

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

Leistungen und Ergebnisse
Jahresbericht 2001

Inhalt

Vorwort	7
Zum Institut	
Das Institut im Profil	8
Ziele	8
Wechsel der Institutsleitung	8, 9
Kurzporträt mit Organigramm	9, 10
Arbeitsschwerpunkte	11, 12
Kompetenzen und Anwendungen	12
Wissenschaftlich-technische Kernkompetenzen	13
Organisation und Ansprechpartner	14
Angebote, Ergebnisse und Produkte	15
Kuratorium	20
Zukunftsfelder	20, 21
Das Forschungs- und Dienstleistungsangebot	22
Institutsspezifische Angebote zur Vertragsforschung	22
Verträge und Patentvereinbarungen	23
Projektmanagement	23
Kunden	24
Ausstattung	24
Kontakt und weitere Informationen	25
Innovationskatalog	26
Das Institut in Zahlen	30
Mitarbeiterentwicklung	30
Betriebshaushalt	30
Vertragsforschung mit der Wirtschaft	30
Die Fraunhofer-Gesellschaft auf einen Blick	31
Gesamtkompetenz im Überblick	31
Forschungsfelder	31
Zielgruppen	31
Leistungsangebot	32
Vorteile der Vertragsforschung	32
Landkarte mit Forschungseinrichtungen	33

Ausgewählte Forschungsergebnisse und Anwendungen	34
Sensorsysteme/Mikrosysteme	34
Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme	34
Projektbericht: Portrait der Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme	34
Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz	36
Projektbericht 1: Magnetische Resonanz: Nichtinvasive Visualisierung von chemischen Reaktionen	36
Projektbericht 2: NMR und experimentelle Komposition	37
Biohybride Systeme	39
Projektbericht 1: Biohybrid-Technologie	39
Entwicklung von 3D-Biohybrid-Systemen für die molekulare und zelluläre Biotechnologie: Funktionsanalyse von Proteinen und therapeutischen Wirkstoffen	
Projektbericht 2: Molekulares Tissue Engineering	41
Entwicklung einer neuen Mundschleimhaut-Fibroblasten-Zelllinie DFF-401 für die Biokompatibilitätstestung und den therapeutischen Einsatz zur Wundheilung	
Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT)	43
Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik	43
Projektbericht 1: Biomolekulare Nanostrukturierung von Oberflächen mittels Nukleinsäuren	43
Projektbericht 2: Biomolekulare Nanostrukturierung von Oberflächen mittels Nukleinsäuren	45
Projektbericht 3: Teil 2 »Polymerasekettenreaktion auf dem Chip«	
Bio-Chip Scanner – Kinetische Messungen auf einem DNA-Chip	47
Arbeitsgruppe Medizinische Biotechnologie & Bio-Chiptechnik	49
Projektbericht: Anreicherung und Detektion von Nanopartikeln und Viren	49
Kryo-Biotechnologie	51
Arbeitsgruppe Kryo-Biotechnologie	51
Projektbericht: Kryo-Biotechnologie	51
Medizin-Telematik	53
Arbeitsgruppe Medizin-Telematik	53
Projektbericht 1: Schritte zur Realisierung von PGS	53
Projektbericht 2: D2D – Eine Telematik-Initiative der KV Nordrhein auf der Basis des PaDok®-Konzeptes aus dem IBMT	55

Faktenteil	84
Namen, Daten, Ereignisse	84
Internationale Gäste: Wissenschaftler, Stipendiaten, Gastdozenten	84
Wissenschaftliche Veröffentlichungen	84
Diplomarbeiten und Promotionen	84
Messe- und Veranstaltungsspiegel	85
Publikationen/Vorträge	86
Patente	90
Impressum	94

Standorte des Instituts



Mutterinstitut in St. Ingbert



Sulzbach



Bergholz-Rehbrücke



Humboldt-Universität zu Berlin



Hialeah, Florida, USA



Shenzhen, China



Das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) ist eines der vier Institute des Life Sciences-Verbundes der Fraunhofer-Gesellschaft mit einem in 14 Jahren gewachsenen Forschungs- und Entwicklungsprofil, das von der Anwendung des Ultraschalls in der Medizin und Technik über die Telematik, Mikrosystemtechnik, die Biohybridentwicklung bis hin zur Bioanalytik und Nanobiotechnologie reicht. Für jedes Institut stellt die Übergabe der Geschäfte an einen neuen Direktor eine Belastung und nicht zu vermeidende Phase des Überganges dar. Weder können, noch sollen die alten Forschungsschwerpunkte unverändert fortgesetzt werden. Andererseits wird sinnvollerweise fortbestehen, was ein solides Fundament und eine günstige Projektlage aufweist. Jeder Wechsel birgt auch Chancen in sich, und sei es die unvoreingenommene Betrachtung des Bestehenden aus einem neuen Blickwinkel.

Zum 01. April 2001 habe ich die Leitung des IBMT in direkter Folge des Gründungsdirektors, Herrn Professor Gersondes, übernommen. Nach einer fast eineinhalbjährigen gemeinsamen Phase während des Berufungsverfah-

rens fand ich eine strukturierte Forschungslandschaft und einen Mitarbeiterstab mit höchster Fachkompetenz vor. Eine wesentliche Motivation, dieses Amt zu übernehmen, bildete das vorhandene Spektrum der Technologien und Expertisen, das mir in sehr guter Weise zu den Erfordernissen der sich mehr und mehr etablierenden Biotechnologie zu passen schien. Am Ende des ersten Jahres glaube ich mit der notwendigen Zurückhaltung sagen zu können, dass dieser Eindruck sich in vollem Umfang bestätigt hat.

Dennoch ist der Weg, angewandte Forschung nach den bewährten Prinzipien der Fraunhofer-Gesellschaft auf dem Gebiet der Biotechnologie, insbesondere im molekularen und zellulären Bereich zu betreiben, nicht leicht. Nicht alle Anwendungen und Lösungen, die Erfolg versprechend scheinen, sind letztendlich technologisch tragfähig und umsetzbar. Häufig muss neben völlig neuen sowie komplexen Verfahrensschritten und dem potenziellen Produkt auch noch der zukünftige Markt bereitet werden, ein Problem, mit dem insbesondere auch innovative Biotechnologie-Unternehmen konfrontiert sind. Hinzu kommt, dass die molekularbiologischen, mikro- und nanotechnologischen Verfahren und Entwicklungen bei weitem noch nicht vergleichbar robust sind wie etwa die der Elektronik oder Syntheschemie. Zu leicht wird übersehen, dass bei allem Fortschritt in den Biowissenschaften in nicht unerheblichem Maße von der Redundanz der in Jahrmillionen optimierten Biosysteme vom Makromolekül bis zur Zelle im Gewebe profitiert wird. Beispielsweise funktioniert ein Polymerase-Molekül oder eine Rezeptor-Ligand-Bindung noch in weitestgehend unphysiologischen Lösungen hoher Verdünnung, was aus biochemischer Sicht durchaus nicht selbstverständlich ist.

Ein wesentliches, noch ungelüftetes Geheimnis liegt zweifellos in der Orga-

nisation und Dynamik des Zytoplasmas der Zellen verborgen. Ein vergleichbar reaktionsfähiges und dennoch stabiles Multikomponentensystem ist uns außerhalb lebender Objekte bislang weder gelungen zu synthetisieren, noch bekannt. Doch beides bedingt einander: Unser rasant wachsendes Methodenspektrum und molekularbiologisches Wissen vermehrt einerseits die Kenntnisse über die Signal- und Reaktionsketten des Zytoplasmas. Dieser Kenntnisszuwachs lässt sich andererseits wieder in einer verfeinerten und effektiveren Biotechnologie umsetzen. Ein Weg der iterativen Schritte liegt vor uns, der in seinen groben Zügen bereits absehbar ist. Der Fraunhofer-Gesellschaft kommt in diesem Prozess die Mittlerrolle und der Part der Technologieentwicklung, -erprobung sowie -optimierung zu. Bei diesem Weg durch wissenschaftliches Neuland sind rechtliche, ethische und moralische Fragen genauso zu berücksichtigen, wie die Einbeziehung der vollen interdisziplinären Breite der Forschung.

Mit hoher Wahrscheinlichkeit stehen wir vor einem Erkenntnisprung in den Life Sciences, wie wir ihn im vorangegangenen Jahrhundert in der Physik und nachfolgend den Ingenieurwissenschaften erlebt haben. Es ist eine Chance und faszinierende Herausforderung für jeden in der Forschung Tätigen, an diesem Prozess teilnehmen zu können. Neben Fleiß und hochkarätigem Fachwissen gehört allerdings auch eine Portion Glück dazu, aus der Vielzahl der Möglichkeiten das Richtige, im Fraunhofer-Sinn auch Profitable, auszuwählen. Diese glückliche Hand wünsche ich dem IBMT. Von der fachlichen Kompetenz und der Freude sowie dem Willen der Mitarbeiter zu innovativen Lösungen bin ich überzeugt.

St. Ingbert, den 31. Dezember 2001

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 inline/online-Prozessüberwachung, insbesondere für die Nahrungsmittel-, chemische und pharmazeutische Industrie. Das Institut unterstützt den »gelebten« Technologie-Transfer in die Medizin und in die unterschiedlichsten Bereiche der produzierenden Industrie und wissensintensiven Dienstleistung. Kernkompetenzen sind auf die Nicht- bzw. Minimal-Invasivität, Miniaturisierung, Ankopplung technischer Mikrosysteme an biologische Mikrosysteme (Biohybrid-Systeme, Molekulare Bioanalytik), molekulare und zelluläre Biotechnologie, Biokompatibilität, Ultraschall-Technik, Sensor-Fertigungstechnik, magnetische Resonanz, kontinuierliches Messen, telemetrische Daten- und Energieübertragung, multilokale Sensorik verbunden durch Kommunikationstechnik sowie telematische Systeme ausgerichtet. Schwerpunkte sind Anwendungen in der medizinischen Diagnostik, Therapie und Therapiekontrolle sowie diesen Themen analoge Fragestellungen aus industriellen Bereichen. Der Technologie-Transfer aus der Grundlagenforschung wird entlang der Innovationsschiene über die wissenschaftlich-technische Beratung, Machbarkeitsstudie, Prototypentwicklung, Feldtests bis hin zur Sensor-Fertigungstechnologie realisiert. Zwei Ausgründungen des IBMT übernehmen bei Bedarf die Sensor- und Systemfertigung als Service-Leistung, sodass eine schnellstmögliche Umsetzung der Wünsche unserer Kunden bis hin zum Markt gegeben ist. Das IBMT ist in fünf Regionen (Saarland, Berlin, Branden-



Übergabe der Institutsgeschäfte im Beisein des saarländischen Ministerpräsidenten Peter Müller (links Professor Gersonde, rechts Professor Fuhr).



Der Veranstaltungssaal am 16. Mai 2001 während der Laudationes.

burg, 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.

Wechsel der Institutsleitung

Im Jahre 2001 fand nach seiner Gründung vor 14 Jahren durch Herrn Professor Klaus Gersonde der erste Wechsel der Institutsleitung in der Geschichte des Institutes statt. Damit hat das

IBMT einen weiteren natürlichen Entwicklungsprozess durchlaufen, der ihm Kontinuität und neue Impulse verleiht. Zu erwähnen ist, dass auch der neue Institutsdirektor eine Doppelausbildung und stark interdisziplinäre Erfahrungen in das Institut einbringt. Traditionell ist der Lehrstuhl an der Universität des Saarlandes in der Medizinischen Fakultät angesiedelt. In der erweiterten Bezeichnung »Lehrstuhl für Biotechnologie und Medizintechnik« drückt sich bereits die Zielstellung der Institutsprofilierung aus. Zu den bewährten Geschäfts- und Forschungsfeldern des IBMT wird die angewandte Forschung auf dem Gebiet der molekularen und zellulären Biotechnologie treten. Dies spiegelt das Engagement der Fraunhofer-Gesellschaft und des Saarlandes wider, als Technologiemittler der sich in Deutschland stark entwickelnden Biotechnologieindustrie tätig zu sein.

Am 16. Mai 2001 fand im Beisein des Ministerpräsidenten des Saarlandes, Herrn Peter Müller, und vieler Repräsentanten aus Forschung, Politik und Wirtschaft die feierliche Verabschiedung des Gründungsdirektors statt.

Geschäfts- und Forschungspartner, Freunde des Institutes sowie offizielle Vertreter und Repräsentanten der Außenstellen des IBMT in den USA und China, namentlich seien stellvertretend Herr Dr. Bertram Herzog (CRCG, USA) und Prof. Dr. Nai-Teng Yu (Shenzhen, China) genannt, verlesen Grußworte. Neben der Würdigung der Leistungen des Gründungsdirektors, Herrn Professor Gersondes, zeigte die Veranstaltung die hohe Akzeptanz und Wertschätzung des IBMT im Saarland sowie seine Ausstrahlung, insbesondere über seinen Ableger im Land Brandenburg.

An dieser Stelle sei Herrn Professor Gersonde nochmals ausdrücklich für die konstruktive Art und Unterstützung bei der Übergabe des IBMT

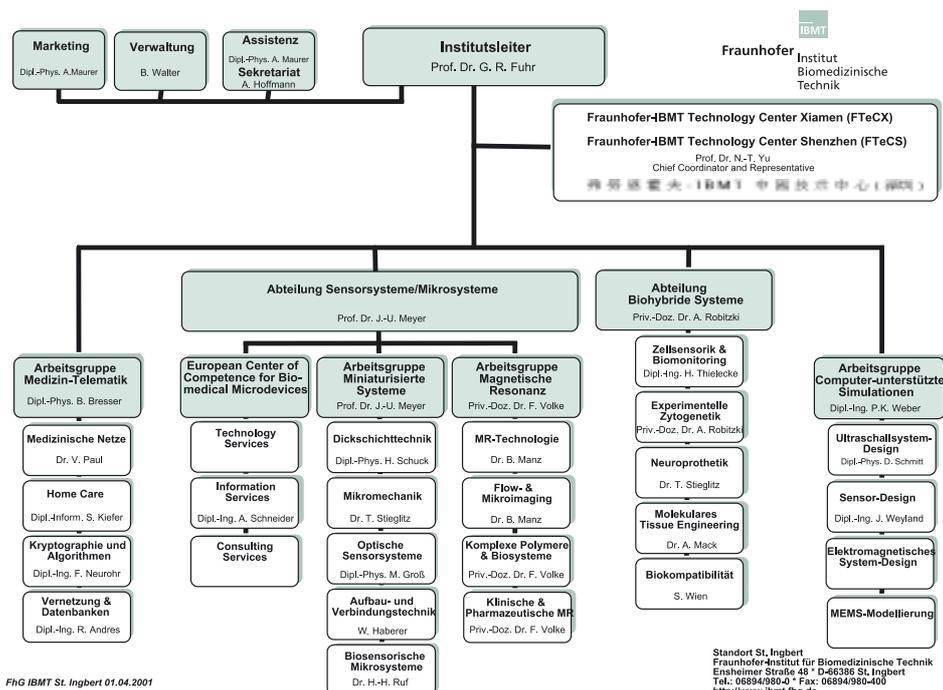
gedankt. Wie sich zeigte, schlug sich dieser nahtlos vollzogene Wechsel in einer sehr guten Forschungs- und Wirtschaftsbilanz des IBMT im Jahre 2001 nieder.

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 Sensor-Fertigungstechnik 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.

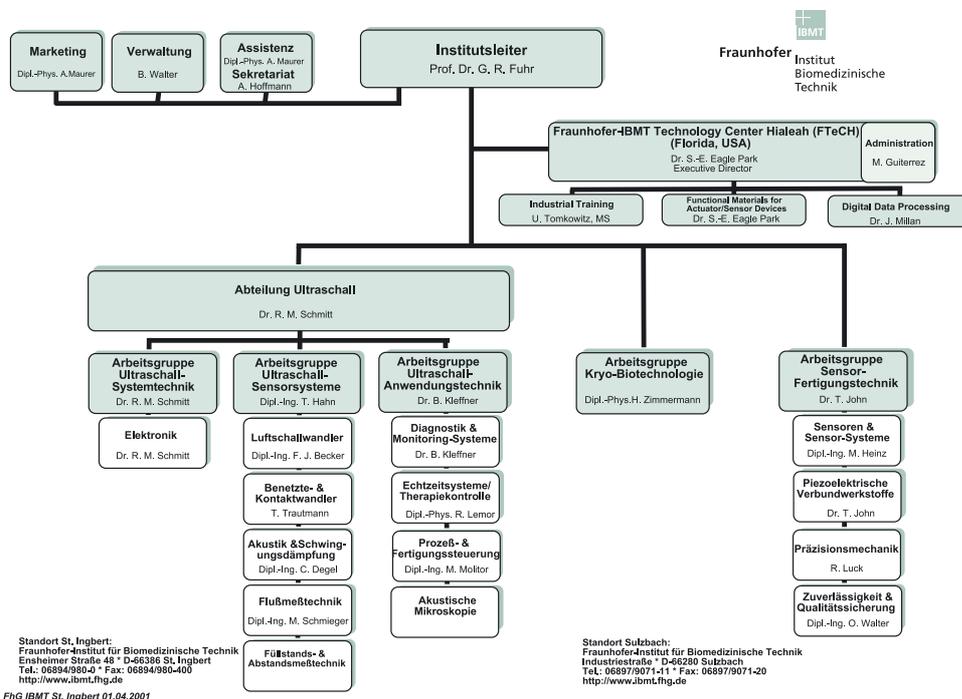
Das Institut finanziert sich über Forschungs- und Entwicklungsaufträge von öffentlichen und privaten (industriellen) Auftraggebern. Die enge Verbindung von Medizintechnik und



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 Micro-devices (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.

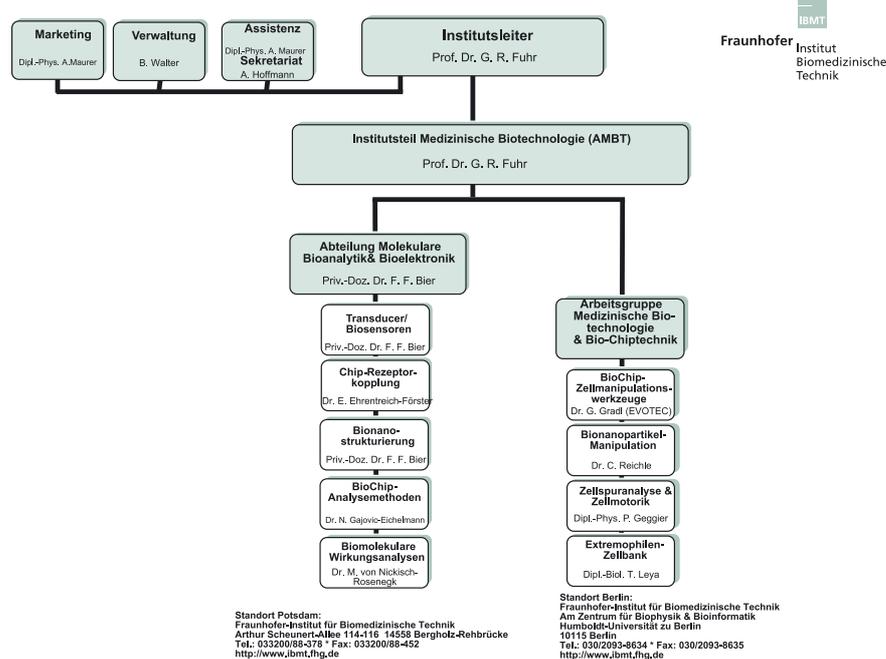
Am 01. April 2001 fand der altersbedingte Wechsel in der Leitung des Fraunhofer IBMT statt. Professor Fuhr ist Biophysiker und wechselte von der Humboldt-Universität (Lehrstuhl für Membranphysiologie seit 1993 und zusätzlich Vertretung des Lehrstuhls für Experimentelle Biophysik seit 2000) in die Fraunhofer-Gesellschaft und an die Universität des Saarlandes. Er ist – wie auch sein Amtsvorgänger – sowohl Mitglied der Medizinischen Fakultät als auch kooptiertes Mitglied der Fakultät Physik und Elektrotechnik. 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 konsolidierte Betriebshaushalt (einschließlich USA) des IBMT betrug im Jahre 2001 7 Mio. Euro. Es waren 94 wissenschaftliche und technische Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sowie 44 studentische Hilfskräfte und 26 Praktikanten beschäftigt. Am Lehrstuhl



für Medizintechnik, der in das IBMT räumlich integriert ist, waren 9 wissenschaftliche Mitarbeiter und Techniker beschäftigt. Zusätzlich arbeiteten 9 Gastwissenschaftler im Institut.

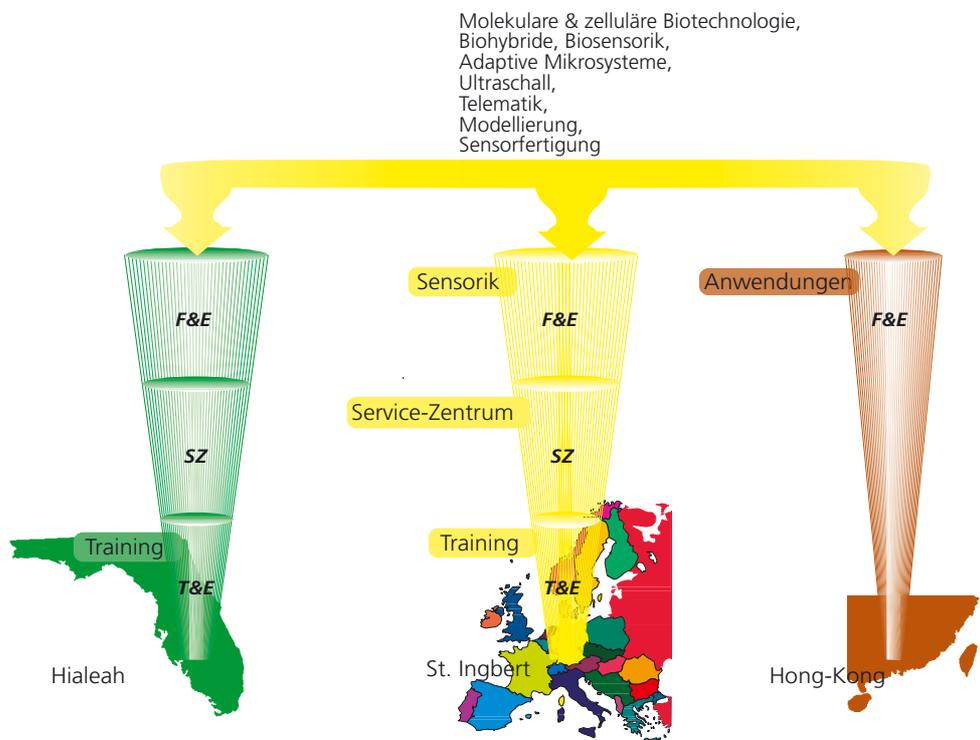
Das Institut ist entsprechend seinen Arbeitsgebieten in fünf Abteilungen gegliedert: Sensorsysteme/Mikrosysteme, Biohybride Systeme, Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik, Ultraschall und Fraunhofer-IBMT Technology Cen-



ter Hialeah (FTeCH). Die Abteilungen werden als eigenständige »Profit«- und »Cost«-Zentren geführt. Das Organigramm lässt die Untergliederung der Abteilungen in Arbeitsgruppen mit ihren Themenschwerpunkten sowie die Ressourcen (»Microprofit«/»Microcost«-Zentren) erkennen und die verantwortlichen Leiter. Das Organigramm zeigt darüber hinaus die Einbindung der IBMT-Außenstellen Sulzbach/Saar, Hialeah/Florida, 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«.

Arbeitsschwerpunkte

Themen wie die Ankopplung technischer Mikrosysteme an biologische Mikrosysteme, die molekulare und zelluläre Biotechnologie mit medizinischer Zielstellung, die Biokompatibilitätsprüfung, 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 Untersuchung technologischer Grundlagen, die Entwicklung von Komponenten und Systemen bis zur Ausführung von Demonstrationsanlagen für die industrielle Praxis. Nicht nur die medizintechnische Industrie und Biotechnologie-Unternehmen sondern



Fraunhofer-IBMT-Netzwerk auf drei Kontinenten.

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

Ein weiteres wichtiges Zukunftsfeld

wurde seit 1994 mit den verstärkten Aktivitäten im Bereich der Gesundheitstelematik 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 das 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 Berichtsjahr in der Wirtschaftsregion Xiamen, FTeCX, vorangetrieben.

Ein wichtiger Beitrag zur besseren Bedienung des USA-Marktes durch das IBMT wird durch das seit 1996 bestehende Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah (FTeCH) geleistet. In dieser Einheit bietet das IBMT, ergänzend zum Mutter-Institut in St. Ingbert, Forschung und Entwicklung (Schwerpunkte liegen auf dem Gebiet der Aktorik/Mikroaktorik und der komplexen Systeme/Mikrosysteme), Systemtechnik (mit Produktentwicklungen des Instituts in St. Ingbert als Ausgangspunkt), Kurse und Training für industrielle Mitarbeiter sowie Sensor-Fertigung als Service für Unternehmen und Firmen an.

Im 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. Umwelt-

überwachung, z.B. Point-of-Care-Analysen für die medizinische Sofortdiagnostik, Beprobung altlastenkontaminierter Böden oder das systematische Produkt-Monitoring während der Produktion biotechnologischer Produkte. Diese Arbeitsgruppe entwickelte sich im Jahr 2000 zu einer Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik und wurde mit der im Jahr 2001 neu übernommenen Arbeitsgruppe Medizinische Biotechnologie & Bio-Chiptechnik 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.

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 Sensor-Fertigung, Biotechnologie, Biosysteme und Gesundheitstelematik 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.

Wissenschaftlich-technische Kernkompetenzen

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

Organisation und Ansprechpartner

Institutsleitung:

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

Verwaltungsleitung:

Verwaltungsleiterin Bärbel Walter +49 (0) 6894/980-104

Marketingleitung:

Marketingleiterin und Assistentin der Institutsleitung Dipl.-Phys. Annette Eva Maurer +49 (0) 6894/980-102

Abteilungsleitung:

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

Biohybride Systeme Priv.-Doz. Dr. Andrea Robitzki +49 (0) 6894/980-274

Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik Priv.-Doz. Dr. Frank F. Bier +49 (0) 33200/88-378

Ultraschall Dr. Rainer Michael Schmitt +49 (0) 6894/980-200

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
+49 (0) 681/302-4546

Angebote, Ergebnisse und Produkte

Im Folgenden sind abteilungs- und arbeitsgruppenbezogen stichwortartig die Angebote und Produkte des IBMT zusammengestellt:

Abteilung Sensorsysteme/Mikrosysteme:

Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme:

- Hybrid-integrierte Schichttechniken (Dickschicht-, Dünnschichttechnik)
- miniaturisierte, mikrostrukturierte Sensor-Systeme
- mikromechanische Silizium-Sensoren als massensensitive Gas- und Biosensoren
- Mikrostrukturierung verschiedener, insbesondere flexibler, biokompatibler Materialien
- Aufbau- und Verbindungstechnik
- Fernüberwachung von Sensoren und Aktoren
- Haus-Sensorik
- Dickschicht-Hochdruck-Sensoren
- Low-Cost-Sensoren zur Überwachung der Raumluft (z.B. Feuchte, Mischgas, CO, CO₂)
- künstliche Nase
- Geruchssensorik (Neuronale Netze)
- taktile Sensoren (Endoskopie, Robotik)
- Puls/Blutdruck-Sensoren
- medizinische Gerätetechnik

Arbeitsgruppe Magnetische Resonanz:

Biomedizinische Forschung (NMR, FT-IR)

- Evaluierung von Wirkstoffen mit Hilfe der NMR-Spektroskopie
- NMR-Mikroimaging und MRI (Magnetresonanz-Tomografie)
- Arzneimitteltest in Zellkulturen, Tumorsphäroiden und künstlicher Haut
- Formulierung von Wirkstoffen, Cremes, Gelen etc.
- Permeationsverhalten von Vesikeln, Drug-Carriers und Zellen
- Wechselwirkung membranaktiver Pharmaka mit Modell- und Biomembranen
- Liposomen als Wirkstoffträger
- Charakterisierung (in vitro) von Zellbestandteilen und Stoffwechselaktivitäten in Zellen mit hoch auflösenden Festkörper-NMR-Techniken
- Molekulare Charakterisierung von Biomineralisierungsprozessen
- Alterungsprozesse in Gelen, Cremes etc.
- Hydratationseigenschaften von Biopolymeren

- Beschichtung von Oberflächen (Biokompatibilität)
- In vitro und in vivo Studien zur Wirkung von Cremes und Salben auf der 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 der Materialforschung, z.B. von 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
- nichtinvasive 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-Technologie

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

Technologie-Schulung

- Grundkurs für Mikrosystemtechnik
- Aufbaukurs Mikrosystemtechnik

Abteilung Biohybride Systeme:

Angewandte Forschung & Entwicklung

- Tier-, Zellkultur- und Zellaggregationsmodelle für die Medizintechnik und Pharmaka-Untersuchung
- Kultivierung neuronaler Zellen, Zelllinien und Primärkulturen (z.B. Neuroblastoma-, Spinalganglien-, Retina-, retinale Pigmentepithelzellen, Oligodendrogliazellen, Hippocampusneurone) u.a. auf mikrostrukturierten Materialien
- Dreidimensionale, organotypische Zellkulturtechnik unter Mikrogravitationsbedingungen (Tumor-, Retinosphäroide (in vitro-Retina))
- Gentechnologie und Biotechnologie (Gentherapie, Fermentation, Bioreaktoren)
- Gentransferstudien und Mikroinjektion
- Experimentelle Zytogenetik
- Immunhistochemie und In situ-Hybridisierung, Fluoreszenzmikroskopie
- Protein- und Nukleinsäureanalytik
- Zellsensorik und Biomonitoring
- Biointerfaces (z.B. Mikrokontakte zur Ankopplung von Nerven, Neuroprothetik)
- Implantierbare Telemetrie-Systeme

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

- Biomaterialforschung (z.B. heat shock protein-, Cytokin-, Metalloproteinase-Expression, Gewebeinhibitoren)
- Biokompatibilitätsprüfungen (z.B. Zytotoxizität, Genotoxizität, Hämokompatibilität, Implantation, Transplantation)
- Produktion rekombinanter Wachstumsfaktoren (neurotropher Faktoren) und Enzyme; Fixierung der Proteine bzw. Enzyme auf implantierbare Biomatrizes, Bestimmung von Stoffwechselmetaboliten
- Elektrophysiologische Prüfungen von biohybriden Systemen (Mikrosystemen in Kontakt mit neuronalen Zellen und Geweben)
- Quantitative morphometrische Bildanalyse
- Literatur- und Patentrecherchen
- Biomaterialien und Tissue Engineering

Technologie-Schulung

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

Arbeitsgruppe Kryo-Biotechnologie:

- Datenbankentwicklung
- Kundenbezogene Entwicklung von Kryoequipment (Substrate, Heiz-/Kühltische, Mikroskope etc.)
- Kryoprozedurentwicklung
- Aufbau von Kryoprototypenbanken
- Entwicklung von Kryobankkonzepten

Arbeitsgruppe Medizin-Telematik:

- Vernetzung von Dienstleistungen des Gesundheitswesens
- Elektronische patientenbegleitende Dokumentation
- Einbindung von Praxis- und Klinik-Informationssystemen, Hausbasis-Stationen, medizinischen Geräten in medizinische Kommunikationsnetzwerke
- medizinische Standards (DICOM 3.0, HL7, XDT, ICD10, 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 Computer-unterstützte Simulationen:

- Computer-unterstützte Entwicklung und Test von Ultraschall-Wandlern
- Computer-unterstützte Entwicklung von Test-Ultraschall-Arrays
- Schallfeldberechnungen
- Simulation der Innenraumakustik
- Optimierung von Ultraschall-Sensoren und -Systemen
- Visualisierung komplexer dynamischer Vorgänge (Animationen, physikalische Simulationen)
- Computer-unterstützte Entwicklung und Test von Gradientenspulen
- Computer-unterstützte Entwicklung von Test-Gradientenspulen-Arrays
- EM-Feldberechnungen
- Computer-unterstützte Entwicklung und Test von MEMS
- Strömungsberechnungen
- gekoppelte Strömungs-Akustik-Berechnung
- Festigkeitsanalysen und -berechnungen
- FEM-basierte Bauteiloptimierung
- Programmierung von TCL/TK basierten Applikationen

- ultraschallbasierte Navigationssysteme für die Orthopädie
- medizinische Operationsroboter
- webbasierte Risikoanalyse nach MDD

Abteilung Ultraschall:

Arbeitsgruppe Ultraschall-Systemtechnik:

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

Arbeitsgruppe Ultraschall-Sensorsysteme:

- 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)

Arbeitsgruppe Ultraschall-Anwendungstechnik:

- Akustische Bildsysteme
- Gewebe- und Materialcharakterisierung mit Hilfe des quantitativen Ultraschalles
- Hochfrequenter Ultraschall 50 MHz – 2 GHz
- Akustische Mikroskopie (SAM)
- Computer-Tomographie (2D, 3D)
- Ultraschall-Therapiesysteme (energiereicher Ultraschall)
- Ultraschall-Sensorsysteme für die Therapie-Kontrolle (minimalinvasive Chirurgie, laserinduzierte Thermo-therapie) für die Prozessüberwachung und -steuerung (Wasser-, Abwasser-, Wärmezähler, Partikeldetektion und -analyse im μm -Bereich, Ultraschall-Resonanz-Spektrometer zur Größenbestimmung von Mikroblasen)
- Luftschall-Sensorik (3D-Oberflächen-Scanner, Volumenbestimmung und Positionsdetektoren)
- Doppler-Monitore (Blutströmungsüberwachungssysteme, Fluss- und Volumenflussmessung)
- Hard- und Software-Entwicklung

Arbeitsgruppe Sensor-Fertigungstechnik:

- Entwicklung von Fertigungstechniken für Ultraschall-Sensoren
- Fertigungstechnik für Low-Cost-Ultraschall-Einzelelement-Wandler für die Einsatzgebiete Festkörper, Flüssigkeiten und gasförmige Medien
- hochfrequente Ultraschall-Einzelelement-Wandler (20 – 50 MHz) für die Medizintechnik und industrielle Prüftechnik
- Hydrophone für die akustische Messtechnik
- Entwicklung von Fertigungstechniken für Ultraschall-Sensoren für den Hochtemperatur-Bereich
- Fertigungstechniken 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)

Kompetenzzentrum für Biomedizinische Mikrosysteme:

- Service- und Dienstleistungen für medizinische Gerätehersteller
- Implementierung von Mikrotechniken und Mikrosystemen
- Beratung bei Zulassungsfragen
- Technologievermittlung
- Unterstützung von KMUs
- Recherchen

Institutsteil Medizinische Biotechnologie (AMBT):

Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik:

Angewandte Forschung & Entwicklung

- 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 Funktionseinheiten und Biomakromolekülen an anorganische Oberflächen
- Laterale Strukturierung von Immobilisaten (BioChip-Design)
- DNA-Chip-Entwicklung
- Systemtechnische Expertisen zur Entwicklung von Fertigungstechniken
- Etablierung der Nanotechnologie mit Biomolekülen (Rastersondenmikroskopie)
- Optische Transducer mit Evaneszentfeld- und fluoreszenzbasierten Sensoren
- Nukleinsäure- und Biosensorik
- Cancerogenitätstests für neue Materialien

Technologieschulung

- Workshop für Rastersondenmikroskopie
- Machbarkeitsstudien zur Nucleinsäureanalytik und DNA-Chip-Entwicklung
- Wissenschaftlich-technische Informationsvermittlung

Arbeitsgruppe Medizinische Biotechnologie & Bio-Chiptechnik:

- Design, Realisierung und Anpassung von Mikrosystemen für die zelluläre Biotechnologie-Zellsortieren, Zellmanipulation in freier Lösung, Zellbeladung, Zellpermeation-Einzelzellvermessung
- Kundenspezifische Mikrosystementwicklung für Anwendungsfelder mit Objektgrößen zwischen 100 nm und 150 µm
- Einzelmolekülnachweistechniken, Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie Laser-Scanning-Techniken
- Nanobiotechnologie, Charakterisierung von Zellrückständen auf künstlichen Oberflächen
- Erfassung und Auswertung von statischen und dynamischen Adhäsionsmustern von tierischen und humanen Zellen
- Spezialmikroskopentwicklung (TIRM, Kombination IRM-AFM)
- Mustererkennung und -analyse
- Berechnung und Modellierung dielektrophoretischer Kräfte in beliebigen Mikrosystemen
- Kombination von optischen Prinzipien (Laser-Tweezers) mit dielektrophoretischen Techniken
- Excimer-Laser-Ablation und Strukturherstellung bis zu einer Auflösung von 2 µm
- Extremophilen-Zellbank (polare terrestrische Algen)
- Kultivierung kryophiler Mikroalgen (Schneealgen)
- Charakterisierung mittels mikroskopischer Verfahren (LM, REM, TEM)
- physiologische Untersuchungen zur Psychrophilie (u.a. Einzelzelleinfrierversuche am Kryomikroskop)
- genetische Entschlüsselung der 18SrDNA und ITS-Regionen zur Taxon-Identifizierung und Stammbaumanalyse
- populationsgenetische Untersuchungen zur bipolaren Verbreitung von Schneealgen
- Induktion astaxanthinhaltiger Dauerformen aus vegetativen Stämmen, Extremozymforschung

Fraunhofer-IBMT Technology Center Hialeah, USA:

- FuE im Bereich der biomedizinischen Technik
- Entwicklung von Aktorik-Systemen, adaptiven Mikrosystemen, Systemtechnik
- Ultraschall-Systeme und Anwendungen sowie medizinische Kommunikationssysteme
- Sensor-Systeme für industrielle Anwendungen, Umweltüberwachung, haustechnische Anwendungen und Anwendungen im Automobilbereich
- Training und Ausbildungskurse für die biomedizinische Technik und die Metall verarbeitende Industrie
- Fertigungs-Service mittels feinstmechanischer Bearbeitung
- Unterstützung und Repräsentanz deutscher klein- und mittelständischer Unternehmen

Fraunhofer-IBMT Technology Center Shenzhen und Xiamen, China:

- Etablierung von FuE-Aktivitäten und -Dienstleistungen zur Vereinfachung des Technologie-Transfers zwischen China und Deutschland
- Partnerschaft mit der Tsinghua Universität und Regierungsbüros zur Entwicklung der High-Tech-FuE-Infrastruktur in China
- Bereitstellung von Produktionsdienstleistung, Technologie-Entwicklung und Trainings-Programmen für kleine und mittlere Unternehmen in China
- Fraunhofer-Anlaufstelle für die Industrie in China
- Training von Studenten und Postdoktoranden in den Bereichen der industriellen Technologien und technologie-orientierter Forschung in Zusammenarbeit mit der Tsinghua Universität
- Technologie-Transfer zugeschnitten auf die Bedürfnisse Chinas
- Bereitstellung von neuen Technologien in den Bereichen der multifunktionalen adaptiven Mikrosensoren und Mikroaktoren
- Unterstützung von Universitätsprofessoren beim beschleunigten Technologie-Transfer von der Grundlagenforschung in die Industrie
- Unterstützung bei der Entwicklung und Implementierung von nicht-invasiven (minimal-invasiven), kontinuierlich messenden Systemen/Mikrosystemen (online/in-line-Sensorik für Diagnose und Überwachung und Aktorik für Therapie und Kontrolle) in den Bereichen Medizintechnik, Umwelttechnik, Materialprüfung und industrielle Prozessautomatisierung und -überwachung im Besonderen in den Bereichen Lebensmittelindustrie, Kunststoffverarbeitung, chemische und pharmazeutische Industrie

- Sensoren, intelligente Signalverarbeitung und Aktorik in komplexen Systemen zum Einsatz in multifunktionalen, interaktiven, adaptiven Systemen (Adaptronik) zur Verbesserung der Qualitätssicherung und interventionellen Prozesskontrolle

Kuratorium

Ein 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 EVOTEC OAI, 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, Direktor, Kreditanstalt für Wiederaufbau (KfW), Frankfurt/Main

Dr. Rolf Sammler, Geschäftsführer, Fa. Impella Cardioteknik GmbH, Aachen

Daniela Schlegel-Friedrich, Staatssekretärin, Ministerium für Wirtschaft und Finanzen 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 Annemarie Wolf-Stiftung, Knittlingen

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

Der besondere Dank der Fraunhofer-Gesellschaft und der Institutsleitung gilt den im Folgenden aufgeführten Kuratoren, die zum 16. Oktober 2001 aus dem Kuratorium ausgeschieden sind, für die langjährige Unterstützung und Beratung des IBMT:

Prof. Dr. Günther Hönn, Alt-Präsident der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

Dr. Konrad Krajewski, Ministerium für Bildung, Kultur und Wissenschaft des Saarlandes, Saarbrücken

Prof. Dr.-Ing. Chun-Sik Lee, Geschäftsführer, KIST-Europe GmbH (Korea Institute of Science and Technology), Saarbrücken

Dr.-Ing. Hans-Jürgen Meyer, Abteilungsleiter i.R., Fa. MAN, Nürnberg

Dr. Max Näder, Geschäftsführer der Otto Bock GmbH & Co., Duderstadt

Zukunftsfelder

Die Biotechnologie ist zu einem der am schnellsten wachsenden Innovationsfelder geworden. Sie hat sich von einer Wissenschaftsdisziplin viel rascher als angenommen zu einem expandierenden und zukunftsreichen Wirtschaftssektor entwickelt. 1999 flossen mehr als 500 Millionen Mark – etwa 30 Prozent des Venture-Capitals deutscher Investoren – in diesen Bereich. Die deutsche Biotech-Industrie hat sich innerhalb weniger Jahre bis auf Platz 3 der Weltrangliste vorgearbeitet. Bereits 1999 überschritten ihre Umsätze in D-Mark erstmals die Milliardengrenze; im vergangenen Jahr erwirtschafteten die deutschen Biotechnologie-Unternehmen einen Umsatz von 786 Millionen Euro. Die Biotechnologie gilt heute als eine Schlüsseltechnologie, die die technische und wirtschaftliche Entwicklung der nächsten Jahrzehnte ähnlich beeinflussen wird, wie es die Computertechnologie in der Vergangenheit getan hat. Im Saarland ist in den letzten Jahren eine junge und dynamische Biotechnologieszene entstanden. Nahezu 40 Institute und Lehrstühle forschen im Bereich der modernen Biotechnologie und Molekularbiologie bzw. im angrenzenden interdisziplinären Umfeld, wie z.B. der Bioinformatik. Das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik stellt in diesem Spektrum ein wichtiges Bindeglied zur Industrie dar. Biotechnologie wird heute definiert als die technische Nutzung lebender Organismen und ihrer Bestandteile zur Produktion von Waren und Dienstleistungen. Die Bereiche der Anwendungsfelder reichen von der Grundlagenforschung bis zur Herstellung neuer Produkte und der Einführung neuer Produktionsverfahren, wobei nicht nur verbesserte Produkte und Produktionsverfahren, sondern völlig neuartige Erzeugnisse und Prinzipien das Bild prägen.

Einige dieser Gebiete werden in den nächsten Jahren verstärkt am Fraunhofer IBMT bearbeitet werden. Dazu zählt als ein Schwerpunkt die Kryobiotechnologie und Lebend-Konservierung von Zellen. Dieses Feld der Biotechnologie ist bereits in seinen Grundprinzipien erforscht und wird in vielen Instituten in der täglichen Laborpraxis genutzt. Bedenkt man die aus Medizin, Biotechnologie, der Lebensmittelindustrie und anderen Bereichen anfallenden Kyroproben, so wird deutlich, dass die gegenwärtigen Technologien vom Kyrosubstrat über die Kühl-/Heizsysteme, Lagerbehälter und Transportsysteme bis hin zur Datenverarbeitung den zu erwartenden Anforderungen nicht gewachsen sind. Es ist deshalb eines der Schwerpunktforschungsfelder des IBMT eine Technologieplattform zu entwickeln, die diese Lücke schließt und von breiter Ausstrahlung auf die Biotechnologielandschaft sein wird. Ein zentrales Element in diesem Konzept nimmt die am 19. September 2001 vom Saarländischen Wirtschaftsministerium und der Fraunhofer-Gesellschaft gegründete »Europäische Zellbank mit Zentrum für Kryobiotechnologie« am Standort Sulzbach ein. Zu den Aufgaben der Kryotechnologie, die künftig am IBMT bearbeitet werden, zählen u.a Untersuchungen an medizinisch relevanten Zellen wie Fibroblasten, Lymphocyten, Makrophagen bis hin zu adulten Stammzellen, das Selektieren und Sortieren von Zellen aus Suspensionen und Gewebeprobe sowie die Untersuchungen der Stoffwechseleigenschaften von Zellen. Am Fraunhofer IBMT werden zu den bereits etablierten Feldern der Medizintechnik und Mikrosystemtechnik künftig neue Felder der molekularen und zellulären Biotechnologie hinzukommen.

Mit der Neustrukturierung des IBMT wurde eine existierende Lücke im Gesamtprofil der Fraunhofer-Gesellschaft (FhG) geschlossen. Es steht außer Frage, dass in den nächsten

Jahrzehnten wesentliche Grundfragen des Lebens für eine Beantwortung vorbereitet, vielleicht sogar in ihren groben Wirkungsprinzipien geklärt werden. Die Biotechnologie wird sich zu einer Kernkomponente in den Naturwissenschaften, den Ingenieurwissenschaften, der Medizin, Mathematik und Informatik entwickeln. Gerade dieser aufstrebende, immer mehr an Bedeutung gewinnende Technologiezweig muss und wird sein Abbild in der Fraunhofer-Gesellschaft finden. Es ist ein Verdienst der Fraunhofer-Gesellschaft neben der Max-Planck-Gesellschaft und den Universitäten sowie den Initiativen der Länder diesen Trend frühzeitig erkannt zu haben. Sie trägt damit wesentlich zur technologischen Vorbereitung einer modernen biotechnologischen und angewandten Forschung in Deutschland bei. Die weltweit einsetzende industrielle Entwicklung der Biotechnologie/Bioinformatik erfordert die Mittlerrolle der Fraunhofer-Institute zwischen Forschung und Industrie, insbesondere die Prüfung und Testung der technologischen Machbarkeit, wie sie weder an den universitären Einrichtungen, noch von der Grundlagenforschung geleistet werden kann. Den Grundstock der in der Fraunhofer-Gesellschaft entwickelten Basistechnologien nutzend, werden in den nächsten Jahren in verstärktem Maße biowissenschaftliche Einrichtungen zu einer Brückenfunktion zwischen Forschung und Industrie ausgebaut. Das IBMT bietet dafür die besten Voraussetzungen.

Seit November 1998 betreibt das IBMT eine Projektgruppe in Potsdam. Die Biotechnologie-Cluster haben sich in Deutschland dezentral herausgebildet. Das IBMT agiert mit seinen Kompetenzen im Bereich der Biotechnologie somit an zwei mittlerweile in Deutschland und dem Ausland anerkannten Biotechnologiestandorten – seinem Mutterinstitut mit Sitz im Saarland sowie mit seiner Außenstelle in Potsdam im Land Brandenburg. Das IBMT

hat aufgrund seiner im Folgenden beschriebenen Forschungsschwerpunkte ausgezeichnete Voraussetzungen, die Aufgabe, ein Biotechnologie-Keimzentrum der FhG darzustellen, zu bewältigen.

Eine besondere Chance hierfür bieten die stark biotechnologisch ausgerichteten Wissenschafts- und Wirtschaftsstandorte Saarland/Brandenburg. Es ist geplant, die bereits installierte Projektgruppe Biohybridtechnologie/Bioelektronik mit dem gegenwärtigen Arbeitsschwerpunkt im bioanalytischen Bereich in Potsdam-Rehrbrücke in eine Fraunhofer-Arbeitsgruppe Medizinische Biotechnologie als Außenstelle des IBMT bis zum Jahr 2005 zu entwickeln. Es wird ein Institutsteil in Golm, mit einer Kapazität von ca. 60 Mitarbeitern und der Möglichkeit für Industrieansiedlung entstehen. Die länderübergreifende Verknüpfung der Regionen stellt eine ungewöhnliche Chance dar, die Bemühungen im Bereich der Biowissenschaften beider Länder synergetisch unter maßgeblicher Beteiligung der Fraunhofer-Gesellschaft und die Mittlerrolle des IBMT zu verstärken.

Das Forschungs- und Dienstleistungsangebot

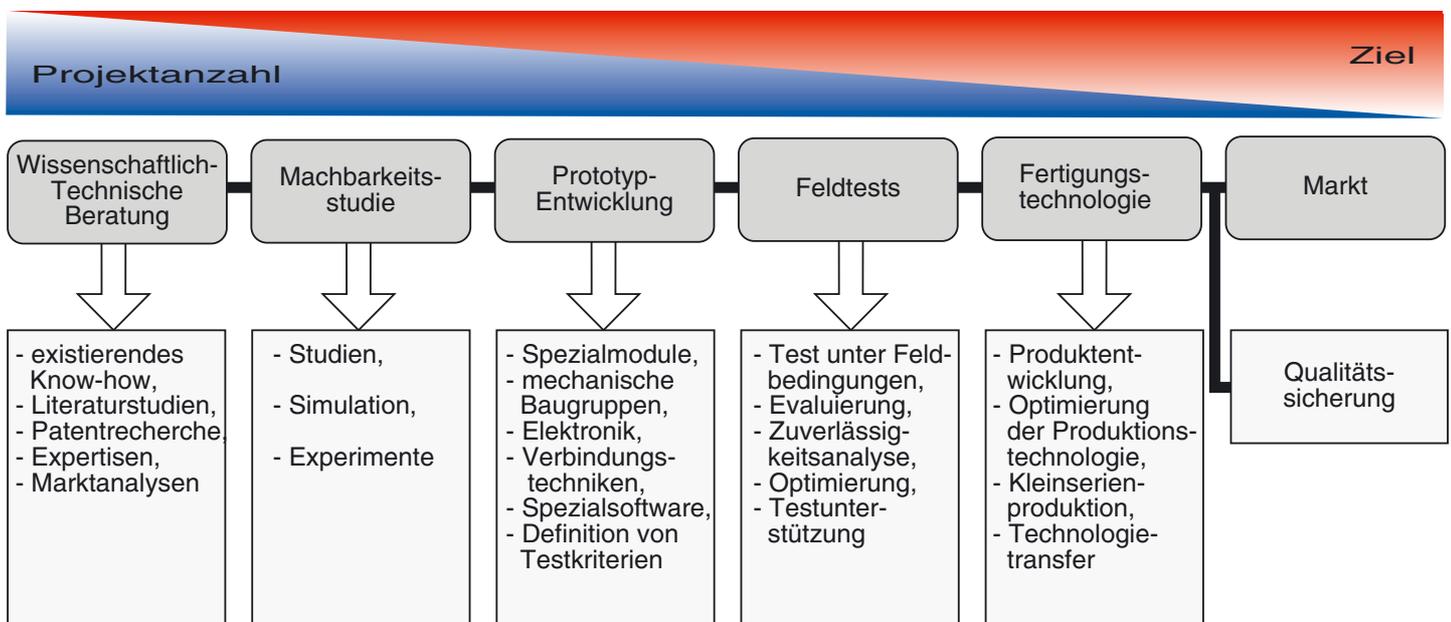
Institutspezifische Angebote zur Vertragsforschung

- Arbeitsweise:** FuE-Projekte werden in Phasen erfolgsorientiert ausgeführt, beginnend mit einer technischen Marktstudie, daraus abgeleitet die Machbarkeitsstudie, über die Prototypentwicklung und den Feldtest (klinische Studie) bis hin zur Entwicklung von kostenoptimierten Fertigungstechniken und Technologieentwicklungen. Service-Fertigung von Sensoren und Mikrosystemen wird auf Wunsch des Kunden von ausgegliederten Vertragsfirmen kostengünstig übernommen.
- Praxisbezug:** Die Bearbeitung der Projekte am Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) erfolgt in enger Abstimmung mit dem jeweiligen Kunden, um den größtmöglichen Praxisbezug herzustellen. Die Kundennähe ist ein Charakteristikum und eine wichtige Voraussetzung, um den Bedürfnissen des Marktes aus der Grundlagenforschung heraus gerecht zu werden.
- Flexibilität:** Die konkrete Form, die Ausrichtung und der Umfang der Projektarbeiten richten sich nach den Anforderungen und Vorstellungen des Kunden oder Auftraggebers.
- Synergie:** Die Einordnung in den Verbund der Fraunhofer-Gesellschaft mit ihren 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 Technologieoptimierung, die Kleinserienfertigung und der Technologie-Transfer sind Elemente der Produktionsvorbereitung. Begleitend leistet das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik auch Hilfestellung bei Marketing und Qualitätssicherung. Dies steht im Dienste des Produktionsanlaufes und der Risikominimierung

Risikominimierte Produktentwicklung



Anwendungsorientierte Grundlagenforschung

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.

den werden individuelle Vereinbarungen getroffen. Die Patentstelle für die Deutsche Forschung der Fraunhofer-Gesellschaft PST steht für die Verwertung patentfähiger Lösungen beratend zur Verfügung.

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

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 Entwicklungs-

ingenieure des Fraunhofer-Instituts für Biomedizinische Technik arbeiten nach den Regeln des modernen Projektmanagements. Die Projekte und Arbeiten unterliegen einer dauernden Überprüfung nach Zeit und Kosten und sind auf einen erfolgreichen Projektabschluss hin ausgerichtet. Computerunterstütztes Projekt-Controlling begleitet jeden Einzelauftrag.

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

Kunden

Neben Auftraggebern aus dem biomedizinischen und medizintechnischen Bereich sowie der Biotechnologie gehören auch Auftraggeber anderer Industriesparten (Umwelttechnik, Chemie, Pharmazie, Materialtechnik, Kfz-Technik, Hydraulik, Maschinenbau, Anlagenbau, Sensor-Systeme) zu den Kunden des Fraunhofer-Instituts für Biomedizinische Technik. Das IBMT arbeitet seit seiner Gründung im Jahre 1987 mit Unternehmen unterschiedlicher Größen zusammen.

Innovationskatalog

Das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik bietet seinen Partnern neue Produkte, Technologien und Verfahren an, auch für die Herstellung, Vermarktung oder Verwertung von Patenten und Lizenzen. Es sei auf die Kompetenzmatrix und den folgenden Innovationskatalog hingewiesen.

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. Unter den besonderen Laborausstattungen und Großgeräten sind zu nennen: Vollständige Photolithographie mit Resistprozessor und doppelseitigem Maskaligner für die Mikrostrukturierung, Trockenätzung (RIE, z.B. für Silizium- oder Kunststoffsubstrate), Prozessanlage für anisotropes Ätzen von Silizium, Aufbau- und Verbindungstechnologien, anodischer Bonder, Dünnfilmprozessanlagen (Sputtern, Aufdampfen, PECVD), Hybrid-Laborlinie mit Laser-Trimmer, Design-Technik für Masken-Layout, Design-Technik für Schaltungs-Layout, Rasterelektronenmikroskop (mit Elementanalyse), Rastersondenmikroskop, Phased Array- und Linear Array-Ultraschall-Entwicklungssysteme, Vollparametrische 3D-CAD-Systeme (Pro/Engineer und Solid Works), CNC-Flachbettschleifmaschine (Ziersch & Baltrusch), Präzisionsläpp- und Poliermaschinen (Wolters), CNC-Universalfräsmaschine (Mikron UM 600); Arbeitsbereich (AB): 600x500x450mm, CNC-Werkzeugfräsmaschine (Korradi UW 10 CNC); AB: 500 x 300 x 400 mm, CNC Drehzentrum (Weiler DZ 32 CNC); Drehdurchmesser 100 mm, Drehlänge 150 m, angetriebene Werkzeuge, CNC Universaldrehmaschine (Rael Meka RT 5, zyklengesteuert); Querverstellung 200 mm, Längsverstellung 600 mm, angetriebene Werkzeuge, Drehmaschine Colchester Master VS 3250, Drehdurchmesser 1 – 300 mm, Drehlänge 650 mm, CNC-Hochpräzisions-Trenn- und Profilschleifmaschine (Berney T38-4 CNC), AB 160 x 220 x 120 mm, NC-Rundtisch 360°, Schnittbreite min. ca. 20 µm, CNC Diamantkreissägen (Loadpoint), CNC-Mikro-Bohr-Fräs-Schleifmaschine (Kern), AB 220 x 160 x 200 mm, schwenkbarer NC-Rundtisch, fünfachsig, CNC-Laserschneid-Schweißeinrichtung (Haas), YAG-Laser mit variabler Optik, Schnittbreite 60 – 200 µm, Schneiden von Keramik, Metallen, Hohlkörpern und Blechen, Materialstärke 5 µm – 2 mm, konventionelle Bohr- Fräs-Drehmaschinen (inkl. Rundschleifeinrichtung), Bandsägevollautomat, Sägebereich 200 x 200 mm, Ablänggenauigkeit +/-0,1 mm, Sandstrahlanlagen, Gewindegewindeschneid-automat, Motortafelschere, diverse Messmittel, Präzisionsdosieranlagen, 5-Becken-Reinigungsanlage, Plasma-Reinigungsanlage, digitales Impedometer, Messplatz für Flüssigkeitsvolumenstrommessung, Messplatz für Gasvolumenstrommessung, Strahlungsdruckwaage, Schallfeldvermessungsplatz, Impedanzvermessungsplatz, Insertion-Loss-Messplatz, Klimakammermessplatz, Zero-Flow-Messplatz, Temperaturschock-Messplatz, 3-Achsen-Messmikroskop inkl. Bildarchivierung und -verarbeitung, Ultraschall-Mikroskop, zwei 9,4 Tesla Hochfeld-NMR-Spektrometer für Spektroskopie (Flüssigkeiten, Gele, Festkörper) und Mikroimaging (Auflösung bis 6 µm), einschließlich nichtinvasiver Flussmessungen, schnelle MR 3D-Bildgebung, hochauflösende-MAS (Magic Angle Spinning)-NMR-Spektroskopie an viskosen Stoffen und Festkörpern in Verbindung mit mehrdimensionaler NMR, Diffusionsmessungen (Selbstdiffusionskoeffizienten) bis 10 – 14 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, 200-MHz-NMR-Spektrometer mit Zusatz für Festkörperhochauflösung (MAS), FT-IR-Spektrometer mit ATR-Zusatz für Spektroskopie an Grenzflächen, Hard- und Software-Entwicklungswerkzeuge, Computer-Systeme (DEC; SUN; HP; ASPECT), Biochemische Präparation und Analytik (FPLC, HPLC), Zellkulturlabor inkl. einem Reinraum der Sicherheitsklasse S1/L2, Genlabor der Sicherheitsklasse S1, Durchlicht- und Auflichtmikroskope mit Phasen- bzw. Differentialinterferenzkontrast und Fluoreszenzeinrichtung, Bildverarbeitungssystem inkl. 3D-Videokamera, Spektralphotometer für Mikrotiterplatten, Partikelmessgerät zur Bestimmung der Zellkonzentration und Zelldurchmesser (Multisizer II), Gefriermikroton, PCR-Equipment, Tier-OP, Rastersonden-Mikroskopie: AFM (Rasterkraftmikroskop), SNOM (optisches Nahfeldmikroskop), Laser-Scanning-Mikroskop (LSM) (350 – 633 nm), Fluoreszenz-Korrelationsspektrograph (gekoppelt mit LSM, Bioaffinitätsmesser (Gitterkoppler, Eigenbau), Bio-Chip-Arrayer zur Herstellung von Bio-Chips (DNA-Chips), Bio-Chip-Scanner zum simultanen Auslesen von Kinetiken auf Bio-Chips, (Eigenentwicklung), S1-fähige (und zugelassene) Laborausstattung für molekularbiologische Arbeiten, konfokales Laser-Scanning-Mikroskop (CLSM), Interferenzreflexionsmikroskop (IRM) mit temperierbarer Messkammer und Zeitraffereinrichtung zur mehrtägigen Zellbeobachtung, mechanische Oberflächenbearbeitung zur Herstellung von Mikrostrukturen, Kryomikroskop mit piezogesteuertem Objektisch und digitaler Bildverarbeitung, räumlich und zeitlich hoch auflösendes Totalreflexionsfluoreszenzmikroskop (TIRAF) mit thermoelektrisch gekühlter CCD-Kamera, CCD-Kamera und digitaler Bildverarbeitung, Excimer-Laser-Ablationsanlage, Standard-Zellzuchtlabore mit begasten Inkubatoren, CASY (Zellanalysator), Gefrierätzeinrichtung, Bonder, Mikro-Robot-Stage (P.A.L.M.) mit optischer Pinzette, Fluoreszenz-Umkehrmikroskop, UV- und IR-Laser, Cytoman TM und Cytocon TM300 und Technologie zur Ausführung zellbiologischer Operationen in mikrofluidischen Chips, Fluoreszenzkorrelationsspektroskopie (FCS), Raster- und Transmissionselektronenmikroskopie (REM und TEM), Elektronenstrahlmikroskopie, 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++, hybride Rechnerumgebung unter UNIX/Linux und Windows mit den folgenden Softwaretools: ANSYSTM (FEM-Code), CFDRCTM (FEM-Code), FlotranTM (FEM-Code), ModuleF (FEM-Code), FlexPD (FEM-Code), ProEngineerTM (Standart CAD-Code),

SolidWorksTM (Standart CAD-Code), AutoCADTM (Standart CAD-Code), PiezoCadTM (Design von Ultraschallwandlern auf der Basis des KLM-Modells), MathematicaTM, SCALP (Code zur Berechnung der transienten Ausbreitung akustischer oder elektromagnetischer Wellen), LabViewTM (Signalanalysecode), 3D Studio MAXTM (Visualisierung und Animation komplexer physikalischer und technischer Vorgänge), Evoluti (Optimierungscode auf der Basis genetischer Algorithmen), Hardwareplattformen neben Standart-PCs vor allem HP, SUN, DELL und SGI-Rechner.

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 bitte auch 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

Innovationskatalog

Produkt	Markt	Ansprechpartner im Institut
Tele-Medizinische Kommunikations-Software/Telematische Medizinprodukte	Telematik, Medizin	Dipl.-Phys. Bertram Bresser Tel.: +49 (0) 6894/980-206
Herzmuskelunterstützung	Medizintechnik, Medizin	Dr. Volker Paul Tel.: +49 (0) 6894/980-300
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
Simulationstechnik und -technologie im Bereich Ultraschall	Medizin, Werkstoffprüfung, Maschinen- und Anlagenbau	Dipl.-Ing. Peter Weber Tel.: +49 (0) 6894/227
Technologie zur Qualitätssicherung von Ultraschall-Wandlern	Medizin, Werkstoffprüfer, Maschinen- und Anlagenbau	Dipl.-Ing. Olaf Walter Tel.: +49 (0) 6894/980-210
3D-Ultraschall-Abbildungstechnik	Medizinischer Gerätemarkt, klinische Forschung	Dr. Rainer Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-200
Hoch auflösender Ultraschall zur Untersuchung von Zell- und Gewebestrukturen	Biomedizinische Technik, Pharmaindustrie	Dr. Rainer Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-200
Füllstands-Messsensorik	Mess-, Umwelt- und Verfahrenstechnik	Dipl.-Ing. Matthias Molitor Tel.: +49 (0) 6894/980-210
Charakterisierung dünner Schichten	Beschichtungs- und Verbindungstechnik	Dr. Rainer Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-200
Schweißnaht-Prüfung	Werkstoff- und Verbindungstechnik, Materialprüfung	Dr. Rainer Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-200
Ultraschall-Strömungsmessung in Liquiden (Laufzeit, Doppler)	Medizin	Dr. Rainer Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-200
	Maschinen- und Anlagenbau	Dipl.-Ing. Thomas Hahn Tel.: +49 (0) 689/980-213
Therapiekontrolle	Medizin, Hyperthermie, Koagulationsprozesse, klinische Forschung	Dr. Rainer Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-200
Monitoring-Devices	Home Care	Dr. Rainer Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-200

Ultraschall-Prozesssensorik	Chemischer Anlagenbau, Prozesstechnik, Kontrolle von Polymerisations- und Vulkanisationsprozessen.	Dr. Rainer Schmitt Tel.: +49 (0) 6894/980-200
Ultraschall-Wandler (Luftschaall)	Abstandsmessung (Einparkhilfen), Produkte in der Prozesskontrolle, Gas-Durchflussmessung	Dipl.-Ing. Thomas Hahn Tel.: +49 (0) 6894/980-213
Ultraschall-Wandler (Kontaktwandler, Clamp-on, Trockenankopplung)	Produkte im Bereich Füllstandsmessung, Durchflussmessung für Flüssigkeiten, NDT	Dipl.-Ing. Thomas Hahn Tel.: +49 (0) 6894/980-213
Ultraschall-Wandler (Leistungsschaall, Sonotroden, Reinigungsschwinger)	Schweißen, Reinigen, Sonar, therapeutischer Ultraschall, Sonochemie, Verfahrenstechnik	Dipl.-Ing. Thomas Hahn Tel.: +49 (0) 6894/980-213
Ultraschall-Wandler (Array-Technik)	Abbildende Verfahren in der Industrie und Medizintechnik	Dipl.-Ing. Thomas Hahn Tel.: +49 (0) 6894/980-213
Ultraschall-Wandler (Tauchttechnik, Immersion)	Produkte und Prototypen im Bereich: Flussmesstechnik, Medizintechnik, Sonar, Abstandsmessung	Dipl.-Ing. Thomas Hahn Tel.: +49 (0) 6894/980-213
Aktive akustische Schwingungsdämpfung	Fahrzeugindustrie, Weißware, Laborgeräte	Dipl.-Ing. Thomas Hahn Tel.: +49 (0) 6894/980-213
Flussmesstechnik für Gase	Anwendungsspezifische Strömungs- und Volumenmessteile als Produkt und Einzelgerät	Dipl.-Ing. Thomas Hahn Tel.: +49 (0) 6894/980-213
Flussmesstechnik für Flüssigkeiten und Mehrphasenströmungen	Strömungs- und Volumenmessteile als Produkt und Einzelgerät	Dipl.-Ing. Thomas Hahn Tel.: +49 (0) 6894/980-213
Abstandsmesstechnik	Prozesskontrolle, Prozesssicherheit, Messtechnik	Dipl.-Ing. Thomas Hahn Tel.: +49 (0) 6894/980-213
Ultraschall-Sensoren für Strömungsmessung in Gasen	Heizungs- und Lüftungstechnik, Messtechnik	Dipl.-Ing. Thomas Hahn Tel.: +49 (0) 6894/980-213
Magnetische Resonanz zur Untersuchung der Penetration kosmetischer und pharmazeutischer Cremes und Salben durch die Haut	Pharmaindustrie, Kosmetikindustrie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Polymercharakterisierung	Reifenindustrie, Ölindustrie, Neue Materialien	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Flussmesstechnik in porösen Materialien, Röhren und Kapillaren	Biotechnologie, Chemische Analyse (HPLC) Prozesstechnologie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
In situ Katalysator-Entwicklung	Automobilindustrie, Polymerindustrie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405

Bau von HF-Systemen für die Magnetische Resonanz im Frequenzbereich von 1 MHz bis 750 MHz	Medizin, Werkstoffwissenschaften, Prüftechnik	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Entwicklung und Produktion von klinisch zertifizierten Spulen für MRI-Scanner, MR-Endoskope, MR-Mikrospulen	Medizin, Radiologie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Untersuchung der Struktur und Dynamik komplexer Molekülstrukturen mittels mehrdimensionaler NMR, AFM, SIM, FT-IR und den entsprechenden mikroskopischen Techniken	Chemie, Polymerindustrie, Biotechnologie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Arzneimittelvalidierung mittels NMR-Spektroskopie, -Bildgebung und -Mikroskopie	Medizin, Arzneimittelindustrie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Durchführung klinischer Studien für die Arzneimittelvalidierung	Medizin, Arzneimittelindustrie	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Nichtinvasive Prozesskontrolle in der Lebensmitteltechnologie	Lebensmittel, Gefriertrocknung, Lagerung, Qualitätsbestimmung	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Biofilme an Grenzflächen	Biotechnologie, Energiewirtschaft	Priv.-Doz. Dr. Frank Volke Tel.: +49 (0) 6894/980-405
Bildverarbeitungssoftware 2D/3D	Medizin	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, nichtinvasive 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
Computer-unterstützte chirurgische Systeme (Planung, Navigation, Visualisierung)	Medizin	Dipl.-Ing. Peter Weber Tel.: +49 (0) 6894/980-227
Akustikberechnungen	Automotive, Maschinenbau, Prüf- und Prozesstechnik	Dipl.-Ing. Peter Weber Tel.: +49 (0) 6894/980-227
Mikrofluidik, CFD	Medizin, Biotechnologie, Prozesstechnik	Dipl.-Ing. Peter Weber Tel.: +49 (0) 6894/980-227

Mikroakustik	Medizin, Prüf- und Prozesstechnik	Dipl.-Ing. Peter Weber Tel.: +49 (0) 6894/980-227
Algenkultursammlung kryophiler Mikroalgen (CCCRyo)	Reinigungsmittel-, Pharma-, Agrar- und Kosmetikindustrie	Dipl.-Biol. Thomas Leya Tel.: +49 (0) 30/2093-8338
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	Dr. Eva Ehrentreich-Förster +49 (0) 33200/88-350
PCR auf dem Chip	Diagnostik	Dr. Markus von Nickisch-Rosenegk +49 (0) 33200/88-207
Datenbank Zugriff für BioChip-Daten	Biotechnologie, Pharmazie, Diagnostik	Dipl.-Biol. Rothin Strehlow +49 (0) 33200/88-385
Oberflächencharakterisierung mit Rastersondenmikroskopie (AFM, SNOM)	Biotechnologie	Dipl.-Ing. Alexander Christmann +49 (0) 33200/88-385
BioChip-Detektion	Biotechnologie, Pharmazie, Diagnostik	Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann +49 (0) 33200/88-350
Elektrochemische Biosensoren	Biotechnologie, Pharmazie, Diagnostik Lebensmittelindustrie	Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann +49 (0) 33200/88-350

Mitarbeiterentwicklung

Im Jahr 2001 waren am Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT 94 wissenschaftliche und technische Mitarbeiter sowie 44 studentische Hilfskräfte und 26 Praktikanten beschäftigt. Am Lehrstuhl Medizintechnik, der in das IBMT räumlich integriert ist, waren 9 wissenschaftliche und technische Mitarbeiter angestellt. Zusätzlich arbeiteten 9 Gastwissenschaftler im Institut.

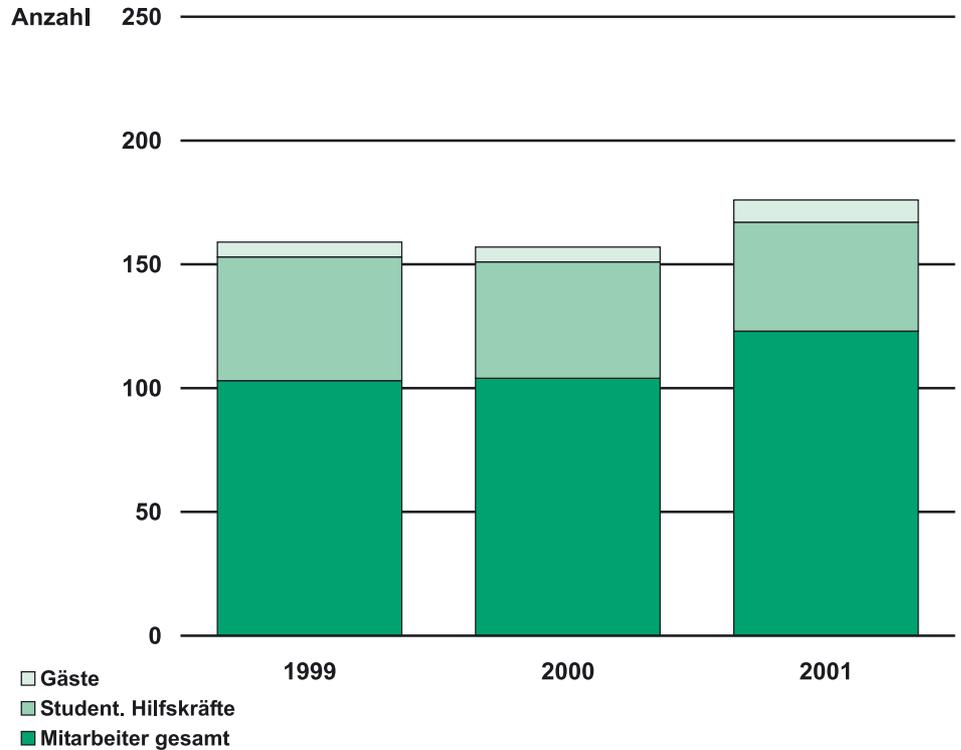
Betriebshaushalt

Der voraussichtliche Betriebshaushalt 2001 beträgt 7 Mio. Euro.

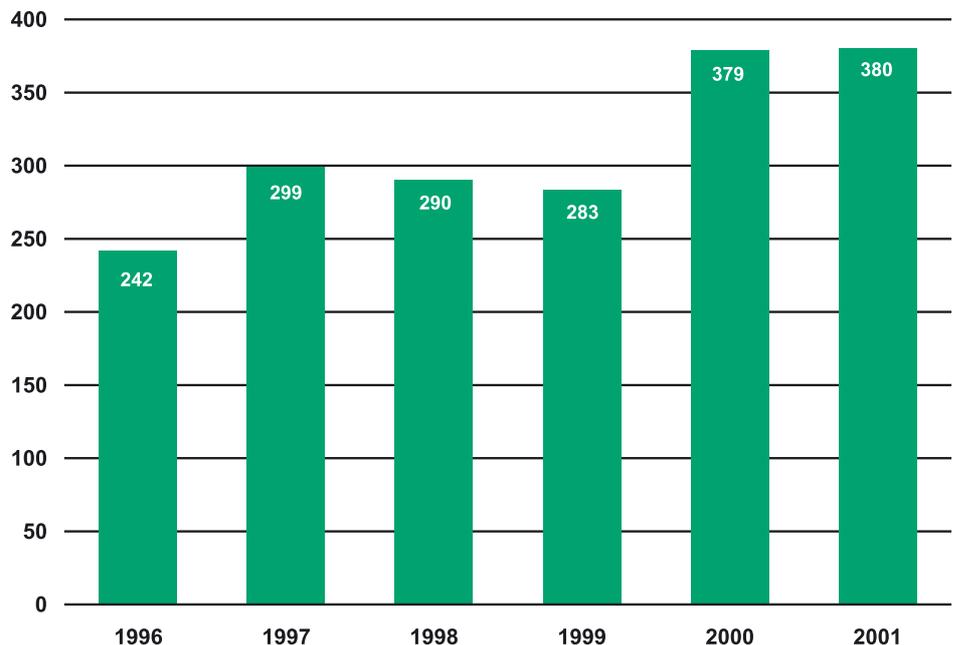
Der Anteil der Industrieerlöse zur Deckung des Gesamtaufwandes beträgt im Jahre 2001 voraussichtlich 44 %.

Vertragsforschung mit der Wirtschaft

Projektarbeit steht im Vordergrund der Forschungsaktivitäten am Institut. Im Jahre 2001 wurden am IBMT 380 Projekte bearbeitet. Davon entfielen 148 Projekte auf die Industrie.



Personalentwicklung 1999 – 2001.



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 wich-

tigsten 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 €. Davon fallen mehr als 750 Millionen € 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 Instituts-

gruppen (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:

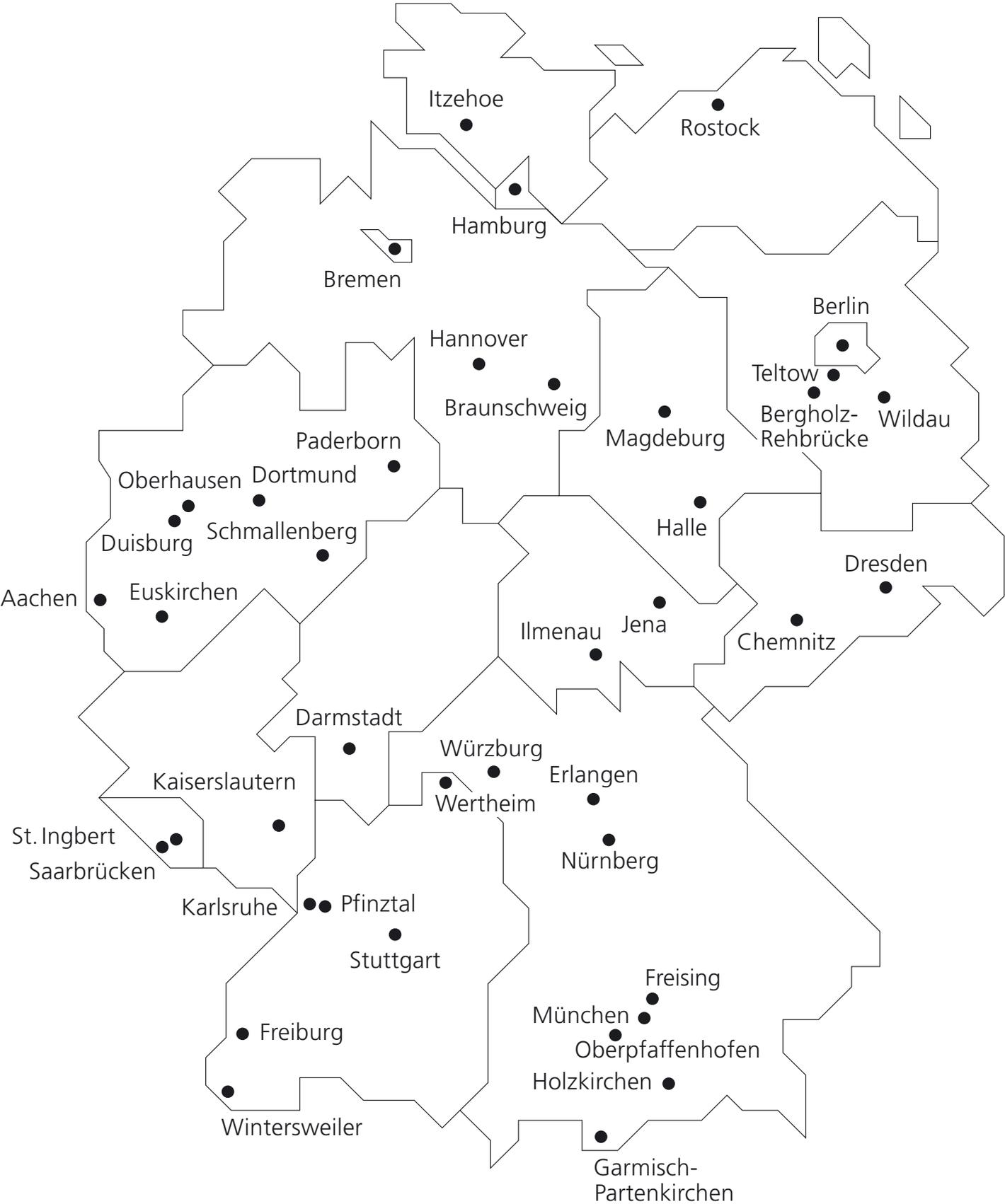
- Produktoptimierung, Entwicklung von Prototypen, Optimierung von Verfahren und Entwicklung neuer Prozesse
- Einführungsunterstützung neuer betrieblicher Organisationsformen und Technologien durch
 - Erprobung in Demonstrationen mit modernster Geräteausstattung
 - Schulung der beteiligten Mitarbeiter 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 Prüf-siegeln

Vorteile der Vertragsforschung

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

für die Zusammenarbeit, denn die kostenintensive Vorlaufforschung bringt die Fraunhofer-Gesellschaft bereits als Startkapital in die Partnerschaft ein.

Standorte von Einrichtungen der Fraunhofer-Gesellschaft



Ausgewählte Forschungsergebnisse und Anwendungen

Abteilung Sensorsysteme/Mikrosysteme

Dr. Jörg-Uwe Meyer

Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme

Dr. Thomas Velten

Portrait der Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme

Ausgangssituation

Die Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme stellt die technologische Infrastruktur und Prozesse bereit, um Mikrostrukturen sowie elektromechanische und elektrochemische Mikrosysteme aufzubauen. Die technologische Infrastruktur umfasst u.a. eine etablierte Photolithografie in Containern (siehe Abbildung), Einrichtungen für Dick- und Dünnschichtabscheidungen, Bond- und Testgeräte für die »Nack-Chip«-Montage sowie Anlagen zur Polyimidisierung von Mikrofolien und zur Parylen-Beschichtung für die Herstellung und Passivierung von aktiven Mikroimplantaten. Zunehmend bearbeitet die Arbeitsgruppe Projekte zur Herstellung elektromechanischer und mikrofluidischer Subsysteme für die Integration von Biochips und Manipulation von Biozellen.

Die nebenstehende Profilmatrix stellt die technologischen Kernkompetenzen (TKK) der Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme Geschäftsfeldern gegenüber, in denen gegenwärtig (bio)medizinische FuE-Leistungen erbracht werden.

Die technologischen Kernkompetenzen beziehen sich auf folgende spezifischen Expertisen:

- Die Herstellung und Mikrostrukturierung von Polyimid-Folien als Träger von Mikroelektroden-Arrays, als flexible Substrate für die Hybridintegration von Mikrokomponenten sowie als Vielkanal-Mikroverbindungskabel.
- Das Einbetten von Dünnschicht-Mikroelektroden in 5 – 10 µm dicke Polyimid-Folien sowie die Optimierung der Mikroelektroden-Eigenschaften.
- Die Integration von Co-Materialien wie Silikone und Parylen mit Poly-

imid-Folienstrukturen.

- Die Integration von unverpackten Chips auf den flexiblen Foliensubstraten unter Anwendung der in der Arbeitsgruppe patentierten Microflex-Interconnection-Technologie (MFI).
- Die Herstellung von stresskontrollierten Si₃N₄ Membranen für industrielle Anwendungen.
- Anodisches Bonden von »spin-on«-Glas u. a. auf Aluminium (in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer ISIT).
- Die Entwicklung von Aufbau- und Verbindungstechniken für integrierte Ultraschallwandler.
- Die Verwendung von Nanopulvern



Blick in den Klasse-100-Reinraum-Container mit Photolithografie-, Nassätz-, PECVD- und RIE-Anlagen.

zum Dickschichtdruck gassensitiver Schichten.



Technologische Kernkompetenzen (TKK) der Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme in Geschäftsfeldern der Medizintechnik.

Aufgabe

Für die Arbeitsgruppe Mikrotechnische Systeme stellte sich im Jahr 2001 die Aufgabe, für vorhandene technologische Kernkompetenzen neue (bio)medizinische Geschäftsfelder zu erschließen. Dabei sollten FuE-Leistungen in zukunftsträchtigen Geschäftsfeldern der Biotechnologie, insbesondere in den Bereichen mikrofluidischer Systeme und des »Biozell-Handlings« erbracht werden.

Lösung

Im Rahmen der Durchführung von BMBF- und EU-Projekten wurden im Jahre 2001 wesentliche Grundlagen auf dem Gebiet des »Biozell-Handlings« und der »Mikrofluidik« erarbeitet. Folgende Auflistung gibt einen Überblick zu Projekten, in denen die Arbeitsgruppe Miniaturisierte Systeme mikrotechnische Forschung und Entwicklung auf diesen neuen Gebieten leistet.

- Entwicklung eines piezoaktuierten Biozell-Greifers als integraler Part eines mobilen Miniroboters (EU-Projekt »MiniMan«).
- Entwicklung eines mikrofluidischen Multipipetten-Systems zum Transport einzelner biologischer Zellen.
- Entwicklung und Herstellung mikrofluidischer Systeme und Subsysteme zur Integration von DNA-basierender Biochips (EU-Projekt »BIOMIC«).
- Entwicklung eines »Counter-Current«-basierenden Kapillarelektrophorese-Systems (Projekt mit Xiamen-Universität, China).
- Entwicklung eines elektronisch ansteuerbaren Ventils auf »Shape Memory Alloy«-Basis als Komponente eines Systems zur Regulierung des

Gehirndrucks (BMBF Projekt »Brain-Shunt«).

- Herstellung von Mikroelektroden und Biozell-Trägern zur biohybriden In-vivo-Kontaktierung embryonaler Nervenzellen an Muskeln (BMBF-Projekt »Neuronen-Mikrosonde«).

Veröffentlichungen

Meyer, J. U., Stieglitz, T., Scholz, O., Haberer, W., and Beutel, H.: »High density interconnects and flexible hybrid assemblies for active biomedical implants«. IEEE Transactions on Advanced Packaging 24[3], 366-374. 2001.

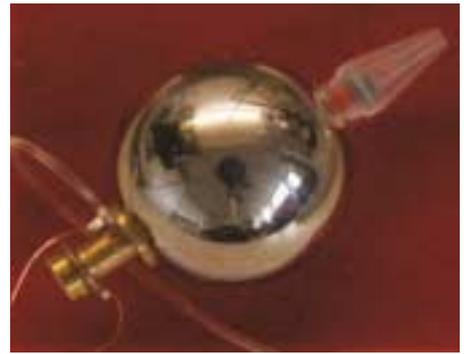
Schlosshauer, B., Brinker, T., Müller, H.-W., Meyer, J.-U.: »Towards micro electrode implants: in vitro guidance of rat spinal cord neurites through polyimide sieves by Schwann cells«. Brain Research 903, 237-241, 2001

Wörn, H., Schmoeckel, F., Buerkle, A., Samitier, J., Puig-Vidal, M., Johansson, S., Simu, U., Biehl, M.: »From decimeter- to centimeter-sized mobile microrobots – the development of the MINIMAN system«. SPIE Conference, Boston 2001.

Meyer, J. U.: »Retina Implant: A BioMEMS challenge«. Proceedings Transducer 2001, München.

Ansprechpartner

Prof. Dr. Jörg-Uwe Meyer
Telefon: +49 (0) 6894/980-150
Fax: +49 (0) 6894/980-400
Email: uwe.meyer@ibmt.fraunhofer.de



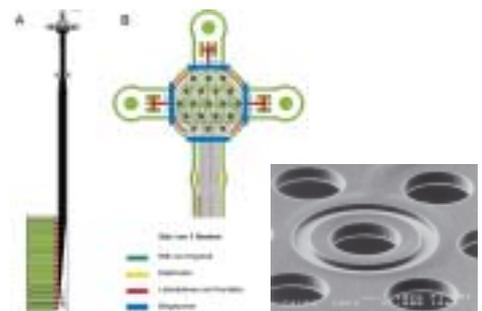
Piezoaktivierte Pipette als Bestandteil eines Miniroboter-Greifersystems zum Ansaugen einzelner biologischer Zellen.



Multipipetten-System mit mikrofluidischer Ansteuerung zum Transport einzelner Zellen.



Integration eines Biochips mit optischem »Read-out« in ein mikrofluidisches Subsystem.



Design des biohybriden Mikroimplantats (links) und REM Aufnahme einer Loch-Mikroelektrode (rechts).

Magnetische Resonanz: Nichtinvasive Visualisierung von chemischen Reaktionen

Ausgangssituation

Ein Beispiel für die Untersuchung von nichtlinearer chemischer Dynamik in Polymersystemen ist die sogenannte frontale Polymerisation. Darunter versteht man die Polymerisierung eines Monomers durch eine lokalisierte chemische Reaktion, die sich ähnlich einer Welle durch die Probe ausbreitet (1). Dabei sind verschiedene Ausbreitungsmuster bekannt, z. B. ebene Wellen, Schraubenwellen oder chaotische Strukturen. Bisher konnten diese Muster nur mittels einer optischen Kamera sichtbar gemacht werden, wobei man im Wesentlichen auf die Oberfläche der Probe beschränkt ist (2). Innere Strukturen bleiben weitgehend verborgen.

Aufgabe

Mittels dreidimensionaler NMR-Bildgebung wurde die Spiralstruktur einer frontalen Polymerisation erstmalig vollständig sichtbar gemacht (3). Nachdem gezeigt werden konnte, dass man Einblick ins Innere der Probe erhalten konnte, ohne die Probe zu zerstören, tauchten weitere Fragen auf: Verläuft die Reaktion symmetrisch, und überlagern sich mehrere Spiralen?

Ergebnisse

In Abbildung 1 (a) ist ein Bild der sogenannten T₂-Relaxationszeit in einem 2 mm dicken Schnitt durch die Mitte der Probe gezeigt. Die T₂-Relaxationszeit hängt von der Beweglichkeit der untersuchten Moleküle ab und dient somit als Maß für den Vernetzungsgrad des Polymers. Die Spiralstruktur besitzt eine erstaunliche Symmetrie. In Abbildung 1 (b) ist die dreidimensionale Oberfläche der Protonendichte, wiederum gewichtet mit der Beweglichkeit der Polymer-

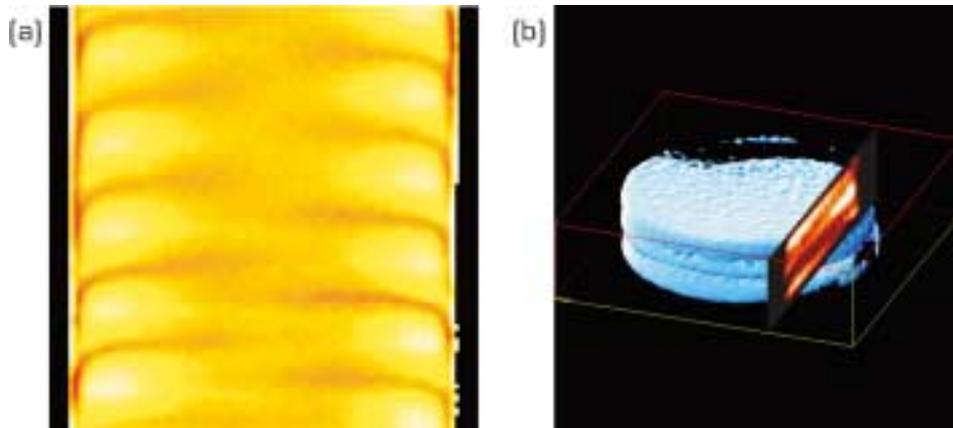


Abbildung 1: (a) Bild der T₂-Relaxationszeit durch eine spiralförmige frontale Polymerisation, (b) dreidimensionale Oberfläche der Protonendichte durch die gleiche Probe. Die Auflösung der Bilder liegt bei 0,12 mm. Die Abbildung 1 (b) ist auf der Titelseite des J. Polym. Sci Part A: Polym. Chem. 39 (2001) zu finden.

moleküle, gezeigt. Es ist der Ansatz einer zweiten, kleineren Spirale als Überlagerung zu erkennen.

Potenzial

Dreidimensionale MR-Bildgebung eröffnet neue Möglichkeiten zur Untersuchung von funktionellen Polymeren. Die Eigenschaften von Werkstoffen, die mittels moderner Technologie und unter extremen Bedingungen (z. B. unter Mikrogravitation) hergestellt wurden, können somit zerstörungsfrei untersucht werden. Für die Forschung ist von Interesse, wie sich externe Beanspruchungen, wie Temperatur, Druck, Spannung, Feuchte usw. auf die Materialien auswirken. Auch für die Untersuchung von Biopolymeren unter externen Einflüssen ist die MR-Methode bestens geeignet.

Referenzen

1. S. P. Davtyan, P. V. Zhirkov, S. A. Vol'fson, Russ. Chem. Rev. 53, 150 (1984).
2. J. Masere, J. A. Pojman, J. Chem. Soc. Faraday Trans. 94, 919 (1998).
3. B. Manz, J. Masere, J. A. Pojman, F. Volke, J. Polym. Sci Part A: Polym. Chem. 39, 1075 (2001).

Projektdurchführung und Kooperationspartner

Bertram Manz (Ph.D. NZ), Priv.-Doz. Dr. Frank Volke (IBMT), Jonathan Masere und John A. Pojman (University of Southern Mississippi, USA)

Danksagung

Das Projekt wurde von der »National Aeronautics and Space Administration Microgravity Material Science Program« unterstützt.

Ansprechpartner

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

NMR und experimentelle Komposition

Ausgangssituation

Nicht alle Forschungsaktivitäten im Gebiet der Biotechnologie sind breiten Bevölkerungskreisen bekannt. Die populäre Darstellung und Verbreitung der Möglichkeiten der z.T. hochtechnischen, biologisch-physikalischen Grundlagen ist nur in begrenztem Maße möglich. Als eine eher selbständige, aber wie wir meinen sehr erfolgreiche Nutzung und Popularisierung sei die künstlerische Umsetzung von Forschungs-NMR-Daten im Rahmen eines Auftrages »NMR und experimentelle Komposition« angeführt.

Der Künstler O. P. Graber studierte im Konzertfach Violine und Klavier 1987. Er erhielt den 1. Preis beim Wettbewerb »Jugend musiziert« im Fach Klavier solo und Auszeichnungen im Fach Klavierbegleitung. Ab 1988 studierte er »Komposition und Musiktheorie« an der Wiener Musikhochschule. Im Juni 1995 schloss er sein Studium mit einstimmiger Auszeichnung ab. Er erhielt einen Würdigungspreis des Bundesministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst. Es folgte das Doktorstudium an der Universität. Dieses wurde mit Auszeichnung abgeschlossen. Dr. Graber wurde 1998 zum Universitätslektor ernannt. Er ist Autor mehrerer Fachbücher. Er erhielt einen Kompositionsauftrag der Wiener Staatsoper.

Im Projekt »NMR und experimentelle Komposition« sollten auf molekularer Ebene stattfindende Prozesse Kompositionen steuern. Dazu wurden am Fraunhofer IBMT gewonnene Daten zur Keimung von Mais und Bohnensaatgut online über mehrere Tage nichtinvasiv gemessen (Bildgebung: MRI), bzw. die Dynamik von Gelen – gewonnen aus maritimen Algen – genutzt und in Klangdateien umgewandelt. Der Künstler O. P. Graber nutzt diese Daten für eine Komposition, die mit anderen Multimedia-Effek-

ten (Farbspiele) »abgerundet« wird. Es entstand ein faszinierendes Projekt, welches Wissenschaft über Kunst transparent macht. Klangbeispiele können im NMR-Labor oder unter <http://www.nmr.fraunhofer.de> bezogen werden.

Wissenschaftlicher Hintergrund und Aufgabe

Die Keimung einzelner unbehandelter Gemüsebohnen wurde bei ca. 20 °C über mehrere Stunden mit Hilfe der NMR-Bildgebung (Mikroimaging) beobachtet. Der Keimträger ist ca. 1 cm lang und 0,5 cm dick, weiß und nicht transparent (siehe Abbildung 1). Relaxationsdaten eines Gels aus maritimen Algen (Japan) wurden bestimmt. Weitere Beispiele waren die Wechselwirkung eines pharmazeutischen Wirkstoffes mit Zell-Modellmembranen (mehrdimensionale NMR-Spektroskopie und deren Umsetzung in Strukturbilder) (siehe Abbildung 2). Die Datensätze verschiedener NMR-Spektrometer (Bruker, Varian) wurden mit Hilfe einer eigenen Software zum Transfer auf Personalcomputer (Windows NT) umgewandelt und mit Hilfe der Software »Matlab« digital in Töne verwandelt. Real- und Imaginärteil der

NMR-Daten dienen dabei zur Erzeugung von Stereoeffekten (siehe Abbildung 3). Der Wunsch des Wiener Künstlers Dr. O. P. Graber bestand in der Umsetzung dieser »Rohdaten« in eine Komposition für ein Ballett und kürzere Musikstücke.

Ergebnisse

Die Ergebnisse fanden in verschiedenen Bereichen der Kunst und Wissenschaft Beachtung. Am 2. Juni 2001 kam es zur Premiere im Linzer Landestheater (Österreich) mit dem Ballett: »Shiva's Chamber« unter der Leitung von Robert Poole und der Musik von Brian Eno, O. P. Graber und Zen. Weiterhin werden Ergebnisse dieses Auftragsforschungsprojekts im Technischen Museum Wien in einer Sonderausstellung (STATOACUSTICUS) gezeigt. Insgesamt konnten mit diesem Projekt neben weiteren Entwicklungen von NMR-bezogener Software und dem Einsatz schneller NMR-RF-Impulssequenzen, an den untersuchten Objekten Erkenntnisse gewonnen werden, die für die Saatgut- und Lebensmittelindustrie bedeutungsvoll sind und zu Aufträgen an das Fraunhofer IBMT geführt haben. Der Versuch, über eine künstlerische Umset-

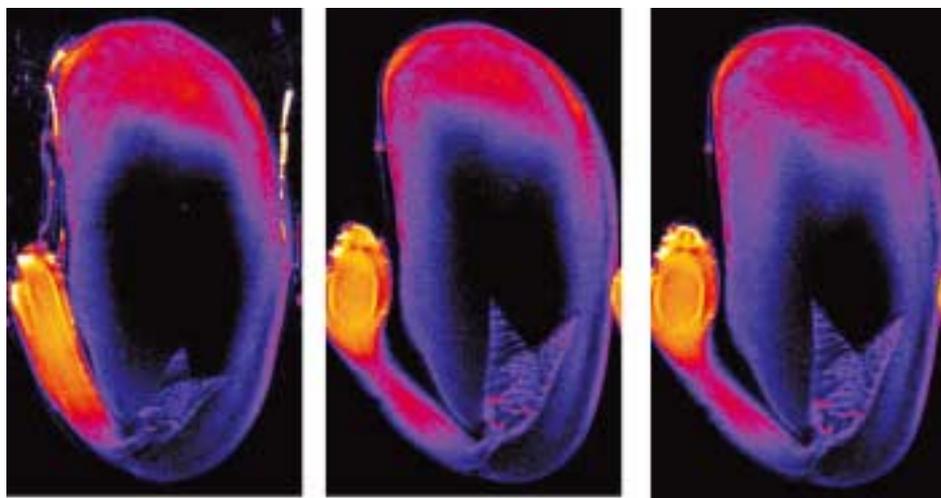


Abbildung 1: 2D-MR-Microimages einer keimenden Bohne.

zung komplexe wissenschaftliche Zusammenhänge begreifbar und erlebbar zu machen, kann als außerordentlich positiv betrachtet werden.

Projektdurchführung und Kooperationspartner

Mag. Art. Dr. phil. Oliver Peter Graber (Wien),
Dr. Bertram Manz (Ph.D. NZ), Martin Benecke, Priv.-Doz. Dr. Frank Volke (IBMT)

Ansprechpartner

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

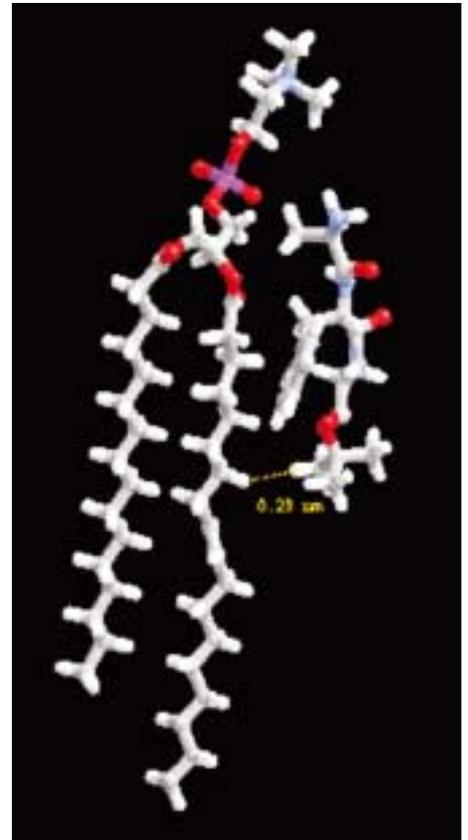


Abbildung 2: Wechselwirkung eines Polypeptides mit einem Phospholipid (Ausschnitt aus einer Zell-Modellmembran), wobei die Struktur mit Hilfe mehrdimensionaler NMR (Magic Angle Spinning Technik) bestimmt wurde.

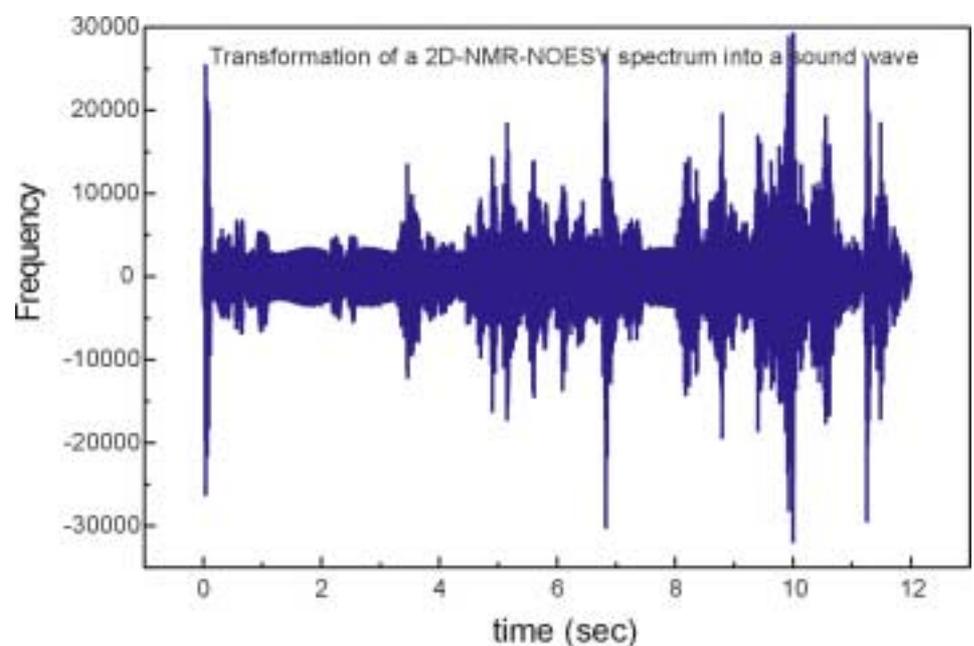


Abbildung 3: 2D-NMR-Spektroskopie der Wechselwirkung eines Polypeptides mit einer Zell-Modellmembran, umgewandelt in eine Musikdatei (wav).

Biohybrid-Technologie

Entwicklung von 3D-Biohybrid-Systemen für die molekulare und zelluläre Biotechnologie: Funktionsanalyse von Proteinen und therapeutischen Wirkstoffen

Ausgangssituation

Genomics, Transcriptomics, Proteomics und Metabolomics sind Schlagworte, die den Versuch umschreiben sollen, die Komplexität der biologischen Natur und ihre interagierenden Regulationsnetzwerke zu erklären. Die Notwendigkeit der Analyse dieser Systeme ist bekannt und fordert multifunktionelle Methoden und Technologien. In der modernen pharmazeutischen Forschung ist die Entschlüsselung genetisch bedingter, krankheitsrelevanter Veränderungen für die Entwicklung neuer effizienter Wirkstoffe und Therapien von fundamentaler Bedeutung. Dies führt dazu, dass verstärkt nach Methoden und Technologien gesucht wird, die eine rasche effektive Analyse von Proteinen bzw. molekularen Zielstrukturen ermöglichen. Der Einsatz von molekularbiologischen und genetischen Techniken, Bioinformatik, kombinatorischer Chemie und High-Throughput-Screening-Methoden für die Entwicklung neuer therapeutischer Wirkstoffe führt permanent zu einer steigenden Anzahl potenzieller Substanzen mit pharmakologischer Aktivität. Ein wesentlicher Grund für das Scheitern der Weiterentwicklung und des Einsatzes vieler potenzieller Wirkstoffe ist der Mangel an raschen, synchron verlaufenden Pharmakokinetik- und Toxizitätsstudien. Die pharmazeutische Industrie, die nahrungsmittelbiotechnologischen und umweltspezifischen Unternehmen sind mit einem Engpass an der Schnittfläche Zellbasierter Analytik und präklinischer Evaluation in repräsentativen Tiermodellen, die beide zeit- und kostenintensiv sind, konfrontiert. Durch die Entwicklung und Bereitstellung kostengünstiger, synchron arbeitender und automatisierbarer biohybrider Systeme, d.h. Zell- und Gewebebasierende bioelektronisch auslesbare Mikrostrukturen, können z.B. in der

frühen Wirkstoffentwicklungsphase Kosten eingespart werden. Der stetige Anstieg von Testkapazitäten fordert neue Module für die funktionelle Analytik, die in Robotiktechnologien und computergesteuerte Analysen sowie in Evaluationsmethoden integriert werden können. Gewebebasierte Multi-Kapillararrays können mit verschiedenen 3D-in-vitro-Gewebemodellen für universelle oder spezielle Applikationen versehen werden. Die Automatisierung kann durch sich selbst organisierende, selbst aktivierende, autonome In-vitro-Gewebe (biologische Sensoren und Aktoren) auf miniaturisierten Kapillararrays realisiert werden.

Aufgabe

Die nächste Generation von Screening-Systemen soll in der Lage sein, Effekte aktiver Substanzen auf das hoch dynamische Netzwerk von Proteinen und Signaltransduktionswegen in Geweben sowie Zell-Zell- und Zell-Extrazelluläre Matrix-Interaktionen zu detektieren und zu analysieren. Für das Monitoring physiologischer Effekte bzw. Ereignisse, sind Biosensoren, die In-vitro-Gewebeäquivalente als Detektoren und/oder Monitoringsysteme (funktionelles Biomonitoring) sowie Zielstrukturen enthalten, von großem Vorteil. Solche Gewebe-Biosensoren enthalten das komplette Proteinmuster und das gesamte Enzym-Sortiment (im Unterschied zu Mikrostrukturen mit isolierten Enzymen oder DNA-Fragmenten). Die Zielsetzung bestand nun darin z.B. die Entwicklung eines 3D-Herzmuskelzell-Multikapillar-Arrays zur konzentrations- und zeitabhängigen Analyse von Beta-Rezeptorblocker-Präparaten am Zielgewebe Herzmuskel aufzubauen. In Etappe (1) sollte das 3D-in-vitro-Gewebe, in Etappe (2) eine Labormessstation und in Etappe (3) das Design eines Multikapillar-Arrays entwickelt werden.

Ergebnis

Etappe (1): Aus dissoziierten, embryonalen Herzmuskelzellen (Tiermodell) lassen sich Zellpopulationen entwickeln, kultivieren und kryokonservieren. Diese Herzmuskelzelllinien wurden zur Generierung von 3D-in-vitro-Herzmuskelzellsphäroiden unter Mikrogravitation in Rotationskulturen genutzt und umfangreich charakterisiert. Die embryonalen Herzmuskelzellsphäroide zeigten eine homogene Struktur ohne nekrotische Areale sowie eine physiologische Herzmuskelzellkontraktion.

Etappe (2): Für die Fragestellung, ob relevante aktive Substanzen als Agonist oder Antagonist auf spezifische Herzmuskelzellrezeptoren reagieren, wurden 3D-Herzmuskelzellaggregate als Standardmodell für Untersuchungen von Ionenkanalfunktionen, der Regulation der Herzmuskel-Genexpression sowie von molekularen Mechanismen der kardiovaskulären Hypertrophie in einem Kapillarmodul mit integriertem Impedanz- und Ableitungsmesssystem eingesetzt. Diese kohärent kontrahierenden 3D-in-vitro-Gewebe wurden für die direkte Messung der isometrischen kontraktile Kraft eingesetzt. Die Sphäroide ließen sich unter definiertem hydrodynamischem Druck in einer Mikrokapillare in einer Mediumsäule positioniert. Die durchgeführte Studie erfolgte unter Einsatz verschiedener Konzentrationen eines Beta-Rezeptor-Inhibitors in Kurz- und Langzeitinkubationsperioden. Die Aktionspotenziale wurden abgeleitet; einige Zellaggregate zeigten Potenziale mit unterschiedlichen Amplituden und Kontraktionsfrequenzen, was die Existenz miteinander verknüpfter Kontraktionszentren im Gewebeinneren anzeigt. Die Wirkung des Beta-Blockers Atenolol auf 3D-Herzmuskelzellsphäroide wurde im Hinblick auf die Chronologie der Kontraktionen,

Kontraktionsfrequenzen und Arythmie nach 3 h und 22 h Inkubationszeit analysiert. Es konnten gegenüber Herzmuskelzellmonolayer-Chips deutliche Unterschiede gemessen werden; des Weiteren konnte eine aktive Wirkstoffkonzentration < 1 ng Atenolol reproduzierbar, zerstörungsfrei im Gewebe detektiert werden.

Etappe (3): Das Design für ein Multifunktionselement bzw. ein Multikapillar-Array für die automatisierte, synchrone Analytik in 3D-Herzmuskelzellaggregaten ist erfolgt; die Fertigung fand unter Erprobung verschiedener kostengünstiger Materialien statt. Eine Evaluierung des Systems schließt sich gegenwärtig an.

Vorteile des Systems:

- Echtzeit- und Langzeitmessungen unter simulierten In-vivo-Bedingungen
- »Low cost«-Prinzip reproduzierbarer und synchronisierter Messungen
- Schnelle und parallele Daten-Prozessierung
- Impedanzspektroskopie & Aktionspotenzialableitung in einem System (sensitiver als optische Systeme)
- Simultanes Monitoring multipler Signalereignisse assoziiert mit Liganden/Rezeptor-Interaktionen
- Detektion früher kinetischer Aktionen in Echtzeit
- Schnelle, ökonomische, reproduzierbare, automatisierbare Arrays

Projektbeschreibung

Das Projekt beschreibt die Entwicklung eines biohybriden Multikapillar-Arrays mit der Möglichkeit, an elektrophysiologisch aktiven Geweben biologische (molekulare, zelluläre) Veränderungen mittels Impedanzspektroskopie oder Aktionspotenzialableitung durchführen zu können. Mikroelektroden-Konfigurationen für die räumliche Separation von biologischen Systemen und die Bestimmung ihrer dielektrischen Eigen-

schaften sind etabliert. Erstellung des Mikrofabrikationsdesigns der Mikrostrukturen und Elektrodenkonfigurationen, Herstellung der 3D-in-vitro-Gewebe und Aufbau des biohybriden Messsystems sind zentrale Arbeitspakete. Die Evaluierung bzw. Modifikationen der Kapillarsysteme erfolgen unter Simulation konkreter Anwendungsszenarien, z.B. die zeit- und konzentrationsabhängige Wirkung eines Wirkstoffes auf embryonale 3D-Herzmuskelzellsphäroide. Für Langzeitmessungen von Tagen bis Monaten werden Fluidik- und Biosensorik Elemente kombiniert, sodass ein Mikrobioreaktor für die Medienversorgung der biologische Komponente mit der Messsensorik regulativ verknüpft werden kann.

Projektdurchführung

Priv.-Doz. Dr. Andrea A. Robitzki
Telefon: +49 (0) 6894/980-274
Dipl.-Ing. Hagen Thielecke
Telefon: +49 (0) 6894/980-162
Dr. Alexandra Reiningger-Mack
Telefon: +49 (0) 6894/980-279

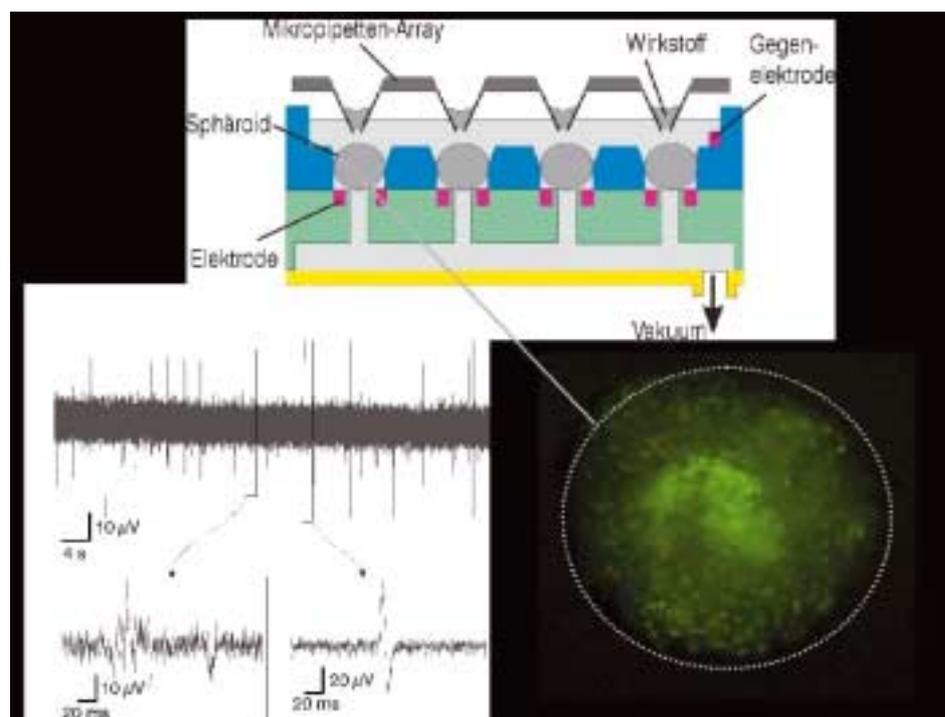


Abbildung: Schematische Zeichnung einer Mikrostruktur für paralleles Monitoring von Sphäroiden (z.B. genmanipulierte embryonale 3D-Herzmuskelzellsphäroide (pGFP, green fluorescent protein; rechts unten). Die Sphäroide werden hydrodynamisch positioniert. Gezeigt ist eine Potentialableitung eines aktiven, kontrahierenden 3D-Herzmuskelzellaggregates (links unten).

Molekulares Tissue-Engineering

Entwicklung einer neuen Mundschleimhautfibroblasten-Zelllinie DFF-401 für die Biokompatibilitätstestung und den therapeutischen Einsatz zur Wundheilung

Ausgangssituation

In der Biomedizin, u.a. in der Zahnmedizin, kommen eine Vielzahl neuer Materialien oder modifizierter Materialgruppen – von Metallen, Formgedächtnis-Metallen, über Keramiken und polymeren Kunststoffen bis zu Faserverbundwerkstoffen – zum Einsatz. Bei der Entwicklung sowie Auswahl der Werkstoffe stellt die Biokompatibilität ein wichtiges Kriterium dar. Unter Biokompatibilität versteht man die Körperverträglichkeit des Materials und der Makrostruktur eines Medizinproduktes in Abhängigkeit von der Art und Dauer der Anwendung am Patienten. Anforderungen an das Material und deren Testmethoden sind in internationalen Normen festgelegt. Die europäischen Direktiven für Medizinprodukte definieren den für die Zulassung notwendigen Nachweis. Als Anforderung darf ein Material u.a. keine toxischen oder kanzerogenen Auswirkungen auf das Gewebe haben. Ein wesentlicher Punkt der Analyse stellt die Bestimmung der Zellvitalität dar. So ist z.B. die Untersuchung der Vitalität von applikations-spezifischen Zellmonolayern bzw. von 3-D-Zellstrukturen für das Tissue-Engineering in Abhängigkeit vom eingesetzten Material eine wichtige Voraussetzung für die gezielte Entwicklung von biokompatiblen Materialoberflächen oder Trägersystemen. Gleichmaßen müssen neu entwickelte Dentalwerkstoffe (Füllmaterialien, Prothesen etc.) in milieubedingten, spezifischen Zellkultursystemen (z.B. in vitro Mundschleimhaut) auf Bioverträglichkeit getestet werden. Die Entwicklung und Standardisierung neuer Zell- und Gewebemodelle ist zum einen für eine optimale und zuverlässige Biokompatibilitätsprüfung und zum anderen für den therapeutischen Einsatz (z.B. Wundheilung, Gewebeersatz/-transplantation) unerlässlich.

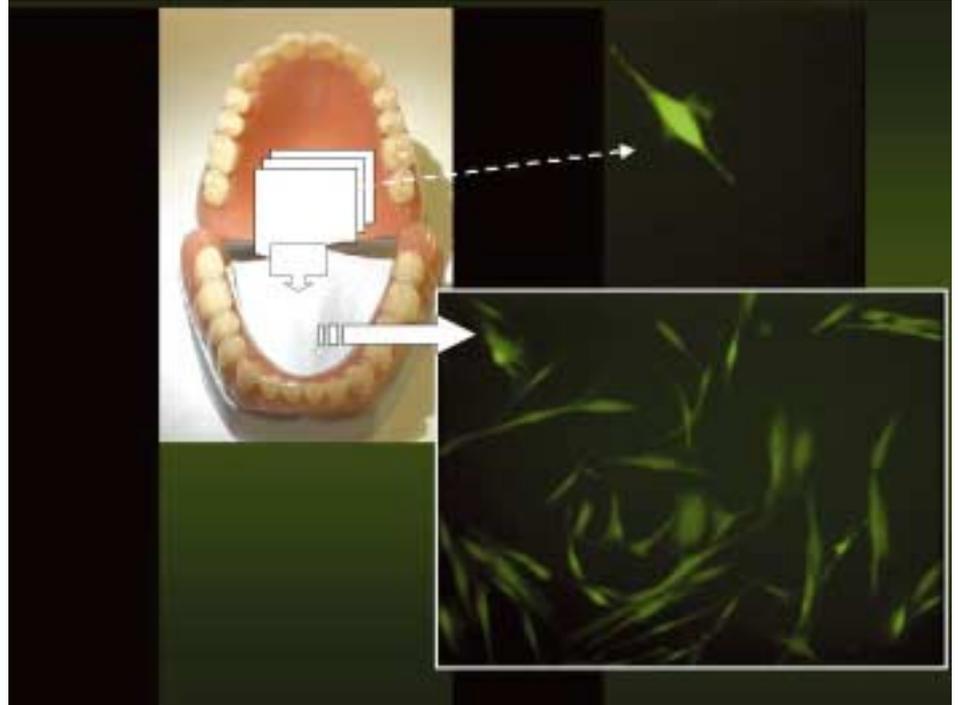


Abbildung: Schematische Zeichnung einer Mikrostruktur für paralleles Monitoring von Sphäroiden (z.B. genmanipulierte embryonale 3D- Herzmuskelzellsphäroide (pGFP, green fluorescent protein; rechts unten). Die Sphäroide werden hydrodynamisch positioniert. Gezeigt ist eine Potentialableitung eines aktiven, kontrahierenden 3D-Herzmuskelzellaggregates (links unten).

Aufgabe

Ein In-vitro-Mundschleimhaut-Fibroblastenmodell mit dem Funktionsprinzip einer In-vivo-Mundschleimhaut unter physiologischem Milieu sollte (a) für die Biokompatibilitätstestung neuer Dentalfüllstoffe (Kooperation Fraunhofer-ISC) sowie (b) für ein therapeutisches Tissue-Engineering (Kooperation Zahnmedizin, Universität des Saarlandes) entwickelt werden. Die Entwicklung des Zellmodells sieht eine Herstellung und Charakterisierung einer Mundschleimhaut-Fibroblastenzelllinie mit dem Ziel, Dentalwerkstoffe spezifischer auf Biokompatibilität prüfen zu können und die Etablierung einer Ausgangszellpopulation für die Rekonstruktion bzw. Wundschließung der Mundschleimhaut nach Läsionen (Tumorresektion), vor. Die Palette der Applikation ist erweiterbar, so sollten therapeutische Genkonstrukte in potenziell transplantierbare Mundschleimhautzellen zur Förderung der

Wundheilung, Blockade von Läsionen (Schutzfaktoren gegen Apoptose, d.h. den programmierten Zelltod) eingebracht werden. Weiterhin sollten Zellbasierte Biosensoren für das automatisierte Screening von Dentalpharmaka mit höherem Durchsatz etabliert werden. Ziel der pharmakologischen Anwendung ist es, Wirkstoffe aus dem Bereich der Wundheilung mit diesem biohybriden Mundschleimhautsystem zu überprüfen und ihre Wirkmechanismen aufzuklären. Derartige In-vitro-Testsysteme ermöglichen z.B. pharmakologische Langzeituntersuchungen unter physiologischen Bedingungen. Aber auch Läsionen, bedingt durch genetische oder äußere Faktoren, können an Einzelzellen oder einem Zellmonolayer auf einem Biochip in kürzester Zeit zuverlässig angezeigt werden.

Ergebnis

Mit dissoziierten Zellen der Mund-

schleimhaut (Zahnsäckchen nach Weisheitszahnresektion) lassen sich Zellpopulationen von Mundschleimhautfibroblasten kultivieren und kryokonservieren. Diese Fibroblastenzelllinie wurde unter der Nomenklatur DFF-401 registriert. Molekularbiologische Charakterisierungen hinsichtlich Morphologie, molekularer Parameter, Zellalterung und Wachstumsverhalten u.a. auch auf bioresorbierbaren Dentalstoffen (Trägermaterialien) sind im Vergleich zur Mundschleimhautzelllinie CAL-27 erfolgt. Biokompatibilitätstests mit Biomaterialien haben ergeben, dass diese neue Zelllinie um ein Vielfaches sensitiver auf zytotoxische Materialkomponenten reagiert. Für eine Automatisierung wurden DFF-401-Zellen unter Anwendung der hydrodynamischen Einzelzellpositionierung auf Biochips mit Ringelektroden zur bioelektronischen Erfassung morphologischer und molekularer Veränderungen (Proliferation, Differenzierung und Apoptose) für ein synchrones Substanz-/Material-Screening lokalisiert.

Genmanipulierte DFF-401-Zellen, die mit einem Reporter gen (GFP, green fluorescent protein) oder einem therapeutischen Genkonstrukt transfiziert bzw. behandelt wurden, weisen über einen längeren Zeitraum fluoreszenzmarkierte Eiweißmoleküle auf, die ein zusätzliches optisches Monitoring an vitalen Zellen ermöglichen. Die Zellen wurden auch aus dem Kryo-Depot heraus in Kultur genommen und derart genmanipuliert, sodass sie als therapeutisches Transplantat eingesetzt werden könnten.

Vorteile des Systems:

Sensitives Mundschleimhaut-Zellmodell für die Biokompatibilitätstestung von Dentalmaterialien

- Mundschleimhaut-Barriere für die Analyse von Transportprozessen oral applizierbarer Wirkstoffe
- Biohybrides System: Bioelektronische Echtzeit- und Langzeitmessungen

unter physiologischen Bedingungen mit In-vitro-Schleimhautzellmodell (ggfs. genmanipuliert zur Zelldifferenzierungsinduktion; Induktion des programmierten Zelltods (Apoptose); Wachstumsinhibition bzw. zur Größenanpassung an die Mikrostrukturen)

- Kostengünstiges, reproduzierbares und synchronisierbares biohybrides Screeningmodell
- Automatisierbarer Prüfstand für Dentalmaterialien (Chipbasierte Biokompatibilitätstests)

Die Anwendung ist im Bereich Biokompatibilitätstestung (In-vitro-Zytotoxizität; automatisierbare biohybride Prüfsysteme bzw. Testmodelle), High-Throughput-Pharmaka-Screening (DFF-401-Zellbasierte Biochips) sowie Transplantate zur Wundheilung zu sehen. Auch der Nachweis von erfolgreichen oder fehlgeschlagenen Zell- und Gentherapieansätzen im Einsatz kann in diesem biohybriden Modul erfolgen. Ein modernes Screening-Verfahren z.B. auch von Therapeutika im Einsatz gegen Tumore der Mundschleimhaut stünde bereit.

Projektbeschreibung

Mundschleimhautresektionen wurden mechanisch und biochemisch zu einzelnen, dissoziierten Zellen aufgearbeitet, kultiviert und als Zellstamm kryokonserviert. Es erfolgten Charakterisierungen auf zellbiologischer und molekularer Ebene. Im Zuge der Biokompatibilitätstestung wurden Dentalfüllstoffe, Prothetikmaterialien und weitere Trägermaterialien (bioresorbierbar) an den sensitiven Mundschleimhaut-Zelllinien DFF-401 und CAL-27 auf Verträglichkeit geprüft. Untersucht wurde, ob das Material toxische Substanzen enthält oder freisetzt bzw., im Falle bioresorbierbarer Matrices, zeit- und konzentrationsabhängig sezerniert, die die Morphologie, Vitalität, das Zellwachstum (Zellalterung) und die Membran-

integrität beeinträchtigen. Die Materialien wurden in direkten und indirekten Kontakt mit den beiden Zelllinien in ihrer entsprechenden Wachstumsphase zum qualitativen Nachweis der Zellvitalität gebracht. Für die Extrakttests (quantitative Vitalitätsbestimmung via DNA-Synthese und Stoffwechselaktivität) wurden optische sowie derzeit neu entwickelte bioelektronische Systeme (zellbasierte Biochips) eingesetzt. Alle Materialien wurden im Vergleich mit toxischen und nichttoxischen Referenzmaterialien getestet. Weitere Mikrostrukturen werden derzeit mit DFF-401-Zellen und Zellverbänden zu biohybriden Systemen kombiniert, um außer Materialtestungen auch Pharmakascreening durchführen zu können. In einem weiteren Ansatz des Projektes wurden DFF-401-Zellen via Gentransfer verändert, sodass von den Zellen Schutzfaktoren gegen apoptotische Prozesse synthetisiert und freigesetzt werden können. Diese Zellen sollen als Modell potentieller, patientenspezifischer Transplantate weiterentwickelt und in Wundheilungsprozessen erprobt werden.

Kooperationspartner:

- Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik Abteilung Biohybride Systeme
- Universität des Saarlandes Universitätsklinikum Homburg/Saar, Fakultät für Zahnmedizin
- Fraunhofer-Institut für Silicatforschung Abteilung ORMOCERe, Würzburg

Projektdurchführung

Priv.-Doz. Dr. Andrea A. Robitzki
 Telefon: +49 (0) 6894/980-274
 Sascha Lars Wien, BTA
 cand. med. dent. Alexander Becker
 Telefon: +49 (0) 6894/980-279

Biomolekulare Nanostrukturierung von Oberflächen mittels Nucleinsäuren

Ausgangssituation

Die Strukturierung von Oberflächen unterhalb der Auflösungsgrenze der Photolithographie stellt ein zentrales Problem der Nanotechnologie dar. 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 zur Diskussion stehende Ansatz verfolgt die Strategie, nach dem Vorbild der lebenden Zelle, das Selbstorganisationspotenzial von Biomolekülen zu nutzen, um eine rationale Raumteilung zu erzeugen. Desoxyribonucleinsäuren (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 und auf Oberflächen zu realisieren.

Aufgabe

Die primäre Aufgabe, die gelöst werden muss, besteht darin, einzelsträngige Nucleinsäuren von einigen tausend Nucleotiden (z.B. aus Plasmiden oder Phagen) an wenigen Punkten im μm -Abstand auf einer Oberfläche zu verankern. Sie überspannen dann den Zwischenraum zwischen diesen Punkten, dem sie die Sequenzordnung mit Subnanometerabstand aufprägen (Abbildung 2).

Drei Fragestellungen standen in der

ersten Projektphase im Vordergrund:

1. Wie können lange DNA-Stränge spezifisch an den Enden verankert werden?
2. Wie können lange DNA-Stränge gestreckt werden?
3. Sind immobilisierte DNA-Stränge noch biochemisch funktionell?

Ergebnisse

Um die Verankerung von Nucleinsäuren in spezifischer Weise zu gewährleisten, wurden verschiedene Methoden der Immobilisierung für den Mikrometer-Maßstab untersucht. Vielversprechend ist das »Micropainting« mit Mikrometerdünnen Kapillaren, den Mikropipetten, die unter dem Mikroskop mittels Manipulatoren geführt werden. Auf einer Glasoberfläche, die mit Streptavidin beschichtet wurde, werden Biotin-markierte Oligomere mit Mikropipette abgelegt. In der Abbildung 3 sind verschiedene Streifen durch Hybridisierung mit fluoreszenzgelabelten Gegensequenzen sichtbar gemacht. Damit sind Adressen im Mikrometerraster eindeutig über die Sequenz bestimmt, an welche die langen DNA-Stücke mit ihren Ankersequenzen, die komplementär zu den gewählten Adressen sind, dirigiert werden. Ebenso lassen sich nun an jeder beliebigen Stelle an dem aufgespannten DNA-Faden im Rastermaß von 0,34 nm beliebige Marken setzen, die mit einem Oligomer der spezifischen Sequenz als »Oligo-Tag« konjugiert sind.

Lange DNA-Stränge von mehreren tausend Basenpaaren tendieren zur Knäuelbildung und liegen nicht gestreckt vor. Aufgrund der hohen Ladung des Phosphat-Zucker-Rückgrates kann man durch elektrische Wechselfelder die DNA polarisieren und so zwischen Elektroden ausrichten. Die Länge der DNA und die Frequenz der Wechselfelder müssen dabei aufeinander abgestimmt werden. Verdünnt

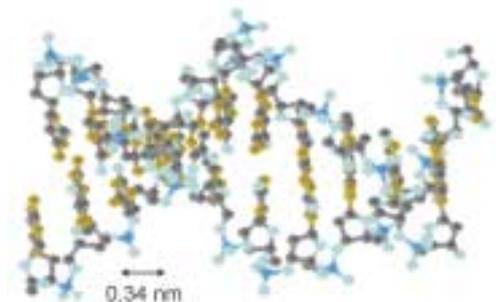


Abbildung 1: Desoxyribonucleinsäure liegt unter natürlichen Bedingungen häufig als Doppelstrang in der B-Form vor. Der Abstand zwischen zwei Basen beträgt dann 0,34 nm unabhängig von der Art der Basen.

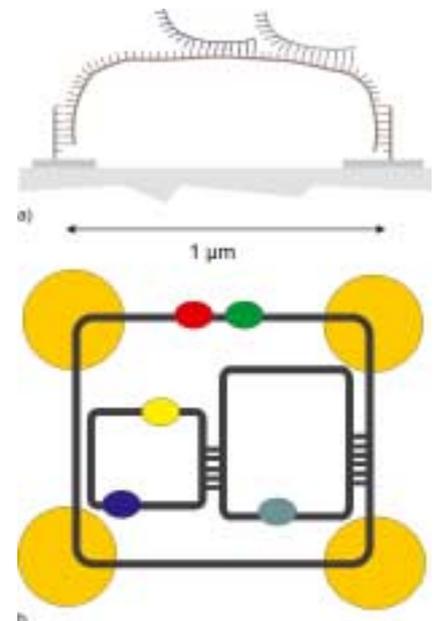


Abbildung 2: Schema der Projektidee: Zwischen Punkten oder Linien im Mikrostrukturarray, z.B. aus der Mikroelektronik, werden in definierter Weise DNA-Moleküle bekannter Sequenz mit einigen tausend Basen Länge fixiert. Damit lässt sich der Raum in einem Raster des Baseabstandes gezielt adressieren, um z.B. funktionelle Moleküle über Oligo-Tags zu positionieren.

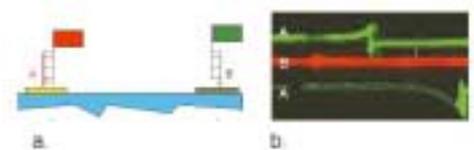


Abbildung 3: Mikropainting. Mit Hilfe einer Mikromanipulationsgeführten Pipette werden Streifen mit unterschiedlichen biotinylierten DNA-Oligomeren (A, B) auf einem Avidinrasen abgesetzt und anschließend mit fluoreszenzmarkierten komplementären Oligomeren sichtbar gemacht. a.) schematische Darstellung, b.) Laser-Scanning-Mikroskopieaufnahme mit Fluorescein und Rhodamin gelabelten Oligomeren, die eingezeichnete Abstandsmarken sind 0,5 μm und 1,7 μm .

man die DNA in ausreichendem Maße, so bleiben einzelne DNA-Moleküle zwischen den Elektroden übrig, die durch Zugabe DNA-bindender Fluorochrome (hier der Farbstoff Picogreen) im Fluoreszenzmikroskop sichtbar werden. Dies ist in Abbildung 4 gezeigt.

Von großer Bedeutung für die Weiterentwicklung bioanalytischer Werkzeuge und der Bioelektronik sind Ergebnisse zur Durchführung molekularbiologischer Basisreaktionen auf dem Chip. Wir konnten zeigen, dass Restriktionsenzyme und verschiedene Polymerasen einschließlich Reverser-Transkriptasen an immobilisierten DNA-Matrizen katalytisch aktiv sind. Ein Beispiel ist das Klenow-Fragment. Abbildung 5 zeigt die Echtzeit-Messung einer enzymatischen Synthese auf einem Wellenleitersensor-Chip. In Anwesenheit aller notwendigen Cofaktoren (Nukleotidtriphosphate, zweiwertige Ionen) wird ein Signalanstieg der Oberflächenbelegung beobachtet, welcher der Syntheserate der Polymerase entspricht.

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.

Projektdurchführung

Dieses Projekt wird im Rahmen des BioFuture-Wettbewerbes durch das BMBF gefördert (Az.: 0311842A). Mitwirkende: Frank F. Bier, Eva Ehrenreich-Förster, Frank Kleinjung (bis 30.09.2000), Christian Heise, Ralf Schmauder (bis 31.01.2001), Peter M. Schmidt, Ralph Hölzl, Nenad Gajovic-Eichelmann, Markus von Nickisch-Rosenegk, Xenia Marschan, Alexander Christmann.

Ansprechpartner

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) 33200/88-378
 Fax: +49 (0) 33200/88-452
 Email: frank.bier@ibmt.fraunhofer.de

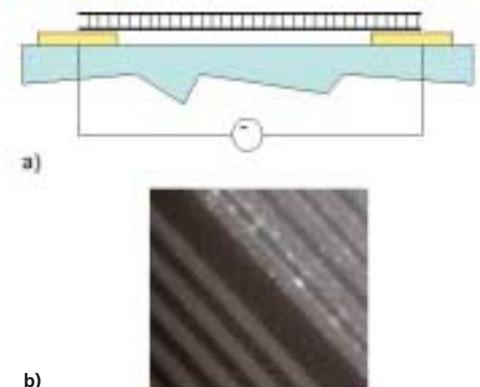


Abbildung 4: DNA-Orientierung im elektrischen Feld. Zwischen den Fingern von Interdigitalelektroden werden DNA-Stränge (linearisierte M13 Vektoren) akkumuliert und ausgerichtet. Bei geringen Konzentrationen werden die einzelnen DNA-Moleküle sichtbar, wenn sie mit einem DNA-spezifischen fluoreszierenden Farbstoff gefärbt werden (Pfeile).

Binding and Activity of Klenow Fragment

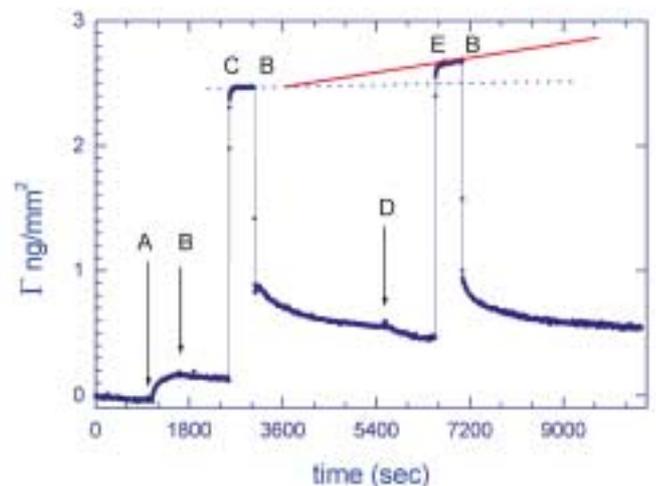


Abbildung 5: Echtzeit-Messung der Syntheseleistung einer Polymerase an einem immobilisierten DNA-Strang. Hier ist das Beispiel des Klenow-Fragmentes gezeigt. A Hybridisierung der Matrix-DNA, B Pufferlösung, C Zugabe von Enzym ohne Nukleotidtriphosphate (dNTP), D Zugabe von dNTP, E Zugabe von Enzym und dNTP und damit Auslösen der Synthese, veranschaulicht durch die lineare Näherung (rote Linie).

Biomolekulare Nanostrukturierung von Oberflächen mittels Nukleinsäuren

Teil 2 »Polymerasekettenreaktion auf dem Chip«

Ausgangssituation

Nach der Entschlüsselung des menschlichen Genoms werden nun zunehmend Methoden der DNA-Analytik in die medizinische Diagnostik und andere Bereiche des Gesundheitssektors einfließen. Eine Voraussetzung für die Durchsetzung solcher Methoden ist die Einfachheit der Handhabung. Die DNA-Analytik ist dadurch gekennzeichnet, dass typischerweise nur sehr wenig Probenmaterial zur Verfügung steht und somit eine biochemische Vermehrung erforderlich ist. Dieser als Amplifikation bezeichnete Schritt wird meistens durch die sogenannte Polymerasekettenreaktion (PCR) bewerkstelligt, bei der durch das Enzym Polymerase ein bestimmter Genabschnitt vervielfältigt wird. Dazu werden kurze Abschnitte als sogenannte Primer verwendet, die den Start- und Endpunkt des zu amplifizierenden Bereichs definieren. Unter Verwendung eines thermostabilen Enzyms wird die Polymerasereaktion nun zyklisch durchgeführt, in dem ein Temperaturprogramm den Doppelstrang auflösen, die Primer assoziieren und die Polymerase bei optimaler Temperatur den Genabschnitt synthetisieren lässt. Der ursprüngliche DNA-Abschnitt wird so exponentiell vermehrt.

Aufgabe

Da nur die wenigsten medizinischen oder biologischen Fragestellungen ein einzelnes Gen betreffen, sind oft viele Genomabschnitte gleichzeitig von Interesse und es besteht die Aufgabe, aus einer Probe alle diese Abschnitte simultan zu amplifizieren. Dies ist mit dem herkömmlichen Ansatz nur beschränkt möglich, wobei der heutige Stand die Durchführung der sog. Multiplex-PCR mit bis zu 15 verschiedenen Abschnitten erlaubt. Für höhere Reaktionszahlen muss das Probenmaterial geteilt und die verschiedenen

Reaktionen einzeln durchgeführt werden. Für eine anschließende Analyse mit DNA-Chips ist dies der Geschwindigkeitsbestimmende, bzw. den Durchsatz limitierende Schritt.

Die Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik des Fraunhofer IBMT

hat sich daher die Aufgabe gestellt, ein Verfahren für die Multiplex-PCR für unbegrenzte Anzahl von Genabschnitten zu entwickeln. Nachdem der Nachweis Oberflächen-gebundener DNA-Synthese vom IBMT bereits erfolgreich gezeigt worden war (s. Projekt zur biomolekularen Nanostrukturie-

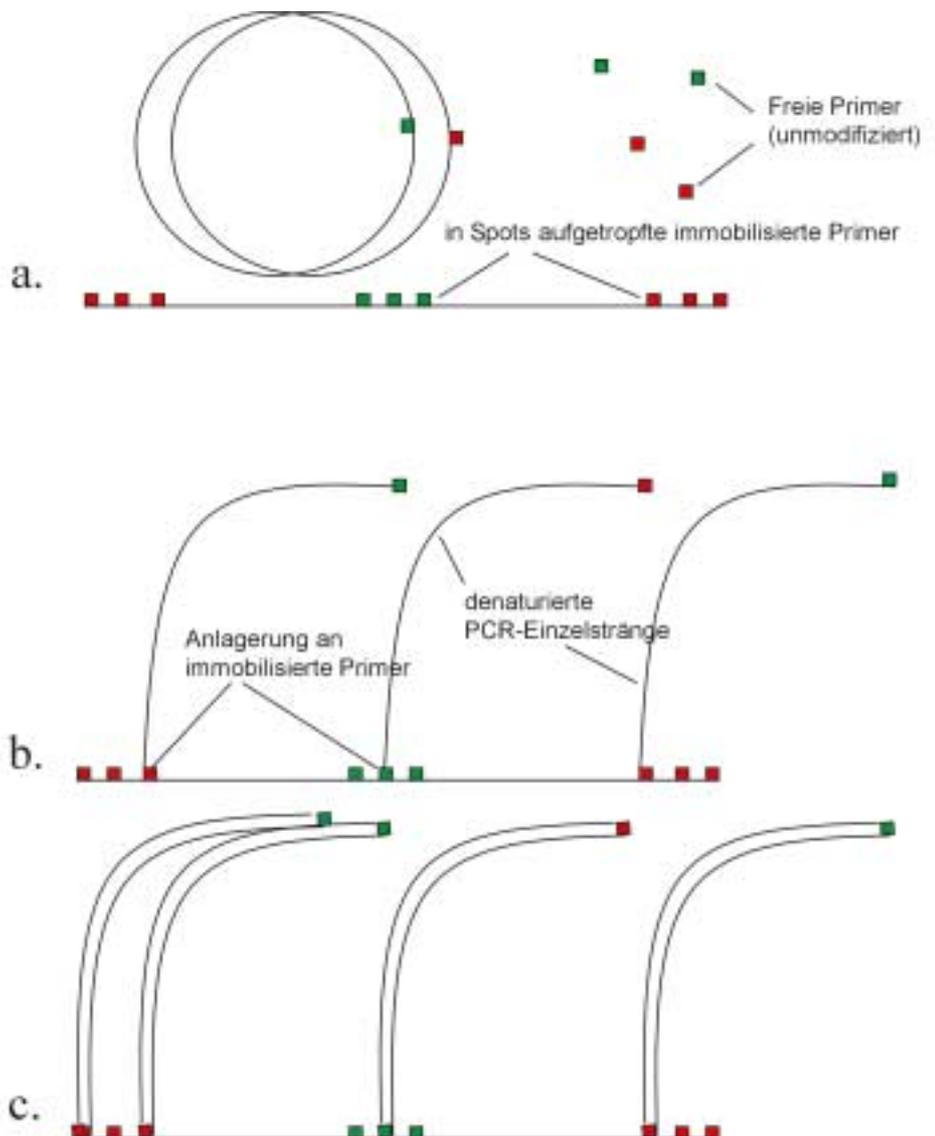


Abbildung 1: Schematische Darstellung der PCR auf dem Chip. An immobilisierten Primern hybridisiert aus der in Frage stehenden Probe ein Genabschnitt. Dieser wird durch die Polymerase vervollständigt. Durch Wiederholung der Reaktionsschritte können an mehreren immobilisierten Primern Synthesen erfolgen, so dass ein Nachweis der synthetisierten DNA leicht möglich wird.

- Die zirkuläre DNA aus Plasmiden (3 – 7 kb) oder Mitochondrien (16,5 kb) wird im ersten Schritt denaturiert. Primer (grün und rot) für den Start der Polymerasereaktion sind auf der Chipoberfläche immobilisiert und werden zusätzlich zum Reaktionsstart dazugegeben.
- Nach einigen PCR-Amplifikationsschritten bilden sich lineare DNA-Kopien an den immobilisierten Primern.
- Ergänzung der immobilisierten Einzelstränge aus der Denaturierung während der Synthesephase zum Doppelstrang.

rung), gelang nun die Übertragung auf die Polymerasekettenreaktion. Dazu ist eine thermostabile Kopplung von Primern die erste Voraussetzung. An den immobilisierten Primern soll nun die zu untersuchende DNA synthetisiert werden, sofern sie in der fraglichen Probe vorhanden ist. Der Nachweis kann dann direkt auf dem Chip also »in situ« und dabei noch in Echtzeit, also »online«, erfolgen.

Ergebnisse

Unter Verwendung der Herstellungstechniken, wie sie für die Fertigung von Mikro-Arrays verwendet werden, wurden Primer für das humane mitochondriale Genom in 200 µm Punkten abgelegt. Das mitochondriale Genom hat eine Länge von 16500 Basenpaaren und dient hier als ein Beispiel für eine besonders lange Amplifikation. Es wurden abwechselnd der »Vorwärts-« und der »Rückwärtsprimer« immobilisiert, d.h. die Synthese des Sense- bzw. Anti-Sensestranges initiiert. Im Falle der Synthese sollten also immer beide Punkte sichtbar werden. Das Ergebnis wurde mit einem doppelstrangspezifischen Fluorochrom sichtbar gemacht. In der Abbildung 1 ist das Schema der Vorgehensweise und der erwarteten Reaktion verdeutlicht. Abbildung 2 zeigt das Resultat der Amplifikation des mitochondrialen Genoms. Bei hoher mikroskopischer Auflösung werden einzelne Punkte sichtbar, diese entsprechen den mit einigen tausend Farbstoffmolekülen gefärbten einzelnen langen DNA-Molekülen. Dieses Ergebnis belegt einerseits, dass die Synthese an der Oberfläche als ein nichtlinearer Prozess aufzufassen ist, bei dem bevorzugt solche Stränge ergänzt werden, deren Synthese einen gewissen Schwellwert erreicht. Andererseits wird prinzipiell die Möglichkeit der On-Chip-Amplifikation verdeutlicht, die es erlauben wird, eine Vielzahl von verschiedenen Genabschnitten simultan zu erfassen.

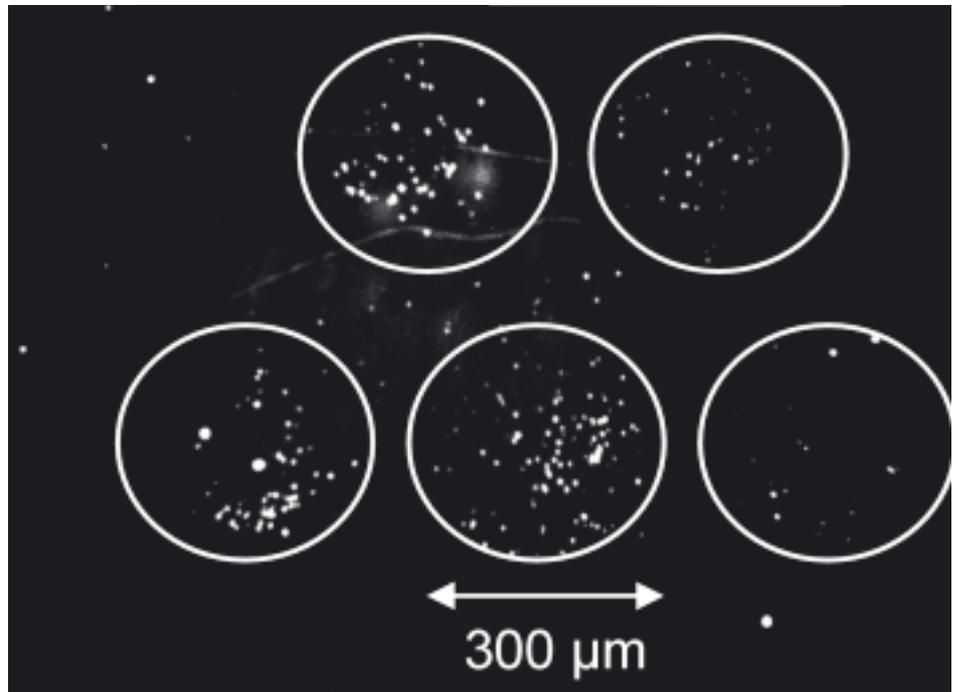


Abbildung 2: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme eines Beispiels einer PCR auf dem Chip mit der 16500 Basenpaaren langen humanen mitochondrialen DNA. Im Abstand von 500 µm wurden der Vorwärts- und der Rückwärtsprimer in Bereichen von 200 µm Durchmesser fixiert. Das Extrakt einer Blutprobe wurde dann als Probe hinzugefügt und die Amplifikation in Anwesenheit der Gegenprimer durchgeführt. Die synthetisierten doppelsträngige DNA wurde durch Zugabe eines doppelstrang-spezifischen Farbstoffes sichtbar gemacht.

Potenzial

Die Multiplex-PCR auf dem Chip wird die Technik der DNA-Chip Technologie für die Diagnostik bereiten. Die Lokalisierung molekularbiologischer Basisreaktionen auf dem Chip wird einen Beitrag zur fortschreitenden Integration bioanalytischer Nachweismethoden leisten.

Projektdurchführung

Dieses Projekt wird im Rahmen des BioFuture-Wettbewerbes durch das BMBF gefördert (Az.: 0311842A). Mitwirkende: Markus von Nickisch-Rosenegk, Xenia Marschan, Dennie Andresen, Mandy Lorenz, Frank F. Bier.

Ansprechpartner

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) 33200/88-378
 Fax: + 49 (0) 33200/88-452
 Email: frank.bier@ibmt.fraunhofer.de

Bio-Chip-Scanner – Kinetische Messungen auf einem DNA-Chip

Ausgangssituation

Die Bestimmung und Identifizierung von DNA-Sequenzen ist in vielen Gebieten (z.B. Medizin, Gentechnik, Umweltanalytik) von großem Interesse (1,2). Die Existenz einer bestimmten DNA-Sequenz in einer Probe ist eindeutig und an Aussagekraft unübertroffen, wenn in einer Fragestellung ein kausaler Zusammenhang zu einer phänotypischen Ausprägung hergestellt werden kann. Medizinisch interessant sind Unterschiede zwischen »normalen« Genen und solchen, die die Pharmakokinetik beeinflussen oder die Anfälligkeit für bestimmte Krankheiten vergrößern. Eine häufige Form der Unterschiede sind SNPs (single nucleotide polymorphisms), eine Abweichung der Sequenzen in nur einer Base. Die vermutete Relevanz der SNPs ist hoch: Unverträglichkeiten sollen nach US-Statistik jeden 4. Tod verursachen. Das Ziel wird von vielen Forschern darin gesehen, dass es unter Kenntnis der Therapie-relevanten SNPs möglich sein wird, individuell angepasster zu behandeln und damit ein besseres Wirkungs-/Nebenwirkungs-Verhältnis zu erzielen. Jedoch müssen wahrscheinlich zehn Millionen individuelle DNA-Variationen untersucht werden, um den Einfluss der SNPs beherrschbar zu machen, meint Francis Collins, der Leiter des amerikanischen Instituts für Humangenomforschung. Die Notwendigkeit geeigneter Messmethoden ist damit evident.

Aufgabe

SNPs sind, da sie sich nur wenig vom Wildtyp unterscheiden, nämlich in einer einzelnen Base, schwierige Kandidaten für einen Nachweis. Dies wird an einem Experiment mit zwei verschiedenen PCR-Produkten verdeutlicht, einer Wildtyp-DNA und einer SNP-DNA. Auf der Oberfläche ist ein 13mer DNA-Sonde immobilisiert, das

komplementär zur Wildtyp-DNA ist und die Abweichung der SNP-DNA im Zentrum hat.

Ergebnisse (Lösung)

Die Abteilung Molekulare Bioanalytik des Fraunhofer IBMT hat eine Methode entwickelt, die unabhängig von der Konzentration SNPs nachweisen kann, indem die Dissoziationsgeschwindigkeit eines PCR-Produkts bestimmt wird. Das ist die Geschwindigkeit, mit der hybridisierte DNA sich natürlicherweise wieder löst. Wildtyp und SNP unterscheiden sich ausreichend in dieser Konstante, sofern die Variation zentral genug liegt. Es wurde daher ein Gerät mit einer Fließzelle auf dem Chip entwickelt, das es erlaubt, Hybridisierung und Dissoziation online zu betrachten. Abbildung 1 zeigt Bindungskurven der beiden PCR-Produkte, an die an einer invarianten Stelle fluoreszierende Marker hybridisiert wurden. Die unterschiedlichen Proben können anhand der Dissoziationsgeschwindigkeiten eindeutig ermittelt werden.

Beschreibung

Die Bindungsstärke (KD) der beiden DNA-Typen unterscheiden sich um den Faktor 4 (berechnet aus den in Abbildung 1 präsentierten Daten). Die Bindungskonstanten ändern sich temperaturabhängig. Man kann zwar durch Temperaturerhöhung den Unterschied in den Bindungsstärken vergrößern, verschlechtert dabei aber auch die untere Nachweisgrenze durch eine generelle Verschlechterung der Bindungskonstante. Die Veränderung der Bindungskonstante im obigen Fall wird durch die Änderung der Dissoziationsgeschwindigkeit hervorgerufen, die Assoziationsgeschwindigkeit ist konstant (3). Die maximale Menge, die erwartungsgemäß an den Chip binden kann, ist durch die Formel $S = S_0 / (1 + KD / c)$ gegeben, wobei S das Signal, S_0 das Maximalsignal, KD die Bindungskonstante und c die Konzentration des jeweiligen PCR-Produktes ist (4). Die Konzentration eines PCR-Produktes hat also denselben Einfluss auf das Messsignal wie der Unterschied in der Bindungsstärke. Bei einer für Hybridisierungsexperimente niedrigen

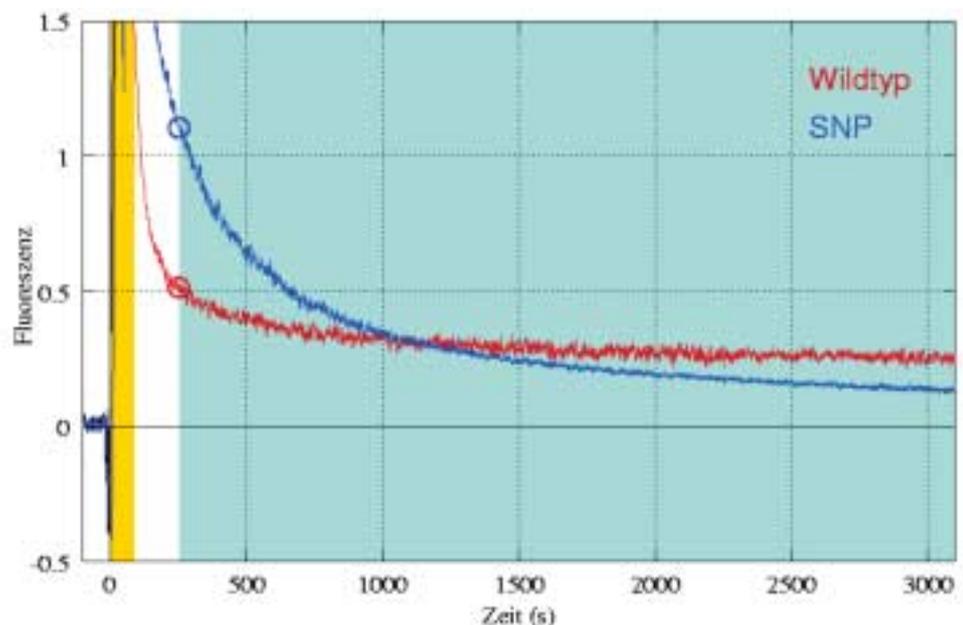


Abbildung 1: Bindungskurven der beiden PCR-Produkte, an die an einer invarianten Stelle fluoreszierende Marker hybridisiert wurden.

Temperatur, in diesem Fall 25 °C, werden die PCR-Produkte in einen Pufferstrom injiziert, der den Chip umspült. Die PCR-Produkte hybridisieren nun an die auf dem Chip immobilisierten DNA-Sonden, im Bild der gelb unterlegte Bereich. Anschließend wird die nicht hybridisierte DNA aus der Messzelle entfernt und der Chip nur von Puffer umspült. Der nicht unterlegte Zwischenbereich in Abbildung 1 charakterisiert die Zeit, in der unspezifisch gebundene DNA entfernt wird. Hybridisierte DNA löst sich von der Oberfläche wieder ab, im Bild der blau unterlegte Bereich. Die Geschwindigkeit, mit der sich DNA natürlicherweise von einem Hybridisierungspartner löst – dissoziiert – ist charakteristisch. Die Geschwindigkeitskonstante wird mit einer Kurvenanpassung auf die Dissoziationsphase bestimmt. In Abbildung 1 ist die Wildtyp-DNA durch eine geringe Abnahme des Fluoreszenz-Signals bereits optisch von der deutlich instabileren SNP-DNA zu unterscheiden. Die Dissoziationsgeschwindigkeiten von Wildtyp- und SNP-DNA unterscheiden sich deutlich. Damit ist eine Identifizierung auch in unreinen Gemischen verhältnismäßig leicht. Man kann an dem höheren Signal der SNP-DNA zu Beginn der Dissoziationsphase (Kreise) trotz eigentlich schwächerer Bindungskonstante erkennen, dass die Konzentration der SNP-DNA mehr als 20fach größer ist als die der Wildtyp-DNA. (Die Bestimmung über das Gleichgewichtssignal misslingt bei diesen Konzentrationsvorgaben.)

Auf dem DNA-Chip werden verschiedene Sonden in einem Raster immobilisiert und PCR-Produkte untersucht.

Potenzial

Die Analyse von SNPs wird die Basis einer individualisierten Therapie bilden. Eine On-site-Detektion der für ein

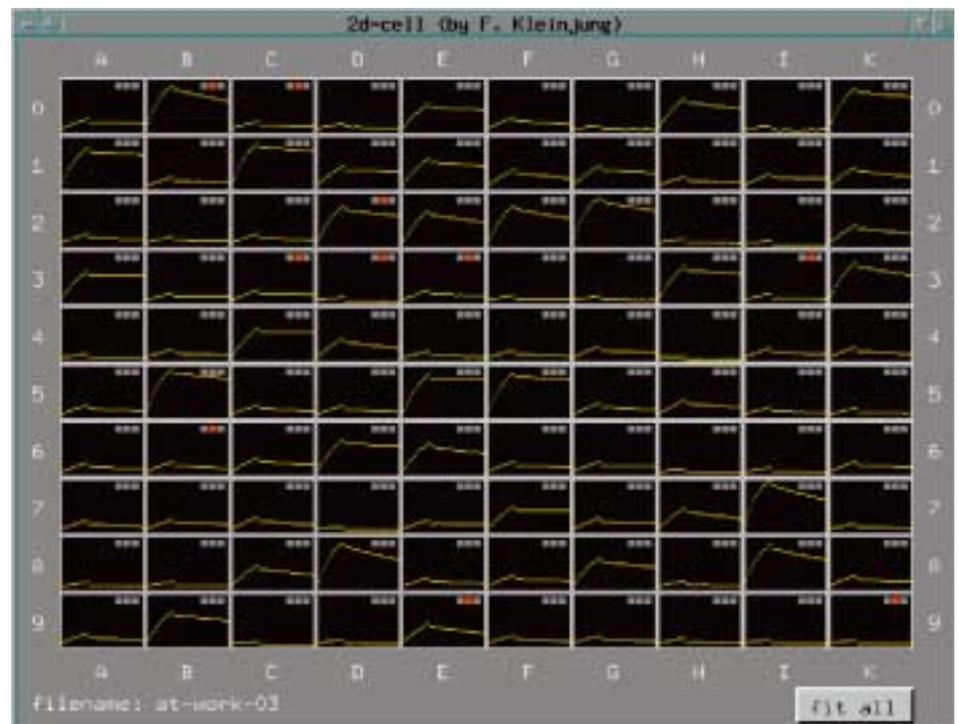
bestimmtes Medikament relevanten SNPs eines Patienten wird daher unumgängliches Hilfsmittel des praktizierenden Arztes.

Projektdurchführung

BMT-Eigenbau mit Unterstützung durch das BMBF im Rahmen vom Projekt Az: 0311842A.

Priv.-Doz. Dr. Frank F. Bier
 Dr. Frank Kleinjung
 Abteilung Molekulare Bioanalytik
 Arthur-Scheunert-Allee 114-116
 14558 Bergholz-Rehbrücke
 Telefon: +49 (0) 33200/88-378
 Fax: +49 (0) 33200/88-452
 Email: frank.bier@ibmt.fraunhofer.de

Kooperationspartner:
 Dipl.-Ing. Andrea Griep
 Dr. Nenad Gajovic-Eichelmann
 Priv.-Doz. Dr. Ralph Hölzel



In Abbildung 2 ist eine typische Messung dargestellt, bei der unterschiedlichste Sonden (Länge, Zusammensetzung) immobilisiert sind. Die grünen und roten Punkte geben die Qualität der automatisierten Datenverarbeitung wieder. Mit einer geeigneten Datenanalyse-Software läßt sich in jedem einzelnen Punkt die Menge an gebundener Wildtyp-DNA sowie als Summenwert die Menge an SNP-DNA bestimmen. Der Nachweis von SNPs wird damit erheblich erleichtert.
 (1) Nature genetics Suppl 1999, (2) medizinische genetik 11,(1999) 2-32, (3) Bier, F. F., Kleinjung, F., and Scheller, F. W. (1997) Sens. Actuat. B, 38-39: 78-82, /4/ Karlsson, R. (1994) Anal. Biochem., 221:142-151.

Anreicherung und Detektion von Nanopartikeln und Viren

Ausgangssituation

Bei zahlreichen Infektionskrankheiten verbessert sich die Prognose entscheidend, wenn möglichst kurz nach Eindringen des pathogenen Keims, wie z. B. Bakterien, Viren oder Prionen, dieser in geeigneten Körperflüssigkeiten erkannt werden kann. Bisherige Methoden der medizinischen Analytik (ELISA, PCR u. a.) stellen Optimierungen konventioneller experimenteller Verfahren der biochemischen und molekular-biologischen Laborpraxis dar. Die hierfür existierenden Geräte sind zwar für einen hohen Durchsatz von Proben mit Standardverfahren ausgelegt, lösen aber nicht das Problem der ständig notwendigen Entwicklung neuer Testverfahren für unbekannte Erreger oder neue Varianten der bekannten Pathogene, deren Variabilität die Medizin immer wieder an ihre Grenzen stoßen lässt. Darüber hinaus sind einige der Verfahren mit Investitionen verbunden, die einer breiten Anwendung entgegenstehen und ihre Nutzung bislang auf spezialisierte Labore beschränken. Die Nachweisgrenze der bisherigen Methoden liegt z. B. im Fall von Hepatitis-Viren bei bestenfalls 50 Viren/ml, was in jedem Fall Unsicherheiten einer verlässlichen Aussage in sich birgt.

Aufgabe

Im Rahmen dieses Projektes wird ein völlig neues System zur Anreicherung, Detektion und Trennung von Mikro- und Nanopartikeln, wie Bakterien und Viren, entwickelt. Dazu wird die etablierte Methode der dielektrophoretischen Einzelzellmanipulation in den Sub- μm -Bereich erweitert. Diese Re-Skalierung erfordert allerdings eine Neukonzeption der bisher verwendeten Chips, da die hier genutzten Kräfte nichtlinear mit den räumlichen Abmessungen sinken. Das Prinzip sieht vor, die Teilchen in einem kontinuierli-

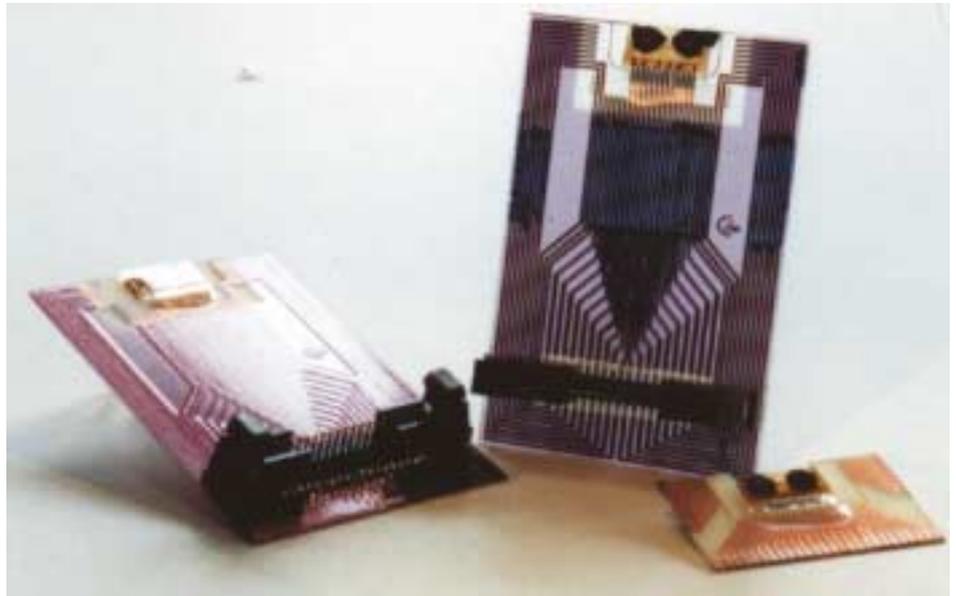


Abbildung 1: Mikrochip in Kooperation mit EVOTEC 0AI und GeSim mbH.

chen Fluidikstrom auf dem Chip an dielektrophoretischen und elektrophoretischen Trennelementen und der optischen Detektion vorbeizuführen. Nanopartikel müssen dabei fluoreszenzmikroskopisch beobachtet werden. Daher liegt die zweite besondere Herausforderung dieses Ansatzes darin, auch noch einzelne Partikel im Beobachtungsvolumen eindeutig zu identifizieren.

Lösung

Die Beeinflussung dielektrischer Partikel mit Hilfe externer elektrischer Felder basiert auf der Polarisierbarkeit der Objekte. Die Größe und Richtung des induzierten Dipols ist dabei abhängig von der Frequenz des elektrischen Feldes sowie von den dielektrischen Eigenschaften nicht nur der Partikel, sondern auch der Umgebungslösung, in der sich die Partikel befinden. In Abhängigkeit von den genannten Eigenschaften werden die Partikel in Richtung des elektrischen Feldes (positive Dielektrophorese pDEP) oder entgegengesetzt zur Feldrichtung (negative Dielektrophorese nDEP) polarisiert. In einem inhomogenen Feld führt dies

zu einer Kraftwirkung auf die Partikel infolge der Wechselwirkung zwischen induziertem Dipol und externem Feld. Da sich inhomogene Feldverteilungen über geeignete Elektrodenanordnungen erzeugen lassen (z. B. Feldminima durch eine Mikrostruktur aus acht Elektroden), können Partikel, die nDEP zeigen, in einem Potenzialtopf eingeschlossen werden, solange die thermische Energie kleiner ist als die Potenzialtiefe. Mit zusätzlichen Mikroelektroden lassen sich die Teilchen fokussieren, umleiten und am Ende eines Mikrokanalsystems sortieren. Elektrodenstrukturen lassen sich bereits mit Sub- μm -Abmessungen prozessieren (Elektronenstrahl-Lithographie). Die Elektrodenstrukturen können aber nur soweit miniaturisiert werden, wie es die thermische Bewegung der Teilchen erlaubt. Da die Objekte bei Temperaturen um 270 K analysiert werden und sich in hochleitfähigen Elektrolytlösungen befinden, liegen die Haltekräfte erst bei Objekten mit einer Größe von 20 nm in der gleichen Größenordnung wie die Kräfte, die aus der BROWNSchen Bewegung der Teilchen resultieren. Damit liegt die Grenze des Teilchendurchmessers der noch ausreichend beeinflusst werden kann bei

etwas mehr als 20 nm. Das bedeutet, dass neben μm -Objekten, wie Zellen, auch Sub- μm -Objekte, wie Bakterien und Viren, noch mit Hilfe dieser Technik manipuliert werden können.

Die Realisierung dieser Strukturen erfordert eine räumliche Anordnung der Elektroden sowie eine Mikrofluidik zur Beladung der Feldkäfige. Beides lässt sich mit den Methoden der Halbleitertechnologie erreichen. Abbildung 1 zeigt die Realisierung eines entsprechenden Mikrochips, der in Kooperation mit der Firma Evotec OAI sowie der GeSim mbH als Sandwich-Struktur in einem Glas-Spacer-Glas-Verbund hergestellt wurde. In Abbildung 2 ist die Kombination unterschiedlicher Elektrodenstrukturen, die in ein Mikrokanalsystem integriert sind, dargestellt. Hier werden zur Anreicherung von μm -Partikeln Feldbarrieren zu- und abgeschaltet, die die polarisierbaren μm - und Sub- μm -Partikel mittels nDEP aus der strömenden Flüssigkeit auslenken und in fester Position halten, sodass sie mit Hilfe optischer Verfahren analysiert werden können.

In dem seit April 2001 laufenden Projekt wurden erstmals nDEP-Fluidikstrukturen entworfen und prozessiert, die sich gezielt für die Manipulation von Partikel mit einem Durchmesser von 1 μm , 0,2 μm und 0,1 μm eignen. Ferner wurde die Laminarität der Strömung in mikrofluidischen Strukturen und die Kraftwirkung auf solche Einzelpartikel untersucht. Da die Größen der zu untersuchenden Partikel teilweise unterhalb der optischen Auflösung der Lichtmikroskopie liegen, werden Methoden wie FCS / FIDA und MOSPAD für die Analyse der Teilchen eingesetzt.

Potenzial

Wichtige Anwendungen dieser Technologie lassen sich in der Biologie und der Medizin finden. So können nicht

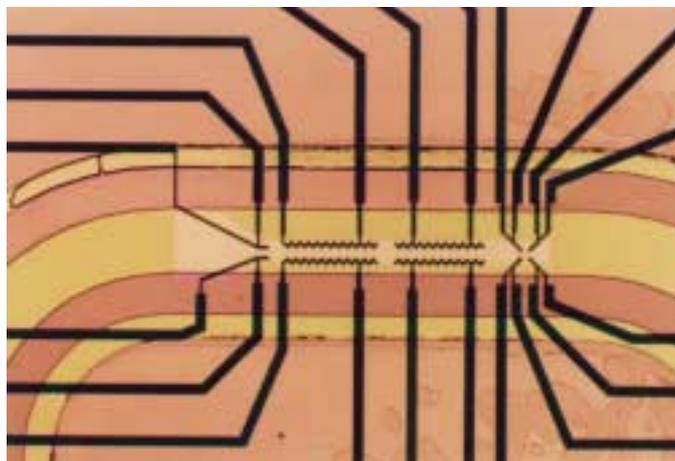


Abbildung 2: Elektrodenstruktur im Mikrokanalsystem.

nur einzelne Zellen, sondern auch Bakterien und Viren mit Hilfe der dielektrischen Einzelpartikel-Spektroskopie charakterisieren werden. Die Strukturen lassen sich als Manipulationswerkzeuge benutzen, mit denen die Partikel beladen, gewaschen und sortiert werden können, was für viele molekularbiologische Präparationen unerlässlich ist. In Kombination mit einer optischen Pinzette (elektro-optischer Käfig) kann man die Wechselwirkungen zweier Teilchen (eines im Laserfokus, eines in der Falle) erfassen. Mit dieser Methode lassen sich z. B. gezielt Rezeptor-Ligand-Kräfte, die in der Größenordnung weniger pN liegen, systematisch untersuchen. Weiterhin sollte sich diese Technologie auch auf physikalisch-chemische Fragestellungen anwenden lassen. Nahe liegend sind der Aufbau eines hoch auflösenden dielektrischen Mikroskops sowie Teilchenmanipulatoren für nichtwässrige Lösungen. Als Teilchen kommen nicht nur Festkörper, sondern auch Tröpfchen nicht mischbarer Flüssigkeiten in Frage. Die schwebenden Tröpfchen können leicht in Kontakt gebracht und zur Auslösung einer Reaktion genutzt werden.

Definition / Beschreibung dielektrischer Käfige

- Kraftfeld wird über Elektrodenform,

Anordnung und Ansteuerung geformt

- Objekt befindet sich im Feldminimum (NDEP)
- Drehung um jede Achse kann mikroskopisch induziert werden
- mehrere Minima in einem Käfig sind möglich
- mehrere Teilchen ordnen sich im Käfig zu definierten Aggregaten
- Käfig hält Partikel von außen ab
- gute mikroskopische Beobachtbarkeit

Projektdurchführung und Kooperationspartner

Es handelt sich um ein Verbundprojekt mit dem NMI-Reutlingen, den Firmen EVOTEC OAI und MEDIAGNOST. Dr. Peter Geggier, Dipl.-Biol.- Magnus Jäger, Dr. Gabriele Gradl, Ines Westphal.

Ansprechpartner

Dr. Rolf Hagedorn
Arbeitsgruppe Medizinische Biotechnologie & Bio-Chiptechnik
Invalidenstraße 42
10115 Berlin
Telefon: +49 (0) 30/2093-8634
Fax: +49 (0) 30/2093-8635
Email: h0368ndh@rz.hu-berlin.de

Kryo-Biotechnologie

Situation

Im September 2001 wurde die Arbeitsgruppe Kryo-Biotechnologie im Fraunhofer IBMT am Standort St. Ingbert/Sulzbach installiert. Parallel dazu wurde mit Beteiligung des Saarlandes im nahe gelegenen Sulzbach-Neuweiler die erste »Europäische mikrotechnologisch basierte Zellbank mit Zentrum für Kryo-Biotechnologie« am IBMT gegründet. Diese beiden Ereignisse markieren den Einstieg der Fraunhofer-Gesellschaft in ein Gebiet, dessen Bedeutung und Marktpotenzial in den nächsten Jahren mit einem überproportionalen Wachstum abgeschätzt wird, und das sich zu einer Schlüsseltechnologie innerhalb der Biotechnologie entwickeln kann.

Motivation & Potenzial

Viele genetische und molekularbiologische Prozeduren basieren auf der Oberflächenbehandlung (Beladung von Zellen) oder invasiven Techniken (Mikroinjektion, Zellfusion etc.). All diese Zellmanipulationen müssen möglichst rasch in Nährlösungen, d.h. unter physiologischen Bedingungen ablaufen und stellen prinzipiell einen Zellstress dar. Der Zeitdruck, die lichtmikroskopisch begrenzte Auflösung und die Fragilität der meisten Zellen in Suspension machen viele der Behandlungsschritte ungenau und führen zu lokalen Zellschäden. Dass derartige Methoden letztendlich doch erfolgreich sind, liegt vor allem auch in den vielfach nahezu unbemerkt und spontan ablaufenden Zellreparaturprozessen begründet. Membrandefekte »heilen aus«, das Zellskelett wird neu aufgebaut und mit der Membran verknüpft.

Alternativ zu den gängigen Zellmanipulationstechniken bei Normaltemperatur bietet sich zur Lösung der gestellten Aufgabe der Tieftempera-

turbereich an. Bei Temperaturen unterhalb des Gefrierpunktes kommen die physiologischen Prozesse im Inneren der Zellen zum Stillstand, unterhalb -120°C auch die molekularen Vorgänge wie das migratorische Wachstum von Eiskristallen. Die Tieftemperaturkryokonservierung stellt zudem ein breit praktiziertes Verfahren zur Lagerung von Zellmaterial über nahezu beliebige Zeiträume dar. Die Zelle befindet sich aus biophysikalischer Sicht im Zustand eines Festkörpers. Die bei Normaltemperatur dominierende Fragilität und Fluidität weicht einer starren räumlich fixierten Konfiguration, die für bestimmte Zellmanipulationen vorteilhaft sein könnte.

Ein Problem der Biotechnologie stellen zudem die Zustände der Zellen dar. Zell-Zell-Wechselwirkungen bilden die Basis der Gewebestruktur, der Embryogenese, der Wundheilung und der Schlagkraft des Immunsystems. Neben der Genetik spielt die Zell-Zell-Kommu-

nikation eine fundamentale Rolle im Organismus und für dessen Strukturierung und determiniert mit hoher Wahrscheinlichkeit den Zustand einer Zelle. Im normalen Stoffwechselgeschehen verändern sich Zellzustände laufend. Ein Problem der Biotechnologie, insbesondere der kombinatorischen Zelltechnologien, ist deshalb die Verfügbarmachung geeigneter Zellzustände in ausreichender und definierter Quantität und Qualität.

Die Beispiele zeigen, dass der Bedarf an einer einfachen und hoch definierten Tieftemperaturspeicherung von biologischen Objekten vorhanden ist. Mit zunehmendem Einsatz biotechnologischer Methoden und der politischen Forderung nach Prävention und Dokumentation wird der Bedarf an Speicherkapazität aber eine Größenordnung erreichen, die mit den heute verwendeten Kryo-Techniken nicht mehr bewältigt werden können.

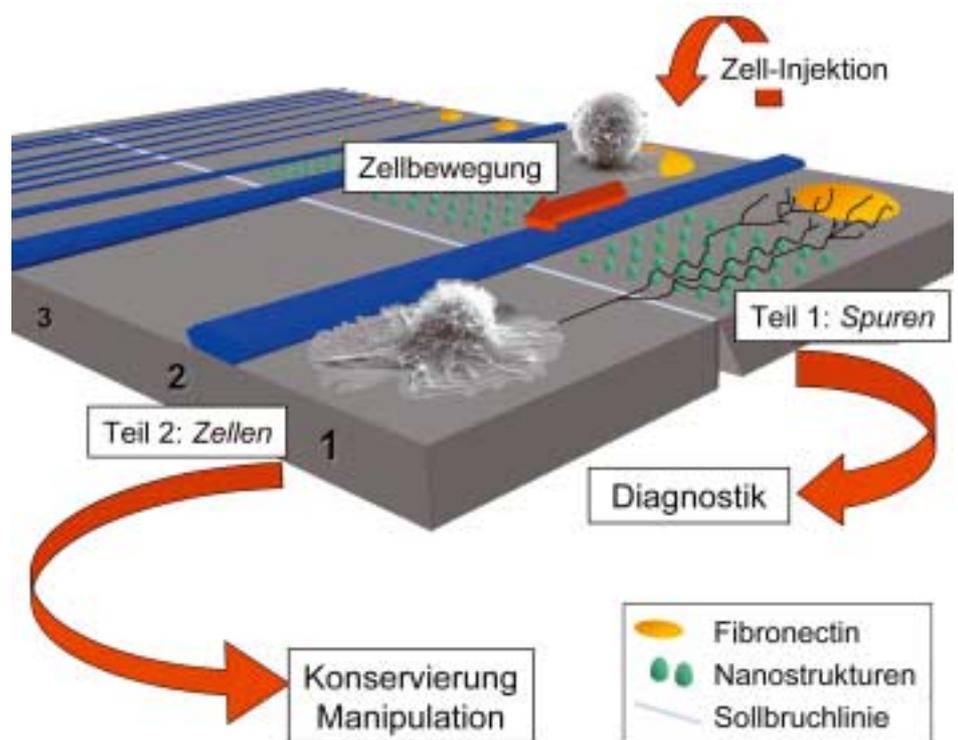


Abbildung 1: Entwicklung neuartiger Diagnoseverfahren.

Aufgaben

Eine der technologischen Herausforderungen, die die Arbeitsgruppe Kryobiotechnologie deshalb angehen wird, ist die Entwicklung einer miniaturisierten, mikrotechnologisch basierten Probenablage im Tieftemperaturbereich sein. Dieses Down-Scaling bekannter Kryoprozeduren erfordert die Modifikation bekannter Techniken aber auch die Entwicklung ganz neuer Verfahren und der damit verbundenen Werkzeuge. Die Arbeitsgruppe Kryobiotechnologie wird sich daher unter anderem – auch im Rückgriff auf Kernkompetenzen anderer Arbeitsgruppen am IBMT – mit der Entwicklung neuartiger Kryosubstrate und Kryotools befassen. Ziel ist es, Produkte zu entwickeln, die einerseits komplex genug sind, die physikalischen Probleme beim Handling von Proben im Nanoliterbereich zu bewältigen, andererseits aber einfach genug sind, um von den Nutzern im biomedizinischen Bereich akzeptiert zu werden.

Ein weiterer Ansatz für Forschung und Entwicklung, der hier beispielhaft angeführt werden soll, ist die exakte Messung und Einstellung biologisch relevanter Parameter wie Temperaturregime, Ionenkonzentration etc., die sich für Mikrosystemtechnik-basierte Kryosubstrate ganz anders darstellen als für die makroskopisch bekannten Kryogefäße. Auch die Entwicklung neuartiger, nichtinvasiver Diagnoseverfahren (z.B. zellspurbasierte Untersuchungen, siehe Abbildung 1) sei hier erwähnt.

Die Technologien, die in der Forschungsgruppe Kryobiotechnologie entwickelt werden, sollen in der Zellbank Sulzbach/Saar (siehe Abbildung 2) eingesetzt werden und können in dieser Referenz-Probenbank im Routinebetrieb getestet und evaluiert werden.



Abbildung 2: Zellbank in Sulzbach.

Ansprechpartner

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

Schritte zur Realisierung von PGS

Ausgangssituation

Die Fraunhofer-Gesellschaft hat 1997 das strategische Konzept PGS, »Persönlicher-Gesundheits-Service« aus der Taufe gehoben. Die Fraunhofer-Gesellschaft hat sich und den an der Initiative beteiligten Instituten das Ziel gesetzt, neue Techniken im sozialen und gesundheitlichen Umfeld zu erproben. An der Initiative sind die Fraunhofer-Institute IBMT, IITB, ISI, IMS, IIS, IGD und IPA beteiligt.

Das erste konkrete Projekt in diesem Modell war das Projekt STS (Schlaganfall Teleservice Saar). STS ist ein Verbundprojekt der Fraunhofer-Gesellschaft mit Partnern aus der Wirtschaft und dem Gesundheitswesen zum Aufbau eines medizin-telematischen Netzes zur häuslichen Betreuung von Schlaganfallpatienten. Ziel des Medizintelematik-Projektes ist die Verbesserung der Nachsorge von Schlaganfallpatienten, insbesondere die Vermeidung von Rückfällen, die Verhinderung von Folgeerkrankungen durch geeignete Vorbeugemaßnahmen und frühzeitige Diagnostik mit schneller Reaktion auf Gesundheitsverschlechterungen. Darüber hinaus sollen Kosteneinsparungspotenziale durch die kostengünstigere häusliche Betreuung, die Vermeidung von Wiedereinweisungen (»Drehtürpatienten«) sowie die Vermeidung von Doppeluntersuchungen durch elektronische Dokumentation eruiert werden.

Der Markt für patientenorientierte telematische Dienstleistungen

Das erste Einsatzgebiet dieser von der Fraunhofer-Gesellschaft entwickelten Technologie ist Deutschland. Das klassische deutsche Gesundheitswesen ist jedoch kein Markt, sondern geprägt durch die starke Position des gesetzlichen Kassenmodells. Die Regularien des Gesundheitswesens machen es

neuen Techniken schwer, ihren Platz in der Gesundheitsversorgung zu finden. Generell organisiert sich das deutsche Gesundheitswesen im Rahmen gesetzlicher Vorgaben durch die sogenannte Selbstverwaltung weitgehend eigenständig. Wesentliche Mitspieler in der Selbstverwaltung sind die Versorger oder Leistungserbringer und die Kostenträger, d.h. in erster Linie die gesetzlichen Krankenkassen und die Ersatzkassen.

Die Rolle der Versorger

Der Einfluss der Versorger ist in diesem System sehr stark. Zu den Versorgern gehören in erster Linie die ärztlichen Leistungserbringer wie niedergelassene Ärzte und Krankenhäuser, aber auch Apotheker, Psychologen, Pflegekräfte, Hebammen, Krankengymnasten, Logopäden und viele mehr. Den größten Einfluss üben die ärztlichen Leistungserbringer aus. Diese sind, wie zum Beispiel auch die Apotheker, Mitglieder gekammerter Berufe, so dass auch die entsprechenden Kammern steuern. Die Leistungserbringer haben neben vielen anderen Interessen zwei Primärmotivationen in unterschiedlicher Ausprägung. Das eine Interesse ist die gute medizinische Versorgung der Patienten, das andere ist die wirtschaftliche Prosperität der jeweiligen Einrichtung.

Die Rolle der Kostenträger

Die Kostenträger, also in erster Linie die Krankenversicherungen, sind für die Finanzierung des Gesundheitswesens zuständig. Volkswirtschaftlich sind aber auch die Pflegeversicherung, die nicht im engeren Sinn für die medizinische Versorgung zuständig ist, aber die Folgekosten schwerer Krankheiten gegebenenfalls tragen muss, die Rentenversicherungen und andere für die Finanzierung des Sozialsystems zuständig. Die Primärmotivation der

Kostenträger ist es, zu noch vertretbaren Kosten für die Versicherten (Arbeitnehmer und Arbeitgeber) eine möglichst umfassende medizinische Leistung zu bekommen. Wo die Grenze für die vertretbaren Kosten liegt, wird dabei von der Politik vorgegeben. Die Kostenträger haben deshalb auch die Aufgabe, die Leistungen, die ein Versicherter in Anspruch nehmen kann und die ein Leistungserbringer auf Kosten der Kassen verschreiben darf, zu definieren. Die Kassen sind weiterhin nur für die Versorgung der Patienten zuständig, ihrer Rolle bei der Neu- oder Weiterentwicklung von Verfahren sind enge gesetzliche Grenzen gesetzt. Naturgemäß sind deshalb die Kassen bei der Kostenerstattung von neuen, eventuell noch nicht evaluierten Methoden restriktiv.

Die Rolle des Patienten

In den letzten 50 Jahren hat sich bei den Patienten in Deutschland ein starkes Versorgungsdenken durchgesetzt. Da man krankenversichert ist und für diese Versicherung viel bezahlt, ist man nicht bereit, Sonderleistungen zusätzlich zu finanzieren. In den Jahren des Wirtschaftswunders waren Sonderleistungen unbekannt, die Vollversorgung war aus verschiedenen Gründen tatsächlich möglich. Diese Vollversorgung ist heute nicht mehr haltbar. Gründe sind die ungünstige demografische Entwicklung und die Vielzahl neuer, durchaus wirksamer, aber sehr teurer Verfahren. Auch die steigenden Ansprüche der Patienten, der Anspruch, dass nicht die Abwesenheit oder Heilung von Krankheit sondern das Vorhandensein von Wohlbefinden Ziel der Krankenversicherung sein sollte, tragen mit zur kritischen Lage der Kassen bei. Langsam setzt sich jedoch auch bei Patienten die Erkenntnis durch, dass medizinisch zwar wünschenswerte und sinnvolle, aber nicht unbedingt notwendige Leistungen vom Patienten eventuell auch

finanziert oder mitfinanziert werden müssen.

Potenzial

Nach den bisherigen Arbeiten zu STS und den Ergebnissen, die sich in diesem aber auch in anderen, vom IBMT sorgfältig beobachteten telemedizinischen Projekten zeigen, gibt es zwei wesentliche, sich gegenseitig bedingende und notwendige Entwicklungslinien. Um diese Technik in einer sinnvollen Form einführen zu können und um für die weitere technische Entwicklung investive Mittel verfügbar zu machen, muss ein Bündel von wirtschaftlichen Modellen für den Einsatz von telematischen Verfahren in Medizin und Pflege erarbeitet werden. Da die Telematik selbst nur ein Werkzeug ist, das eingebettet in die tägliche Routine die entsprechenden Vorteile bringt, ist hier die enge Kooperation zwischen allen Beteiligten erforderlich. Die technische Weiterentwicklung muss sich natürlich an den wirtschaftlichen Vorgaben orientieren. Dabei sind außer den wirtschaftlichen Rahmenbedingungen auch andere Restriktionen oder Erfordernisse zu beachten wie das Standesrecht, das Medizinproduktegesetz und der Datenschutz aller Beteiligten. Einige Modelle, die zum jetzigen Zeitpunkt bereits denkbar sind, hat das IBMT mit anderen Interessenten bereits entwickelt. Als Ergebnis sind neue Projekte entstanden. Um unbehindert durch die besonders im deutschen Gesundheitswesen restriktiven Bedingungen weiter innovativ arbeiten und die Ergebnisse testen zu können, hat das IBMT die Ausweitung seiner Aktivitäten in das europäische Umfeld durchgeführt. Es ist zu erwarten, dass Lösungen, die den hohen deutschen Ansprüchen technisch genügen, im Ausland ebenfalls gut einsetzbar und vermarktbar sind.

Die nächsten Schritte

Trotz oder wegen der beschriebenen Herausforderungen hat das IBMT den PGS-Ansatz in vielfältiger Weise vorangetrieben. Die technisch-organisatorische Vernetzung zwischen den Leistungserbringern ist nicht direkt Gegenstand von PGS, die Werkzeuge des PGS müssen aber in der Lage sein, auch mit den Systemen der Leistungserbringer Informationen auszutauschen. Hier bietet der PaDok-Ansatz des IBMT vielfältige Möglichkeiten. Der zentrale Ansatz, die zur Verfügungstellung von Diensten für Patienten und Versicherte und ihre Angehörigen wird im Rahmen des Projektes STS weiter verfolgt. Ergänzend und weiterführend kommen nun weitere Projekte wie das europäische, EU-geforderte Projekt TOPCARE (a telematic homecare platform in cooperative health care provider networks), das Projekt TeleMOM (Telematic Modules and Services for Out-Patient Health Monitoring) zur Durchführung. Diese neuen Projekte decken die Gebiete Infusionstherapie, häusliche Beatmung, Zuverlässigkeit von Medikamenteneinnahme und Konzepte für ein medizinisch-pflegerisches Call-Center ab. Es wird erwartet, dass sich im Rahmen dieser Projekte, an denen mit wesentlichen Anteilen auch industrielle Partner beteiligt sind, die wirtschaftlichen Potenziale systematisieren lassen, die für den Durchbruch der Medizintelematik dringend erforderlich sind.

Projektdurchführung

Dipl.-Inf. Stefan Kiefer
Dipl.-Phys. Bertram Bresser
Telefon: +49 (0) 6894/980-156; -206
Fax: +49 (0) 6894/980-400
Email:
stephan.kiefer@ibmt.fraunhofer.de
bertram.bresser@ibmt.fraunhofer.de

D2D – Eine Telematik-Initiative der KV Nordrhein auf der Basis des PaDok®-Konzeptes aus dem IBMT

Ausgangssituation

PaDok® ist ein Konzept zur gesetzeskonformen Datenkommunikation im medizinischen Bereich, das vom Fraunhofer IBMT in den letzten Jahren – teilweise in Zusammenarbeit mit der Firma MEDNET AG in Köln – entwickelt und in verschiedenen Pilotprojekten erprobt worden ist. Dabei werden Daten zu einem Behandlungsfall von einem Behandler immer jeweils für die nächste behandelnde Einrichtung bereitgestellt. Diese Bereitstellung erfolgt so, dass auch nach dem Hinterlegen der Daten der Patient noch entscheiden kann, wer der »berechtigte« Folge-Behandler ist und damit die bereitstehenden Daten erhalten darf. Dieses Konzept ist insofern wichtig, als einerseits die freie Wahl des Behandlers (Arzt, Krankenhaus, Apotheke, Therapeut, ...) ein hohes gesellschaftliches Gut im deutschen Gesundheitswesen darstellt, andererseits aber die Regeln des Datenschutzes festzuschreiben, dass personenbezogene medizinische Daten ausschließlich im Zusammenhang mit einem konkreten Behandlungsfall übermittelt werden dürfen. Aus dem ersten Grund scheidet eine adressierte (z.B. email-) Übertragung der Daten aus, aus dem zweiten Grund ist ein Versand an alle in Frage kommenden Einrichtungen (Ärzte, ...) unzulässig. Das Alleinstellungsmerkmal von PaDok® besteht darin, dass trotz des beim Versand der Daten noch nicht bekannten Empfängers die Daten so sicher verschlüsselt übertragen werden können, dass genau der vom Patienten »autorisierte« Empfänger (und nur er) in der Lage ist, sie wieder zu entschlüsseln. Das entsprechende Verfahren ist weltweit zum Patent angemeldet. PaDok® bietet damit eine sichere und kostengünstige Lösung des oben angeführten Problems, die sich sowohl im Bereich niedergelassener Ärzte als auch in Kliniken und anderen Gesundheitseinrichtungen einsetzen lässt.

Der »Markt Gesundheitstelematik«

Das deutsche Gesundheitswesen ist kein »Markt« im klassischen Sinne der Wirtschaft, sondern ein im höchsten Maße regulierter Bereich mit einer Vielzahl von Beteiligten und Gruppen und mit einer kaum überschaubaren Vielfalt von Interessen und Zielen. Politik, Kostenträger, Leistungserbringer, Standesorganisationen, Zulieferer, IT-Anbieter, Entsorger, Abrechnungsdienstleister und natürlich auch Patienten und deren Interessenverbände (Selbsthilfegruppen, ...) sind einige wichtige »Player« in diesem höchst komplexen Geflecht. IT-Anbieter haben in den vergangenen 15 Jahren gerade im Bereich der niedergelassenen Ärzte in immer stärkerem Maße (vorwiegend Abrechnungs-) Systeme verkaufen können, da die erwähnte Komplexität der Organisation (und die sich daraus ergebende Komplexität der Leistungsbewertung und -abrechnung) mit klassischen Mitteln kaum noch zu bewältigen ist. Zeitweilig bis zu 200 verschiedene Produkte standen den etwa 105.000 deutschen Ärzten zur Auswahl. Die meisten der heute noch am Markt agierenden Firmen werden von großen Pharma-Unternehmen finanziert, die die Rezept-Ausstellung-Funktionen der jeweiligen Systeme über Präferenz-Listen als Werbe- und Einflussmedium nutzen. Obwohl noch immer etwa 100 Firmen Systeme für niedergelassene Ärzte anbieten, decken etwa 10 Firmen rund 90 % des Marktes ab. Die Firmen stehen in harter Konkurrenz untereinander, da der Bedarf an Systemen prinzipiell gesättigt ist, entsteht hier ein reiner Verdrängungsmarkt, der die Anbieter zwingt, ihre Systeme mit immer neuen Benefits auszustatten. Kommunikation ist in diesem Zusammenhang einer der Bereiche, in denen IT-Anbieter Verkaufsargumente suchen.

Fünf der größten Firmen für Praxis-EDV haben sich 1999 zu einem »Ver-

band der Anbieter von Praxisinformationssystemen (VDAP)« zusammengeslossen, der als Ziel die Entwicklung eines eigenen Kommunikationsansatzes verfolgt. Dieser Verband beliefert mit seinen Produkten etwa 70 % der niedergelassenen Ärzte. Mit dem von den Firmen definierten »VDAP Communication Standard (VCS)«, versucht der VDAP, seine Marktanteile zu sichern bzw. auszuweiten.

Die Rolle der Kassenärztlichen Vereinigung(en) (KV)

Die klassische Rolle der KVen ist die einer »Interessenvertretung« der niedergelassenen Kassenärzte (also der niedergelassenen Ärzte, die durch ihre fachliche Qualifikation und ihre Mitgliedschaft in der zuständigen KV berechtigt sind, Leistungen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung zu erbringen und abzurechnen), vor allem aber einer »Verrechnungsstelle« zwischen den Ärzten und den Krankenkassen. Dabei kommt den KVen die Aufgabe zu, abstrakte »Verrechnungseinheiten« (»Punkte«), die die Ärzte für erbrachte Leistungen in Rechnung stellen, in Abhängigkeit von der Budget-Situation und anderen Faktoren in einen Honorarbetrag umzurechnen. Aus dem Budget, das jede KV von den Krankenkassen zur Verfügung hat, erhalten die Ärzte dann ihre Honorare. Diese Abrechnung erfolgt quartalsweise und oft mit deutlicher Verzögerung.

Im Zuge der derzeit laufenden Gesundheitsreform-Bemühungen und im Zusammenhang mit den Strukturänderungen (z.B. Aufbau von integrierten medizinischen Versorgungsnetzen) kann und wird sich die Rolle der KV zum Teil erheblich ändern, da dann beispielsweise eine direkte Leistungsverrechnung der Netze mit den Krankenkassen vorgesehen ist. Angesichts dieses Strukturwandels suchen die KVen derzeit nach ihrer neuen

Rolle in einem geänderten Gesundheitssystem, auch nach neuen Aufgaben und Angeboten an ihre Mitglieder. Es zeichnet sich ab, dass es eine deutlich stärkere Profilierung der KV als Dienstleister für die Mitglieds-Ärzte geben wird. Und eine sehr wichtige und interessante der denkbaren Dienstleistungen einer KV an ihre Mitglieder kann eine Unterstützung bei Kommunikationsaufgaben sein.

Die KV Nordrhein und PaDok®

Diese Chance ist von der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein als einer der ersten erkannt worden. Bei den anschließenden Recherchen der EDV-Experten der KV hat sich herausgestellt, dass PaDok® als einzige Lösung den Anforderungen genügt, die die Fachleute aus ihrer jahrelangen Erfahrung an ein derartiges Kommunikationssystem stellen. Nach eingehender Prüfung hat die KV Nordrhein deshalb eine Reihe von Modellprojekten initiiert, bei denen unter dem Markennamen »Doctor to Doctor (D2D)« regionale Kommunikationsstrukturen auf der Basis des PaDok®-Konzeptes aufgebaut und erprobt werden. Ausgezeichnete Voraussetzungen findet dieses Projekt vor allem deshalb, weil in der Modellregion Düren ein überdurchschnittlich hoher Prozentsatz von Ärzten mit ein und demselben EDV-System einer Genossenschaft (Duria) arbeitet, die den Kommunikationsansatz von PaDok® in vorbildlicher Weise unterstützt. Unterstützt wird diese Präferenz durch die Unterstützung des Systems von Seiten der KV, die dem Modellprojekt eine völlig andere Dimension verleiht, als dies bei einer modellhaften Installation eines Kommunikationssystems sonst möglich wäre.

Die KV Nordrhein als Markt-Multiplikator

Von großem Vorteil aus Marketing-Sicht ist, dass die KV Nordrhein unter den anderen KVen Deutschlands ein sehr hohes Ansehen ihrer technischen Kompetenz genießt. Dies führt dazu, dass bereits eine ganze Anzahl weiterer KVen ihr Interesse an einer Übernahme des KVNo-Konzeptes geäußert haben und derzeit eine ganze Serie von Präsentationsveranstaltungen läuft. Dabei wird immer deutlicher, dass das Konzept von allen anderen derzeit bekannten Ansätzen weit überlegen ist. Auf Betreiben der KV-Nordrhein und des in Nordrhein-Westfalen angesiedelten Zentrums für Telematik im Gesundheitswesen (ZTG) in Krefeld sollen jetzt auch die Bemühungen der Fraunhofer-Gesellschaft wieder aufgenommen und unterstützt werden, eine Interoperabilität zwischen VCS und PaDok® herzustellen. Die meinungsbildende Kraft der KVen kann und wird diesen Bemühungen neues Gewicht verleihen, so dass eine freiere Entfaltung beider Systeme möglich werden könnte.

Potenzial

Telematik-Lösungen werden bei den Änderungen, die in den nächsten Jahren in der medizinischen Versorgungslandschaft in Deutschland anstehen, eine wesentliche Rolle spielen, da sie eine effiziente Kooperation innerhalb von integrierten Versorgungsstrukturen überhaupt erst sinnvoll ermöglichen. Solche integrierten Versorgungsstrukturen werden aber wiederum eine wesentliche Komponente der künftigen Gesundheitsversorgung sein. Das weitreichende Konzept von PaDok® bietet nicht nur ausgezeichnete Voraussetzungen für eine breit einzusetzenden Kommunikationsplattform im Gesundheitswesen, durch die aktive Mitarbeit der IBMT-Experten in

einer Vielzahl von Gremien in Politik, Selbstverwaltung und Industrie ist es auch gelungen, diese leistungsfähigen Grundideen an vielen Stellen einzubringen, so dass das IBMT inzwischen gefragter Partner für einschlägige Beratungsleistungen nicht nur rein technischer, sondern auch organisatorischer und konzeptioneller Art geworden ist.

Projektdurchführung

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

Ist Zukunft rechenbar?

Ausgangssituation

Mit dem Titelthema »Ist Zukunft rechenbar?« erschien im Jahre 2001 die erste Ausgabe des Fraunhofer Magazins /1/. Und weiter: »Mit Flugsimulatoren begann das Zeitalter der Virtualität: riskante Testflüge – ohne Schaden für Mensch und Maschine. Die Simulation verbreitete sich schnell in Produktion und Logistik um Zeit und Kosten einzusparen. Heute ist sie eine Schlüsseltechnologie, die auf vielen Gebieten neue Dimensionen eröffnet«. Am Fraunhofer IBMT beschäftigt sich die Arbeitsgruppe Computer-unterstützte Simulationen seit 1992 mit vielfältigen Arbeitsgebieten:

- Design und Test von akustischen Sensoren und Systemen am Rechner
- Computer-unterstütztes Design und Test von akustischen Instrumenten
- Strömungsberechnung (CFD)
- Computer-unterstütztes Design und Test von Mikrosystemen
- Erstellung von Computeranimationen zur Visualisierung biologischer oder physikalischer Vorgänge
- Entwicklung von Methoden und Systemen für die intraoperative Navigation

Potenzial

Zum Einsatz kommen dabei neben Standard-Simulations- und Animationsprogrammen, die kommerziell erhältlich sind, vor allem auch selbstentwickelte Tools und Algorithmen. Als Verfahren werden beim Design akustischer Komponenten und Systeme vor allem die Finite-Elemente-Methode (FEM) und die Finite-Differenzen-Methode (FDM) eingesetzt. Strömungen lassen sich am besten mit der Finiten-Volumen-Methode (FVM) berechnen und es werden, etwa um die Bewegung eines schlagenden Herzens zu visualisieren, Techniken der inversen Kinematik und Partikelsysteme verwendet.

Die Aufträge an die Arbeitsgruppe kommen sowohl aus dem IBMT selbst, für die sie als In-House-Service in Forschungs- und Entwicklungsprojekten mitarbeitet, als auch von externen Auftraggebern. Hier tritt sie als eigenständiger Dienstleistungsanbieter etwa bei der Prototypenentwicklung oder als Partner bei Verbundprojekten auf. Im Folgenden wird aus den einzelnen Arbeitsbereichen jeweils ein charakteristisches Projekt aus dem Jahr 2001 vorgestellt, um die Vielseitigkeit der Simulationstechnik aufzuzeigen.

Projektbeispiele

Design und Test von akustischen Sensoren und Systemen am Rechner

Die Ultraschalldiagnose findet als Untersuchungsmethode zunehmend Verwendung auch in Bereichen, in denen bislang andere bildgebende Verfahren nahezu ausschließlich eingesetzt wurden. So ist z.B. durch die Kombination von Ultraschall und Röntgentechnik eine zuverlässigere Erkennung von Karzinomen bei der Brustkrebsuntersuchung möglich. Oder es lassen sich neuartige Operationstechniken in der Herzchirurgie oder Laparoskopie durch den Einsatz miniaturisierter Schallköpfe realisieren /2/. Bei diesen neuen Verfahren wird der Ultraschallkopf zum Teil invasiv eingesetzt. So wird er etwa bei der Laparoskopie durch eine kleine Körperöffnung in die Bauchhöhle eingeführt. Dadurch lassen sich Aufnahmen aus dem Inneren der Leber oder anderer Organe gewinnen – Bereiche, die durch die optischen Endoskope unzugänglich sind. An diese intraoperativ eingesetzten Schallköpfe werden ganz andere Anforderungen gestellt als an solche die nichtinvasiv, etwa bei der Schwangerschaftsvorsorge, eingesetzt werden. So müssen sie sterilisierbar sein, was einen erheblichen zusätzlichen Aufwand bei ihrer Herstellung bedeutet,



Abbildung 1: 3D-Modell eines schlagenden Herzens; Standbild aus einer Animationssequenz.

die auch heute noch weitestgehend manuell durchgeführt wird. So benötigen z. B. die vor allem bei kathetergeführten Eingriffen am Herzen verwendeten Zirkular-Arrays bei ihrer Produktion bis zu 90% nichtautomatisierbare Handarbeit, was die Sensoren entsprechend teuer macht. Wünschenswert wären hier Schallköpfe, die sich, ähnlich wie die Ballonkatheter zum Weiten von Gefäßen, nach ihrer Benutzung entsorgen lassen (Einweg-Transducer). Dazu ist es notwendig, sie in großen Stückzahlen und zu entsprechend niedrigen Kosten herzustellen. Das kann aber nur durch eine Reduzierung des Anteils an manuellen Herstellungsschritten und eine entsprechende Erhöhung automatisierter und parallelisierbarer Techniken erreicht werden. Denkbar sind zum Beispiel Techniken, wie sie für die Herstellung von vielen hundert Speicherchips aus Tausenden von Transistoren auf einem einzigen Silizium-Wafer Verwendung finden. Im Rahmen des von der Europäischen Union geförderten Forschungsprojekts »PARMENIDE« arbeitet die Simulationsgruppe des IBMT zusammen mit Firmen und Forschungseinrichtungen aus 4 Ländern an einem neuartigen Ultraschallwandler-Konzept, das genau diese Idee umsetzt.

Die pMUTs genannten Sensoren bestehen aus winzigen etwa 10 Mikrometern dicken Siliziummembranen, auf die z.B. durch einen Sol-Gel-Prozess

eine sehr dünne Schicht Piezokeramik aufgebracht wird. Daher kommt auch der Name pMUT, der als Abkürzung für »piezoelectric micromachined ultrasonic transducer« steht. Durch geeignete Maskierungs- und Ätzprozesse lassen sich auf einem solchen Wafer mit einem Durchmesser von 200 mm einige Hundert dieser kleinen Wandler gleichzeitig und vollautomatisch strukturieren. Auf einem zweiten, gleichgroßen Wafer werden die elektrischen Anschlüsse und ein Teil der zum Betreiben der Sensoren notwendigen Elektronik hergestellt. Durch einen anschließenden Bondprozess werden beide Wafer passgenau miteinander verbunden und die einzelnen Wandler herausgetrennt. Die Simulationsgruppe des IBMT hat durch den Einsatz der Finiten-Elemente-Methode (FEM) am Rechner den Prototypen für diesen Wandlertyp entworfen /3/. Zur Zeit werden die einzelnen Bearbeitungs- und Herstellungsschritte, die für eine Massenproduktion der pMUTs erforderlich sind in Frankreich, in England und in der Schweiz entwickelt und optimiert. Für die Entwicklung des Bondprozesses ist die Arbeitsgruppe für Aufbau- und Verbindungstechnologie am IBMT zuständig.

Computer-unterstütztes Design und Test von akustischen Instrumenten

Besteht die Aufgabe des Ultraschalls in der medizinischen Diagnostik darin, Informationen aus dem Körperinneren aufzunehmen und zu einem Sensor zu transferieren, so kann er auch zur Therapie oder als Instrument eingesetzt werden. Dabei reicht das Spektrum von riesigen »Ultraschallkanonen« für das Zerstören von Nierensteinen (Lithotripter) bis hin zu miniaturisierten OP-Instrumenten für die minimalinvasive Chirurgie (Abbildung 3). Im Gegensatz zur Diagnostik, handelt es sich dabei um Leistungsanwendungen, bei denen die Schallquellen, also z.B. das Skalpell, hohe Schallintensitäten abstrahlen. Bei der Erzeugung die-

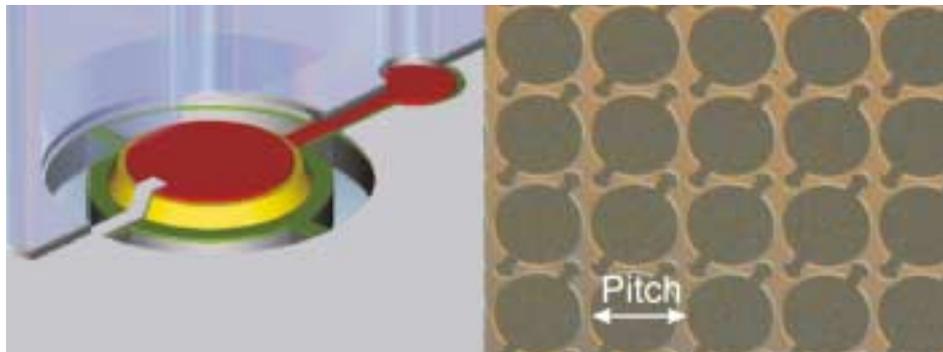


Abbildung 2: Strukturierte Spin-on-Glass (SOG) Schicht auf Silizium-Substrat als Vorstufe des PARMENIDE-Wafers (Pitch 300 Mikrometer).

ser hohen Intensitäten spielen physikalische Effekte eine Rolle, die z.B. dazu führen, dass sich die Spitze des Instruments erwärmt. Im Fall des Ultraschallskalpells ist dies sogar erwünscht, da dadurch die beim Schneiden zertrennten Gefäße koagulieren und nicht bluten. Für die Entwicklung dieser Aktuatoren genannten Schallquellen reichen allerdings die »klassischen« Ingenieurmethoden nur eingeschränkt aus, da die ihnen zugrunde liegenden Gleichungen, z.B. die thermischen Effekte, nicht enthalten. Durch den Einsatz der Methode der Finiten Elemente lassen sich aber diese gekoppelten physikalischen Phänomene sehr gut modellieren und numerisch simulieren. Von einem gekoppelten physikalischen Phänomen ist immer dann die Rede, wenn eine physikalische Energieform (z.B. elektrisch, mechanisch oder thermisch) in eine andere umgewandelt wird und deshalb die entsprechenden mathematischen Gleichungen miteinander verbunden werden müssen. Ein Beispiel dafür sind die piezoelektrischen Grundgleichungen, die die Umwandlung von elektrischer in mechanische Energie und den umgekehrten Vorgang beschreiben. Sie werden bei der Computer-unterstützten Entwicklung von Ultraschallsensoren und -instrumenten benötigt und mit der FEM numerisch gelöst. /5/, /6/. Abbildung 4 zeigt als Beispiel für den Einsatz der Simulationstechnik bei der Entwicklung eines solchen Aktuators den mit der FEM berechneten

schwingenden Kopf eines Ultraschall-Instrumentes für die Augenheilkunde.

Strömungsberechnung (CFD)

Zusammen mit der Hochschule für Technik und Wirtschaft (HTW) in Saarbrücken bietet die Arbeitsgruppe Computer-unterstützte Simulationen die Berechnung von Strömungsvorgängen als Dienstleistung an. Die

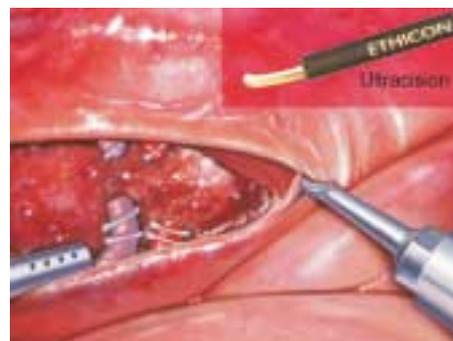


Abbildung 3: Ultraschallskalpell-Ultracision für die minimalinvasive Chirurgie; Abbildung zeigt die Eröffnung (Inzision) des Zwerchfells bei einem laparoskopischen Eingriff /4/.

Kooperation umfasst im Wesentlichen das Simulieren von Strömungsvorgängen in komplizierten Geometrien und ihre Wechselwirkung mit anderen physikalischen Effekten. So kommt es z.B. bei der Entwicklung von ultraschallbasierten Durchflussmessgeräten (z.B. Wasser- oder Gaszähler) zu einer komplexen Interaktion zwischen dem strömenden Medium und dem zur Messung notwendigen Schall – vergleichbar etwa mit dem Phänomen, dass

man je nach Stand des Windes die Lautsprecheransage eines Bahnhofs kilometerweit hören kann. Die dabei auftretenden, durch die Geometrie der Messzelle verursachten, makroskopischen Effekte unterscheiden sich deutlich von denen der Mikrofluidik, so dass auch unterschiedliche Berechnungsprogramme eingesetzt werden. Bei der Makrofluidik hat sich die Methode der Finiten Volumen (FVM) besonders bewährt. Da Professor Helge Frick von der HTW Saarbrücken auf diesem Gebiet schon jahrelang Erfahrungen gesammelt hat, bot sich eine Zusammenarbeit zwischen beiden Gruppen an. Die nachfolgende Sequenz zeigt als Berechnungsbeispiel die Beeinflussung eines Ultraschallfeldes durch eine Rohrströmung (Verwehung, Abbildung 5). Die Berechnung wurde bei der Optimierung eines mit Ultraschall betriebenen Massendurchflussmessgeräts für Gas-Pipelines durchgeführt.

Computer-unterstütztes Design und Test von Mikrosystemen

Bei biotechnologischen Analyse- und Manipulationsverfahren ist es häufig erforderlich, kleine und kleinste Mengen flüssiger Medien definiert zu transportieren und zu handhaben. Diese Flüssigkeiten haben neben ihrer Funktion zum Transport einzelner Zellen oder Organismen auch die Funktion einer Nährlösung. Das Ziel vieler aktueller biotechnologischer Entwicklungen besteht darin, Systeme zu bauen, in denen Zellen in ihrer »natürlichen Umgebung« untersucht werden können, ohne sie durch das Einwirken äußerer Kräfte oder Energien zu beschädigen oder zu beeinflussen. Viele der heute eingesetzten Methoden führen z.B. zu einer irreparablen Zerstörung der Zellmembran, was in seinen Auswirkungen etwa damit vergleichbar wäre, dass man einen Menschen bei der Röntgendiagnostik den Bauch öffnet, obwohl er durchleuchtet wird. Abbildung 6 zeigt als Beispiel

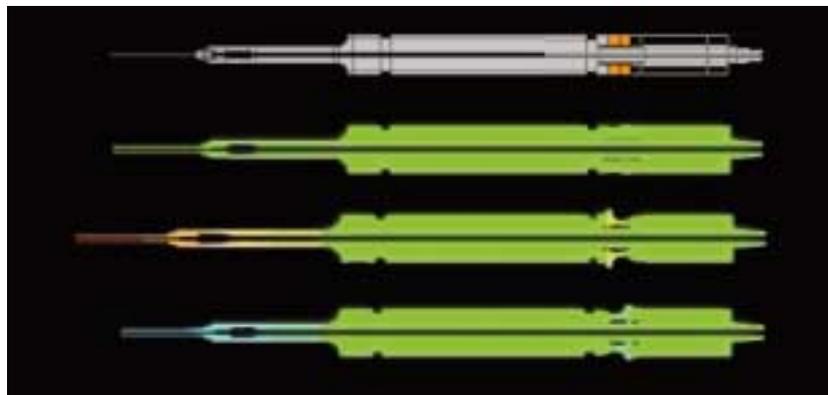


Abbildung 4: FEM Simulation der Schwingbewegung einer über Leistungsschall angetriebenen Sonotrode (Kopf) eines Instrumentes für die Augenheilkunde.

einen sogenannten Feldkäfig-Chip, der für die Analyse und Sortierung einzelner Zellen eingesetzt wird [7].

Im Gegensatz zur bereits angesprochenen Makrofluidik kommt es bei sol-

dem Medium und der sie umgebenden Struktur. Sind es dort in erster Linie geometrische Einflüsse, die das Strömungsverhalten beeinflussen, so sind es hier mikroskopische Effekte. Sie werden im Wesentlichen dadurch

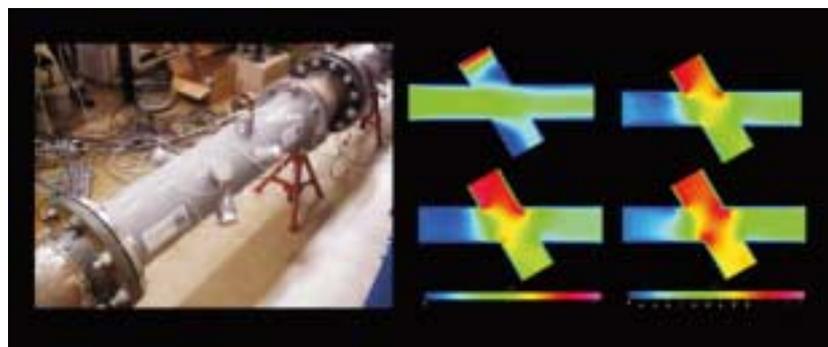


Abbildung 5: Verwehung eines Ultraschallfeldes in einem gasdurchströmten Rohr.

chen Systemen zu einer ganz anderen Art von Interaktion zwischen fließen-

verursacht, dass das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen beim strömen-

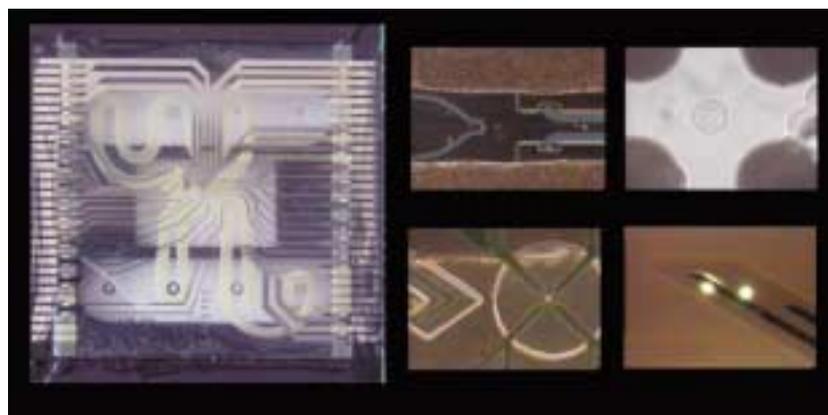


Abbildung 6: Feldkäfig-Chip für das Handling (Sortieren, Positionieren, Transportieren) von einzelnen Zellen ohne Berührung einer Oberfläche (Arbeitsgruppe Medizinische Biotechnologie & Biochiptechnik).

den Medium größer wird. Vergleichen kann man das mit dem bekannten Kapillareffekt, bei dem in einem dünnen Röhrchen Flüssigkeit, an der Wand »hochkriecht«. Entscheidend ist weniger die Form des Röhrchens, sondern vielmehr die mikroskopische Beschaffenheit der Rohrwand und wie die Oberfläche der Flüssigkeit darauf reagiert. Dominieren können solche Effekte natürlich nur dann, wenn der Einfluss der Oberfläche im Vergleich zum Volumen entsprechend groß ist. Da es sich dabei um gekoppelte physikalische Phänomene handelt, bietet sich für das Design solcher biotechnologischer Mikrosysteme auch hier die Finite-Elemente-Methode an. Sie bietet des Weiteren die Möglichkeit, weitere physikalische Effekte in die Simulation mit einzubeziehen, z.B. hochfrequente elektrische Felder, die die Zellen im Feldkäfig aus Abbildung 5 festhalten bzw. definiert bewegen. Der Vorteil, solche Systeme am Computer zu entwerfen und ihre Arbeitsweise zu simulieren, liegt auf der Hand. Viele Parameter, die ihre Funktion bestimmen, sind der Messtechnik nur unter erheblichem Aufwand oder überhaupt nicht zugänglich und nur unzureichend zu visualisieren. Auch hier kann ein Vergleich aus einem anderen Bereich der Technik herangezogen werden. Kein Automobilhersteller verzichtet heute noch auf die rechnerunterstützte Crash-Simulation bei der Konstruktion und Optimierung von Fahrzeugen. Müssen im realen Crashtest zum Teil Hunderte von Sensoren an der Karosserie und den Dummies angebracht und überwacht werden und muss eine aufwendige Kamertechnik den Vorgang mit Hochgeschwindigkeit aufzeichnen, so stehen bei der computerunterstützten Simulation an jeder Stelle der Karosserie zu jedem beliebigen Zeitpunkt alle physikalischen Größen zur Verfügung. Allerdings verzichtet auch kein Automobilhersteller darauf, nach der Optimierungsphase am Rechner einen letzten Crashtest in der Realität durchzuführen, da die für die

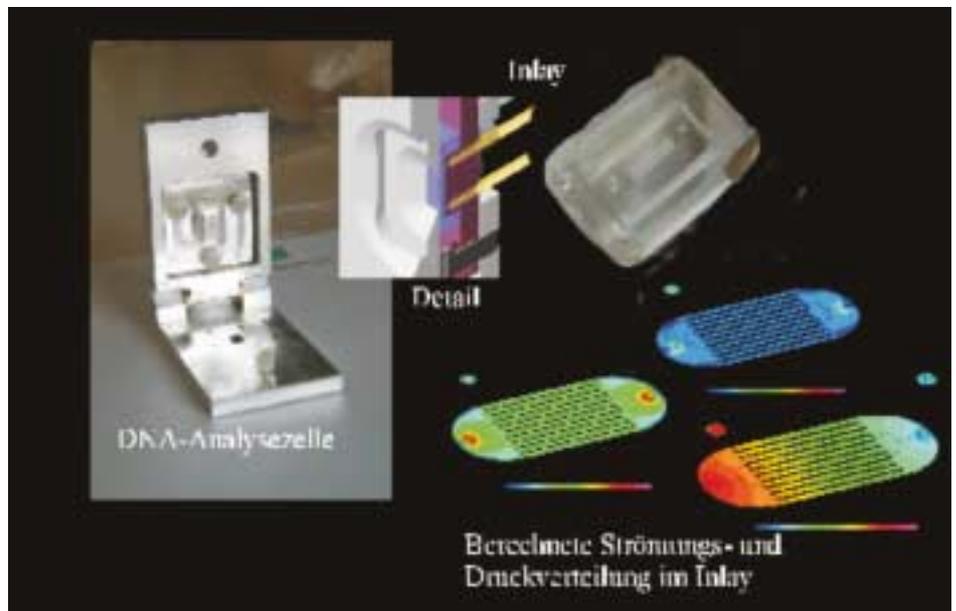


Abbildung 7: FEM Simulation der Strömungsverteilung in einem Inlay für ein DNA-Analyse-System.

Simulation benutzten mathematischen Modelle die Realität nicht vollständig beschreiben können. Das gleiche gilt auch für die Entwicklung der biotechnologischen Mikrosysteme. Hat man einen Prototypen am Rechner entworfen, optimiert und getestet, so muss seine Funktion in einem Laborversuch überprüft werden. Abbildung 7 zeigt das Inlay eines optischen DNA-Analysators, den die Arbeitsgruppe um Dr. Bier am IBMT/AMBT in Rehbrücke entwickelt hat. In der Simulationsgruppe wurde das System mit der FEM am Rechner strömungstechnisch optimiert.

Erstellung von Computeranimationen zur Visualisierung biologischer oder physikalischer Vorgänge

Eines der großen Probleme bei der rechnerunterstützten Entwicklung ist die Aufbereitung der Vielzahl an Bits und Bytes, die als Rechenergebnisse bei einer Simulation anfallen. Mit Aufbereitung ist gemeint, sie in ein Format zu bringen, das der Mensch, der am Rechner sitzt, sie aufnehmen, verstehen und verarbeiten kann. Schon früh hat sich deshalb die Visualisierung zu einer eigenständigen Disziplin in der Informationstechnik entwickelt.

Neben der reinen Veranschaulichung von Simulationsergebnissen, wie Abbildung 8 sie für das von einem Schallkopf für die medizinische Diagnostik abgestrahlte Ultraschallfeld zeigt, macht die Visualisierung komplizierte physikalische Vorgänge überhaupt erst zugänglich. Durch die Kombination von Simulation und Visualisierung lassen sich z.B. schnell ablaufende Vorgänge am Monitor einfrieren und durch genaue Betrachtung und Analyse verstehen. Eine Vorgehensweise, die bei Laborversuchen nicht möglich ist. Das gilt insbesondere auch für Mikrosysteme, bei denen bereits die Größenverhältnisse dafür sorgen, dass das Zuschauen bei dem »was passiert«

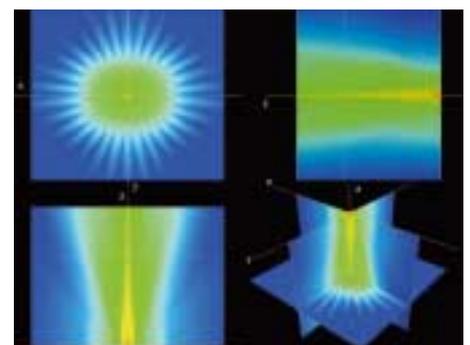


Abbildung 8: Simulierte Schallabstrahlung eines Ultraschallkopfes für die medizinische Diagnostik.

schwer oder unmöglich ist. Abbildung 9 zeigt das Beispiel von sechs aufeinanderfolgenden Augenblicken bei der Reflektion einer Schallwelle an Mikroblasen. Die Simulation wurde mit der Finiten-Differenzen-Methode (FDM) für die Entwicklung der Sensoranordnung einer Dichtheitsprüfanlage für die aus dem IBMT ausgegründete Firma Synergetik durchgeführt.

Entwicklung von Methoden und Systemen für die intraoperative Navigation

So wie sich durch Computeranimationen visuell unzugängliche physikalische und technische Vorgänge optisch erschließen lassen, lassen sich durch die Kombination von Visualisierung und medizinischer Diagnostik neue und verbesserte Operationstechniken entwickeln. Seit geraumer Zeit haben 3D-Planungssysteme in die Kliniken Einzug gehalten, mit denen sich z.B. auf der Basis von CT-Schnittbildern komplizierte Operationsschritte planen und simulieren lassen. Abbildung 10 zeigt ein Beispiel für das Platzieren einer sogenannten Pedickelschraube in einem Wirbelkörper. Anhand des 3D-Modells des Wirbelsegments kann der Chirurg die Planung des Engriffs durchführen.

Will der Arzt nun während der Operation die Schraube wie geplant einfügen und eindrehen, so steht er vor dem Problem, dass das Operationsfeld aufgrund der vorhandenen Gewebereste keine freie Sicht auf die Knochenstruktur zulässt (Abbildung 11). Gerade beim Eindrehen von Pedickelschrauben besteht durch ein ungenau gebohrtes Loch die Gefahr das Rückenmark oder die Aorta zu verletzen. Wünschenswert wäre es für den Arzt, einen direkten Blick auf die Knochenstruktur zu haben. Durch den Einsatz von Navigationsmethoden und geeigneten Visualisierungstechniken soll das in Zukunft möglich sein. Die Navigationssysteme dienen dazu, die

aktuelle Situation im Operationsfeld aufzunehmen und an einem Modell zu referenzieren. So wurde in den beiden vergangenen Jahren von der Simulationsgruppe des IBMT zusammen mit einem Team von Mitarbeitern aus drei anderen Fraunhofer-Instituten ein solches ultraschallbasiertes Navigationssystem entwickelt. Dabei wird während der Operation durch ein Ultraschalldiagnosegerät permanent die Oberfläche

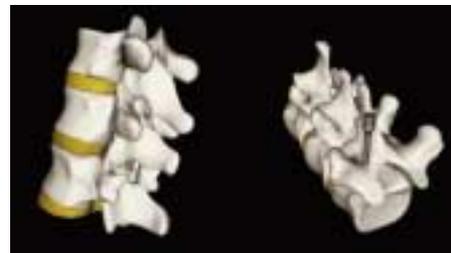


Abbildung 10: 3D-Modell eines Lendenwirbelsegments rechts, Modell; links, Planung und Simulation der Platzierung einer Pedickelschraube.

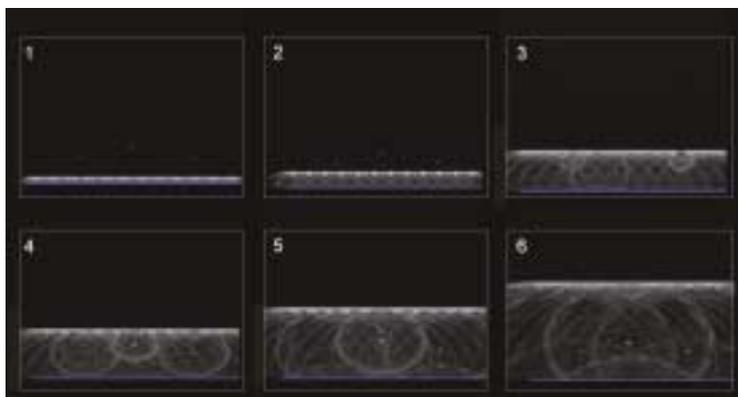


Abbildung 9: Simulierte Reflektion einer Schallwelle an Mikroblasen der Größe 5 Mikrometer.

des Wirbelkörpers gemessen. Anhand der Form dieser Oberfläche, lässt sie sich im 3D-Modell des betreffenden Wirbelsegments, das aus den vor der Operation aufgenommenem CT-Bildern erzeugt wurde, erkennen (registrieren) und entsprechend anzeigen (referenzieren) [8]. Wenn sich nun der Arzt nicht am eigentlichen Situs, sondern an diesem 3D-Modell orientiert, ist er in der Lage viel genauer und sicherer zu arbeiten. Derzeit arbeitet die Simulationsgruppe an Verfahren, dieses 3D-Modell, z.B. über eine halbtransparente Brille in das Sichtfeld des Arztes einzublenden, so dass er wie durch ein Fenster ins Körperinnere der Patienten sehen kann. Abbildung 12 zeigt die Studie eines Mitarbeiters der Firma Phillips, die anstelle einer Brille ein schwenkbare Display vorsieht.

Diese »Augmented Reality« genannte Technologie lässt sich auch auf andere Disziplinen übertragen. So wurde ein gemeinsam von der Simulationsgruppe



Abbildung 8: Simulierte Schallabstrahlung eines Ultraschallkopfes für die medizinische Diagnostik.



Abbildung 12: Augmented Reality basierte Chirurgie.

des IBMT und der Allgemein Chirurgie der Universitätsklinik Homburg eingereicherter Projektentwurf zur Entwicklung eines AR-basierten Endoskopsystems in diesem Jahr mit einem Forschungspreis prämiert, der die finanzielle Grundlage für die Kooperation zwischen beiden Gruppen bildet /9/.

Literatur zum Thema:

- /1/ Fraunhofer Magazin, 1.2001, Titelthema: Ist Zukunft rechenbar? http://www.fraunhofer.de/german/publications/df/df2001/index_1-2001_02.html
- /2/ »Soforthilfe für Herzranke«, VDI-Nachrichten, 40/2001, S. 40
- /3/ Study of PZT coated membrane structures for micromachined ultrasonic transducers, Paul Muralt, Daniel Schmitt, Nicolas Ledermann, Jacek Baborowski, Peter K. Weber, William Steichen, S. Petitgrand, A. Bosseboeuf, Philippe Gaucher, Proc. IEEE Ultrasonic Symp., Atlanta, Oct 2001 (to be published in early 2002)
- /4/ Endoskopische Wirbelsäuler Chirurgie, Angela Olinger, Ulrich Hildebrand, Springer, Berlin, 2000
- /5/ Compute the Invisible, Visualize the Immaterial – Computer Aided Structural Acoustics, P.K. Weber, J. Weyland, Proc. 18th ANSYS User Meeting 2000, Friedrichshafen, 2000, pp. 2.4.5
- /6/ CATD - Computer Aided Transducer Design - Methods & Benefits and its Use for the Development of an Ultrasonic 2D-Array, P. K. Weber, D. Schmitt, J. Weyland Proc. NAFEMS World-Congress on Computational Acoustics, Wiesbaden 1999, pp.8.1-21
- /7/ New microdevices for separation and sorting of small cell populations-on-a-chip, Müller,T., Gradl.G., Pfennig,A., Shirley,S., Schnelle,T., Fuhr,G., Abstract μ Tas 2000, Twente
- /8/ A System for Ultrasound-Based Intraoperative Navigation in Spine-Surgery, Peter K. Weber, Leonora Peter, Juergen Meiche, Joerg C. Schlegel, Ulrich Harland Proc. IEEE Ultrasonic Symp., Atlanta, Oct 2001 (to be published in early 2002)
- /9/ Strukturiertes Licht für die Echtzeitnavigation in der Allgemein Chirurgie, Alexandra Neuschl, UKH-Report, Homburg, 2/2001, pp.3

Ansprechpartner

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

Eine FuE-Plattform für die klinisch-wissenschaftliche Ultraschall-Diagnostik

Situation

Seit Einführung der medizinischen Ultraschalldiagnostik vor mehr als 50 Jahren leidet die klinische Forschung an geeignetem Gerät, um Forschungsziele zu realisieren. Die Gerätehersteller weltweit sind nur äußerst selten bereit, erforderliche Modifikationen ihrer jeweiligen Systeme durchzuführen, teils aus Kostengründen, teils aus Furcht, intellektuelles Eigentum preiszugeben. Dieser eklatante Mangel an geeignetem Forschungsgerät hat nach Meinung des National Institute of Health (NIH) der USA dazu geführt, dass Fortschritte in der klinischen Ultraschalldiagnostik weit hinter ihrem Potenzial zurückgeblieben sind. Mit einem Programm zur Entwicklung von geeignetem Equipment hat der NIH in diesem Jahr den Versuch unternommen, ein Forschungs-Instrumentarium zu schaffen.

Vor diesem Hintergrund hat die Abteilung Ultraschall des Fraunhofer IBMT bereits seit ihrer Gründung 1984 verschiedentlich Hardware-Modifikationen an Systemen von bisher fünf führenden Geräteherstellern durchgeführt, um für eigene Projekte aber auch im Auftrag und in Kooperation mit klinischen Forschungseinrichtungen die technisch-wissenschaftlichen Voraussetzungen für neue und verbesserte Ultraschalldiagnostik geschaffen. Basierend auf den in zahlreichen Projekten gewonnenen Erfahrungen wurde eine FuE-Plattform geschaffen, die nicht nur die klinische Forschung unterstützen kann, sondern darüber hinaus auch als Ausgangsbasis für eine Produktentwicklung dient. Kernstück dieser FuE-Plattform ist der sog. Digital Beamformer, kurz DiPhAS, genannt. Die derzeitige Version ist bereits die vierte Generation und dient dem Unternehmen Computed Ultrasound Global (CUSG) einer US-amerikanisch-taiwanesischen Gesellschaft als Produktplattform. Die folgenden

Abschnitte befassen sich mit verschiedenen Aspekten dieser zentralen Entwicklung. Dazu werden zunächst einige Spezifikationen betrachtet, die im Umfeld der jüngsten Entwicklungen neuer Ultraschall-diagnostischer Verfahren von besonderem Interesse sind. Der darauf folgende Abschnitt skizziert die realisierte Lösung vor allem in Hinblick auf Flexibilität und der Fähigkeit, mit der raschen Entwicklung auf dem Sektor integrierter elektronischer Komponenten Schritt zu halten. Der Beitrag schließt mit einigen beispielhaften Demonstrationen der Entwicklung.

Anforderungen an eine FuE-Plattform für die klinische, diagnostische Ultraschallforschung

Eine Hardware zur Unterstützung klinisch-technischer Forschungs- und Entwicklungsaufgaben muss faktisch alle Entwicklungsbereiche eines Ultraschallsystems einbeziehen. Dazu zählen neben Wandlerdesign und Entwicklung, Schallstrahlformung und Schallstrahlsteuerung, analoge wie digitale Signalverarbeitung. Darüber hinaus müssen auch hardwareseitig Möglichkeiten geschaffen werden, dosimetrische Aufgaben zu unterstützen. Einzelheiten hierzu sind in Tabelle 1 gelistet.

Neben diesen mehr spezifischen Aufgabenstellungen sind von einer FuE-Plattform auch allgemeine Eigenschaften vorzusehen. Dazu zählen

1. Schnelle und einfache Implementierung neuer Systemkomponenten
2. Steuerung aller Systemfunktionen durch Software
3. Optimale Systemeigenschaften

zu 1.:

FuE-Systeme sollten schnell und einfach aufrüstbar sein. Im Zuge einer Entwicklung, ist es an der Tagesordnung, dass die Leistung gewisser Systemkomponenten erhöht werden muss oder andere Dimensionierungen erforderlich werden, z.B. die Anzahl der benötigten Kanäle, der Frequenzbereich u.a. Oftmals sind neue Komponenten am Markt verfügbar (z.B. AD-Wandler höherer Sampling-Frequenz und Digitalisierungstiefe), die das Lösen einer Entwicklungsaufgabe vorantreiben können. Diese Flexibilität kann praktisch nur durch eine konsequente Modularisierung sowohl in Bezug auf Kanalzahl (Parallelisierung) als auch durch Modularität in Bezug auf Funktionalität erreicht werden, d.h. separater Aufbau von Sender, Empfänger, Multiplexer etc. Besonders wichtig ist dabei, dass solche Änderungen nicht jedesmal einer Neuentwicklung gleichkommen, sondern von einer geeigneten Hard- und Software-

Features	Application/Task
Transmit Waveforms	Coded excitation, beam synthesis optimized penetration
Transmit amplitude	Apodization, beam synthesis
Delay	Focussing, steering
Multiplexor n x m crosswitch	Accommodating various arrays
Time gain compensation	Compensating tissue attenuation
Analog filter bank	Improved SNR/Antialiasing
Speed and Clocking ADC	Beamforming/dynamic range
Beamsum control	Infinite combinations of beamforming
Programmable digital filter	Lateral beam control
RF-Transfer Control	Optimize RF-data transfer to PC

Architektur unterstützt sind, die den partiellen Austausch von Komponenten erleichtert.

zu 2.:

Im Gegensatz zu einem klinisch-diagnostischen System, das in aller Regel auf ein Spektrum von Anwendungen optimiert wird, stehen beim Forschungssystem die frei zugängliche Steuerung aller Komponenten und Funktionen sowie der Zugang zum Signalpfad in allen Stufen des Signalweges im Vordergrund. Eine speziell ausgearbeitete Toolbox mit Unterstützung der Dokumentation ist daher zwingend erforderlich.

zu 3.:

FuE-Systeme arbeiten an der Frontlinie des Stands der Technik. Obwohl sicherlich einige Kompromisse hinsichtlich Bedienungskomfort und graphischer Darstellung diagnostischer Information eingegangen werden müssen (und auch ohne Verlust an technischem Fortschritt eingegangen werden können), muss dennoch die gewonnene diagnostische Information von höchster Qualität sein. Deshalb sind FuE-Systeme stets mit den Ansprüchen an Flaggschiff-Systeme führender Hersteller zu vergleichen.

Das FuE-System DiPhAS

Abbildung 1 zeigt das Gesamtkonzept der FuE-Plattform. Es besteht aus den Komponenten: Digitaler Beamformer, der zusammen mit den Komponenten Multiplexer und Schallkopf das eigentliche Frontend bildet. Die Vektor-Prozessor-Einheit verarbeitet die Ultraschallsignale je nach den jeweiligen Betriebsmodi, B-Bild, Doppler, Color Flow etc. und bewerkstelligt die Scan-Konvertierung und Bild-Filterung. Alle Komponenten werden vom Host-PC aus gesteuert, wodurch ein vollständiges, auf PC-Basis betriebenes Ultraschallsystem entsteht, das unmittelbar in die PC-Welt integriert ist.

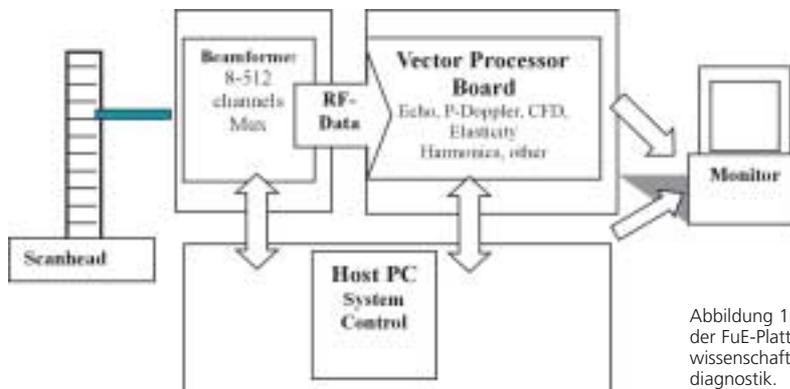


Abbildung 1: Block-Diagramm der FuE-Plattform zur klinisch-wissenschaftlichen Ultraschall-diagnostik.

Das in der Abteilung Ultraschall in der vierten Generation entwickelte System DiPhAS (Digitales Phased Array System) ist vollständig modular in Einheiten von je acht Kanälen aufgebaut. Es umfasst eine Steuerplatine mit Controller, Steuer-LCA, Beamformer RAM sowie weitere sog. »Beamformer Boards« mit modularisierten Send- und Empfangskanälen sowie der digitalen Beamformer-Einheit. Um die Verwendung möglichst vieler verschiedenartigster Schallköpfe zu unterstützen, sind die bis zu 512 Verbindungsleitungen umfassenden Schallkopfstecker nebst dazugehörigem Multiplexer separat auf einem eigenen Board untergebracht. Von der Architektur her besteht das DiPhAS aus mindestens einem Steuerboard, einem Beamformer-Board und einem Transducer-Board und kann dann leicht durch Hinzunahme weiterer Boards zunächst zu einem Block von 128 Send- und Empfangskanälen und durch Integration von bis zu 4 Blöcken auf 512 parallele Send- und Empfangskanäle aufgerüstet werden. Die in Tabelle 1 geforderten Funktionen und Zugriffsmöglichkeiten sind fast alle implementiert. DiPhAS unterstützt vor allem die Implementierung von Spread-Spectrum-Technologien mit den entsprechenden Korrelationsverfahren zur Pulskompression und damit die weitgehendste Verwendung von breitbandigen Array-Schallköpfen bis zu einer Mitten-Frequenz von 20 MHz verbunden mit einer relativen Bandbreite von 100 %. Die Entwicklung

von Verfahren mit weitaus verbesserter Schallstrahlgeometrie – insbesondere die Verbesserung des elevativ-lateralen Auflösungsvermögens und Realisierung von elektronischer 3D-Schallfeldsteuerung, 3D-Phased Array – sind hardwareseitig vollständig realisiert. Durch freie Programmierbarkeit der Sendesignale individuell für jeden Kanal und mit einer individuellen Programmierbarkeit der Empfangskanäle wird die Schallstrahlsynthese ermöglicht und damit weit über den derzeitigen Stand der kommerziellen Gerätetechnik hinausgehende Potenziale geschaffen. Die Spezifikationen des DiPhAS Systems sind in Tabelle 1 gelistet.

Ergebnisse

Abbildung 2 zeigt die betriebsbereite 128-kanalige DiPhAS-Plattform mit dem dazugehörigen Controller-PC, einschließlich einer integrierten Bildverarbeitung mittels einer Matrix-Genesis-Hardware.

Abbildung 3 demonstriert die Bildqualität des Systems an einem AIUM 100 Phantom aufgenommen mit einem Hewlett und Packard 3 MHz Breitband-Schallkopf. Die auf einer Linie angeordneten hellen Bildpunkte sind im Abstand von 10 mm angeordnet und liefern den Maßstab. Das Bild ist mit 80 Kanälen aufgenommen, die im Sendefall auf 50 mm Abstand fokussiert wurden. Die Abbildung ist unmittel-

telbar aus den Rohdaten nur durch Gleichrichtung der HF-Signale und darauffolgende logarithmische Kompression entstanden. Auf weitere Bildverarbeitungsfilter, wie Kantenanhebung, Rauschunterdrückung, Persistenz etc. wurde verzichtet.

Abbildung 4 zeigt die Rückseite einer 10-Pfennig-Münze aufgenommen mit einem 112-Elemente-Linear-Array-Schallkopf mit 7,5 MHz und 2 Wellenlängen Element-zu-Element-Abstand (Hersteller Vermon, Tours, France). Das Punkte-Relief im dargestellten Blatt der Münze hat einen Abstand von 0,8 mm, der vom System deutlich aufgelöst wird. Das axiale Auflösungsvermögen in dieser Anordnung liegt bei ca. 0,2 mm.

Schlussfolgerung und Ausblick

Mit der vierten Generation der Ultraschall-Beamformer-Entwicklung ist ein diagnostisches Ultraschallsystem entstanden, das von der Leistung vergleichbar mit den am Markt derzeit verfügbaren Spitzenentwicklung ist. Als FuE-System übertrifft es deutlich die vom NIH geforderten Leistungsmerkmale an eine FuE-Plattform. Die Plattform wird bereits von einer US-amerikanisch-taiwanesischen Gruppe als Basis einer eigenen Geräteentwicklung genutzt. Das System wird derzeit in einem weiteren Projekt für den 20 MHz Synthetic Aperture-Bereich weiterentwickelt, das als Produkt bis Ende 2002 zur Verfügung stehen soll. Ein New Yorker Unternehmen hat mit dem Erwerb eines 128 Prototyp-Systems ebenfalls eine Option zur Vermarktung der Technologie für den kardiologischen Einsatz angemeldet.



Abbildung 2: 128-kanalige DiPhAS-Plattform.

Ansprechpartner

Dr. Rainer Schmitt
 Tel.: +49 (0) 6894/980-200
 Fax: +49 (0) 6894/980-400
 Email: rainer.schmitt@ibmt.fraunhofer.de

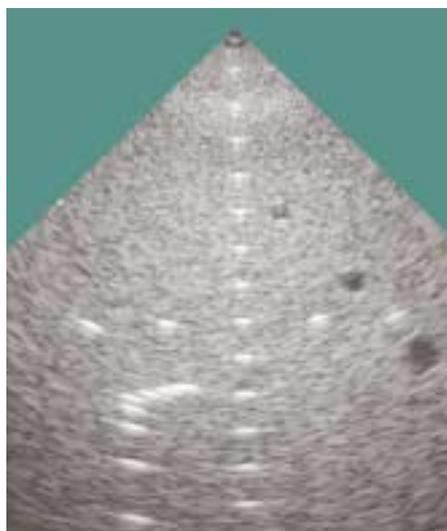


Abbildung 3: Bildqualität des Systems an einem AIUM 100 Phantom aufgenommenen mit einem Hewlett and Packard 3 MHz Breitband-Schallkopf.

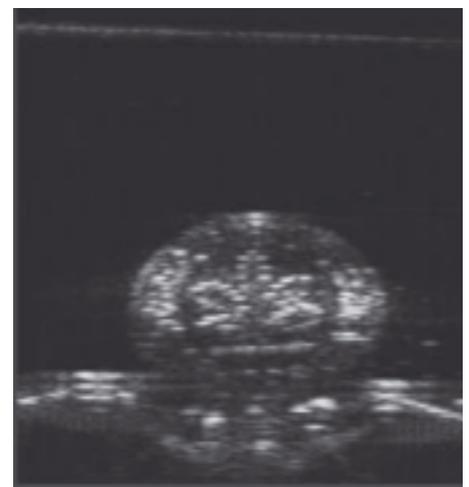


Abbildung 4: Rückseite einer im Wasserbad stehenden 10-Pfennig-Münze. Aufgenommen mit einem 7.5 MHz Linear-Array-Schallkopf (Vermon, France). Abstand Münze zu Schallkopf ca. 30 mm.

Zeroflow-Performance-Messplatz

Ausgangssituation

Die absolute Messgenauigkeit ist überall dort von großer Bedeutung, wo Untersuchungen oder Abrechnungen im Mittelpunkt des Interesses stehen. In der Industrie wird dem Bereich der Ultraschallmessgeräte in den letzten Jahren eine immer stärkere Bedeutung zugesprochen, da hier Präzision, Zuverlässigkeit, Robustheit, Kosteneffektivität und eine gute Adaptierfähigkeit an bestehende Systeme geboten wird. Dies resultiert zum einen aus der ständigen Weiterentwicklung von Ultraschallwandlern hinsichtlich Empfindlichkeit, Temperaturbeständigkeit, Materialauswahl und -verarbeitung, und zum anderen aus dem Einsatz schneller Signalverarbeitung, z.B. mittels digitaler Signalprozessoren (DSP). Die bisherige Forderung an Messgenauigkeiten bezogen auf den Endwert wird heute ergänzt durch die Klassifizierungen auf den Messwert, der einen konstanter Fehler über die gesamte Messdynamik des Systems verlangt. An heutige Messgeräte werden deshalb besonders in ihren unteren Messbereichen hohe Anforderungen gestellt.

Aufgabe/Ziel

Zur Konzipierung von Messgeräten im Ultraschallbereich werden Referenzsysteme benötigt, die es erlauben, eine parallele Abstimmung aller Systemkomponenten zu ermöglichen, um die gewünschten hohen Messgenauigkeiten zu erzielen.

Realisierung

Sowohl in der Durchflussmessung mittels Ultraschalltechnik, als auch in der Entwicklung und Fertigung von Ultraschallwandlern ist es wichtig, eine gute Laufzeit- und Phasenstabilität aller zusammenwirkenden Komponenten zu erreichen.

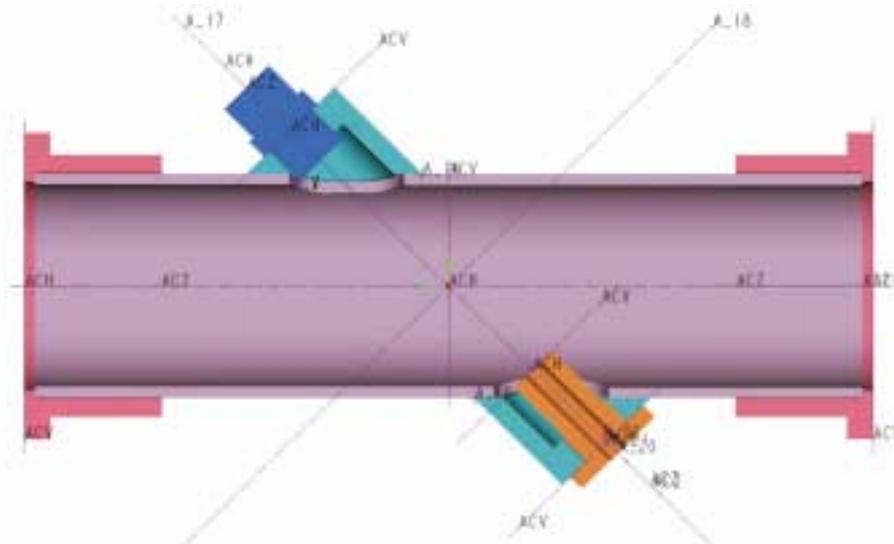


Abbildung 1: Schnittbild eines Messrohres für das Laufzeitdifferenz-Verfahren.

Die Technik, die sich hinter der Messung von Durchflüssen mittels Ultraschall verbirgt, ist in der Regel eine Zeit- bzw. Phasenmessung. Eine Möglichkeit der Berechnung von Durchflüssen liefert z.B. die Laufzeitdifferenz-Methode (Abbildung 1). Hierbei stehen sich zwei Ultraschallwandler in einer Messzelle winklig zur Strömung gegenüber und senden sich nacheinander Ultraschallimpulse zu. Ein Ultraschallimpuls durchläuft die Messzelle in Strömungsrichtung,

während der andere gegen die Strömungsrichtung läuft. Das Schallpaket in Strömungsrichtung wird mitgeführt und gelangt zeitlich früher zum Empfangswandler. Der Schallimpuls, der sich gegen die Strömung bewegt, wird von dieser »gebremst« und benötigt für dieselbe Wegstrecke eine etwas längere Zeit. Die beiden Laufzeiten werden von einer Elektronik gemessen und die Differenz daraus gebildet. Diese Differenz ist proportional zur Strömungsgeschwindigkeit.



Abbildung 2: Zeroflow-Performance Messsystem mit Delayline zur Kalibrierung.

Bei Nullfluss –»Zeroflow«– bewegt sich das Medium zwischen den Ultraschallwandlern nicht, so dass beide Schallpakete dieselbe Zeit benötigen und die Laufzeitdifferenz Null ergibt (Abbildung 2). Einflüsse von Ultraschallwandlern, Konstruktion der Messzelle, elektrischen Zuleitungen, Ansteuer- und Auswerteelektronik liefern jedoch einen Phasenjitter, der sich der Messung überlagert und damit einen Einfluss auf die Messgenauigkeit besonders im unteren Messbereich ausübt. Für die Entwicklung von Ultraschall-Durchflussmessgeräten und für die Konstruktion entsprechender Ultraschallwandler wurde am Fraunhofer IBMT ein Messsystem auf Basis kreuzkorrelierter Ultraschallsignale aufgebaut. Das Messsystem protokolliert die Laufzeitdifferenzen, die sich im Nullfluss zweier gegenüberstehender Ultraschallwandler sowohl im Freifeld als auch im eingebauten Zustand, z.B. in einem Wasserzähler, ergeben. Darüber hinaus steuert das System einen Kryostaten mittels definierbarer Temperaturkurve an, um die Phasenstabilität der Ultraschallsignale in Relation zu einer äußeren Temperatureinwirkung zu prüfen. Weitere Features des Zeroflow-Performance-Messsystems sind die Darstellung der Empfangssignale auf dem Bildschirm, das Berechnen der empfangenen Mittenfrequenz, das Protokollieren von bis zu 3 unabhängigen Temperaturmessstellen, die Möglichkeit der externen Triggereiner Messkurve, z.B. in automatischen Prüfständen (SPS) und die Ausbaufähigkeit auf 8 Messkanäle. Das Messsystem ist komplett mit einer DSP-Ultraschall-Sende- und Empfangselektronik in einen 19“-Pentium-Rechner eingebaut, inklusive eingebautem TFT-Bildschirm und Ethernet-Anbindung. Die vom Fraunhofer IBMT entwickelte Elektronik misst Laufzeitdifferenzen bis zu 50 ps. Dadurch können sowohl Kleinstdurchflüsse als auch Phasenstabilitäten der Ultraschallwandler exakt vermessen werden



Abbildung 3: IBMT-Messrohr für das Laufzeitdifferenz-Verfahren.

(Abbildung 3). Die Anwendung kreuzkorrelierter Ultraschallsignale besitzt gegenüber herkömmlichen Verfahren wie z.B. »Leading Edge / Zero-Crossing« den Vorteil, weitgehend unabhängig von Empfangsamplituden bzw. deren Flankensteilheit zu sein. Auch kann so das eigene Ultraschallsignal aus einem Signalgemisch »erkannt« werden.

Ausblick / Potenzial

Der Einsatz des Zeroflow-Performance-Messsystems liegt neben der Messung von Durchflüssen in der Entwicklung und Konstruktion von Ultraschallwandlern, »Paaren« von Ultraschallwandlern, Güteüberwachung der Wandler, Entwicklung und Konstruktion von Durchflussmessgeräten bei Ein-

satz von Laufzeit- oder Phasenmessungen.

Definitionen

»Leading Edge« beschreibt eine Triggereingung nach Erreichen einer gewählten Signalamplitude, während »Zero-Crossing« eine Triggereingung bei Null-durchgang der Schwingung auslöst > »Nulldurchgangsdetektor«.

Ansprechpartner

Dipl.-Ing. Marc Schmieger
 Telefon: +49 (0) 6894/980-222
 Fax: +49 (0) 6894/980-400
 Email:
marc.schmieger@ibmt.fraunhofer.de

Ultraschall-Online-Kontrolle der transskleralen Zyklphotokoagulation

Situation

Das Glaukom stellt die weltweit dritthäufigste Ursache für eine Erblindung dar. Betrachtet man Industrie- und Entwicklungsländer gemeinsam, stehen die Katarakt (grauer Star) und das Trachom (bakterielle Bindehautentzündung) an erster Stelle der Erblindungsursachen. In den industrialisierten Ländern sind die Glaukome zusammen mit der altersabhängigen Makula-Degeneration und der diabetischen Netzhauterkrankung häufigste Ursache einer Erblindung. Jährlich erblinden in Deutschland insgesamt etwa 1000 – 1500 Menschen durch ein Glaukom. Die Therapie des Glaukoms kann nichtinvasiv über medikamentöse Einstellung des Augeninnendruckes und invasiv über kammerwasserabflussverbessernde bzw. zyklodestructive Operationen (Zyklokryo-Koagulation, Zyklphoto-Koagulation) durchgeführt werden.

Aufgabe

Die transsklerale Zyklphoto-Koagulation ist ein Verfahren zur Behandlung des therapieresistenten Glaukoms. Hierbei werden mit Hilfe eines Diodenlasers die kammerwasserproduzierenden Strukturen des Auges im Ziliarkörperperithel koaguliert, um so den pathologisch erhöhten Augeninnendruck zu reduzieren. Die Zyklphoto-Koagulation wird fast ausschließlich transskleral durchgeführt (Prinzipdarstellung Abbildung 1). Hierbei erfolgt die Absorption der Strahlung vor allem durch die an der Oberfläche der Ziliarkörperzotten liegende Pigmentepithelschicht. Die Applikation erfolgt üblicherweise im Kontaktverfahren durch einen Lichtleiter mit 0,4 – 1,5 mm Durchmesser, der auf die Sklera aufgesetzt wird. Dabei werden zirkulär ca. 20 Koagulationsherde gesetzt (Abbildung 2). Ein Problem dabei ist neben der Nichteinsehbarkeit des Koaguli-

onsareals die patientenspezifisch benötigte Dosierung, die von Gewebedicke, Pigmentierung und Anpressdruck des Laserapplikators abhängig ist.

Derzeit steht eine Methode zur Feedback-Steuerung der transskleralen Zyklphoto-Koagulation kommerziell zur Verfügung. Dabei wird die zeitliche Änderung des transkorneal während des Koagulationsvorganges transmittierten Lichtes zeitaufgelöst analysiert. Bei dieser transkornealen Messung besteht zum einen durch den direkten Hornhautkontakt eine Erosionsgefahr. Zum anderen kann es bei diesem Messprinzip auf Grund einer Eintrübung des Glaskörpers bzw. der Linse zu einer Störung des Messsignals kommen. Durch den Einsatz von sonografischen Methoden kann der Einfluss dieser Fehlerquellen eliminiert werden. Voruntersuchungen haben gezeigt, dass hochfrequenter Ultraschall eine Möglichkeit bietet, den Prozess der Koagulation zu analysieren. Ziel dieses Projektes war die Untersuchung, inwieweit hochfrequenter diagnostischer Ultraschall dazu geeignet ist, die Koagulation zu überwachen, um damit eine Online-Steuerung des Behandlungsprozesses zu ermöglichen.

Lösung

Das Lösungskonzept besteht aus einem Einkanal-Ultraschallsystem mit einem kombinierten Laser/Ultraschall-

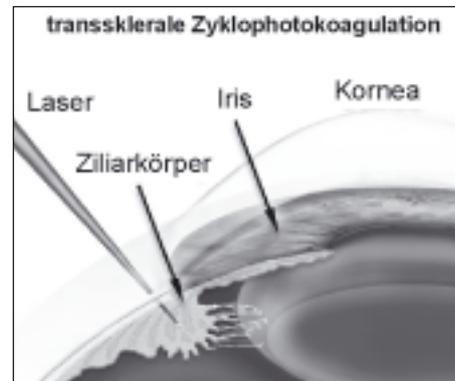


Abbildung 1: Funktionsprinzip der transskleralen Zyklphotokoagulation.

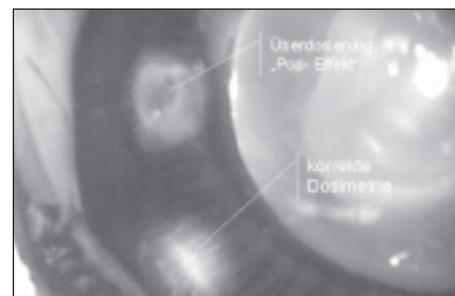


Abbildung 2: Koagulationsherde nach der transskleralen Zyklphotokoagulation mit unterschiedlicher Behandlungsdauer.

applikator, der sich an den Gegebenheiten der im klinischen Einsatz befindlichen Laserapplikatoren orientiert und die synchrone Beschallung des vom Laser erwärmten Gewebeareals erlaubt. Um die notwendige räumliche Auflösung im Bereich des Ziliarkörpers zu erreichen, wird ein Ultraschallwandler mit einer Mittenfrequenz von 30 MHz eingesetzt. Zur Realisierung des Ultraschallwandlers wurden zwei prinzipielle Lösungswege verfolgt (siehe Abbildung 3). Zum einen eine zum Applikator konzentrische Ringanordnung des Ultraschallwandlers und zum anderen ein asym-

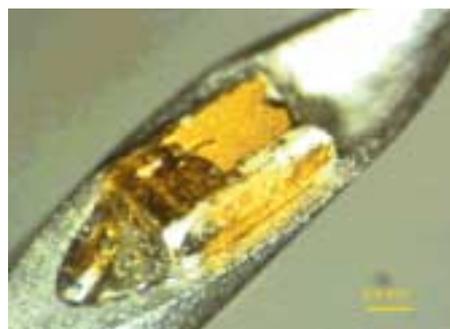


Abbildung 3: Funktionsmuster der entwickelten Laser-/Ultraschallapplikatoren, links: Miniaturwandler, aktive Fläche 0,5 x 0,6 mm mit azimuthaler Krümmung, Frequenz 23 MHz; rechts: Ringwandler mit 1 mm Bohrung und äußerem Durchmesser 3 mm, Frequenz 32 MHz.

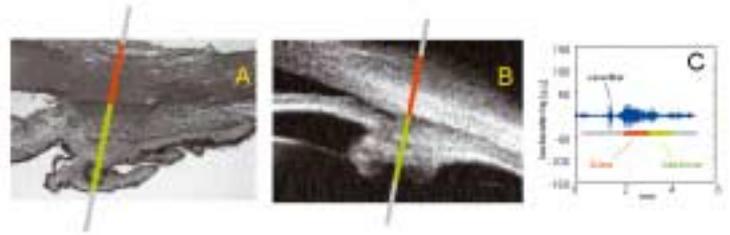


Abbildung 4: In der Darstellung des Ziliarkörperbereiches mit verschiedenen abbildenden Methoden (A histologischer Schnitt, B Ultraschall B-Bild, C Ultraschall HF-Signal) repräsentieren in den markierten Schnitten die Farben Rot und Grün die Gewebeschichten Sklera und Ziliarkörper. Für die Analyse der integrierten Rückstreuung wird das Signal aus dem Ziliarkörper (grün) benutzt.

statistischen klinischen Auswertung der Führungsparameter muss das Ultraschall-Wandlersystem weiter auf die spezifische Situation am Auge optimiert werden.

Ansprechpartner

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

Klinischer Partner

Universitäts-Augenklinik Rostock
 Dr. rer. nat. O. Stachs
 Universität Rostock

Projektfinanzierung

BMBF (FKZ 13N7238/3).

metrisch adaptierter miniaturisierter Ultraschallwandler.

Mit den entwickelten Lösungen wurden in vitro Untersuchungen am Schweinebulbus durchgeführt. Zur Beschreibung der aus dem Ziliarkörpergebiet empfangenen HF-Signale ist dieser Bereich in Abbildung 4 mit verschiedenen Methoden dargestellt. Abbildung A zeigt einen histologischen Schnitt, B den entsprechenden Bereich im Ultraschall-B-Mode und C das eindimensionale HF-Signal mit markierter Sklera und Ziliarkörper. Der zeitliche Verlauf des HF-Signals während der Koagulation ist in der Abbildung 5 dargestellt. Während des Koagulationsprozesses ist eine deutliche Zunahme der Signalamplituden aus dem Bereich des Ziliarkörpers zu beobachten. Zur Quantifizierung des Effektes unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufes können prinzipiell sowohl thermometrische Verfahren als auch Verfahren, die die strukturellen Veränderungen des Gewebes betrachten, verwendet werden. Als am besten geeignetes Verfahren erwies sich die Betrachtung der integrierten Rückstreuung. Das Signal über dem Ziliarkörper liefert über dem Behandlungszeitraum charakteristische Verläufe in der integrierten Rückstreuung (Abbildung 6). Das Signal steigt während der Laserkoagulation an, erreicht zu einem Zeitpunkt vor der Beendigung der Koagulation ein Maximum und sinkt auf ein Niveau höher als das Ausgangsniveau wieder ab. Der Anstieg über dem Ausgangsniveau ist von der eingestrahlten Laserleistung abhängig. Bei Auftreten einer Überdosierung (Pop-Effekt) wird ein weiterer charakteristischer Anstieg der integrierten Rückstreuung beobachtet (Abbildung 6 c). Dieser charakteristische zeitliche Kurvenverlauf der Rückstreuung während der Koagulation bietet die Möglichkeit der Definition eines eindeutigen Kriteriums zum Abbruch der Laserbehandlung und damit prinzipiell zu einer Online-Steuerung der Therapie.

Potenzial

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass hochfrequenter Ultraschall geeignet ist, eine Online-Therapiekontrolle der transskleralen Zyklphotokoagulation zu gewährleisten. Der Nachweis von thermisch bedingten Koagulationseffekten in kleinen Gewebereichen mit einer entsprechenden zeitlichen und örtlichen Auflösung konnte geführt werden. Die therapiebedingte Veränderung der integrierten Rückstreuung liefert Anhaltspunkte für einen Führungsparameter. Das Ringwandlerkonzept, als bevorzugte Lösungsvariante, liefert zunächst gute Signale aus dem Koagulationsgebiet. Es stellt sich jedoch heraus, dass bei der Signalaufnahme im Nahfeld des Wandlers, die operationstechnisch durch die direkte Ankopplung des US-Wandlers an die Sklera bedingt ist, das Signal/Rauschverhältnis zu gering ist, um eine stabile Signalauswertung zu gewährleisten. Eine Variation der Fokussierungsbedingungen bringt keine grundlegenden Verbesserungen. Die Nutzung eines Handstückes mit asymmetrisch adaptiertem Miniaturwandler liefert ein weitaus besseres Signal/Rauschverhältnis; jedoch gestaltet sich die Ausrichtung Ultraschallwandler und Laserstrahl im Verbindung mit den interindividuellen Bedingungen am Auge als schwierig. Zur

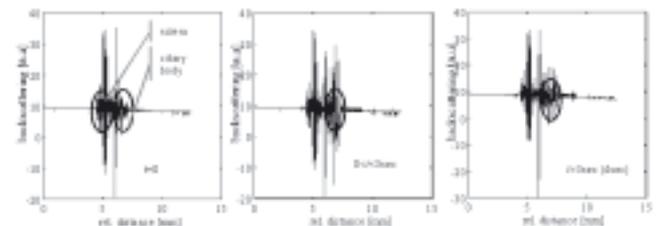


Abbildung 5: Variation des Zeitsignals während der Koagulation, (3 sec, 2500 mW).

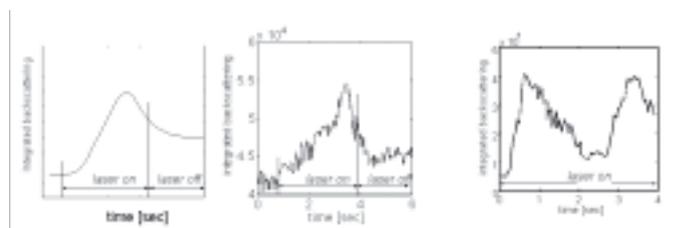


Abbildung 6: Analyse der integrierten Rückstreuung während der Koagulation (Integral über Ziliarkörpergebiet), links idealisiert, Mitte experimentell ohne Pop-Effekt, rechts experimentell mit Pop-Effekt.

SUPPORT – Planung und Steuerung radioenergetischer und thermischer Tumorbehandlung unter 3D-Ultraschall-Kontrolle

Situation

Aufgrund ihrer erheblich geringeren Nebenwirkungen gewinnen minimal-invasive Verfahren zur Tumorbekämpfung, wie die interstitielle Thermo-Therapie, erheblich an Bedeutung. Voraussetzung für eine schnelle und auf einen breiten sozioökonomischen Effekt abzielende Einführung dieser Therapien sind kostengünstige, zuverlässige Systeme, die ein effektives medizinisches Instrumentarium von der Therapieplanung über die Erfolgskontrolle während der Therapie bis hin zur Nachsorge möglichst vollständig beinhalten.

Aufgabe

Ziel des Projektes ist es, ein allgemeines Instrumentarium zur Planung, Durchführung und Kontrolle minimal-invasiver Eingriffe auf der Basis der unbestritten kostengünstigen Ultraschalltechnik zu entwickeln. Dabei werden auf Seiten der Fraunhofer-Gesellschaft einerseits die neueste Generation von digitaler Beamformer-Hardware mit der parametrischen, intraoperativen Signalverarbeitung verbunden und mit der leistungsfähigen, anwendungsspezifischen 3D-Bildverarbeitung der GMD andererseits zu einem dedizierten Therapiesystem integriert. Durch Modularität und Flexibilität wird eine einfache Integration mit den verschiedenen Instrumenten minimalinvasiver Therapien sichergestellt.

Ausgangspunkt

Das IBMT arbeitet seit 1981 auf dem Gebiet von Ultraschallhardware- und Softwareentwicklungen zur quantitativen Gewebecharakterisierung auf der Basis parameterselektiver und tomografischer Abbildungstechniken. Zu diesen Arbeiten gehört unter anderem

die technische Entwicklung der 3D-Abbildungs- und Dopplertechnik zum klinischen Einsatz in der Neonatologie, Techniken zur selektiven Darstellung von Steinfragmenten für die Lithotrypsie und zur phaseninsensitiven Ultraschallsignalverarbeitung. Das IBMT bringt in dieses Projekt ein Monitoringverfahren mit Ultraschall zur Dosimetrie der Lasertherapie (UGITT) ein sowie ein PC-basiertes digitales Ultraschall-System, das nach 6 Jahren bereits die vierte Gerätegeneration erreicht hat (DiPhAS). Die modulare und offene Architektur dieses Gerätes ermöglicht das Auslesen einzelner Ultraschall-Beams und eine freie Schallfeldformung zur Implementierung neuartiger Beampattern, die eine parametrische Auswertung wesentlich unterstützen. Das Institut für angewandte Informationstechnik der GMD hat in den vergangenen 7 Jahren sowohl für den Bereich Kardiologie als auch für die Neurochirurgie und die HNO-Chirurgie verschiedene Systeme entwickelt, die als sogenannte Enabling-Systeme in Training, Diagnose, Planung, Telekooperation und intraoperativer Eingriffskontrolle eingesetzt werden.

Durch die sehr gute gegenseitige Ergänzung der Kompetenzen der kooperierenden Institute Fraunhofer IBMT und GMD werden Lücken im wissenschaftlichen Know-how von vornherein minimiert. Aufgrund der Verschmelzung der auf beiden Seiten zur Verfügung stehenden Technologie eröffnen sich gute langfristige Perspektiven für eine ganze Produktreihe.

Lösung

Im aufgeführten Projekt wird ein Systemprototyp aufgebaut, der die thermischen Behandlungen am Beispiel der laserinduzierten Thermo-Therapie (LITT) im Bereich der Leber und der Brachytherapie im Bereich der Prostata behandelt. Mittels eines aktiven Beamforming zur Ultraschall-Bild-



System Prototyp mit PC und optischem Tracking System. Quelle: FhG FIT.

gebung wird sowohl durch die selektive Kontrastanhebung zur besseren Darstellung der Applikatoren die Ultraschall-Navigation ermöglicht als auch durch die Online-Darstellung der Läsionsausbreitung die Kontrolle der thermischen Therapie verbessert.



Potenzial

Das Ziel des SUPPORT-Projektes ist die Entwicklung eines kostengünstigen modularen Systems zur Unterstützung minimal-invasiver Eingriffe am Beispiel der Behandlung von Prostata- und Lebertumoren. Die vergleichsweise niedrigen Anschaffungskosten im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren (MR, CT), lassen dem Ultraschall als unterstützendes System in der »Schlüssellochchirurgie« eine immer wichtigere Rolle zukommen. Das in diesem Vorhaben entstehende System kann sowohl in wissenschaftlicher Weise durch die Implementierung weiterer Analyseverfahren genutzt und erweitert als auch in wirtschaftlicher Weise, durch die Modifizierung und Anpassung an weitere Therapieformen, einem breiteren Markt zugeführt werden.



Ansprechpartner

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



Projektpartner

FhG-FIT Institut für Angewandte Informationstechnik.

Das Projekt wird vom BMBF (FKZ 01AK906A) gefördert.

UGITT – Ultrasound Guided Interstitial Thermotherapy

Situation

Heutzutage sind die häufigsten Behandlungsarten von Tumoren die chirurgische Resektion, die Bestrahlung und die Chemotherapie. Seit den 80er Jahren wird zur Unterstützung der Radio- und Chemotherapie die Hyperthermie erfolgreich klinisch angewandt. Besonders bei der Behandlung von Lebermetastasen und Prostataerkrankungen zeigt die interstitielle Thermotherapie mit Lasern im Infrarot-Bereich oder Hochfrequenzapplikatoren vielversprechende Ergebnisse. Diese Verfahren befinden sich bereits im regulären Einsatz, beziehungsweise im Stadium der klinischen Evaluierung. Der Erfolg der Therapie beruht maßgeblich darauf, dass eine moderate, jedoch vollständige Zerstörung der malignen Bereiche unter Schonung der angrenzenden benignen Strukturen erreicht wird. Ein kostengünstiges, routinemäßig einsetzbares Verfahren zur nichtinvasiven Online-Therapiekontrolle ist derzeit nicht verfügbar, sodass diese Eingriffe meist »blind«, auf anatomische Normwerte und praktische Erfahrungen des Arztes gestützt, durchgeführt werden.

Aufgabe

Ziel des Projektes ist die Erforschung quantitativer Zusammenhänge zwischen thermisch bedingten Veränderungen im Gewebe und Ultraschall-Parametern bei Anwendung der laserinduzierten Thermotherapie (LITT). Dabei steht die Darstellung der Läsionsausbreitung im Vordergrund, so dass dem Anwender ein Werkzeug zur Verfügung gestellt wird, mit dem er im Sinne einer Dosimetrie die Behandlung steuern kann.

Ausgangspunkt

Durch orts- und zeitaufgelöste Aus-

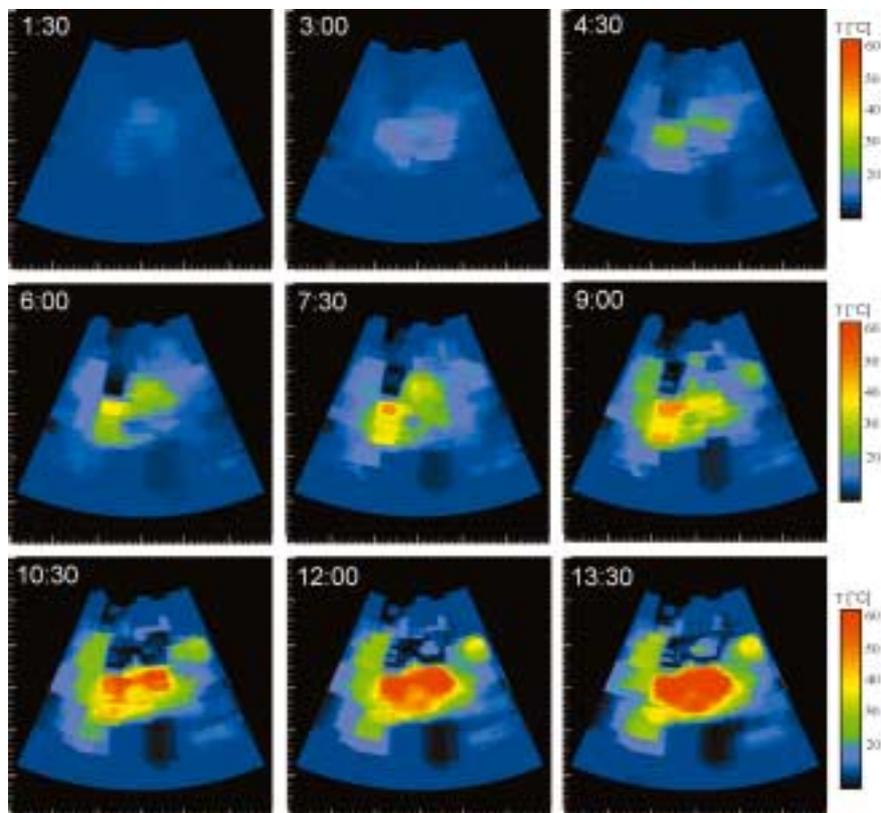


Abbildung 1: Mit Ultraschall gemessener Temperaturverlauf in einer Leberprobe vom Schwein bei Lasereinstrahlung mit 4 W über 13 min. Die Sektorbilder zeigen den zeitlichen Verlauf der Temperaturverteilung in einer Ebene senkrecht zum Laserapplikator.

wertung von rückgestreuten, hochfrequenten Ultraschall-Signalen bezüglich ihrer Laufzeit und ihrer spektralen Zusammensetzung ist es möglich, eine Aussage über die Temperaturverteilung in einem Gewebe und über den Zustand des Gewebes zu erhalten. Eine kontinuierliche Auswertung erlaubt es, kleinste Änderungen der Temperatur oder der Struktur des untersuchten Gewebes nichtinvasiv festzustellen. Dadurch ist es möglich, den geschädigten Gewebebereich abzugrenzen.

Lösung

Zwei am Fraunhofer IBMT entwickelte Ultraschall-Verfahren, mit denen es möglich ist, die Läsionsausbreitung darzustellen, werden derzeit zur klinischen In-vivo-Evaluierung in ein experimentelles System implementiert. Die

Verfahren werden anhand der Studie verifiziert und zur Therapiekontrolle optimiert.

Potenzial

Der Einsatz der kostengünstigen Ultraschallbildgebung bietet folgende Vorteile:

- Nichtinvasive, atraumatische Temperaturmessung.
- Abgrenzung des geschädigten Bereiches in Echtzeit während der Behandlung.
- Dosimetrie der interstitiellen Thermotherapie.
- Kriterium zu Steuerung der Therapie.
- Schonung des gesunden Gewebes unter vollständiger Zerstörung maligner Bereiche.
- Steigerung der Therapieeffizienz.
- Verminderung der Rezidivrate.

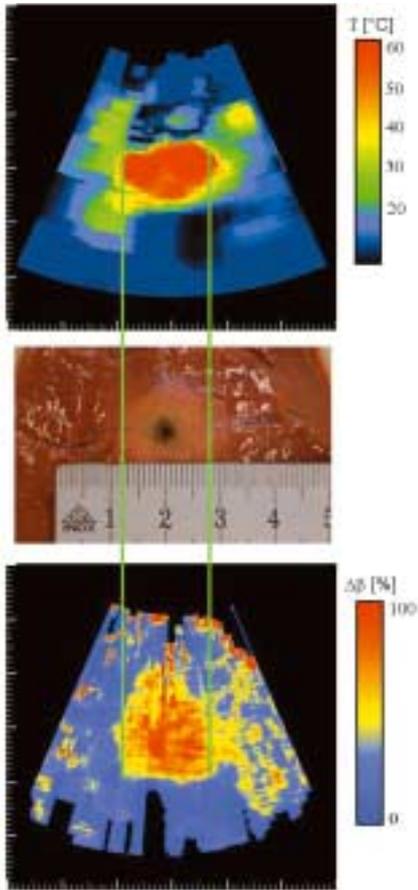


Abbildung 3: Vergleich der gemessenen Temperatur und Strukturbilder mit dem optischen Bild der Läsion.

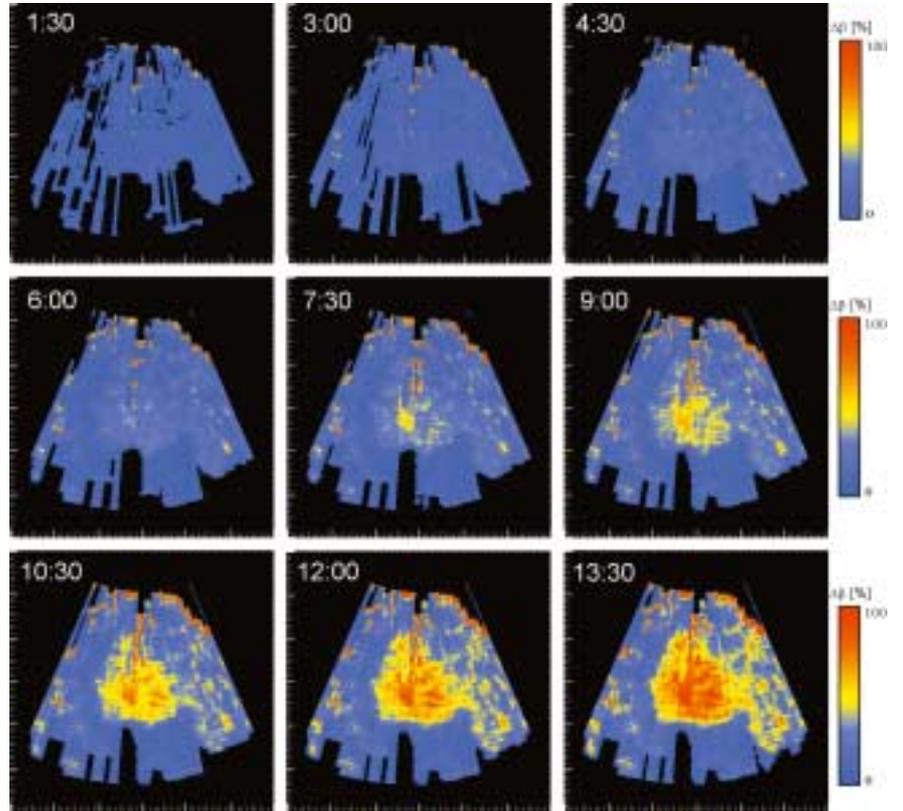


Abbildung 2: Mit Ultraschall gemessene strukturelle Veränderungen in einer Leberprobe vom Schwein während einer Lasereinstrahlung mit 4 W über 13 min.

Ansprechpartner

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

Das Projekt wird im Rahmen des Kompetenzzentrums MOTIV durchgeführt.

Vom Prototyp zum Serienprodukt

Ausgangssituation

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

In der Ressource »Präzisionsmechanik« kam es zu einem Ausbau der Leistungen durch die Vernetzung der Werkzeugmaschinen mit CAM-Modulen (Computer Aided Manufacturing), 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 Verbund-Werkstoffe« gelang es, ihre Produktspektren zu erweitern. Dies äußert sich z.B. in der Weiterentwicklung eines Luftschall-Sensors (ATR 95) zur hoch auflösenden Entfernung- und Durchflussmessung, Füllhöhen- und/oder Anwesenheitsdetektion bei Temperaturen von -40 °C bis +70 °C.

Technische Daten ATR 95:

Mittelfrequenz: 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
Email:
martin.heinz@ibmt.fraunhofer.de

Die Fertigung der bereits etablierten 1 – 3 Composite-Materialien konnte derart optimiert werden, dass eine Verdopplung der Fertigungskapazitäten erreicht wurde. Dies versetzte die Arbeitsgruppe Sensor-Fertigungstechnik nicht nur in die Lage, neue Kunden zu gewinnen, sondern bei allen Kunden auch die Qualität zu steigern und potenziell höhere Fertigungszahlen zu bedienen.

Beispiel zur Composite-Fertigung:

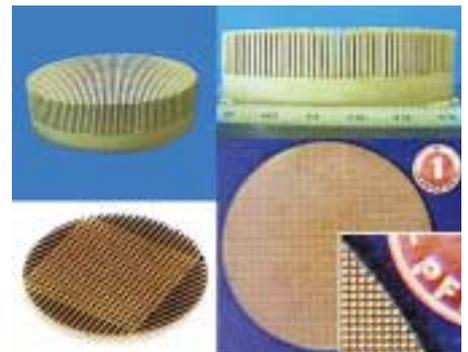
Mittelfrequenz: Standard: 0,5 – 5 MHz
Optional: 0,2 – 10 MHz
Kopplungsfaktor: > 60 %
Apertur: Standard: 15 – 30 mm
Optional: bis ø 100 mm
Ak. Impedanz: < 12 MRayl
Elektrode: Standard: Dünnschicht
Optional: bel. Design
Sonderformen: Rechteck, Ring

Projektdurchführung

Dipl.-Ing. Anette Jakob
Dr.-Ing. Thomas John
Telefon: +49 (0) 6897/9071-11
Telefon: +49 (0) 6897/9071-11
Email:
anette.jakob@ibmt.fraunhofer.de
thomas.john@ibmt.fraunhofer.de



ATR 95



1 – 3 Composite, 130 kHz, 1 MHz

Im Rahmen einer Kooperation mit dem Korean Institute for Science and Technology (KIST) wurde eine Anlage zur vollautomatischen EMV-Prüfung an Mikrowellengeräten in einer Serienfertigung aufgebaut. Die Entwicklung erstreckte sich über die Konzeptionierung, Konstruktion, Auswahl der erforderlichen Komponenten, Anbindung an die existierende Fertigungsstraße bis hin zur Installation der Anlage, die nunmehr im Mehrschichtbetrieb arbeitet. Die Abbildungen »EMV 1« und »EMV 2« zeigen eine Konstruktions-skizze sowie die fertig gestellte Anlage. Im Verlauf der Fertigungsstraße gelangen die fertig montierten Mikrowellengeräte zur ersten Station der Prüfanlage, an der die Tür geöffnet wird und ein zur EMV-Prüfung erforderlicher Prüfkörper eingestellt werden kann. In der zweiten Station erfolgt bei eingeschalteter Mikrowelle die EMV-Prüfung. An der dritten und letzten Station wird der Prüfkörper entnommen und wieder der ersten Station zugeführt. Zugleich erfolgt eine »Gut/Schlecht«-Kennzeichnung der Geräte. Eine weitere Spezifikation lag neben dem vollautomatischen Arbeitsablauf in der Flexibilität der Anlage, so dass bis zu 10 verschiedene Arten von Haushaltsmikrowellen-Geräten durch rasche Modifikation der Anlage geprüft werden können.

Projektdurchführung

Dipl.-Ing. Patrice Heiligenstein
 Telefon: +49 (0) 6897/9071-13
 Email: patrice.heiligenstein@ibmt.fraunhofer.de

Dipl.-Inform. Young Joo Oh
 Telefon: +49 (0) 6897/9071-21
 Email: oh@ibmt.fraunhofer.de

Dr.-Ing. Thomas John
 Telefon: +49 (0) 6897/9071-11
 Email: thomas.john@ibmt.fraunhofer.de

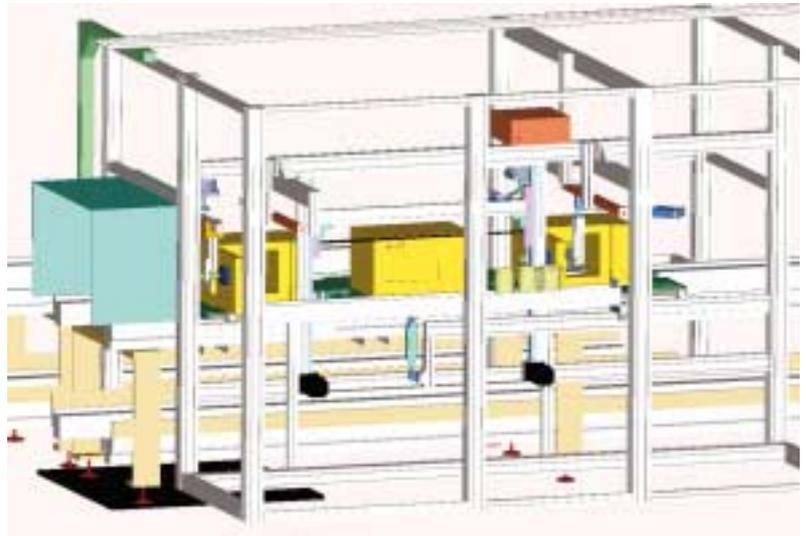


Abbildung »EMV 1« : Konstruktions-skizze der EMV-Prüfanlage.

Ansprechpartner

Dr.-Ing. Thomas John
 Telefon: +49 (0) 6897/9071-11
 Fax: +49 (0) 6897/9071-20
 Email: thomas.john@ibmt.fraunhofer.de



Abbildung »EMV 2«: Installierte EMV-Prüfanlage.

Europäisches Kompetenzzentrum für Biomedizinische Mikroprodukte – MEDICS

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 1 Mrd. DM 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 überproportional im Wachstum begriffen ist. Nach Angaben des VDE wächst der Weltmarkt der Mikrosystemtechnik

derzeit jährlich um 20%. Bis zum Jahr 2002 wird ein Anstieg des weltweiten Marktvolumens auf etwa 20 Mrd. EURO erwartet, wobei biomedizinischen Produkten dabei, laut NEXUS-Studie von 1998, rund 10 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.

Ergebnis

Seit Oktober 1997 bilden das Fraunhofer IBMT und das Centro Nacional de Microelectrónica (CNM), Barcelona, das Europäische Kompetenzzentrum für Biomedizinische Mikroprodukte (MEDICS). Seit 1999 agiert MEDICS als getrenntes Profitcenter.

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

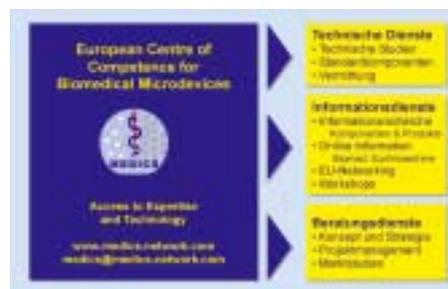


Abbildung 2: MEDICS' Service Portfolio.

Zu MEDICS Informationsdienstleistungen gehören:

MEDnews, ein Internet Newsletter, der regelmäßig international an derzeit über 1000 Empfänger verschickt wird. MEDsearch, eine spezialisierte Internetsuchmaschine, die kostenlosen Zugang zu bereits gefilterten Informationen aus dem Internet über Biomedizintechnik und -produkte bietet. Derzeit sind mehr als 1100 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.

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



Abbildung 1: Innovationskette für Biomedizinprodukte.

das Thema der Hörimplantate. Aufgrund der sehr positiven Reaktionen der vorwiegend aus der Medizintechnikindustrie stammenden Teilnehmer, plant MEDICS einen weiteren Workshop für das Jahr 2002.

MEDICS' technische Dienstleistungen bestehen aus technischen Studien und Machbarkeitsstudien auf der Grundlage des am IBMT vorhandenen Know-hows und 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 »Kabel führende Medizinprodukte«. Die Verbindung verschiedener Mikrokomponenten (z.B. nackter Sensorchips) mit Mikrokabeln kann dadurch stark vereinfacht werden.

MEDICS' Beratungsdienstleistungen umfassen Projektdefinition, Konzeptbewertung, Marktstudien, unabhängiges Projektmanagement, Vermittlung möglicher Kooperationspartner und Finanzierungsmöglichkeiten (z.B. EU, 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 dem Bundesministerium für Bildung und Forschung BMBF, Bartels Mikrotechnik GmbH, Carmel Biosensors Ltd., Deutsche Bank AG Innovationsteam Mikrotechnologie, European Commission, Impella Cardiotechnik AG, Institut für Mikrosensoren, Aktuatoren und Systeme der Universität Bremen, Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH, Lionex GmbH, Sächsisches Ministerium für Wirtschaft und Arbeit, Steinbeis-Transferzentrum für Gesundheitstechnologien, Technology for Industry Ltd.

Ansprechpartner

Dipl.-Ing. Andreas Schneider
Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik
MEDICS
Industriestr. 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.

MOTIV – Medizintechnisches Kompetenzzentrum für Miniaturisierte Monitoring- und Interventionssysteme

Ausgangssituation

Die Zunahme der Innovationsgeschwindigkeit in der Medizintechnik stellt eine große Herausforderung der Zukunft dar. Neue Produkte sind schnell veraltet: Laut einer Studie des Bundesfachverbandes Medizinprodukteindustrie stammen über 50 % des Umsatzes eines Medizinprodukteherstellers von Produkten, die weniger als 2 Jahre alt sind. Das bedeutet, dass – vor allem auch aufgrund der internationalen Konkurrenz auf dem Markt – 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. MOTIV ist als einer der 8 Sieger aus diesem Wettbewerb hervorgegangen.

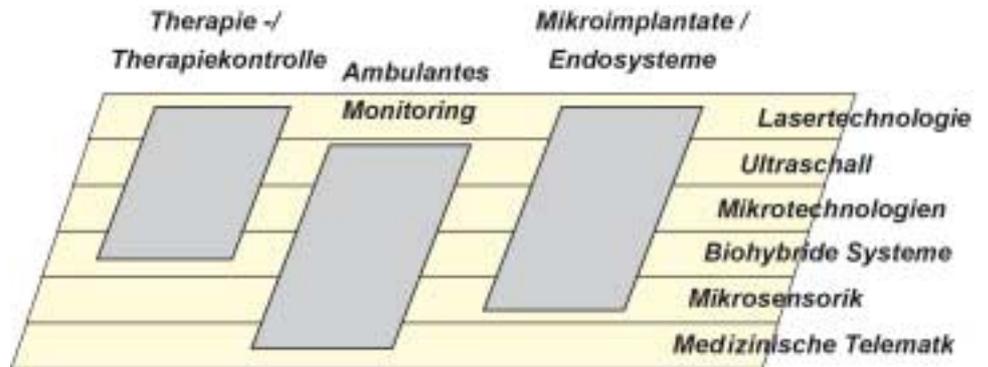


Abbildung 1: Geschäftsbereiche von Motiv auf Basis technologischer Kompetenzen.

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.

Ergebnis

Seit Herbst 2000 formieren das Fraunhofer IBMT und die Laser- und Medizintechnologie GmbH (LMTB), Berlin, das BMBF-Kompetenzzentrum für Miniaturisierte Monitoring- und Interventionssysteme (MOTIV). Beide Institutionen besitzen langjährige Erfahrungen im Bereich der medizintechnischen Forschung, Entwicklung und produktnahen Umsetzung. MOTIV bündelt seine dual-regionale, technische Infrastruktur und Kompetenz mit überregionalen Kooperationsstrukturen, um innovative medizintechnische Projekte mit großem Marktpotenzial zu identifizieren und nachhaltig zu fördern.

Das Kompetenzzentrum bringt Einrichtungen der universitären Forschung und der Industrie zusammen, um neue Forschungsprojekte zu initiieren; hierbei hat es sich drei Schwerpunkte gesetzt (siehe Abbildung 1: Geschäftsbereiche von MOTIV): 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 Projekte zur ultraschallbasierten Therapiekontrolle bei Thermotherapien, zu intelligenten Mikroimplantaten im Gehirn sowie zur telematischen Gesundheitsversorgung im ambulanten und häuslichen Umfeld. Weiterhin unterstützt MOTIV potenzielle Vorhaben in der Anschubphase, begleitet sie während der Projektlaufzeit und assistiert bei der Vermarktung oder Weiterführung der Ergebnisse.



Referenzen (Auszug)

Beispielhaft sei die gute Zusammenarbeit mit Firmen und Organisationen, wie Aesculap AG & Co. KG, Bundesministerium für Bildung und Forschung BMBF, Hüttinger Medizintechnik GmbH & Co. KG, Miethke GmbH, Roche Diagnostics, TeleCare AG, Saarländische Universitätskliniken, Universitätskliniken und Krankenhäuser Raum Berlin / Brandenburg genannt.



Ansprechpartner

Prof. Dr. Jörg-Uwe Meyer
Telefon: +49 (0) 6894/980-150
Fax: +49 (0) 6894/980-400
Email:
joerguwe.meyer@ibmt.fraunhofer.de

Dipl.-Biol. Jochen Schmidt
MOTIV
Telefon: +49 (0) 6897/9071-40
Fax: +49 (0) 6897/9071-49
Email: medics@medics-network.com

Relaxor Single Crystal Piezocomposite for High Performance Transducer

Composite Fabrication and Performance

Relaxor based single crystal piezocomposites offer a new opportunity of ultrahigh performance transducers, i.e., broad bandwidth (>140%) with reasonable insertion loss, resulting from its electromechanical coupling as high as 85% (PZT <70%), which is not achievable using conventional PZT piezoceramics. Another significant merit of single crystal composite is its low acoustic impedance (11.3 MRayl vs. 14.9 MRayl for ceramic composite). Lower acoustic impedance of single crystal piezocomposites provide additional flexibility in transducer design. The direct benefits from this high performance material include increased axial resolution, again due to the enhanced electromechanical conversion and subsequently increased transformation bandwidth.

Transducer Performance

For comparison, two air-backed transducers incorporating a quarter wavelength single matching layer were fabricated using single crystal and PZT ceramic composites. Materials with the acoustic impedance of 2.5 MRayl and 2.9 MRayl were fabricated for the acoustic matching layer by adding filling powders to a low density polymer, resulting in passive 0-3 composite materials with the desired acoustic impedances. For the acoustic characterization, the transducers were mounted in parallel to a polished stainless steel reflector located at 26 mm in water tank.

Figure 1 shows the results of the pulse-echo impulse responses of single crystal. It is noted that, even this air-backed, not-optimized design, very high bandwidth (88%) was achieved

from the single crystal transducer as a direct result of high piezoelectric performance of single crystals. The broad bandwidth could be realized (2.35 MHz at $f_0 = 2.66$ MHz) from the air backed single crystal composite transducer, whereas the air-backed ceramic transducer device exhibited the poor performance. (0.9 MHz at $f_0 = 2.5$ MHz) The received signal amplitude was similar for both transducers. With superior performances of Single Crystal Relaxor Piezoelectrics, especial-

Property	PZT Ceramic Composite	Single Crystal Composite
f_s (kHz)	2745	2664
f_p (kHz)	3868	4521
k_T	0.70	0.83
Q_m	19	13
T_{and}	0.018	0.04
e33T	1319	1280
Z_a (MRayl)	14.9	10.9

Table 1 Property of composite (60 vol% active materials).

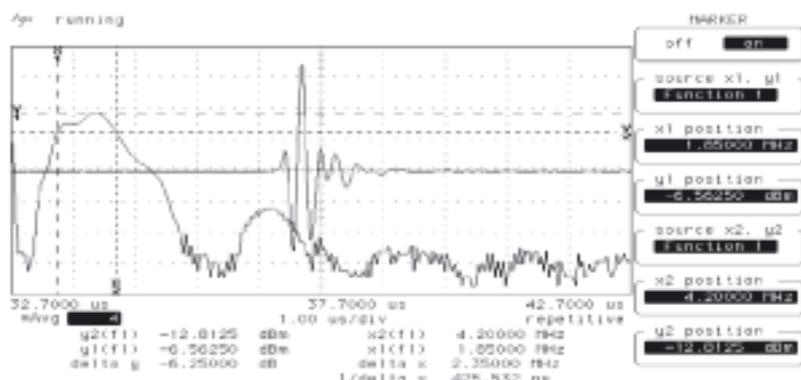


Figure 1: Measured pulse-echo impulse responses from an air-backed single crystal transducer device incorporating a single matching layer; Bandwidth: 2.35 MHz, Received amplitude: 2.97 Vpp.

ly the large displacement, high permittivity and low Q, it is now possible to reduce the passive transformation parts of transducers. Proper damping will be achieved using lower acoustic impedance (soft) material. The high permittivity is translated to better electric impedance matching. All these advantages increase the chance of success to build an extremely flat transducer with best performance.

Contact

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

Active Control of Vibration

Transmitting Through Cylindrical Struts

The active control scheme of vibration transmitting through cylindrical struts was developed. The experimental setup included an aluminum hollow cylindrical strut, being subject to a static axial loading. A shaker introduced axial vibratory loading into this arrangement from the left end, transmitting into the strut. A Terfenol-D magnetostrictive actuator was positioned at the right end as boundary control input. Four sensors were placed at the strut and actuator boundaries in order to measure acceleration, force, and strain, and the control loop utilized the signal from these sensors to compute the actuator driving voltage and phase in real time. The controller followed a feed forward algorithm based on a wave transmission model for the strut-actuator assembly. Simulations were carried out with a finite element model (FEM) of the strut and curve-fitting of experimental data was used to assess the actual boundary conditions. Closed-loop control results presented 4 dB to 16 dB reduction of the acceleration measured at the right end of the strut when a persistent harmonic disturbance was transmitted with the amplitude varying in the range of 8 lbf to 10 lbf. The controller was tested at multiple frequencies in the frequency range of 0 Hz to 1 kHz.

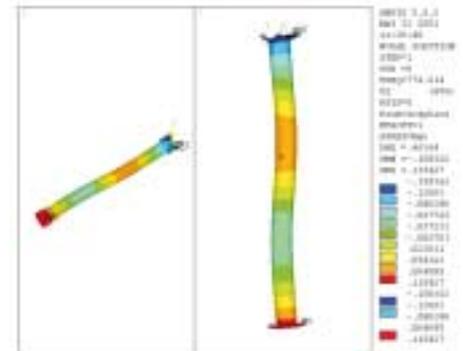
Open-loop control by using piezoelectric stack actuators was also experimentally investigated in the frequency range of 0 Hz to 2 kHz. Vibration reduction of up to 17 dB was achieved. The control algorithm can accommodate the use of piezoelectric stack actuators. Simulation results with transverse vibratory loading transmitted through the strut predicted that excellent control authority could be achieved for this loading.

Potential applications: helicopter

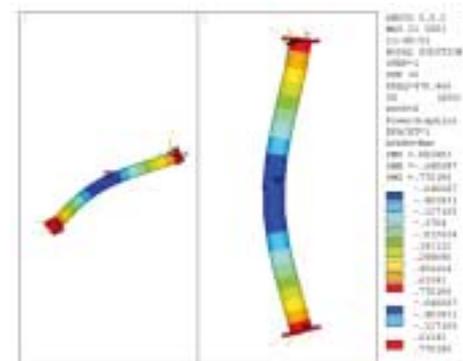
struts, truss structural elements, automotive suspension systems, robotic structures, aerospace structures.

Modal analysis

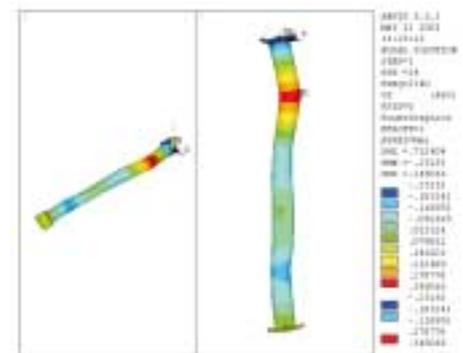
Vibration modes of the strut-actuator system were analyzed on a finite element model (FEM). Coupling between simple vibration modes is due to flexibility at the strut boundaries.



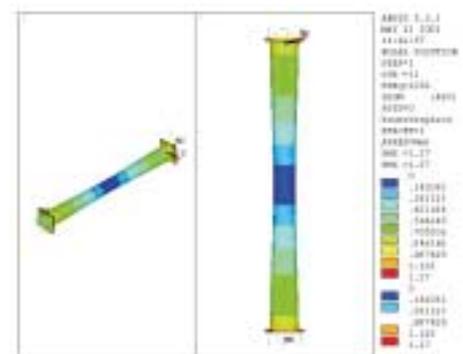
Coupled axial and bending modes @774 Hz



Pure bending mode @470 Hz



Coupled axial and bending modes @2340 Hz



Coupled torsion and breathing modes @1296 Hz

System identification

Finite element analysis (FEA) was performed considering different stiffness values at the strut boundaries. System identification includes:

- Vibration analysis using FEM
- Curve-fitting of vibration measurements data
- Stiffness-damping characteristics determined at the boundaries.

Control implementation and results

Power spectra of accelerometer measurements at the right end of the strut.

Harmonic disturbance force acting at the left end.

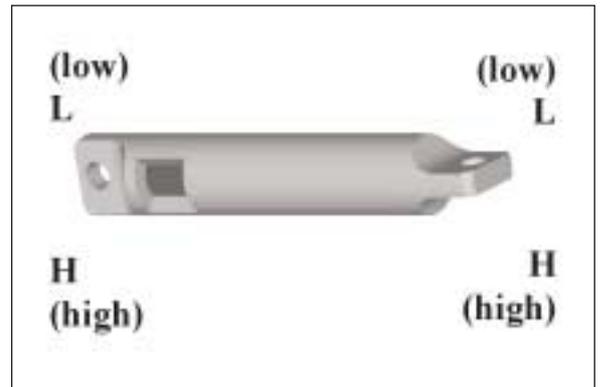
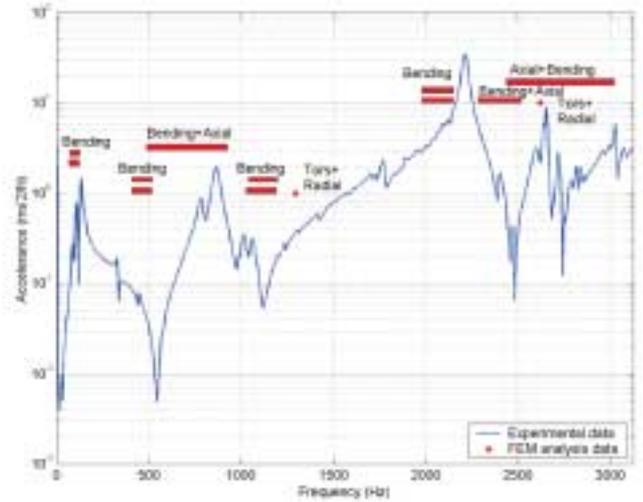
Magnetostrictive actuator acting at the right end in a feedforward control loop.

Conclusions

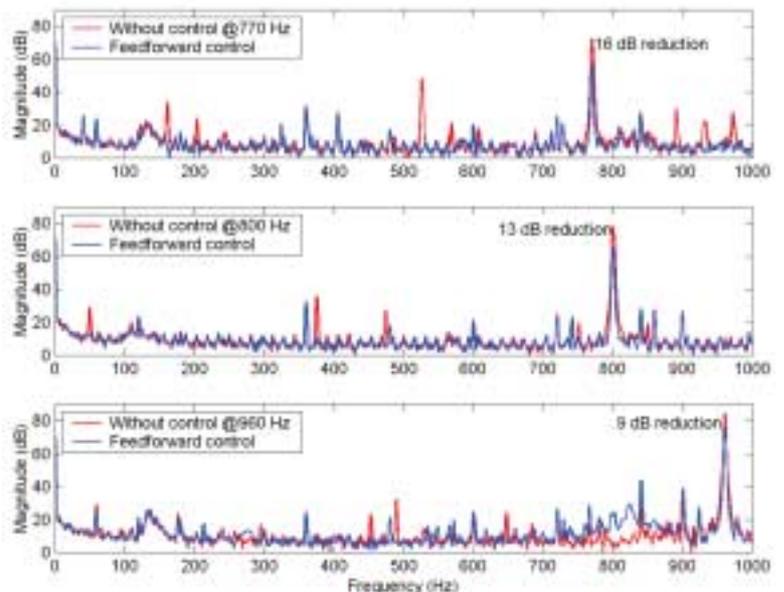
- Model-based controller predicts the amplitude and phase of actuator driving voltage, in real-time, while the vibratory load amplitude is varying.
- Controller offers an effective tracking-rejection mechanism for persistent vibratory disturbances.
- Real-time system identification techniques can also be used to continuously update the model parameters.
- Controller is fairly robust to sensor-actuator co-location issues.

Contact

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



Stiffness combinations at the strut boundaries.



FTeCS-Fraunhofer-IBMT Technology Center Shenzhen

Chief Representative and Coordinator
Prof. Dr. Nai-Teng Yu

Fraunhofer-IBMT Technology Center Shenzhen (Guandong, China)

(A partnership with the Tsinghua University, Beijing, China)

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

Objectives

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

Subjects

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

Faktenteil

Namen, Daten, Ereignisse

Internationale Gäste: Wissenschaftler, Stipendiaten, Gastdozenten

Gastwissenschaftler 2001

Min-Suk Lee	Korean Institute for Science & Technology, KIST, Seoul, Korea
Prof. Dr. N.-T. Yu	Hong Kong University of Science & Technology (HKUST), Hong Kong, China
Prof. Dr. T. Watanabe	Tokyo University of Marine Sciences, Tokyo, Japan
Prof. Dr. F. W. Scheller	Lehrstuhl für Analytische Biochemie, Universität Potsdam, Luckenwalde
Dr. Y.-L. Zhou	Xiamen University (China), Stipendiat, Krupp-Stiftung
Prof. Dr. Z. Liu	Tongji University, Shanghai (China), Stipendiat
C. L. Saw	Manchester (UK), Stipendiat, DAAD
Dipl.-Ing. J. Mrosk	Universität Ulm
Gharieb Adly Ali	Universität Kairo (Ägypten)

Wissenschaftliche Veröffentlichungen

Diplom-Arbeiten und Promotionen 2001

Name	Fakultät/Fachbereich	Art der Qualifikation
Dabouras V.	Biologie	Diplom
Klockner, A.	Elektrotechnik	Diplom
Nierlich, M.	Elektrotechnik	Diplom
Ihmig, F.	Elektrotechnik	Diplom
Zimmermann, H.	Biophysik	Promotion
Lemor, R.	Physik	Promotion
Geggier P.	Biophysik	Promotion
Hohlweck, M.	Informatik	Diplom
Günther C.	Sensorsystemtechnik	Diplom
Mietchen, D.	Biophysik	Diplom
Laug, S.	Biophysik	Diplom

In Summe wurden im Jahre 2001 am IBMT 3 Promotionen und 8 Diplomarbeiten mit der entsprechenden Zertifizierung beendet.

Messe- und Veranstaltungsspiegel

Symposium und Präsentation

»Präzisionsmechanik in der Wirbelsäulen Chirurgie«
08. März 2001, Institutszentrum der Fraunhofer-Gesellschaft, Stuttgart-Vaihingen

Hannover-Messe-Industrie 2001

Fraunhofer-Initiative Produkt und Produktion
24. April – 28. April 2001, Hannover

Sensor 2001

08. Mai – 10. Mai 2001, Nürnberg

Workshop e-Homecare

»Canadian-German Health Telematics Partnership Workshop e-Homecare«
25. Juni – 26. Juni 2001, Nonnweiler-Otzenhausen

4. TechMed – Internationale Fachmesse für Entwicklung und Fertigungstechnologie in der Medizintechnik
26. Juni – 28. Juni 2001, Messegelände Frankfurt/Main

EuroBiochips

»The microarray & microfluidics technology congress«
gemeinsam mit BioHyTec e.V.
05. August 2001, München

Symposium

»Telemedizin und Robotik«
20. September – 22. September 2001, Universitätskliniken Homburg/Saar

BioTechnika 2001-

Internationale Fachmesse für Biotechnologie
gemeinsam mit BioHyTec e.V.
09. Oktober – 11. Oktober 2001, Hannover

4. Mikro-Array-Technologie-Workshop

»Neue Technologien und Anwendungen für Protein-Chips«
18. Oktober 2001, Biotechnologiepark Luckenwalde, CommunicationCenter

Symposium

»Keramische Sensoren und Aktoren im praktischen Einsatz«
Deutsche Keramische Gesellschaft e.V.
13. November – 14. November 2001, Technische Universität Clausthal

MEDICA 2001

21. November – 24. November 2001, Düsseldorf
Gemeinschaftsstand MedicaMedia

IST 2001 Event

»Technologies Serving People«
Conference and Exhibition
03. Dezember – 05. Dezember 2001, Düsseldorf

Publikationen und Vorträge 2001

Abteilung Sensorsysteme/ Mikrosysteme

MANZ, B., VOLKE, F., OHL, A.L., HEMPEL, D.C. und HORN, H.: „Nichtinvasive Messung von Geschwindigkeitsprofilen mittels Kernspinresonanz-Tomographie“.

GIT Labor-Fachzeitschrift 45, 148 – 151 (2001).

MANZ, B., MASERE, J., POJMAN, J. A. and VOLKE, F.: “Magnetic Resonance Imaging of Spiral Patterns in Crosslinked Polymer Gels Produced via Frontal Polymerization”.

J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. 39, 1075-1080 (2001).

MEYER, J.-U., STIEGLITZ, T., SCHOLZ, O., SCHÜTTLER, M., KOCH, K.-P. HABERER, W. and BEUTEL, H.: “Polymers and Flexible Hybrid Assembly Techniques for Implantable Active Microdevices”.

Vortrag anlässlich der Medical Device Technology 2001 European Conference in Birmingham (England), 15.02.2001

VOLKE, F.: “New Developments of NMR Microimaging, Application to Material Science”.

Vortrag anlässlich einer Präsentation im Forschungszentrum der Fa. Michelin in Clermont-Ferrand (Frankreich), 04.04. – 05.04.2001

VOLKE, F.: „The Determination of Structures of Membrane-Bound Proteins by NMR“.

Vortrag anlässlich eines Kolloquiums an der Katholieke Universiteit Leuven

in Leuven (Belgien), 03.05.2001

VOLKE, F.: „MR-Technology from FhG-IBMT, St. Ingbert“.

Präsentation anlässlich der ENC, 42nd Experimental Nuclear Magnetic Resonance Conference
In Orlando, Florida (USA),
11.03. – 16.03. 2001

MEYER, J.-U.: „Aktive Mikroimplantate für die Neuroprothetik“.

Vortrag anlässlich des Symposiums „Medizintechnik“ der Wissenschaftlichen Gesellschaft für Produktionstechnik
in Aachen (Nordrhein-Westfalen),
10.05. – 11.05.2001

VOLKE, F.: „Angewandte Forschung am Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT): NMR-Spektroskopie, klinische MRI, MR-Mikroimaging und FT-IR (ATR)“.

Vortrag anlässlich des 162. SFB-Seminars des Sonderforschungsbereiches 294, Universität Leipzig
in Leipzig (Sachsen), 30.05.2001

STIEGLITZ, T., RUF, H.H., GROSS, M., SCHÜTTLER, M. and MEYER, J.-U.: “A First Approach Towards a Biohybrid Neural Interface to Restore Skeletal Muscle Function After Peripheral Lesions”.

Vortrag anlässlich der 6th Annual Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society (IFESS)
in Cleveland (USA), 16.06. – 20.06.2001

Proceedings pp. 247 – 249 (2001).

SCHLOSSHAUER, B., BRINKER, T., MÜLLER, H.-W., MEYER, J.U.:

“Towards micro electrode implants: in vitro guidance of rat spinal cord neurites through polyimide sieves by Schwann cells”.

Brain Research 903, 237 – 241 (2001)

WÖRN, H., SCHMOECKEL, F., BUERKLE, A., SAMITIER, J., PUIG-VIDAL, M., JOHANSSON, S., SIMU, U., BIEHL, M.: “From decimeter- to centimeter-sized mobile microrobots – the development of the MINIMAN system”.

SPIE Conference, Boston (2001)

MEYER, J.U.: “Retina Implant: A BioMEMS challenge”.

Proceedings Transducer, München (2001)

QUENZER, H.J., SCHULZ, A.V., KINKOPF, T., HELM, H.: “Anodic-Bonding on glass layers prepared by a spin-on glass process: Preparation process and experimental results”.

Proceedings Transducers '01 and Euro-sensors XV, München (2001)

Abteilung Biohybride Systeme

THIELECKE, H., MACK, A. and ROBITZKI, A.: “Biohybrid Microarrays – Impedimetric Biosensors with 3D in vitro Tissues for Toxicological and Biomedical Screening”.

Fresenius J. Anal. Chem. 369, 23 – 29 (2001)

STIEGLITZ, T.: „Retina-Implant – Wann können Patienten hiervon profitieren?“.

Vortrag anlässlich des 1. Homburger

Patienten-Symposiums Pro Retina
Deutschland e.V.
in Homurg (Saar), 17.03.2001

ROBITZKI, A., MACK, A. und LAYER,
P.G.: „Die In-vitro-Netzhaut als Modell
des zentralen Nervensystems“.

BIOforum 4, 222 – 225 (2001).

THIELECKE, H., MACK, A. and ROBITZ-
KI, A.: “A Multicellular Spheroid-Based
Sensor for Anti-Cancer Therapeutics”.

Biosensors & Bioelectronics 16, 261 –
269 (2001).

STIEGLITZ, T. and GROSS, M.: “Flexible
BIOMEMS with Electrode Arrange-
ments on Front and Back Side as Key
Component in Neural Protheses and
Biohybrid Systems”.

Vortrag anlässlich der 11th Internatio-
nal Conference on Solid-State Sensors
and Actuators „Transducers '01 Euro-
sensors XV“
in München 10.06. – 14.06.2001-07-11

Abstracts pp. 358 – 361 (2001).

THIELECKE, H., MACK, A. und
ROBITZKI, A.: „Biosensoren mit Zell-
und Gewebemodellen für toxikologi-
sches und biomedizinisches Scree-
ning“.

Vortrag anlässlich des Workshops
„Automatisierung im Life Science-
Bereich“ im Fraunhofer Institut-IFF
in Magdeburg (Sachsen-Anhalt),
11.06.2001 – 13.06.2001

SCHOLZ, O., KOCH, K.P., SCHÜTTLER,
M. and STIEGLITZ, T.: “Continued
Work on a Miniaturized Implantable
Multichannel Neural Stimulator”.

Vortrag anlässlich der 6th Annual Con-
ference of the International Functional
Electrical Stimulation Society (IFESS)
in Cleveland (USA), 16.06. – 20.06.2001
Proceedings pp. 320 – 322 (2001).

KOCH, K.P., SCHOLZ, O., SCHÜTTLER,
M. and STIEGLITZ, T.: “An Implantable
Stimulator for Controlling Two Smart
Electrodes”.

Vortrag anlässlich der 6th Annual Con-
ference of the International Functional
Electrical Stimulation Society (IFESS)
in Cleveland (USA), 16.06. – 20.06.2001
Proceedings pp. 329 – 331 (2001).

SCHÜTTLER, M., KOCH, K.P., SCHOLZ,
O. and STIEGLITZ, T.: “Control and
Performance of a Miniature Smart
Electrode Multiplexer”.

Vortrag anlässlich der 6th Annual Con-
ference of the International Functional
Electrical Stimulation Society (IFESS)
in Cleveland (USA), 16.06. – 20.06.2001
Proceedings pp. 332 – 334 (2001).

STIEGLITZ, T.: “Implantable Microsy-
stems for Monitoring and Neural
Rehabilitation”.
Vortrag anlässlich der Medical Device
Technology Ireland Conference
in Galway (Irland), 26.06. – 27.06.2001

STIEGLITZ, T.: “Interfacing Neural
Structures with Microdevices”.

Vortrag anlässlich des 15th Internatio-
nal Congress “Computer Assisted
Radiology and Surgery, CARS 2001”
in Berlin, 27.06. – 30.06.2001

STIEGLITZ, T.: “Flexible Biomedical
Microdevices with Double-Sided Elec-

trode Arrangements for Neural Appli-
cations”.

Sensors and Actuators A 90, 203 – 211
(2001).

ROBITZKI, A., MACK, A. and THIEL-
ECKE, H.: “3D in vitro Tissue Capillary
Arrays for Drug Screening”.

Vortrag anlässlich der 5th International
Conference on Cellular Engineering
in Aachen (Nordrhein-Westfalen),
04.07 – 06.07.2001
Proceedings S. 3 – 2 (2001).

ROBITZKI, A., DABOURAS, V., WIEN, S.
and MACK, A.: “Neurogenetic Mani-
pulation of Glia Progenitor Cells:
Modified Oligodendrocytes as Potenti-
al Brain Stem Cells for Neural Repair”.

Vortrag anlässlich der 5th International
Conference on Cellular Engineering
in Aachen (Nordrhein-Westfalen),
04.07. – 06.07.2001
Proceedings S. 3 – 5 (2001).

STIEGLITZ, T., THIELECKE, H., MACK,
A. and ROBITZKI, A.: “Flexible Micro-
systems as Substrates and Information
Interfaces in Biohybrid Systems”.

Vortrag anlässlich der 5th International
Conference on Cellular Engineering
in Aachen (Nordrhein-Westfalen),
04.07. – 06.07.2001
Proceedings S. 4 – 2 (2001).

THIELECKE, H., MACK, A. and ROBITZ-
KI, A.: “3D Heart Muscle Cell Aggre-
gates for Cell Based Biosensors”.

Vortrag anlässlich der 5th International
Conference on Cellular Engineering
in Aachen (Nordrhein-Westfalen),

04.07. – 06.07.2001

Proceedings S. 7 – 4 (2001).

MACK, A., and ROBITZKI, A.: "Three Dimensional Retina Aggregates as Model to Study Neuronal Regeneration: Molecular Induction of Cellular Proliferation as Therapeutical Repair".

Vortrag anlässlich der 5th International Conference on Cellular Engineering in Aachen (Nordrhein-Westfalen), 04.07. – 06.07.2001

Proceedings S. 15 – 5 (2001).

KLINGER, M., VAFA, M.A., BRINKER, T., BRANDIS, A., WALTER, G.F., STIEGLITZ, T., SAMII, M. and Wewetzer, K.: "Immunohistochemical Characterization of Axonal Sprouting and Reactive Tissue Changes After Long-Term Implantation of a Polyimide Sieve Electrode to the Transected Adult Rat Sciatic Nerve".

Biomaterials 22, 2333 – 2343 (2001).

HEIDUSCHKA, P., ROMANN, I., STIEGLITZ T. and THANOS, S.: "Perforated Microelectrode Arrays Implanted in the Regenerating Adult Central Nervous System".

Experimental Neurology 171, 1 – 10 (2001)

HEIDUSCHKA, P., ROMANN, I., STIEGLITZ T. and THANOS, S.: "Recording of Nerve Signals from Regenerating Optic Nerve Axons of Adult Rat Using a Perforated Electrode Array".

Vortrag anlässlich des 4th Meeting of the German Neuroscience Society 2001 in Göttingen (Niedersachsen) 2001

Proceedings p.1055 (2001).

MEYER, J. U., STIEGLITZ, T., SCHOLZ, O., HABERER, W., BEUTEL, H.: "High density interconnects and flexible hybrid assemblies for active biomedical implants".

IEEE Transactions on Advanced Packaging 24 (3), 366 – 374 (2001)

Abteilung Molekulare Bioanalytik & Bioelektronik

EHRENTREICH-FÖRSTER, E., KLEINJUNG, F., GRIEP, A., GAJOVIC-EICHELMANN, N., BIER, F.F.: „Hochparallele Kinetik Biomolekularer Bindungsreaktionen im Durchflusssystem“.

Poster anlässlich des Dechema Statusseminar Chiptechnologien: Vom Genom zum Proteom in Frankfurt am Main, 22. – 23.01.2001.

BIER, F.F.: "Sensoric Approach to the Determination of Cancerogenity by Measurement of Telomerase Activity".

Vortrag anlässlich des Kolloquiums des Verbundes Sensorik in der Biotechnologie der Deutschen Umweltstiftung „Toxicity Sensors“ in Hannover, 05.02.2001

SCHMIDT, P.-M.: „Cancerogenitätstest für neue Materialien auf Basis der Telomeraseaktivität mittels faseroptischen Sensoren“.

Vortrag anlässlich des verbundübergreifenden Statusseminars „Entwicklung und Erprobung innovativer Sensoren mit dem Ziel des produkt- bzw. produktionsintegrierten Umweltschutzes im Rahmen industrieller biotechnologischer Verfahren“ der Deutschen Bundesstiftung Umwelt

in Frankfurt a.M. (Hessen), 23.04. – 24.04.2001

BioForum (im Druck) (2001).

ABRAHAM, A., KLEINJUNG, F., BIER, F.F.: „Untersuchung der Sequenzabhängigkeit von Dissoziationskonstanten von DNA-Oligomeren mittels Fluoreszenz Kreuz-Korrelations Spektroskopie“.

Poster anlässlich des 2. BioSensor-Symposiums in Tübingen, 01. – 03.04.2001

SCHWONBECK, S., MEINL, W., GLATT, H., BIER, F.F.: „Hybridisierungskinetiken von Oligo- und Polynukleotiden an Glas-Oberflächen“.

Poster anlässlich des 2. BioSensor-Symposiums in Tübingen, 01.- 03.04.2001

SCHMIDT, P. M., SCHELLER, F.W., BIER, F.F.: „Telomeraseaktivität auf nukleinsäuremodifizierten Sensoroberflächen“.

Vortrag anlässlich des 2. BioSensor-Symposiums in Tübingen, 01. – 03.04.2001

GAJOVIC-EICHELMANN, N., KLEINJUNG, F., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., BIER, F.F.: „Echtzeitdetektion von Punktmutationen mit DNA-Chips am Beispiel des SULT 1A1*213 SNP's“.

Poster anlässlich des 2. Biosensor-Symposiums in Tübingen, 01. – 03.04.2001

BIER, F.F., SCHMAUDER, R., HEISE, C., HÖLZEL, R., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., GAJOVIC-EICHELMANN, N., VON NICKISCH-ROSENEGK, M.: "Nanometer adressable lateral surface structu-

ring by use of nucleic acids“.

Poster anlässlich des 52. Mosbacher Kolloquiums Evolution – in vivo, in vitro and in machina in Mosbach, 05. – 07.04.2001

Abstract in Biological Chemistry 382, Special Supplement p. 17 (2001)

EHRENTREICH-FÖRSTER, E., HEISE, C., BIER, F.F.: “Protein-Chips in environmental analytical chemistry“.

Poster anlässlich der GBM-Jahrestagung in Bochum, 09. – 12.09.2001

Abstract in Biological Chemistry 382, Special Supplement p. 135 (2001)

V. NICKISCH-ROSENEGK, M., MARSCHAN, X., HÖLZEL, R., BIER, F.F.: “Directed immobilization of dsDNA and building of DNA-bridges on surfaces“.

Poster anlässlich der GBM-Jahrestagung in Bochum, 09.-12.09.2001

Abstract in Biological Chemistry 382, Special Supplement p. 138 (2001)

SCHWONBECK, S., MEINL, W., GLATT, H., BIER, F.F.: „Identification of single nucleotide polymorphisms with hybridization kinetics of oligo nucleotides on glassy surfaces“.

Poster anlässlich der GBM-Jahrestagung in Bochum, 09. – 12.09.2001

Abstract in Biological Chemistry 382, Special Supplement p. 139 (2001)

BIER, F.F.: “Biochip technology – perspectives for array based analysis of binding and enzyme kinetics“.

Vortrag anlässlich der GBM-Jahrestagung in Bochum, 09. – 12.09.2001

Abstract in Biological Chemistry 328, Special Supplement: p. 171 (2001)

BIER, F.F., KLEINJUNG, F.: “Feature-size limitations of microarray technology – a critical review“.

Fresenius´ Journal of Analytical Chemistry 371, 151 – 156 (2001)

SCHMIDT, P.M., MATTHES, E., SCHELLER, F.W., BIER, F.F.: „Nachweis der Telomeraseaktivität in Zellkulturen mittels faseroptischen Sensors“.

BIOspektrum 51 – 55 (2001)

BIER, F.F., EHRENTREICH-FÖRSTER, E., GAJOVIC-EICHELMANN, N., GRIEP, A., KLEINJUNG, F., HENKEL, J.: „Neue Wege der SNP-Analyse: Kinetische Messungen auf einem DNA-Chip“.

Laborwelt – Themenheft von transkript III/2001, 17 – 18 (2001)

SCHELLER, F.W., BAUER, C.G., MAKOWER, A., WOLLENBERGER, U., WARSINKE, A., BIER, F.F.: “Coupling of immunoassays with enzymatic recycling electrodes“.

Analytical Letters 34, 1233 – 1245 (2001)

Abteilung Ultraschall

LEMOR, R., KLEFFNER, B.: „Interventionelle Ultraschalldiagnostik für therapeutische Eingriffe an Leber und Prostata“.

Vortrag anlässlich des 15. Treffpunkt Medizintechnik in Berlin, 01.06.2001

STACHS, O., LEMOR, R., STAVE, J., KLEFFNER, B., GUTHOFF, R.: „Grundlagenuntersuchungen zur Ermittlung

von thermisch bedingten Gewebeveränderungen bei Laser-Applikation am Auge mittels hochfrequenten Ultraschalls“.

Vortrag anlässlich der Laser World of Photonics in München (Berlin) (2001)

KLEFFNER, B., TRETBAR, S., LEMOR, R.: “Intraoperative ultrasound and potential applications in orthopedic surgery“.

Vortrag anlässlich des 2nd International Symposium on Computer Assisted Total Joint Surgery in Tuttlingen, 06.09. – 07.09.2001

KLEFFNER, B., LEMOR, R., TRETBAR, S.: „Selektive Knochen-Darstellung mittels Ultraschall, intraoperative Einsatzgebiete in der Orthopädie und Unfall-Chirurgie“.

Vortrag anlässlich des 25. Dreiländertreffen der DEGUM-SGUM-ÖGUM Ultraschall 2001 in Nürnberg, 26.09. – 29.09.2001

LEMOR, R., KLEFFNER, B.: „Quantitative Ultraschall-Diagnostik zur Echtzeit-Kontrolle thermotherapeutischer Eingriffe“.

Vortrag anlässlich des 25. Dreiländertreffen der DEGUM-SGUM-ÖGUM Ultraschall 2001 in Nürnberg, 26.09. – 29.09.2001

Arbeitsgruppe Medizin-Telematik

PAUL, V. und BRESSER, B.: „Spezielle Probleme der Medizintelematik im Alltag“.

In „Management von Gesundheitsnetzen“ (Hrsg. W. Hellmann), W. Kohlhammer Verlag, Stuttgart, pp. 163 – 180 (2001).

PAUL, V.: „Elektronischer Datenaustausch in Praxisnetzen“.

In „Praxisnetze“ (Hrsg. T. Volmer und J. Oldenburg), GSB Verlag, Hamburg, pp. 79 – 83 (2001).

Arbeitsgruppe Computer-unterstützte Simulationen

WEBER, P.K., MEICHE, J., SCHLEGEL, J. und HARLAND, U.: „Vergleich der Genauigkeit unterschiedlicher Bildmodalitäten für die intraoperative, ultraschallbasierte Navigation bei Roboter-Assistierten Wirbelsäulenoperationen“.

Vortrag anlässlich des 25. Dreiländertreffens 2001 in Nürnberg (Bayern), 26.09. – 29.09.2001

Abstracts in Ultraschall in der Medizin p. 89 (2001).

SOUTHIN, J.E.A., WILSON, S.A., SCHMITT, D. and WHATMORE, R.W.: “e31,f Determination for PZT Films Using a Conventional ‘d33’ Meter”.

J. Phys. D: Appl. Phys. 34, 1456 – 1460 (2001).

WEBER, P.K.: „RoMed, Eine Roboterplattform für Orthopädische Eingriffe“.

Vortrag anlässlich des 1. Symposiums Telemedizin und Robotik in Homburg (Saarland), 21.09. – 22.09.2001.

SCHMITT, D., WEBER, P.K., LEDERMANN, N., BABOROWSKI, J. und MURALT, P.: “Modelling Piezoelectric Micromachined Ultrasonic Transducers”.

Proceedings 19th CAD-FEM Users’ Meeting in Potsdam (Brandenburg), 2001.

WEBER, P.K., SCHMITT, D. und Weyland, J.: “Computer Aided Acoustical Design – Big Scale Problems, Limits and Chances”.

Proceedings 19th CAD-FEM Users’ Meeting in Potsdam (Brandenburg), 2001.

MURALT, P., SCHMITT, D., LEDERMANN, N., BABOROWSKI, J., WEBER, P.K., STEICHEN, W., PETITGRAND, S., BOSSEBOEUF, A., SETTER, N. und GAUCHER, P.: “Study of PZT Coated Membrane Structures for Micromachined Ultrasonic Transducers”.

Abstracts IEEE Ultrasound Symposium in Atlanta (Georgia), 2001.

WEBER, P.K., PETER, L., MEICHE, J., SCHLEGEL, J.C. und HARLAND, U.: “A System for Ultrasound-Based Intraoperative Navigation in Spine-Surgery”.

Abstracts IEEE Ultrasound Symposium in Atlanta (Georgia), 2001.

SCHMITT, D.: “Modelling MEMS and Piezoelectrics with ANSYS”.

Seminar an der Universität Cranfield in Cranfield (Bedfordshire, UK), 04. – 06.06. 2001.

Patente

Grohs, B.; Zimmermann, K.
„Klassifizierungssystem zur Ermittlung der Handelsklasse und Beschaffenheit von Schweinefleisch“
Offenlegungsschrift DE 39 15 513c2; AT 12.05.1989; OT 15.11.1990

Dittrich, H.; Irion, K.; Schwarz, H.-P.
„Flexibles Endoskop“
P 38 17 915.6; AT 26.05.1988

Schwarz, H.-P.

„Das unterteilte Ringarray zur 3-dimensionalen Ultraschallstrahl-schwenkung für zfp und Medizin“
Offenlegungsschrift DE 36 35 364c2; AR 17.10.1986; OT 28.04.1988

Giesler, T.; Meyer, J.-U.

„Elektrostatische Erzeugung und kapazitive Detektion von ‘Flexural-plate-waves’“
P 43 12 887.7; AT 20.04.1993

Dejon, P.; Mehr, K.

„Vorrichtung zur Positionierung von HF-Sonden in der Kernspinresonanz“
P 44 04 647.2-33; AT 14.02.1994

Meyer, J.-U.; Stieglitz, T.

„Flexible künstliche Nervenplatte“
P 44 24 687.8-35; AT 13.07.1994

Meyer, J.-U.

„Filament-Elektroden-Array (FEA)“
P 44 24 753.2-35; AT 13.07.1994

Meyer, J.-U.; Petter, E.

„Neues Verfahren zur Messung der mechanischen Eigenschaften von biologischem Gewebe“
P 44 33 104.3-35; AT 16.09.1994

Haeusler, A.: Meyer, J.-U.

„CO₂-Metalloxid-Leitfähigkeitssensor in Dickschichttechnik“
P 44 37 692.8; AT 21.10.1994

Meyer, J.-U.

„Neuronen-Mikrosonde (NMS)“
P 44 37 693.6; AT 21.10.1994

Meyer, J.-U.; Stieglitz, T.

„Flexible interdigitale Cuff-Elektrode (FLIC)“
P 44 33 111.8-35; AT 16.09.1994

Betz, V.

„Tumor-Früherkennung durch Gewebe-Eigenfluoreszenz unter Einwirkung von Sauerstoff“
P 44 33 123.1-35; AT 16.09.1994

Meyer, J.-U.; Qu, W.

„Elektrodenanordnung zur Signalerfas-

- sung gassensitiver Dickschichten“
 P 44 33 102.9; AT 16.09.1994
- Kazi, A.; Feindt, P.; Gams, E.;
 Straub, U.
 „Vorrichtung zur Unterstützung der
 Herzfunktion“
 93/30435
- Schmitt, R.; Molitor, M.
 „Treffer-Monitor mit Ultraschall bei
 extrakorporaler Lithotripsie“
 94/30947
- Obergrießer, F.
 „Verfahren zur Innenraumüberwa-
 chung in einem Kraftfahrzeug“
 P 44 25 177.7-51
- Rupp, J.; Heidmann, D.; Schmitt, R.;
 Bresser, B.
 „Vorrichtung und Verfahren zur zeit-
 und orts aufgelösten Ortung eines
 miniaturisierten Ultraschall-Senders“
 P 196 09 564.6; AT 12.03.1996
- Biehl, M.
 „Elektronisches Bauelement zur stati-
 schen und dynamischen Druckerfas-
 sung“
 P 195 33 756.5; AT 12.09.1995
- Paul, V.; Kazi, A.; Feindt, P.
 „Vorrichtung zur Unterstützung der
 Herzfunktion mit elastischen Füllkam-
 mern“
 P 195 38 796.1; AT 18.10.1995
- Biehl, M.; Kiefer, S.
 „Sensor zur nichtinvasiven und konti-
 nuierlichen Erfassung der arteriellen
 Pulswellenlaufzeit“
 P 195 42 019.5; AT 10.11.1995
- Paul, V.;
 „Vorrichtung zur Aufweitung eines
 wenigstens teilweise elastische Berei-
 che aufweisenden Hohlkörpers“
 P 195 35 993.3; AT 27.09.1995
- Meyer, J.-U.; Schuck, H.; Paul, V.; Volz,
 J.; Klicker, M.
 „Vorrichtung zum Anheben der
 Bauchdecke für die Durchführung
- endoskopischer Untersuchungen sowie
 chirurgischer Operationen“
 P 195 47 772.3, AT 20.12.1995
- Potapov, V.; Schön, U.; Hahn-Jose, T.
 „Ultraschall Wandler, Luftschall
 70 kHz“
 P 197 30 388.9
- Kleffner, B.; Hahn-Jose, T.
 „Verfahren und Vorrichtung zur Ziel-
 führung bei medizinischen Punktions-
 eingriffen“
 P 197 50 335.7; AT 21.12.1997
- Staemmler, M.; Meyer, J.-U.
 „Tragbares Funkrufsystem zur mobilen
 Betreuung“
 P 197 01 332.5; AT 03.03.1997
 PCT/EP97/06277; IAT 11.11.1997
- Staemmler, M.; Siebel, T.
 „Intelligente Gelenkkontrolle“
 P 197 17 928.2; AT 24.06.1997
- Keller, P.; Meyer, J.-U.
 „Nanokristalliner CO₂-Sensor“
 P 197 44 857.7; AT 16.12.1997
- Meyer, J.-U.
 „Patch Clamp Multi-Array“
 P 197 44 649.3; AT 16.12.1997
- Wichard, R.; Paul, V.; Auer, L.
 „Intraoperative Ultraschall-Bildge-
 bung“
 P 197 55 974.3; AT 16.12.1997
- Hahn-Jose, T.
 „Breitbandiger Luftschallwandler“
 P 197 36 808.5; AT 17.11.1997
- Barth, M.; Rupp, J.; Schmidt, F.;
 Steck, J.
 „Verfahren und Vorrichtung zur Mes-
 sung der Strömungscharakteristik und
 anderer Prozessparameter“
 P 197 40 549.5; AT 15.09.1997
- Biehl, M.
 „Standardisierte Methode zur Bestim-
 mung des Oberflächen-Reibungskoeffi-
 zienten von Kathetern“
 Erfindungsmeldung 97/33372-IBMT;
- 02.09.1997
- Speicher, C.; Weber, P.; Vater, W.
 „Strukturierungs-Verfahren und Fixati-
 onsmethode eines elastisch anisotropen
 Materials auf der Basis von Mikro-
 tubuli“
 Erfindungsmeldung 97/33454-IBMT;
 20.08.1997
- Hahn-Jose, T.
 „Integration eines Temperatursensors
 auf einen piezokeramischen Schwin-
 ger“
 P 197 56 534.4; AT 18.12.1997
- Beutel, H., Blau, C., Brinker, T., Kase-
 mann, B., Matthies, T., Meyer, J.-U.
 Mrosk, J., Schloßhauer, B., Schulz-Les-
 sendorf, B.
 „Vorrichtung und Verfahren zur Posi-
 tionierung von biologischen Zellen“.
 Patentanmeldung 198 08 760.8-41;
 AT 02.03.1998
- Beutel, H., Ferkel, H., Keller, P., Meyer,
 J.-U., Riehemann, W.
 „Nanokristalliner Festkörper-Sensor mit
 geringer Leistungsaufnahme“.
 Patentanmeldung 198 10 570.3-52;
 AT 11.03.1998
- Hahn-Jose, T., Kleffner, B., Ruf, H.H.
 „Verfahren und Vorrichtung zur geziel-
 ten Beaufschlagung einer biologischen
 Probe mit Schallwellen“.
 Patentanmeldung 198 20 466.3-52;
 AT 07.05.1998
- Keller, P.
 „Sensor- und Auslösevorrichtung, ins-
 besondere zum Auslösen von Ret-
 tungswesten“.
 Patentanmeldung 198 22 327.7; AT
 09.06.1998
- Molitor, M., Staut, M.
 „Verfahren und Anordnung zur Erfas-
 sung von Echosignalen bei Ultraschall-
 messungen“.
 Patentanmeldung 198 20 481.7-35;
 07.05.1998

Hahn-Jose, T., Molitor, M.,
Trautmann, T.
„Koppelkissen-Technologie/Ultraschall-
Sensor“.
Patentanmeldung 198 20 419.1; AT
07.05.1998,
PCT/DE 99/01402 06.05.1999

Biehl, M.
„Geburtszange“.
Patentanmeldung 199 00 795.0; AT
29.10.1998

Keller, P.
„Feuchtedetektor und Verfahren zu
dessen Herstellung“.
Patentanmeldung 198 52 969.4; AT
17.11.1998

Meyer, J.U.
„Zur Zelluntersuchung mit Hilfe der
Patch Clamp-Methode bestimmte Vor-
richtung und Verfahren“.
Patentanmeldung 197 44 649.3-41;
AT 09.06.1998

Kleffner, B.
„Verfahren und Vorrichtung zur Kon-
trolle und Steuerung von Thermothe-
rapie“.
Patentanmeldung 198 49 536.6; AT
27.10.1998

Kleffner, B.
„Verfahren und Vorrichtung zum
Nachweis unerwünschter thermischer
Nebenwirkungen“.
Patentanmeldung 198 49 529.3; AT
27.10.1998

Schuck, H., Rother, M., Abels, N.
„Verschlußmechanismen für Bracket-
klappen mit Zahnspangenklemmung“.
Patentanmeldung 198 56 794.4; AT
09.12.1998

Keller, P., Volke, F.
„Verfahren zur Bestimmung der
Absorptionskapazität von Biopolymer-
en“.
Erfindungsmeldung 98/34941-IBMT;
08.12.1998

Beutel, H.,
„Kontaktanordnung sowie Verfahren
zur Kontaktierung zweier Bauteile“.
Patentanmeldung 198 08 731.8-34;
AT 19.01.1999

Staemmler, M., Manz, B., Volke, F.,
Bennecke M.
„Vorrichtung zum Durchführen Kern-
resonanzspektroskopischer Untersu-
chungen im Inneren organischer Kör-
per“.
Patentanmeldung 199 22 685.7-42;
AT 18.05.1999

Bresser, B., Paul, V.
„Vorrichtung und Verfahren für die
sichere elektronische Datenübertra-
gung“.
Patentanmeldung 199 14 225.4-52;
AT 29.03.1999

Heinz, M., Hahn-Jose, T.
„Methoden zur Körperschallentkopp-
lung von Ultraschall-Wandlern für die
Messung in Gasen“.
Patentanmeldung 199 27 797.4; AT
18.06.1999

Heinz, M., Becker, W., Meiche, J.
„Dämpfungsmaterial für Ultraschall-
wellen“.
Patentanmeldung 199 27 796.6-53;
18.06.1999

Hahn-Jose, T., Degel, C.
„Verfahren und Anlage zur Verkle-
bung von Fügeteilen“.
Patentanmeldung 199 04 038.9; AT
18.06.1999,

Beutel, H., Katzenberg, F., Schulz, H.,
Hoffmann, T.
„Nicht planar, 3d-nanostrukturierte
Elektroden“.
Patentanmeldung 199 30 104.2; AT
01.07.1999

Volke, F., Meiche, J.
„Ankoppelmedium für transversale
Ultraschallwellen“.
Patentanmeldung 199 41 198.0; AT
30.08.1999

Katzenberg, F.
„Verfahren zur Herstellung elektrischer
Leiterstrukturen im Nanometerbereich
sowie deren Verwendung als impedi-
metrischer Sensor“.
Patentanmeldung 199 50 378.8; AT
19.10.1999

Katzenberg, F.
„Verfahren zur Herstellung selbstorga-
nisierter Strukturen auf einer Substra-
toberfläche“.
Patentanmeldung 199 46 252.6; AT
27.09.1999

Kinkopf, T., Beutel, H.
„Mikrodüsen-System“.
Patentanmeldung 100 00 691.4; AT
10.01.2000

Schüttler, M.
„Mehrschichtige Planarspulenord-
nung und Verfahren zur Herstellung
einer Planarspulenordnung“.
Patentanmeldung 199 53 237.0; AT
04.11.1999

Thielecke, H., Robitzki, A.
„Vorrichtung und Verfahren zur Cha-
rakterisierung von Sphäroiden“.
Patentanmeldung 199 46 458.8; AT
28.09.1999

Katzenberg, F.
„Verfahren zur Verringerung der Per-
meation von Gasen durch Elastomere
hindurch“.
Erfindungsmeldung 99/33489-IBMT;
04.11.1999

Schüttler, M., Stieglitz, T., Navarro X.
„Biodegradable Neuroelektrode“.
Erfindungsmeldung 99/35569-
IBMT;20.12.1999

Beutel, H., Haberer, W., Schüttler, M.
„Verfahren zur Herstellung einer elek-
trischen und mechanischen Verbin-
dung von Dünnschichtsubstraten“.
Patentanmeldung PCT/DE00 02094;
AT 19.07.2000

- Katzenberg, F., Scholz, O., Schüttler, M., Stieglitz, T.
„Elektrisch abschirmende und quasi-hermetisch abdichtende Polymerkapsel“.
Erfindungsmeldung 00/36217-IBMT; 08.06.2000
- Schüttler, M., Thielecke, H.
„Methode zur magnetischen Steuerung von elektrischen Strömen durch biologisches Gewebe“.
Erfindungsmeldung 00/36353-IBMT; 22.09.2000
- 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., Süselbek, 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
- Robitzki, A., Thielecke, H.
„Mikrosystem zur Kontrolle der Wirkstoffabgabe aus einem Wirkstoffreservoir“.
Patentanmeldung 100 63 612.8; AT 20.12.2000
- John, T., Trautmann, T., Walter, O.
„Backing-Zentrifugation zum Aufbau von Ultraschall-Transducern“.
Erfindungsmeldung 00/36470; 18.12.2000
- Heinz, M., Schmitt, R., Trautmann, T.
„Ultraschallwandler mit Gehäuse“.
Patentanmeldung 101 06 477.2; 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 Gasblasen-assembler 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.
„Verfahren und Vorrichtung zur Vergrößerung des Signal-Rauschabstandes bei biomolekularen Erkennungstests“
Erfindungsmeldung 01/37259; 24.07.2001



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
Sauermilchstraße 14
66564 Ottweiler



