sowohl horizontal (d.h. technologieübergreifend und interdisziplinär), als auch vertikal (durch Abdeckung der Wertschöpfungskette von der Idee über die Forschung bis zur Entwicklung, Produktion und Vermarktung) zusammengeführt werden. Ziel ist der Aufbau einer eigenständigen Struktur, die über den Förderzeitraum hinaus fortgeführt wird. Diese Nachhaltigkeit wird für die Projekt-Entwicklungen sowie für die Zentrumsstruktur angestrebt.

Ergebnis

Seit Herbst 2000 bilden das IBMT und die Laser- und Medizintechnologie GmbH Berlin (LMTB) das Kompetenzzentrum MOTIV. Beide Institutionen besitzen langjährige Erfahrungen im Bereich der medizintechnischen Forschung, Entwicklung und produktnahen Umsetzung. Die Verteilung des Zentrums auf zwei Regionen birgt den Vorteil, dass durch die Bündelung des technischen Know-hows beider Institute ein umfassenderes Dienstleistungsspektrum angeboten wird. Die Kompetenzen ergänzen sich in gemeinsamen Projekten, um ideale Lösungen zu finden. Ebenso sind sowohl Projektpartner (Unternehmen und Krankenhäuser) als auch Patienten von den am IBMT bearbeiteten Projekten in Berlin angesiedelt.

Neben diesen Vorzügen unterstützt die Verbindung nach Berlin, einem der großen deutschen Medizintechnik-Zentren, die Einbindung der regionalen Strukturen in ein überregionales Netzwerk.

Das Kompetenzzentrum hat sich drei Schwerpunkte gesetzt. Es will die Therapie und Therapiekontrolle verbessern, intelligente Mikroimplantate entwickeln und innovative Telematikkonzepte für die Versorgung von Patienten zu Hause aufbauen. Allen drei Geschäftsbereichen ist gemeinsam, dass Miniaturisierungstechniken zum Tragen kommen. MOTIV koordiniert gegenwärtig vier Projekte:

UGITT: Ziel der »Ultrasound Guided ThermoTherapie« ist die Entwicklung eines Verfahrens, das eine Ultraschallbasierte Online-Therapiekontrolle während der interstitiellen ThermoTherapie erlaubt. Lasertechnologie (Know-how der LMTB) wird mit Ultraschalltechnologie (Know-how des IBMT) kombiniert, um neue Therapieformen zu entwickeln.

TelCo: Ziel der »Telecolposcopy« ist der Aufbau eines Diagnosesystems zur Verbesserung der Früherkennung von Gebärmutterkrebs.

TeleMOM: Ziel der »Telematic Modules and Services for Out-Patient Health Monitoring« ist die telematische Gesundheitsversorgung von Schlaganfall- und Herzinsuffizienz-Patienten im ambulanten und häuslichen Umfeld.

Brain Shunt: Ziel des Projektes »Active Microimplant Valve System to treat Hydrocephalus« ist die Entwicklung eines aktiven elektro-mechanischen Shuntimplantates zur Behandlung von Hydrocephaluspatienten.

Weiterhin unterstützt MOTIV potenzielle Vorhaben in der Anschubphase, begleitet sie während der gesamten Projektlaufzeit und assistiert bei der Vermarktung oder Weiterführung der Ergebnisse. Die Betreuung des Zentrums erstreckt sich vom Projektmanagement über Informations-, Technologierecherchen und Machbarkeitsstudien bis zur Verwertung und Vermarktung der Ergebnisse. Diese Dienstleistungen, basierend auf dem Know-how der beiden Institute IBMT und LMTB, stellt das Zentrum auch externen Auftrag-

geben zur Verfügung. So wurden auch dieses Jahr Informationsrecherchen für lokale und internationale Unternehmen bzw. Institute durchgeführt.

Referenzen (Auszug)

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

Ansprechpartner

Prof. Dr. Jörg-Uwe Meyer
Sprecher von MOTIV im Auftrag
des IBMT
Drägerwerk Aktiengesellschaft,
Head of Research
Moislinger Allee 53-55
23542 Lübeck
Telefon: +49 (0) 451/8822-298
Fax: +49 (0) 451/8827-2298
Email: joerg-uwe.meyer@draeger.com

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

Implantable Microphone for Hearing Aid Device Using Single Crystal Piezoelectrics

Although design innovation can improve the performance, occasionally it is the performance of active material that limits the performance of sensors. The conceptual design of high sensitivity transducers, which are used as implantable microphones for hearing aid devices, were simulated using active materials and device design aspects. Specifically, single crystal piezoelectrics based upon Lead Zinc Niobate and Lead Magnesium Niobate systems were explored owing to their high electromechanical properties ($k_{ij} > 90\%$, $d_{ij} > 2500$ pC/N) that are not available from conventional PZT ceramics.

A 3-D Finite Element Model was simulated (Figure 1) for a microphone design consisting of a disk shaped flexible titanium membrane clamped on a rigid housing enclosing an acoustic fluid, which deforms in bending while it is subject to the fluid pressure. A piezoelectric membrane is bonded on top of the titanium membrane and will provide the sensor signal. The acoustic fluid – flexible structure, and bending deformation – electric field interactions were modeled while using various PZT ceramics, piezoelectric polymers, and single crystal piezoelectric materials.

An analytical model of the transducer was developed to optimize transducer design considering geometric and material parameters. The model predicted very well the static behavior of the transducer as it was validated by simulation results. Through further optimization studies, considering the acoustic impedance matching and the electromechanical coupling coefficient, new designs could be developed to further improve transducer sensitivity over a frequency range of interest. Simulation results (Figure 2) show that the single crystal piezoelectric materials will provide at least 50-60% increase in the transducer sensitivity over the frequency range of interest, due to its high piezoelectric coefficients and low short-circuit elastic constants.

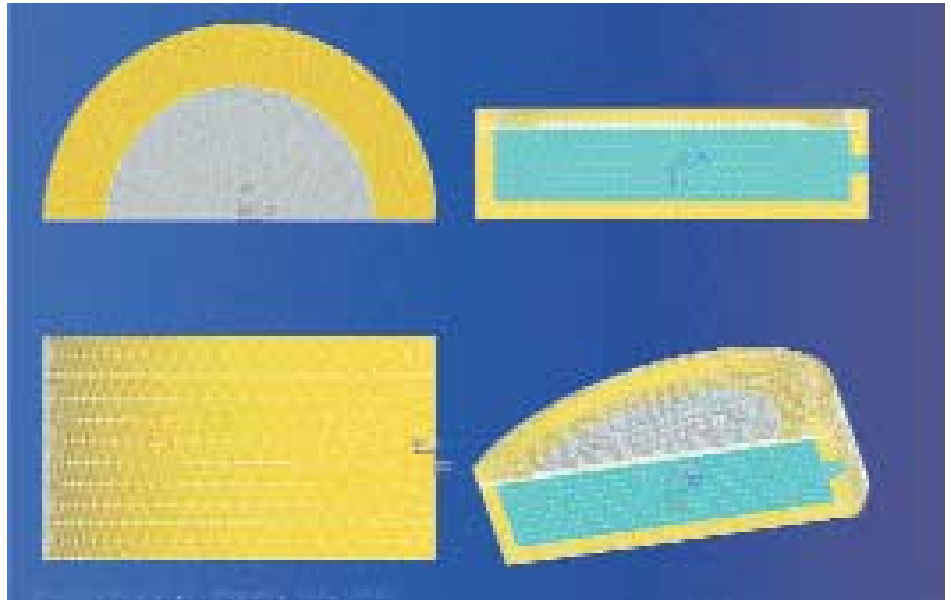


Figure 1: Finite Element Model of an implantable microphone (49840 elements, 14246 nodes, and 60000 DOFs).

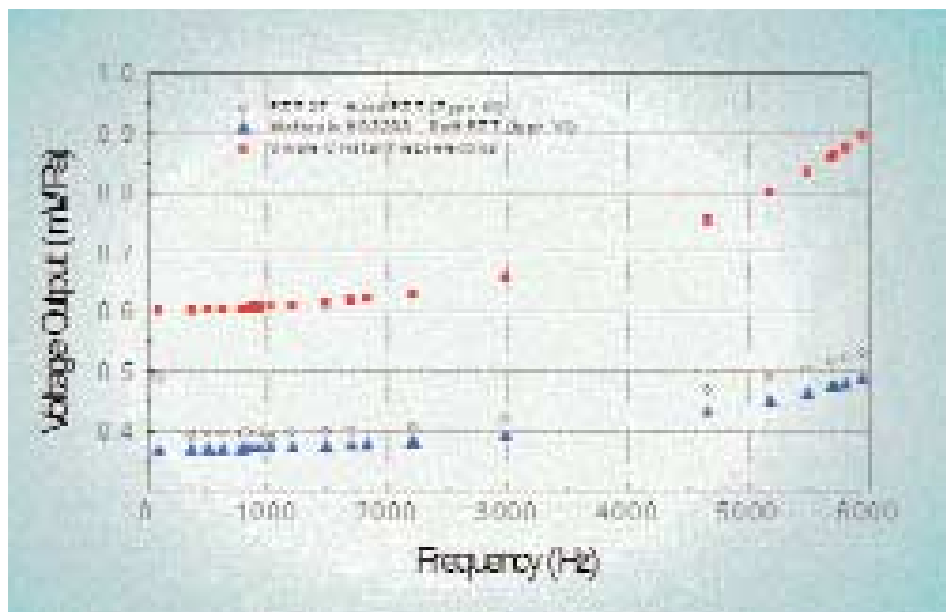


Figure 2: Simulation results of transducer sensitivity using PZT's and PZN-PT single crystal.

Contact

Dr. Seung-eek Park
 Fraunhofer-IBMT Technology Center
 Hialeah
 Telephone: +1 305/925-1261
 Fax: +1 305/925-1262
 Email: epark@fttech.org

Monitoring System for Flow Mediated Dilatation (FMD) Studies

Cardiovascular disease causes more than 925,000 deaths annually in the United States alone. It has an economic burden of 128 billion dollars. This is highly prevalent and preventable. There are numerous causes of cardiovascular disease such as elevated serum lipids, hypertension, diabetes mellitus, smoking, renal failure and many others. Effective treatment of these disorders has been shown to reduce morbidity and mortality by 5 to 40%. However, the degree of control of cardiovascular disease in an individual is currently difficult to measure, resulting in a significantly uncertain patient treatment outcome. Monitoring the brachial artery flow mediated dilatation (FMD) (Figure 1) is proposed as a method to assess the efficacy of the treatment.

Brachial artery response to changes in blood flow has been shown to correlate well with the degree of cardiovascular disease condition. This response to flow is mainly controlled by the health of the endothelium layer in the artery. Measuring the health of the endothelium gives us an indication of the arteriosclerosis process, thus providing a great opportunity of evaluating the efficacy of the treatment and subsequently, prevention of cardiovascular disease.

A system to enable FMD measurements has been implemented by the digital data processing group at the Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH). The system uses a diagnostic ultrasound system that provides standard imaging modes such as B, M, Doppler and Color Flow, modified and interfaced to a PC to provide ultrasound RF data along a single line of sight. The system acquires RF data and ultrasound images in real time, and provides arterial wall tracking during the duration of the cardiac cycle. This is accomplished by a proprietary wall-tracking algorithm developed at FTeCH. In addition, the system is being adapted to allow con-

tinuous blood velocity monitoring in the lumen so shear stress measurements can also be obtained in real time during the duration of the study. The system is also able to measure and monitor changes in the cross sectional area of the artery, which we expect to provide a better indicative of the endothelium dysfunction. This system is expected to help cardiovascular doctors assess the progress of treatments in a reduced time.

Contact

Dr. Seung-eek Park
Fraunhofer-IBMT Technology Center
Hialeah
Telephone: +1 305/925-1261
Fax: +1 305/925-1262
Email: epark@ftech.org

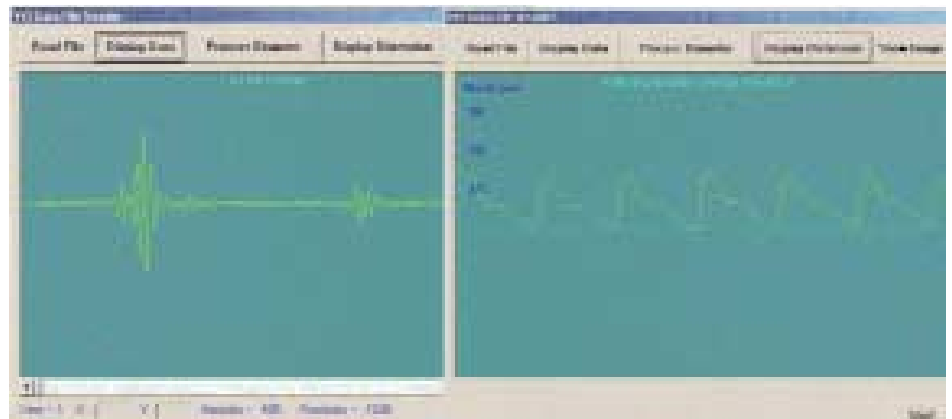


Figure 1: RF A-line and calculated distension waveform from a volunteer's artery.

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

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

Objectives

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

Subjects

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

Faktenteil

Namen, Daten, Ereignisse

Internationale Gäste: Wissenschaftler, Stipendiaten, Gastdozenten

Gastwissenschaftler 2002

Prof. Dr. N.-T. Yu	Hong Kong University of Science & Technology (HKUST), Hong Kong, China
Prof. Dr. F. W. Scheller	Lehrstuhl für Analytische Biochemie, Universität Potsdam, Luckenwalde
Dr. Y.-L. Zhou	Xiamen University (China), Stipendiat, Krupp-Stiftung
Abou el Nour, Ghariieb	Universität Kairo (Ägypten)
Prof. Dr. A. Manz	Imperial College London (England)
Dr. S. Howitz	GeSiM mbH, Großerckmannsdorf

Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Diplom-Arbeiten und Promotionen 2002

Name	Fakultät/Fachbereich	Art der Qualifikation
Stieglitz, Thomas	Elektrotechnik	Habilitation
Lee, M.-S.	Physik	Promotion
Schüttler, Martin	Elektrotechnik	Promotion
Giselbrecht, S.	Bionik	Diplom
Müller, Markus	Nachrichtentechnik	Diplom
Weiss, Eike	Physik	Diplom
Gersema, Marco	Elektrotechnik	Diplom
Schelenz, Sebastian	Biophysik	Diplom
Böttcher, Michael	Biomedizintechnik	Diplom

In Summe wurden im Jahre 2002 am IBMT 1 Habilitation, 2 Promotionen und 6 Diplomarbeiten mit der entsprechenden Zertifizierung beendet.

Messe- und Veranstaltungsspiegel

Innovationsbörse Mikrosystemtechnik

05. Februar 2002, Stuttgart

MEDTECH Ausstellung und Konferenz

05.-07. März 2002, Stuttgart

Symposium und Präsentation

Robotersysteme für die motorische Rehabilitation

12. März 2002, Berlin

Hannover-Messe-Industrie 2002

15.-20. April 2002, Hannover

Fraunhofer-Initiative Produkt und Produktion, Halle 16 F14

ACTUATORS 2002

10.-12. Juni 2002, Bremen

EuroBioChips

26.-28. Juni 2002, Berlin

36. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik

25.-27. September 2002, Karlsruhe

One-on-One Co-operation Forum Microtechnology

24. Oktober 2002, München

MEDICA 2002

20.-23. November 2002, Düsseldorf

Sonderschau MedicaMedia, Halle 16

Deutsches Museum München, Zentrum Neue Technologien

Ausstellung »Klima«

Das Klima der Geologen: Paläoklimatologie; Fossilien

Eröffnung 6. November 2002, Dauer 9 Monate, München

Publikationen und Vorträge 2002

FUHR, G.R.: „Zellfabrik on Chip“ .
Vortrag anlässlich der Bewerbung
um den Philip-Morris-Preis in
München (Bayern), 25.01.2002.

FUHR, G.R.: „Offene Fragen der Zell-
biologie mit Bezug zur Biotechnologie“ .
Vortrag anlässlich des Vortragskolloqui-
ums des Zentrums für Bioinformatik
der Universität des Saarlandes in
Saarbrücken (Saarland), 17.03.2002.

FUHR, G.R.: „Symbiotische Mikro-
systeme“ . Vortrag anlässlich der
Abschlusspräsentation des MST-
Workshops in Bonn (Nordrhein-
Westfalen), 03.04.2002.

FUHR, G.R.: „Nanotechnologie und
Biochips“ . Vortrag anlässlich der
Berliner Wirtschaftsgespräche in
Berlin, 15.04.2002.

FUHR, G.R.: „Zellfabrik on Chip“ .
Vortrag anlässlich der Verleihung des
Philip-Morris-Forschungspreises in
München (Bayern), 17.04.2002.

FUHR, G.R.: „Nanobiotechnologie“ .
Vortrag anlässlich des NanoDE-Kon-
gresses in Bonn (Nordrhein-Westfalen),
06.05.-07.05.2002.

FUHR, G.R.: „Kryobiotechnologie.
Voraussetzung für die molekulare und
zelluläre Biotechnologie sowie Medizin“ .
Vortrag anlässlich der Gesprächsrunde
zum Thema „Mikrosystembasierte
Kryobiotechnologie“ im BMBF in Bonn
(Nordrhein-Westfalen), 08.05.2002.

FUHR, G.R.: „Biotechnologie – Eingriff
in die Schöpfung, Emanzipation des
Menschen?“ . Vortrag anlässlich der
Konferenz der IHK Saarland in
Saarbrücken (Saarland), 13.05.2002.

FUHR, G.R.: „Cell Traces and Micro
Surgery on Frozen Cells“ . Vortrag
anlässlich des Besuchs der PennState
University in Pennsylvania (USA),
22.05.-23.05.2002.

FUHR, G.R.: „Cell Factory on Chip“ .
Vortrag anlässlich des Besuchs der
PennState University in Pennsylvania
(USA), 22.05.-23.05.2002.

FUHR, G.R.: „Mikro- und nanotechno-
logische Ansätze zur Einzelzellanalytik“ .
Vortrag am IZKF der Universität Leipzig
in Leipzig (Sachsen), 17.06.2002.

FUHR, G.R.: „Life Sciences als Applikati-
onsfeld der Mikrosystemtechnik -
Versuch einer Prognose“ . Vortrag
anlässlich des GMM-Workshops
„Mikrosystemtechnik auf dem Gebiet
Life Science“ in Jena (Thüringen),
17.09.-18.09.2002.

FUHR, G.R.: „Kryobiotechnologie in
der Biomedizinischen Technik“ .
Vortrag anlässlich der Jahrestagung
der DGBMT in Karlsruhe (Baden-
Württemberg), 25.09.-27.09.2002.

FUHR, G.R.: „Über Spuren tierischer
Zellen auf künstlichen Oberflächen“ .
Vortrag auf Einladung der Forscher-
gruppe „Keratinocyten-Proliferation
und differenzierte Leistung in der
Epidermis“, Institut für Zellbiologie
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-
Universität in Bonn (Nordrhein-West-
falen), 17.10.2002.

FUHR, G.R.: „‘Human Being‘ and
‘Human Life‘. Bioethical and Legal
Aspects“ . Vortrag anlässlich der
Konferenz NanoTech 2002 in
Montreux (Schweiz), 26.-28.11.2002.

Abteilung Sensorsysteme/ Mikrosysteme

Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz

MIETCHEN, D., SCHNELLE, T., MÜLLER,
T., HAGEDORN, R., FUHR, G.: „Auto-
mated dielectric single cell spectroscopy -
temperature dependence of electro-
rotation“ . J. Phys. D: Appl. Phys. 35,
pp. 1258 -1270, 2002.

ZIMMERMANN, H., HILLGÄRTNER, M.,
MANZ, B., FEILEN, P., BRUNNENMEIER,
F., LEINFELDER U., WEBER, M., CRA-
MER, H., SCHNEIDER, S., HENDRICH,
C., VOLKE, F., ZIMMERMANN, U.:
„Fabrication of homogeneously cross-
linked, functional alginate microcapsu-
les validated by NMR-, CLSM- and
AFM-imaging“ . Submitted: Bioma-
terials (10/ 2002)

VOLKE, F.: „Fascinating Plants as Stu-
died by NMR and MR-MicroImaging,“ .
Invited Lecture: Biocenter University
of Würzburg, in Würzburg (Bayern),
03.04. 2002.

VOLKE, F.: „The power to survive:
Fascinating plant, hydration behaviour,
and related phospholipid phases“ .
Invited Lecture: SFB 294 - Kolloquien
Wilhelm-Ostwald-Institut für Physikali-
sche und Theoretische Chemie
in Leipzig (Sachsen), 06.11.2002.

Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme

VELTEN, T.: „Biokompatible Mikro-
systeme als Zell-Interface“ . Vortrag
anlässlich des XXXII. Kongress der
Deutschen Gesellschaft für Endoskopie
und Bildgebende Verfahren e.V. in
München (Bayern), 13.03.-16.03.2002.

ZIMMERMANN, D., SCHOLZ, O., KOCH, K. P., STIEGLITZ, T.: „Entwicklung eines implantierbaren Telemetrie-Systems zur Aufzeichnung von EMG-Signalen“. Vortrag anlässlich der 36. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik in Karlsruhe (Baden-Württemberg), 25.-28. 09. 2002.

Abteilung Biohybride Systeme

KAMMER, S., WIEN, S., ROBITZKI, A., STIEGLITZ, T.: „Untersuchung zur Abscheidung von Parylene C und Charakterisierung als Kapselmaterial für biomedizinische Mikroimplantate“. Vortrag anlässlich der 36. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizintechnik im VDE (DGBMT) in Karlsruhe (Baden-Württemberg), 25.-27.09. 2002.

LAYER, P. G., ROBITZKI, A., ROTHERMEL, A., WILLBOLD, E.: „Of layers and spheres: the reaggregate approach in tissue engineering“. Trends in Neuroscience 25(3), pp. 131-134 (2002).

LAYER, P. G., ROBITZKI, A.: „Stammzellen und Gewebemodelle für die Biosensorik in Medizin und Umwelttechnik“. Thema Forschung „Bionik“ der TUD, im Druck (2002).

MEYER, J.-U., STIEGLITZ, T., RUF, H.-H., ROBITZKI, A., DABOURAS, V., WEWETZER, K., BRINKER, T.: „A biohybrid microprobe for implantation into the peripheral nervous system“. Microtechnologies in Medicine & Biology (MME); IEEE 02EX578C, ISBN: 0-7803-7481-9, pp. 265-268 (2002).

MEYER, J.-U., STIEGLITZ, T., RUF, H. H., ROBITZKI, A., DABOURAS, V., WEWETZER, K., BRINKER, T.: „A biohybrid microprobe for implanting into peripheral nervous systems“. Postervortrag anlässlich der 2nd Annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine & Biology in Madison (Wisconsin), USA, 05 / 2002.

REININGER-MACK, A., THIELECKE, H., ROBITZKI, A.: „3D-Biohybrid systems: Applications in drug screening“. Trends in Biotechnology 20(2), pp. 56-61 (2002).

ROBITZKI, A., THIELECKE, H., REININGER-MACK, A.: „Funktionelles Biomonitoring mit 3D-Gewebe-Mikrokapillar-Arrays: Automatisiertes Screening von Wirkstoffen und Toxinen an 3D *in vitro* Gewebemodellen“. BioForum, GIT-Verlag Darmstadt 6, pp. 392-394 (2002).

ROBITZKI, A., REININGER-MACK, A., THIELECKE, H.: „3D Tissue-based Microcapillary Array for Functional Biomonitoring in Pharmacotoxicology“. Screening – Trends in Drug Discovery, in press (2002).

ROBITZKI, A., THIELECKE, H., REININGER-MACK, A.: „Funktionelle Biomonitoringsysteme für die Bioanalytik und Biosensorik – 3D-Gewebe- und Micarrier bead-Mikrokapillar-Arrays“. BioTec, Fachverlag 8, Ausgabe Juli/August 2002, pp. 26-27 (2002).

ROBITZKI, A., THIELECKE, H., REININGER-MACK, A.: „Biohybride Systeme vom 3D-Gewebe-Mikrokapillar-Array zum invasiven Biomonitoring“. Vortrag anlässlich des 1. Biotechnologietages in Leipzig (Sachsen), 22.05.2002.

ROBITZKI, A., THIELECKE, H., REININGER-MACK, A.: „A novel 3D *in vitro* tissue microcapillary array: automated, synchronized functional biohybrid screening systems in pharmacotoxicology“. Vortrag anlässlich der 5th Annual Conference of Society for Tissue Engineering (GZG), Session III: 3D, heterologous cell systems and high throughput screening in pharmacotoxicology: step into future in Regensburg (Bayern), 0 16, 31.05-02.06.2002.

ROBITZKI, A., THIELECKE, H., REININGER-MACK, A.: „Development of a novel microcapillary array: characterization of *in vitro* 3D tissue models by bioimpedance spectroscopy“. Vortrag anlässlich der IEEE-EMBS Molecular, Cellular, Tissue Engineering Conference, S2 Sensing and measurement I in Genua (Italien), 06. - 09. 06. 2002. Proceedings of MCTE 2002 Conference, IEEE-02EX596, ISBN 0-7803-7557-2, pp. 59-60 (2002).

STIEGLITZ, T., KAMMER, S., KOCH, K. P., WIEN, S., ROBITZKI, A.: „Encapsulation of flexible biomedical microimplants with parylene C“. Postervortrag anlässlich der 7th Conference of International Functional Electrical Stimulation Society (IFESS) in Ljubljana (Slowenia), P46, 06/2002. Proceedings of the 7th International Functional Electrical Stimulation Society (IFESS), pp. 231-233 (2002).

THIELECKE, H., ROBITZKI, A.: „Microchip-based techniques with benefits for single cell characterization using optical analysis systems“. Vortrag anlässlich der IEEE-EMBS Molecular, Cellular, Tissue Engineering Conference, S4 Sensing and measurement II in Genua (Italien), 06.-09.06.2002. Proceedings of MCTE 2002 Conference, IEEE-02EX596, ISBN 0-7803-7557-2, pp. 65-66 (2002).

Arbeitsgruppe Neuroprothetik

GROSS, M., ALTPETER, D., STIEGLITZ, T., SCHUETTLER, M., MEYER, J.-U.: „Micromachining of Flexible Neural Implants with Low-ohmic Wire Traces using Electroplating“. *Sensors and Actuators A (Physical)* 96, pp. 105-110, 2002.

STIEGLITZ, T., RUF, H.H., GROSS, M., SCHUETTLER, M., MEYER, J.-U.: „A Biohybrid System to Interface Peripheral Nerves after Traumatic Lesions: Design of a High Channel Sieve Electrode“. *Biosensors and Bioelectronics*, August 17(8), pp. 685-696, 2002.

SCHUETTLER, M., STIEGLITZ, T.: „The Combination of Polyimide Microtechnology and Medical Grade Silicone Allows Realisation of High Channel FES Mini-Implants“. *Proceedings Supplementary of the 1st FESnet Conference*, in Glasgow (Scotland), 01.-03. 09. 2002, pp. 7.

SCHUETTLER, M., RISO, R. R., DALMOSE, A. L, STEFANIA, D., STIEGLITZ, T.: „Selective Stimulation of Pig Radial Nerve: Comparison of 12-Polar and 18-Polar Cuff Electrodes“. *Vortrag anlässlich der 36. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik in Karlsruhe (Baden-Württemberg)*, 25.- 27. 09. 2002 *Biomedizinische Technik, Ergänzungsband 1, Vol. 47*, pp. 696-699 (2002a).

KOCH, K. P., SCHUETTLER, M., STIEGLITZ, T.: „Considerations on Noise of Electrodes in Combination with Amplifiers for Bioelectrical Signal Recording“. *Biomedizinische Technik, Ergänzungsband 1, Vol. 47*, pp. 696-699 (2002a).

SCHUETTLER, M., STIEGLITZ, T.: „Corrosion of Thin-Film Electrodes *In Vitro*: Comparison of Disk and Lily Pad Design“. *Proceedings of the 7th Annual Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society in Ljubljana (Slovenia)*, 25.-29.06.2002, pp. 228-230.

KOCH, K. P., SCHUETTLER, M., STIEGLITZ, T.: „Considerations on Noise of Amplifiers and Electrodes for Bioelectrical Signal Recording“. *Proceedings of the 7th Annual Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society in Ljubljana (Slovenia)*, 25.-29.06.2002, pp. 202-204.

MICERA, S., CAVALLAIO, E., DARIO, P., SACRISTAN, J., OSÉS, M.T., SCHUETTLER, M., STIEGLITZ, T., PASTACALDI, P., RABISHONG, P.: „A Cuff-based Neuroprosthesis for Hand Function Restoration: Preliminary Experiments on Animal Model“. *Proceedings of the 7th Annual Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society in Ljubljana (Slovenia)*, 25.-29.06.2002, pp. 262-264.

SCHUETTLER, M., PRAETORIUS, M., KAMMER, S., SCHICK, B., STIEGLITZ, T.: „Recording of Auditory Evoked Potentials in Rat Using a 60 Channel Polyimide Electrode Array: Preliminary Results“. *CD-ROM Proceedings of the 24th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2002.

CEBALLOS, D., VALERO-CABRÉ, A., VALDERRAMA, E., SCHÜTTLER, M., STIEGLITZ, T., NAVARRO, X.: „Morphological and Functional Evaluation of Peripheral Nerve Fibers Regenerated Through Polyimide Sieve Electrodes Over Long-Term Implantation“. *Vortrag anlässlich der FENS Abstract vol. 1, A140. 1; in Paris (Frankreich)*, 13. - 17.07.2002.

STIEGLITZ, T.: „Implantable Microsystems for Monitoring and Neural Rehabilitation Part II“. *Medical Device Technology*, January/February 13, pp. 24-27 (2002a). *Präsentation anlässlich des Kurzseminar der Konrad-Adenauer-Stiftung zum Thema „Informationstechnologien und Biowissenschaften-Schnittstellen zwischen Technik und Mensch“ in München (Bayern)*, 24. - 26.05.2002.

STIEGLITZ, T.: „Polymer-Based Substrates and Flexible Hybrid Assembly Techniques for Implantable Active Microdevices“. *World Market Series Business Briefing - Medical Device Manufacturing and Technology 2002 CD-ROM*, 1-3 (2002c). *Präsentation anlässlich der Vortragsreihe im KIST Europe in Saarbrücken (Saarland)*, 10.05.2002.

STIEGLITZ, T.: „Trends in Implantable Biomedical Microdevices for Neural Applications“. *Vortrag anlässlich der FENS Abstract vol. 1, A240. 3; in Paris (Frankreich)*, 13. - 17.07.2002.

STIEGLITZ, T., GROSS, M.: „Flexible Biomems With Electrode Arrangements on Front and Back Side As Key Component in Neural Prothese and Biohybrid Systems“. *Sensors and Actuators B (Chemical)* B 83, pp. 8-14 (2002f).

STIEGLITZ, T., POESSNECKER, J., ROSAHL, S. K., HAASTERT, K., BRINKER, T., MEYER, J. U.: „Erste chronische Ergebnisse von flexiblen Siebelektroden als Schnittstelle zu Nervenstümpfen“. Vortrag anlässlich der 36. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik; in Karlsruhe (Baden-Württemberg), 25.-27.09.2002. Biomedizinische Technik, Ergänzungsband 1, Vol. 47, pp. 696-699 (2002a).

CEBALLOS, D., VALDERRAMA, E., VALERO, A., SCHUETTLER, M., STIEGLITZ, T., NAVARRO, X.: „Morphological and Functional Evaluation of Peripheral Nerve Fibers Regenerated Through Polyimide Sieve Electrodes Over Long-Term Implantation“. Journal of Biomedical Materials Research 60, pp. 517-528 (2002a).

Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik

SHELLER, F. W., BIER, F. F.: „Trends in der Bioanalytik“. Analytica PRO, Das Business Magazin, Analytica 2002: pp. 44-46.

SHELLER, F. W., BAUER, C. G., MAKOWER, A., WOLLENBERGER, U., WARSINKE, A., BIER, F. F.: „Immunoassays using enzymatic amplification electrodes“. Chemical Sensors 2002, 22 (2): pp. 5-29.

Arbeitsgruppe Biosensorik

SCHMIDT, P. M., MATTHES, E., SHELLER, F. W., BIENERT, M., LEHMANN, C., EHRlich, A., BIER, F. F.: „Real-time determination of telomerase activity in cell extracts using an optical biosensor“. Biological Chemistry 2002, in press.

SCHMIDT, P. M., LEHMANN, C., MATTHES, E., BIER, F. F.: „Detection of activity of telomerase in tumor cells using fiber optical biosensors“. Biosensors & Bioelectronics 2002, in press.

SCHMIDT, P. M.: „Cancerogenitätstest für neue Materialien auf der Basis der Telomeraseaktivität mittels faseroptischen Sensors“. Vortrag anlässlich des DBU-Statusseminar „Sensorik in der Biotechnologie“ in Frankfurt (Hessen), 18.-19. 03. 2002.

EHRENTREICH-FÖRSTER, E., SCHELLER, F. W., BIER, F. F.: „Detection of Progesterone in Whole Blood Samples“. Biosensors and Bioelectronics 2002, in press.

BIER, F. F., KLEINJUNG, F., SCHMIDT, P. M., SCHELLER, F. W.: „Determination of the turnover number of the restriction endonuclease EcoRI using evanescent wave technology“. Analytical and Bioanalytical Chemistry 2002, 372: pp. 308-313.

Arbeitsgruppe Nanobiotechnologie

BIER, F. F.: „Biomolekulare Nanostrukturierung von Oberflächen mittels Nukleinsäuren“. Vortrag anlässlich des Statusseminars zum BioFuture Wettbewerb des BMBF in Berlin, 28.-29. 01. 2002.

BIER, F. F.: „Nanostrukturierung von Oberflächen mittels Nukleinsäuren“. Poster anlässlich der BMBF-Konferenz „NanoDE“, Innovation durch Nanotechnologie in Bonn (Nordrhein-Westfalen), 06.-07. 03. 2002.

VON NICKISCH-ROSENEGK, M., MARSCHAN, X., ANDRESEN, D., BIER, F. F.: „On-chip synthesis of extended, long-chain DNA by PCR“. Poster anlässlich des Seventh World Congress on Biosensors in Kyoto (Japan), 15.-17. 05. 2002.

BIER, F. F.: „Nanometer addressable lateral surface structuring by use of nucleic acids“. Vortrag anlässlich des International Workshop „DNA-Based Molecular Construction“ in Jena, 23.-25. 05. 2002.

BIER, F. F., R HÖLZEL, R., GAJOVIC-EICHELMANN, N., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., MARSCHAN, X., ANDRESEN, D.: „Oriented and vectorial immobilization of linear M13 dsDNA between interdigitated electrodes – towards single molecule DNA nanostructures“. Vortrag anlässlich des Seventh World Congress on Biosensors in Kyoto (Japan), 15.-17. 05. 2002.

BIER, F. F.: „Towards single molecule DNA nanostructures“. Vortrag anlässlich des Internationalen Symposiums „Gentherapy and DNA-Chips“, Yoonsei University of Seoul in Seoul (Korea), 19. 07. 2002.

HÖLZEL, R.: „Measurement methods of endogeneous electromagnetic fields“. Vortrag anlässlich des Internationalen Symposiums „Endogenous physical fields in biology“ in Prag (CZ), Abstract Book IREE/ASCR 2002.

BIER, F. F., SCHMAUDER, R.: „Nanometer adressable lateral surface structuring by use of nucleic acids“. in Hoffmann K. (Hsg.) „Coupling of Biological and Electronic Systems“, Springer, Berlin 2002, pp. 23-28.

HÖLZEL, R.: „Single particle characterization and manipulation by opposite field dielectrophoresis“. *Journal of Electrostatics* 2002, in press.

HÖLZEL, R., GAJOVIC-EICHELMANN, N., BIER, F. F.: „Oriented and vectorial immobilization of linear M13 dsDNA between interdigitated electrodes – towards single molecule DNA nanostructures“. *Biosensors and Bioelectronics* 2002, in press.

BIER, F. F., GAJOVIC-EICHELMANN, N., HÖLZEL, R.: „Oriented immobilization of single DNA molecules as a nanostructuring tool“. Wolfgang Fritzsche (Hsg.) „DNA based molecular construction“, Jena, 2002.

Arbeitsgruppe Mikroarray & Biochiptechnologie

BIER, F. F., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., SCHMIDT, P. M., GAJOVIC-EICHELMANN, N., GRIEP, A., HENKEL, J.: „Kinetische Messung im Mikroarray-Format am Beispiel von DNA-modifizierenden Enzymen“. Vortrag anlässlich des Dechema Statusseminars Chip-technologien „Transkriptom-Proteom-Metabolom; Mikroarrays als universelles Werkzeug“ in Frankfurt am Main (Hessen), 21.-22. 01. 2002.

EHRENTREICH-FÖRSTER, E., GAJOVIC-EICHELMANN, N., GRIEP, A., HENKEL, J., SCHWONBECK, S., HEISE, C., SCHMIDT, P. M., BIER, F. F.: „Multiple binding and reaction kinetics in microarray format“. Vortrag anlässlich der Analytica Conference 2002 in München (Bayern), 23.-25. 04. 2002.

EHRENTREICH-FÖRSTER, E., GAJOVIC-EICHELMANN, N., SCHWONBECK, S., HEISE, C., SCHMIDT, P. M.: „Multiple binding and reaction kinetics in microarray format“. Poster anlässlich des Seventh World Congress on Biosensors in Kyoto (Japan), 15.-17. 05. 2002.

BIER, F. F.: „Bringing biochips to the market – technological and infrastructural prerequisites“. Vortrag anlässlich der EuroBioChips 2002 in Berlin, 26.-29. 06. 2002. Conference proceedings KQ1010.

BIER, F. F.: „The business of biochips“. International Symposium, Samsung Advanced Institute of Technology in Seoul (Korea), 18. 07. 2002.

Abteilung Zelluläre Biotechnologie & Biochips

Arbeitsgruppe Molekulare & Zelluläre Biotechnologie

GEGGIER, P.: „Design von Elektroden- und Fluidikstrukturen zur Anreicherung und Detektion von Nanopartikeln“. Vortrag anlässlich eines Projektseminars am Naturwissenschaftlich-Medizinischen Institut (NMI) in Reutlingen (Baden-Württemberg), 07. 03. 2002.

GEGGIER, P.: „Lab-on-Chip nanotechnology for the manipulation of biological objects“. Vortrag und Abstract anlässlich der Konferenz „Nanotechnology-The Next Industrial Revolution?“ in Edinburgh (Schottland), 24.-25. 04. 2002.

GEGGIER, P.: „Kombination einer optischen Pinzette und eines dielektrischen Feldkäfigs zur Charakterisierung von Zell-Bead Wechselwirkungen“. Vortrag anlässlich eines Oberseminars am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, in Hamburg, 29. 06. 2002.

STELZLE, M., DÜRR, M., GRADL, G., GEGGIER, P., HAAGE, A., KENTSCH, J., MÜLLER, T., NORMANN, A., SCHNELLE, T.: „Microfluidic Devices for trapping and manipulation of biological nano-particles“. Abstract anlässlich der Konferenz IEEE Sensors 2002 in Florida (USA), 11.-14. 06. 2002.

GEGGIER, P.: „Hydrodynamic problems in cellular biology“. Vortrag anlässlich eines Rundgesprächs zur Einrichtung eines neuen DFG-Schwerpunktprogrammes mit dem Thema: „Fluidynamik und molekularer Transport in Mikro- und Nanostrukturen“ in Günzburg (Bayern), 24.-25. 07. 2002.

GEGGIER, P.: „Design und Test von Mikrostrukturen zur Virenanreicherung“. Vortrag anlässlich eines Projektseminars am IBMT in Berlin, 26. 07. 2002.

PILARCZYK, G.: „Cytosolic Calcium Management Using Optical Techniques in Reconstituted Cardiac Tissue“. Vortrag im Biotechnologie-Kolloquium der Universität Würzburg, Lehrstuhl für Biotechnologie, in Würzburg (Bayern), 17. 06. 2002.

Abteilung Ultraschall

PARK, S.-E., MILLAN, J., POSSU, J., HAHN-JOSE, T., JACOB, A.: „Single crystal transducers for flow measurement of heterogeneous media“. Poster anlässlich des 2002 U.S. Navy Workshop on Acoustic Transduction Materials and Devices, 05/2002.

TRETBAR, S.H., HOSS, M., WEISS, E. C., SCHREINER, S., LEMOR, R.M., KEPPLER, P., TÜMMLER, H. P.: „Ultraschall-Hartgewebedetektion zur Registrierung in der Orthopädie und Traumatologie“. Vortrag anlässlich der 36. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik in Karlsruhe (Baden-Württemberg), 25.-28. 09. 2002.

LEMOR, R. M., HOSS, M., WEISS, E. C., SCHREINER, S., TRETBAR, S. H.: „Ultraschall-Kontrolle thermischer Tumor Therapien“. Vortrag anlässlich der 36. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik in Karlsruhe (Baden-Württemberg), 25.-28. 09. 2002.

LEMOR, R.M.: „Intraoperative Navigation und Therapiekontrolle mittels Ultraschall“. Vortrag anlässlich des Workshop des DEGA-Fachausschusses Physikalische Akustik und des Fachverbandes Akustik der DPG in Bad Honnef, 30. 09. - 02. 10. 2002.

WESTPHAL, G., STACHS, O., LEMOR, R., STAVE, J., GUTHOFF, R.: „Transsklerale Zyklphotokoagulation – eine experimentelle Untersuchung unter Verwendung von HF-Ultraschall“. Poster anlässlich der 100. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft „Innovationen in der Augenheilkunde“ in Berlin, 26. - 29. 09. 2002.

Arbeitsgruppe Medizin-Telematik

KIEFER, S., SCHÄFER, M., SCHERA, F., NIEDERLÄNDER, H., ROHM, K., MEYER, J. U.: „Schlaganfall-Teleservice Saar – Ergebnisse eines Pilotversuchs zur Schlaganfallnachsorge mit einer Homecare-Plattform“. Biomedical Journal, CMS Biomedical Verlag in München (Bayern), erscheint IV/2002.

KIEFER, S., SCHÄFER, M., SCHERA, F., NIEDERLÄNDER, H., ROHM, K.: „Schlaganfall-Teleservice Saar“ – Pilotversuch zur Schlaganfallnachsorge mit einer Homecare-Plattform“. Vortrag anlässlich der 36. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik in Karlsruhe (Baden-Württemberg), 25.-28. 09. 2002.

KIEFER, S., SCHÄFER, M., SCHERA, F., NIEDERLÄNDER, H., ROHM, K., MEYER, U.: „Schlaganfall-Teleservice Saar – Pilotversuch zur Schlaganfallnachsorge mit einer Homecare-Plattform“. Health Academy (W. Niederlag, U. Lemke, eds.), Dresden, erscheint 02/2002.

KIEFER, S., MEYER, J. U.: „TOPCARE – Implementation of a Telematic Homecare Platform in Co-Operative Health Care Provider Networks“. Eur J Med Res 7 (Suppl I): 38 (2002) 7th International Conference on the Medical Aspects of Telemedicine Integration of Health Telematics into Medical Practice in Karlsruhe (Baden-Württemberg), 25.-28. 09. 2002.

KIEFER, S., GERSONDE, K.: „Homecare-Netzwerke am Beispiel Schlaganfall-Patientennachsorge“. in Gesundheits-telematik – Beiträge zum Gesundheitsmanagement (N. Klusen, A. Meusch, eds.), vol. 2, pp. 131-138 in Baden-Baden: Nomos Verlag, 2002.

Arbeitsgruppe Computerunterstützte Simulationen

WEBER, P. K., LIMBERGER, A., SCHILLING, M.: „ARAAS – Augmented Reality Assisted Abdominal Surgery“. Proc. MMRV Medicine Meets Virtual Reality in San Francisco (USA), 01/2002.

WEBER, P. K., PETER, L., MEICHE, J., SCHLEGEL, J.C., HARLAND, U.: „A System for Ultrasound-Based Intraoperative Navigation in Spine-Surgery“. Proc. IEEE Ultrasonic Symp. 2001 in Atlanta (USA), pp. 1361 – 1364, 03/2002.

MURALT, P., SCHMITT, D., LEDERMANN, J., BABOROWSKI, J., WEBER, P. K., STEICHEN, W., GAUCHER, P., SETTER, N.: „Study of PZT Coated Membrane Structures for Micromachined Ultrasonic Transducers“. Proc. IEEE Ultrasonic Symp. 2001 in Atlanta (USA), pp. 907 – 911, 03/2002.

BABOROWSKI, J., MURALT, P., SCHMITT, D., LEDERMANN, N., STEICHEN, W., Petitgrand, S., Bosseboeuf, A., SETTER, N., GAUCHER, P.: „PZT Coated Membrane Structures for Micromachined Ultrasonic Transducers“. Poster anlässlich der International Joint Conference on the Applications of Ferroelectrics (IFFF) in Nara (Japan), 28. 05. – 01. 06. 2002.

BABOROWSKI, J., MURALT, P., SCHMITT, D., LEDERMANN, N., STEICHEN, W., SETTER, N., GAUCHER, P.: „Study of PZT Coated Membrane Structures for Micromachined Ultrasonic Transducers“. Vortrag anlässlich des 2. MUT Workshop in Besançon (Frankreich), 27. – 28. 06. 2002.

WEBER, P. K.: „Den Tunnelblick erweitern“. Spektrum der Wissenschaften, 07/2002, pp. 95-97, 2002.

PARK, S.-E., SCHMITT, D., WEBER, P. K.: „Optimized Flextensional Transducer for an Implantable Hearing Aid“. Poster anlässlich des IEEE Ultrasonics Symposium in München (Bayern), 7. - 11. 10. 2002.

SCHMITT, D., GAO, J., RUF, H. H.: „Multiphysics Simulation Approach to Microfluidic and MEMS Applications in Biotechnology“. Vortrag anlässlich des 20. CAD-FEM Users' Meeting in Friedrichshafen (Baden-Württemberg), 9. - 11. 10. 2002.

SCHMITT, D.: „Entwurf und Optimierung von Ultraschallsensoren für die bildgebende Diagnostik“. Vortrag anlässlich des Workshops Physikalische Akustik in Bad Honnef (Nordrhein-Westfalen), 30. 09. - 01. 10. 2002.

Patente

Bauerfeld, F., Katzenberg, F., Schüttler, M. „Verfahren zum dauerhaften Verbinden von Körpern aus chemisch inkompatiblen Polymeren“
Patentanmeldung 101 01 025.7;
AT 11.01.2001

Haase, K., Süsselbek, T., Robitzki, A., Thielecke, H., Mack, A., Stieglitz, T., Scholz, O.
„Endoluminales expandierbares Implantat mit integrierter Sensorik“
Patentanmeldung 101 03 503.9;
AT 26.01.2001

Heinz, M., Schmitt, R., Trautmann, T.
„Ultraschallwandler mit Gehäuse“
Patentanmeldung 101 06 477.2;
AT 13.02.2001

Brinker, T., Meyer, J.-U., Schüttler, M., Stieglitz, T.
„Siebelektrode zur Anbindung an einen Nervenstumpf“
Patentanmeldung 101 02 183.6;
11.01.2001-03-15

Groß, M.
„System zur transkutanen Daten- und Leistungsübertragung auf optischem Weg“
Erfindungsmeldung 01/37019;
26.01.2001

Koch, K. P., Scholz, O., Stieglitz, T.
„Modulares Implantatsystem“
Patentanmeldung 101 21 701.3;
AT 06.06.2001

Volke, F., Benecke, M., Manz, B.
„Vorrichtung zur Abschirmung von MR-Microimaging-Probenköpfen auch unter extremen, externen RF-Störungen“
Patentanmeldung 101 18 918.4;
AT 11.05.2001

Benecke, M., Manz, B.
„Katheter für NMR-Untersuchungen“
Erfindungsmeldung 01/37145;
17.04.2001

Fuhr, G. R., Hagedorn, R., Zimmermann, H.
„Verfahren und Vorrichtung zur Kryospeicherung“
Patentanmeldung 100 60 889.2;
AT 07.12.2000
Internationale Anmeldung
100 60 889.0-52; 11.09.2001

Fuhr, G. R., Hagedorn, R., Zimmermann, H.
„Differenzialelektrophorese“
Erfindungsmeldung 01/37258; 07.2001

Fuhr, G. R., Hagedorn, R.
„Signal-Rauschabstand“
Erfindungsmeldung 01/37259;
24.07.2001

Schmitt, R. M.
„Ultraschallsensorik zur quantitativen Bestimmung von Gasblasenassembler zur Steuerung von Flotationsanlagen“
Erfindungsmeldung 01/37327;
08.08.2001

Meyer, J.-U., Jacobi, F. K., Stieglitz, T., Groß, M.
„Mikrosystem zur Aufnahme der intraokularen Akkommodation in Augen und Kunstlinsen“
Erfindungsmeldung 01/37342;
21.08.2001

Robitzki, A., Thielecke, H.
„Biosensor-System für Neuropharmaka und Neurotoxine“
Erfindungsmeldung 01/37355;
24.08.2001

Mietchen, D., Hagedorn, R., Schnelle, T.
„Verfahren und Vorrichtung zur Erfassung von Objektzuständen“
Patentanmeldung 101 20 498.1
AT 26.04.2001

- Scheller, F. W., Fürst, D. O., Bier, F. F., Fuhr, G. R.
„Verfahren und Vorrichtung zur Erfassung von Molekülwechselwirkungen über molekulare Motoren“
Patentanmeldung 199 38 369.3
AT 09.08.1999
Offenlegung: DE 199 38 369.3 A1 (01.03.2001)
- Zimmermann, H., Hagedorn, R., Fuhr, G. R.
„Vorrichtung und Verfahren zur Dosierung fluider Medien“
Patentanmeldung 101 29 243.0
AT 18.06.2001
- Hagedorn, R., Zimmermann, H.
„Verfahren und Vorrichtung zur Durchführung einer Differential-Elektrophorese“
Patentanmeldung 101 36 275.7
AT 25.07.2001
- Hagedorn, R., Fuhr, G. R.
„Verfahren und Vorrichtung zur Vergrößerung des Signal-Rauschabstandes bei biomolekularen Erkennungstests“
Erfindungsmeldung 01/37259;
24.07.2001
- Hagedorn, R., Zimmermann, H.
„Verfahren und Vorrichtung zur Probentrennung“
Patentanmeldung 101 36 275.7;
01/37258 IBMT
- Hagedorn, R., Zimmermann, H.
„Vorrichtung und Verfahren zur Tieftemperaturspeicherung von Suspensionsproben“
Patentanmeldung 101 44 349.8,
21.11.2001, 01/37490 IBMT
- Hagedorn, R., Zimmermann, H.
„Verfahren und Vorrichtung zur Kryospeicherung“
Patentanmeldung 101 44 925.9,
21.09.2001, 01/37489 IBMT
- Hahn, T., Becker, F.-J., Heiligenstein, P.
„Wandler für Ultraschall-Durchflussmesser Hartstoff“
Schweizer Patentgesuch 2002 0393/1,
26.02.2002, 01F37476 IBMT
- Hahn, T., Becker, F.-J., Heiligenstein, P.
„Wandler für Ultraschall-Durchflussmesser Membran“
Schweizer Patentgesuch 2001 0442/1,
26.02.2002, 01F37477 IBMT
- Fuhr, G. R.
„Elektrische Wanderwellenvorrichtung“
Patentanmeldung 195 00 691.7,
27.11.2001, 01/37468 IBMT
- Fuhr, G. R., Voigt, A.
„Mikropartikelmanipulation an freien Antennenspitzen“
Patentanmeldung 195 00 660.7,
07.11.2001, 01/37467 IBMT
- Fuhr, G. R.
„Trapping von Molekülen und Mikropartikeln in Feldkäfigen“
Patentanmeldung 195 00 683.6,
07.11.2001, 01/37466 IBMT
- Hagedorn, R., Zimmermann, H., Fuhr, G. R.
„Verfahren und Vorrichtung zur Steuerung des Zugriffs auf elektronische Datenspeicher“
Patentanmeldung 102 02 302.6,
01.11.2001, 01/37462 IBMT
- Hagedorn, R., Zimmermann, H., Fuhr, G. R.
„Kryospeichereinrichtung mit Transponder“
Patentanmeldung 102 02 304.2,
31.10.2001, 01/37461 IBMT
- Fuhr, G. R.
„Verfahren und Vorrichtung zur Biosensorik“
Patentanmeldung 101 53 899.5,
AT 02.11.2001, 01/37455 IBMT
- Kleinjung, F., Bier, F.
„Nanostrukturierung an Oberflächen mittels heterogener Polymere“
Patentanmeldung 199 17 841.0,
01/37444 IBMT
- Kleinjung, F., Bier, F.
„Koimmobilisierung mehrerer chemischer Spezies“
Patentanmeldung 100 02 895.0,
01/37445 IBMT
- Kleinjung, F., Bier, F.
„Verfahren und Vorrichtung zur Erfassung von Molekülwechselwirkungen über molekulare Motoren“
Patentanmeldung 100 38 369.3,
01/37446 IBMT
- Kleinjung, F., Bier, F.
„Auswerteverfahren für Bindungsprozesse an Oberflächen“
Patentanmeldung 100 16 656.3,
01/37447 IBMT
- Bier, F.
„Nextarray“
Patentanmeldung 002 629 996,
AT 26.03.2002, 01/37420 IBMT-Mark-EU
- Fuhr, G. R., Menger, M.
„Vorrichtung und Verfahren zur modularen Kryospeicherung“
Patentanmeldung 102 03 940.2,
AT 01.02.02, 01/37491 IBMT
- Meyer, J.-U.
„Verfahren zur Herstellung einer Folie mit Oberflächenstrukturen im Mikro- und Nanometerbereich sowie eine diesbezügliche Folie“
Patentanmeldung 101 01 640.2,
AT 05.12.01, 01/37505 IBMT
- Degel, C., Potapov, V.
„Verfahren zur akustischen Anpassung eines aktiven Elements eines elektroakustischen Wandlers zum Aussenden und Empfangen von Ultraschallwellen“
Patentanmeldung 102 31 402.0,
AT 28.12.01, 01F37533 IBMT

Patente

Meyer, J.-U., Fuhr, G. R.,
Zimmermann, H.
„Kryokonservierung an textilen Gewebe“
Patentanmeldung 102 03 644.6,
AT 30.01.02, 02/38026 IBMT

Biehl, M., Miethke, C.
„Ventil mit kompaktem Bestätigungs-
mechanismus“
Patentanmeldung 102 33 601.6,
02F38047 IBMT

Volke, F., Benecke, M.
„Hochauflösender NMR-Probenkopf
für geringe Probenvolumina sowie
Verfahren zum Betrieb“
Patentanmeldung 102 30 196.4,
AT 05.07.02, 02F38054 IBMT

Hagedorn, R., Fuhr, G.
„Verfahren und Vorrichtung zur
Probenaufnahme an Kryosubstraten“
PST-Fall Nr. 02/38075 IBMT

Volke, F., Benecke, M.
„Bildgebendes NMR-Verfahren sowie
NMR-Vorrichtung“
Patentanmeldung 102 24 192.9,
AT 25.03.02, 02F38118 IBMT

Gajovic-Eichelmann, N.
„Verfahren und Vorrichtung zur elek-
trochemischen Immobilisierung von
Biomolekülen“
Patentanmeldung 102 17 597.7,
02F38119 IBMT

Zimmermann, H., Zimmermann, U.
„Probenträger zur Kryokonservierung“
Patentanmeldung 102 03 630.6,
AT 30.01.02, 02F40014 IBMT

Fuhr, G. R.
„Eurocryo“
Patentanmeldung 302 25 713.6/39,
AT 23.05.02, 02F40106 IBMT

Volke, F.
„Schuh, insbesondere Sportschuh
sowie Verfahren zur Herstellung eines
Schuhs“
Patentanmeldung 202 11 698.0,
AT 30.07.02, 02F40380 IBMT

Fuhr, G., Zimmermann, H.,
Obergrießer, F.
„Kryokonservierung mit einem gas-
oder dampfförmigen Kühlmedium“
Patentanmeldung 102 37 125.3,
AT 13.08.02, 02F40531 IBMT



Impressum

Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT)

Ensheimer Straße 48
66386 St. Ingbert
Telefon: +49 (0) 6894/980-0
Fax: +49 (0) 6894/980-400
Email: Info@ibmt.fraunhofer.de
Internet:
<http://www.ibmt.fraunhofer.de>
(deutsch/englisch)

Leitung:

Prof. Dr. Günter R. Fuhr
Email: guenter.fuhr@ibmt.fraunhofer.de

Marketingleitung

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

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

Satz und Layout:

Ottweiler Druckerei und Verlag GmbH
Johannes-Gutenberg-Straße 14
66564 Ottweiler

