



Fraunhofer Institut
Grenzflächen- und
Bioverfahrenstechnik

Jahresbericht 2004

2004



Kurzprofil

Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB
Nobelstraße 12
70569 Stuttgart

Telefon: +49(0)7 11/9 70-4001
Fax: +49(0)7 11/9 70-42 00
info@igb.fraunhofer.de

www.igb.fraunhofer.de

Institutsleitung

Prof. Dr. Herwig Brunner
Telefon: +49(0)7 11/9 70-4000
herwig.brunner@igb.fraunhofer.de

Das Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB entwickelt und optimiert Verfahren und Produkte in den Bereichen

Molekulare Biotechnologie für Diagnostik, Pharma und Feinchemie:

Infektions- und Wirkstoffforschung, Assayentwicklung, Biochip-Technologien (Genomics und Proteomics), Proteinexpression, Fermentation und Downstream Processing.

Zell Diagnostik, autologe Transplantate und Zelltherapie:

Dreidimensionale organoide humane Testsysteme, Biokompatibilitätstestung, 3-D-autologe Transplantate und Zelltherapie, Zellsortierung, GMP-Herstellung von Tissue-Engineering-Produkten.

Funktionale Grenzflächen für Technik und Medizin:

Molekular definierte Oberflächen, ultradünne Schichten, biomimetische und biofunktionale Oberflächen, Nanobiotechnologie, Carbon-Nanotubes, Nanopartikel, Membranen.

Nachhaltige Bioverfahrenstechnik für Industrie, urbane Infrastruktur und Umwelt:

Verwertung organischer Roh-, Rest- und Abfallstoffe, Biogasgewinnung, Abwasserreinigung und urbanes Wassermanagement, Naturstoffproduktion (Proteine, Nutraceuticals), z. B. mit Mikroalgen.

Neben der Auftragsforschung bieten wir Ihnen Serviceleistungen in der Analytik, deren Qualität internationalen Standards entspricht. Unsere Prüflabors sind durch die Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie (DACH) zertifiziert. Seit 2003 besitzt das Fraunhofer IGB eine Herstellungserlaubnis für spezielle zelltherapeutische Präparate für Phase I/II-Studien und bietet deren Produktion nach GMP-Richtlinien an.

Für unsere Leistungen steht das Know-how von derzeit 140 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern zur Verfügung. Über 90 Prozent kommen direkt aus dem technischen und wissenschaftlichen Bereich der Biologie, Chemie, Physik und Ingenieurwissenschaften. Die interdisziplinäre Ausrichtung und die Einbindung des Fraunhofer IGB in ausgezeichnete Forschungsnetzwerke sichern unseren Kunden wissenschaftlich fundierte Ergebnisse.

Unser Ziel ist es, die gewonnenen Forschungsergebnisse in neue industrielle Produkte und Verfahren umzusetzen. Komplettlösungen vom Reagenzglas über die Pilotanlage bis hin zum Engineering in die industrielle Praxis und Großdimension gehören zu unseren Stärken. Zu unseren Kunden zählen industrielle Unternehmen unterschiedlicher Branchen, Kommunen, Bund und Länder. Auch international, insbesondere auf europäischer Ebene, ist das Fraunhofer IGB aktiv.



Neue
Technologien
für Mensch
und Umwelt

Jahresbericht 2004

des Fraunhofer-Instituts für
Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB



Leitgedanken 2004

Die Fraunhofer-Gesellschaft sieht sich als wesentlichen Motor für Innovation und definiert sich als Transmissionsriemen zwischen Grundlagenforschung und industrieller Anwendung. Dies gilt gleichermaßen für das Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB und kann durch die Aussage »Am Fraunhofer IGB wird die Zukunft gestaltet« ergänzt werden.



Mit dem vorliegenden Jahresbericht informieren wir wieder unsere Partner aus Wirtschaft und öffentlicher Hand über das weiter gewachsene Potenzial und die erreichten Ergebnisse, auf die wir stolz sein können. Das Jahr 2004 darf auch insofern als markantes Jahr bezeichnet werden, als die gegenwärtige Leitung des Instituts auf zehn Jahre Führung zurückblicken kann. Das Fahrwasser war mitunter schwierig, doch wissenschaftliche Anerkennung manifestiert sich in zahlreichen Preisen, und das Vertrauen unserer Partner in der Industrie dokumentiert sich in einem Wirtschaftsanteil von mehr als 47 Prozent des Betriebshaushaltes.

Besonders hervorgehoben sei, dass unsere beiden bisherigen Nachwuchsforschergruppen sich als eigene Organisationseinheiten mit ihren Forschungsergebnissen nun auch auf dem Markt bewähren, so dass die erfolgreiche Umsetzung der erarbeiteten Technologien in Projekten mit der Wirtschaft die Richtigkeit der Strategie beweist.

Im Bereich der Grenzflächentechnologien – heute oft unter der Überschrift Nanotechnologie öffentlich wirksam platziert – haben wir eine sowohl in der Wissenschaft als auch bei unseren Industriepartnern zentrale Stellung erreicht. Dabei zeigt insbesondere die Nutzung der Synergien zwischen physikalischer Chemie, Polymerchemie, Mikrobiologie und Zellbiologie Erfolge, die nicht nur aus technologischer Sicht internationale Beachtung finden, sondern mit Enthusiasmus von unseren industriellen Partnern aufgenommen wurden und dort zu Produkten führen. Hier sei beispielhaft auf den Erfolg der regioselektiven Funktionalisierung von Hohlfasermembranen für die Medizintechnik und auf die Carbon-Nanotube-Technologien hingewiesen.

Im Bereich der Bioverfahrenstechnik bzw. Umwelttechnologie gelang es nach mehrjähriger Vorbereitungszeit, unsere Vision eines dezentralen urbanen Infrastrukturkonzepts, gefördert durch BMBF und Umweltministerium des Landes Baden-Württemberg, mit kommunalen und unternehmerischen Partnern in Gang zu setzen. Das Fraunhofer IGB tritt dabei erstmals als für das Gesamt-Engineering verantwortlicher Generalunternehmer auf. Damit ist eine kohärente Projektkoordination gesichert und gewährleistet, dass das technologische Konzept nicht verwässert wird.

Im Bereich der Zellsysteme und dreidimensionalen organoiden Strukturen für humanzellbasierte Testsysteme und für den transplantierten Gewebeersatz wurde die Durststrecke nach der Genehmigung unserer GMP-konformen, i. e. dem Arzneimittelgesetz adäquaten Betriebseinheit für die Herstellung von humanen Geweben (Knorpel, Haut, Stammzellen) überwunden: In Kooperation mit Kliniken und industriellen Partnern ist die Herstellungseinheit heute bekannt und gesucht.

Eine wachsende Zahl Fraunhofer-interner Allianzen dokumentiert, dass sie – im Sinne einer komplettierenden Wertschöpfungskette für Innovationen – für unsere Kunden eine attraktive Form der Zusammenarbeit darstellen und als Chance gegenüber Wettbewerbern zu begreifen sind.

Die wertvollste Anerkennung für unsere Führungskräfte und Mitarbeiter ist die Wertschätzung durch unsere Partner, insbesondere dann, wenn erfolgreiche Projekte zu Kontinuität in der Zusammenarbeit führen. An dieser Stelle möchten wir unsere Freude darüber zum Ausdruck bringen und dies mit Dank an unsere Mitarbeiter verknüpfen.



Prof. Dr. Herwig Brunner

Inhalt



6 Das Institut im Profil

- 8 Forschung und Entwicklung für Umwelt, Gesundheit und Technik
- 10 Unser Angebot:
Erforschen – Entwickeln – Bilden – Beraten
- 12 Köpfe und Kompetenzen
- 14 Personal und Finanzen
- 16 Vernetzung
- 18 Fraunhofer IGB Fokus intern
- 20 Aus der Praxis
- 22 Fraunhofer IGB international

24 Ausgewählte Forschungsergebnisse 2004

74 Patente 2004

76 Namen, Daten, Ereignisse 2004

- 78 Highlights 2004
- 80 Messen und Veranstaltungen
- 82 Wissenschaftliche Kooperationen
- 83 Fachverbände und Gremien
- 84 Lehrtätigkeiten
- 85 Habilitationen, Dissertationen,
Diplom-, Master- und Studienarbeiten
- 86 Veröffentlichungen

92 Die Fraunhofer-Gesellschaft

- 94 Impressum
- 95 Informationsservice

Wegbeschreibung

Umschlag

Molekulare Biotechnologie für Diagnostik, Pharma und Feinchemie 26

- Zellwandproteom-Analysen an humanpathogenen Mikroorganismen 28
- Extrakorporale Plasmaregeneration bei Sepsis 30
- DNA-Chip-Technologien für Forschung und Diagnostik 32
- Protein-Arrays für Forschung und Diagnostik 34

Zelldiagnostik, autologe Transplantate und Zelltherapie 36

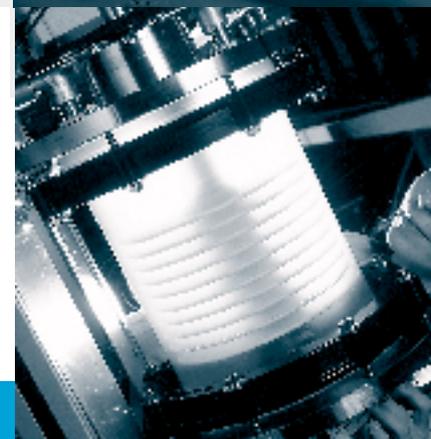
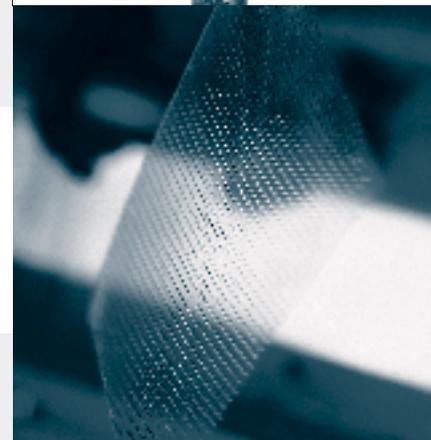
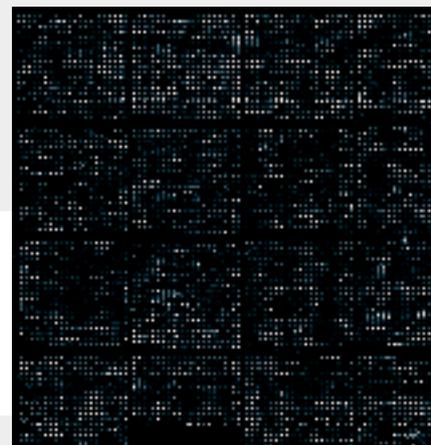
- 3-D-Hautmodell als Testsystem 38
- Dreidimensionales Leberzellmodell 40
- Biologische Matrices für Tissue Engineering und Transplantatentwicklung 42
- FACS-Service am Fraunhofer IGB 44
- Organreparatur durch adulte Stammzellen 46

Funktionale Grenzflächen für Technik und Medizin 48

- Kohlenstoff-Nanoröhren – Werkstoff des 21. Jahrhunderts 50
- Raster-Kraft-Mikroskopie – Vorstoß in die Nanowelt 52
- Plasmatechnische Herstellung von Fluorkohlenstoffdomänen 54
- Biomimetische Nanopartikel 56
- Funktionelle Nanopartikel im Einsatz 58
- Membranen für die Gasseparation 60

Nachhaltige Bioverfahrenstechnik für Industrie, urbane Infrastruktur und Umwelt 62

- Optimierung von Kläranlagen: Wege zur sicheren Einhaltung der Stickstoffablaufwerte 64
- Dezentrales Wassermanagement DEUS 21 66
- Moderne dezentrale Abwasserreinigung am Beispiel der Membrankläranlage Heidelberg-Neurott 68
- Dezentrale Abwasserreinigung am Beispiel einer brasilianischen Stadt 70
- Abwassermanagement in Ecuador 72







Forschung
Entwicklung
Service

Das Institut im Profil

Kompetenzen
Vernetzung

Finanzen

Forschung und Entwicklung für Umwelt, Gesundheit und Technik

Das Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB in Stuttgart entwickelt und optimiert biotechnologische Verfahren und Produkte für Umwelt, Gesundheit und Technik. Neben Forschung und Entwicklung im Auftrag unserer Kunden bieten wir Serviceleistungen in der Analytik an und beraten Sie bei der Einführung neuer Technologien. Zu unseren Kunden zählen industrielle Unternehmen unterschiedlicher Branchen sowie Bund, Länder und Kommunen.

Anwendungsorientiert und interdisziplinär

Unser Ziel ist stets die unmittelbare Umsetzung von Forschungsergebnissen in wirtschaftliche Verfahren und Produkte der industriellen Praxis. Unseren Auftraggebern eröffnen wir das enorme wirtschaftliche und ökologische Potenzial unserer Technologien inklusive der Umwelt- und Biotechnologie und stellen uns auch der ethischen Verantwortung, die mit ihrem Einsatz verknüpft ist.

Der Erfolg neuer Produkte und Verfahren erfordert mehr denn je das interdisziplinäre und konstruktive Zusammenspiel von Naturwissenschaften und Verfahrenstechnik. Wissenschaftler aus Chemie, Physik, Biologie und den Ingenieurwissenschaften arbeiten am Fraunhofer IGB zusammen. Insbesondere die mittelständische Industrie profitiert vom multidisziplinären Potenzial unseres Instituts.

Komplettlösungen vom Reagenzglas bis zur Pilotanlage unter industriellen Rahmenbedingungen sind unsere Stärke. Dies ist in zahlreichen Fällen kontinuierlicher Zusammenarbeit mit unseren Auftragspartnern belegt.

Kompetenzen und Geschäftsbereiche

Das Fraunhofer IGB bietet seinen Kunden natur- und ingenieurwissenschaftliche Kompetenz in vier Schwerpunktbereichen an:

- Grenzflächentechnologie und Materialwissenschaft
- Umweltbiotechnologie und Bioverfahrenstechnik
- Molekulare Biotechnologie
- Zellsysteme

Die mit einer gesicherten Anschubfinanzierung über fünfeneinhalb Jahre geförderten Nachwuchsforschergruppen »Automatisierte Proteinscreeningsysteme« und »Biomimetische Grenzflächen« bereichern seit Mitte 2004 die Kompetenzen als organisatorisch selbständige Forschungsgruppen mit eigenen Industrieprojekten.

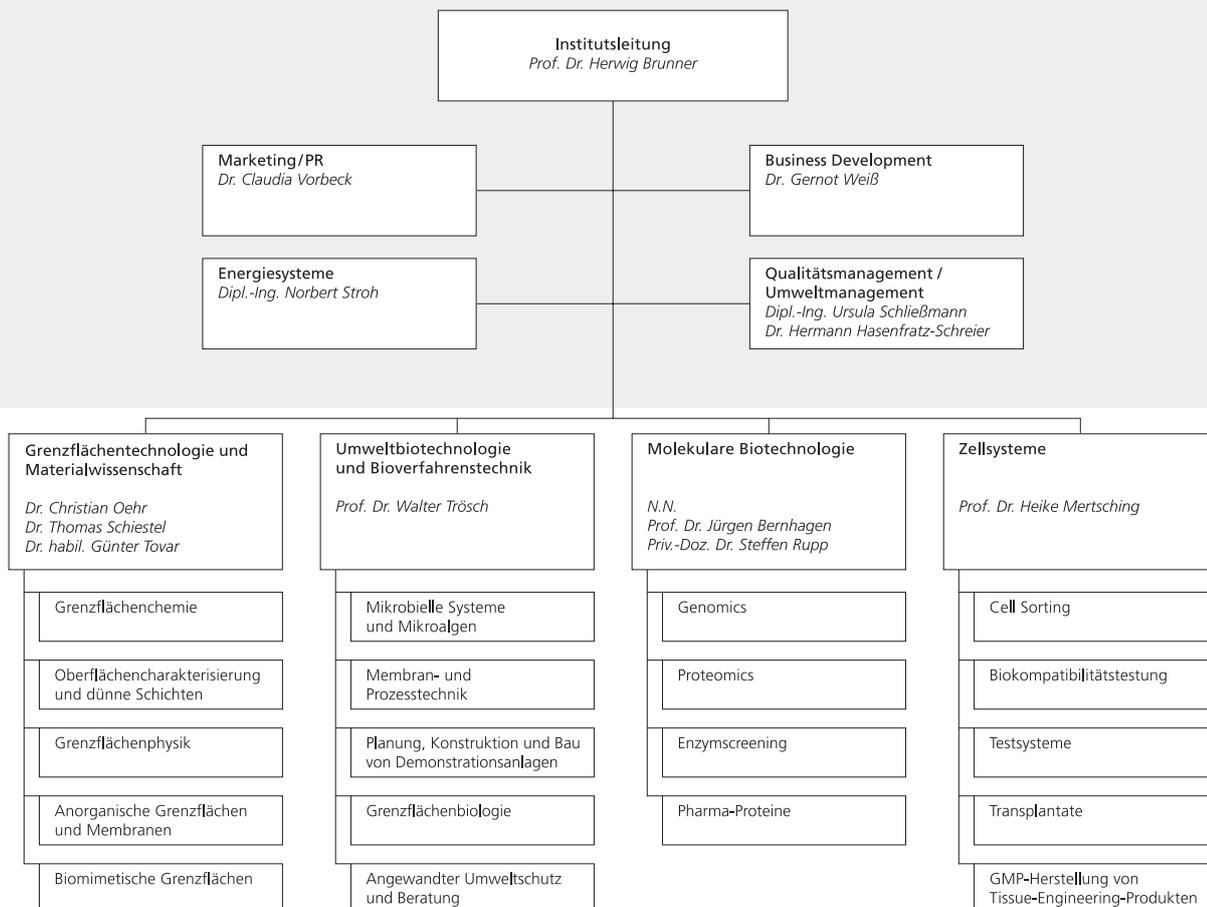
Unsere Kompetenzen stehen vorrangig zur Bearbeitung folgender Geschäftsbereiche zur Verfügung:

- Molekulare Biotechnologie für Diagnostik, Pharma und Feinchemie
- Zelldiagnostik, autologe Transplantate und Zelltherapie
- Funktionale Grenzflächen für Technik und Medizin
- Nachhaltige Bioverfahrenstechnik für Industrie, urbane Infrastruktur und Umwelt

Verschiedene Service-Zentren ergänzen das FuE-Angebot des Fraunhofer IGB (Seite 10).

Zielbranchen

- Chemische, pharmazeutische und kosmetische Industrie
- Medizintechnik
- Nahrungs- und Genussmittelindustrie
- Textil- und Lederindustrie
- Papier- und Vliesstoffhersteller
- Druckereien
- Metallverarbeitung, Galvanik
- Automobilindustrie und Zulieferer
- Membranhersteller
- Klimatechnik
- Anlagenbau
- Bau- und Sanierungsunternehmen
- Kommunen, Bund und Länder



Unser Angebot: Erforschen – Entwickeln – Bilden – Beraten

Forschung und Entwicklung am Fraunhofer IGB reicht von den naturwissenschaftlichen und technischen Grundlagen bis zu Entwicklungen im Labor-, Pilot- und Technikumsmaßstab.

Wir entwickeln im Auftrag unserer Kunden neue Produkte und Verfahren und optimieren bestehende, um z. B. neue Anwendungsgebiete zu erschließen.

Wir planen und konstruieren Pilotanlagen am Fraunhofer IGB, erproben sie im Testbetrieb und betreuen Sie bei der Überführung in die industrielle Nutzung.

In Seminaren, Kolloquien und Workshops bilden wir Führungskräfte, Ingenieure und Wissenschaftler weiter – am Fraunhofer IGB oder in den Unternehmen.

Wir beraten Sie in allen Fragen der Molekular- und Zellbiologie, Biotechnologie, Umweltbiotechnologie, Membran- und Grenzflächentechnologie sowie der Schadstoffentsorgung.

Wir führen Patentrecherchen, Marktanalysen und Machbarkeitsstudien durch und prüfen Ihre Ideen im Hinblick auf technische Realisierbarkeit, Risiken, Wettbewerb und Wirtschaftlichkeit.

Unternehmen beraten wir in der Technologieplanung und leisten Hilfestellung bei Finanzierungsstrategien, z. B. im Rahmen der BioRegio STERN.

Infrastruktur

Den 140 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Fraunhofer IGB stehen mehr als 5000 Quadratmeter Labor-, Technikumsfläche und Büroräume für die Bearbeitung der Forschungsaufträge zur Verfügung. Das Fraunhofer IGB verfügt über ein modernes, vorbildliches zentrales Chemikalien- und Schadstofflager mit überregionaler Bedeutung. Ein zentraler Patent- und EDV-Service mit Anbindung an weltweite Datenbanken recherchiert für interne wie externe Kunden.

Labor- und Geräteausstattung

- Anlagen zur Plasmabehandlung (Reinigung, Sterilisation, Beschichtung, Funktionalisierung)
- Elektronenmikroskope, Atomkraftmikroskop
- Geräte zur Oberflächen- und Dünnschichtanalytik
- Pilotanlagen zur Fertigung und Testung von Membranen
- Molekularbiologische Labors, Zellkulturlabors für Arbeiten nach Sicherheitsstufen S1, S2 GenTSV mit modernster Geräteausstattung
- GMP-Herstellungsbereich (Reinräume, separate Qualitätskontrolle, Lager) für Arbeiten nach Sicherheitsstufe S2 GenTSV
- Microarray-Facility
- Bioreaktoren unterschiedlicher Art und Größe (Labor-, Pilot- und technischer Maßstab)
- Biotechnikum (Umwelttechnik- und Steriltechnikanwendungen)
- Isotopenlabor
- Chemisch-biochemische Analytiklabors mit umfassenden chromatographischen, spektroskopischen und elektro-phoretischen Geräten

Akkreditierung

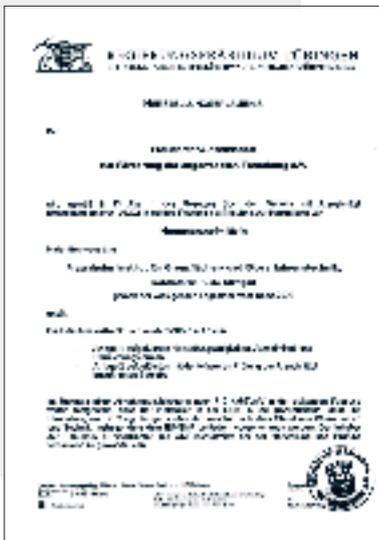
In wichtigen Referenzlaboratorien des Fraunhofer IGB wurde ein Qualitätsmanagementsystem aufgebaut. Gutachter einer international anerkannten Akkreditierungsstelle bewerteten die fachliche Eignung der Mitarbeiter sowie die technische Ausstattung der Laboratorien. Sie bescheinigten uns die Kompetenz, nach DIN EN ISO/IEC 17025 Prüfungen folgender Prüfarten durchzuführen:

- Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)
- Ionenchromatographie (IC)
- Gelpermeationschromatographie (GPC)
- Gaschromatographie (GC, GC/MS)
- Elektronenspektroskopie zur chemischen Analyse (ESCA)

Durch die Akkreditierung können wir unseren Auftraggebern garantieren, dass speziell entwickelte Hausmethoden im erforderlichen Umfang validiert werden und somit die Qualität unserer Prüfungen auch dann gewährleistet ist, wenn keine genormten Methoden zur Verfügung stehen.

GMP-Einheit und Herstellungserlaubnis für Zellpräparate

In den letzten Jahren wurde am Fraunhofer IGB eine GMP-Einheit aufgebaut, die alle Voraussetzungen für die Herstellung von Arzneimittelspezialitäten erfüllt. Das Fraunhofer IGB hat seit 2003 eine Herstellungserlaubnis für aseptisch hergestellte autologe Chondrozyten-Transplantate. Die GMP-Einheit wird nun im Rahmen von Kooperationen zur Entwicklung und Herstellung klinischer Prüfware von Zell-, Gen- und Tissue-Engineering-Therapeutika genutzt (Seite 20).



Service-Zentren

GMP-Services:

Herstellung von speziellen Zellpräparaten und Tissue-Engineering-Produkten nach Richtlinien der *Good Manufacturing Practice*

Physikalisch-chemische Service-Analytik:

Qualitätskontrolle – Lebensmittelanalytik – Spuren-, Rückstands- und Umweltanalytik

Biochemische und molekularbiologische Analytik:

Dienstleistungen vom Protein zum Gen, Biochips

Oberflächenanalytik:

Charakterisierung chemischer, physikalischer und morphologischer Eigenschaften von Oberflächen, dünnen Schichten und Flüssigkeiten

Betriebliche Umweltberatung:

Abfall – Gefahrstoffe – Abwasser – Umweltmanagement

Für nähere Informationen fordern Sie bitte unsere Service-Broschüren an (Seite 95) oder informieren Sie sich auf unserer Website:

www.igb.fraunhofer.de/www/service

Köpfe und Kompetenzen



Prof. Dr. techn. Herwig Brunner
Institutsleiter
Telefon: +49 (0) 7 11/9 70-40 00
herwig.brunner@igb.fraunhofer.de



Prof. Dr. Walter Trösch
Umweltbiotechnologie und
Bioverfahrenstechnik
Telefon: +49 (0) 7 11/9 70-42 20
walter.troesch@igb.fraunhofer.de



Dr. Christian Oehr
Grenzflächentechnologie und
Materialwissenschaft
Telefon: +49 (0) 7 11/9 70-41 37
christian.oehr@igb.fraunhofer.de



Prof. Dr. Heike Mertsching
Zellsysteme
Telefon: +49 (0) 7 11/9 70-41 17
heike.mertsching@igb.fraunhofer.de



Dr. habil. Günter Tovar
Biomimetische Grenzflächen
Telefon: +49 (0) 7 11/9 70-41 09
guenter.tovar@igb.fraunhofer.de



Dr. Thomas Schiestel
Anorganische Grenzflächen und Membranen
Telefon: +49 (0) 7 11/9 70-41 64
thomas.schiestel@igb.fraunhofer.de



Dr. Gernot Weiß
Business Development,
Öffentliche Förderung
Telefon: +49 (0) 7 11/9 70-40 03



Ass. Ulrich Laitenberger
Personal-, Finanzverwaltung,
Projektmanagement und -controlling
Telefon: +49 (0) 7 11/9 70-40 04
ulrich.laitenberger@igb.fraunhofer.de



Prof. Dr. Jürgen Bernhagen
Molekulare Biotechnologie
Telefon: +49(0)2 41 / 8 08 88-40 / -41
jbernhagen@ukaachen.de



Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp
Genomics – Proteomics – Screening
Telefon: +49(0)7 11 / 9 70-40 45
steffen.rupp@igb.fraunhofer.de



Dr. Claudia Vorbeck
Marketing, Presse, PR
Telefon: +49(0)7 11 / 9 70-40 31
claudia.vorbeck@igb.fraunhofer.de

Beratend



Dipl.-Ing. Norbert Stroh
Energiesysteme
Telefon: +49(0)7 11 / 9 70-41 20
norbert.stroh@igb.fraunhofer.de

Institutsleitungsausschuss (ILA)

Der ILA berät mit der Institutsleitung aktuelle Aufgabenstellungen, die Strategie und Ausrichtung des Instituts betreffen, und wirkt bei der Entscheidungsfindung für die Grundzüge der Forschungs- und Geschäftspolitik des Instituts mit.

Mitglieder im Berichtsjahr:

Prof. Dr. Herwig Brunner,
Staatl. Gepr. Lebensmittel-Chem. Gabriele Beck-Schwadorf,
Prof. Dr. Jürgen Bernhagen,
Dr. Hans-Georg Eckert (bis 31. August 2004),
Ass. Ulrich Laitenberger,
Prof. Dr. Heike Mertsching (ab 16. September 2004),
Dr. Christian Oehr,
Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp,
Dr. Thomas Schiestel,
Dr. Werner Sternad,
Dr. habil. Günter Tovar,
Dr. Iris Trick,
Prof. Dr. Walter Trösch,
Dr. Ulrike Vettel,
Dr. Uwe Vohrer

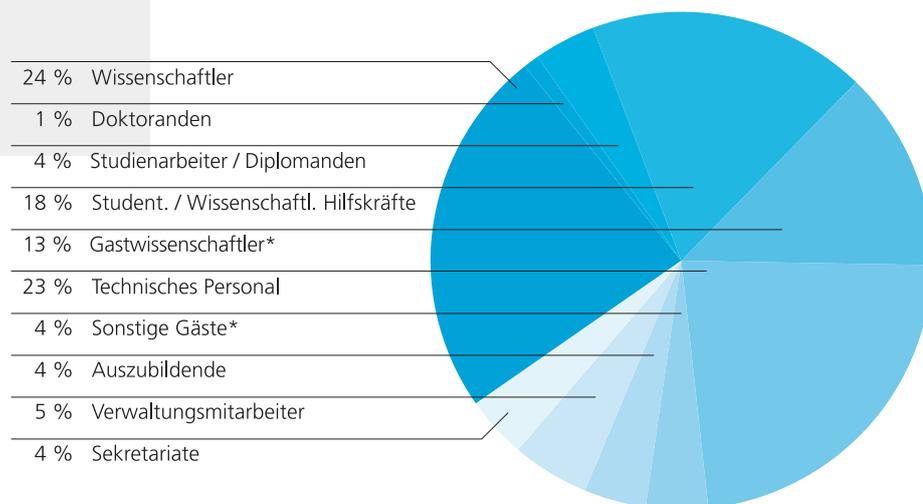
Personal und Finanzen

Personal

Am 31. Dezember 2004 waren am Fraunhofer IGB insgesamt 140 Personen tätig, davon über 90 Prozent im wissenschaftlichen und technischen Bereich. Der Frauenanteil betrug 47 Prozent.

Personal	Anzahl
Wissenschaftler	34
Doktoranden	1
Studienarbeiter/Diplomanden	6
Student./Wissenschaftl. Hilfskräfte	25
Gastwissenschaftler*	18
Technisches Personal	32
Sonstige Gäste*	6
Auszubildende	5
Verwaltungsmitarbeiter	7
Sekretariate	6
	140

* inklusive Mitarbeiter des IGVT



Haushalt

Die Finanzstruktur unterscheidet zwischen dem Betriebshaushalt, der Personal- und Sachaufwand enthält, und dem Investitionshaushalt und weist die entsprechenden Erträge aus.

Der Gesamthaushalt umfasst im Berichtsjahr ein Volumen von 9,6 Mio Euro. Auf den Betriebshaushalt entfielen 8,5 Mio Euro, davon 4,4 Mio Euro für den Personalaufwand und 4,1 Mio Euro auf den Sachaufwand, Investitionen wurden in Höhe von 1,1 Mio Euro getätigt.

24,7 Prozent des Betriebshaushaltes wurden mit der staatlichen Grundfinanzierung gedeckt. 66,6 Prozent der Eigenerträge stammen aus Projekten, die unmittelbar für industrielle Auftraggeber abgewickelt wurden.

66,6 % Industrie / Wirtschaftsverbände
 21,8 % Bund / Länder
 1,1 % EU
 10,5 % Sonstige

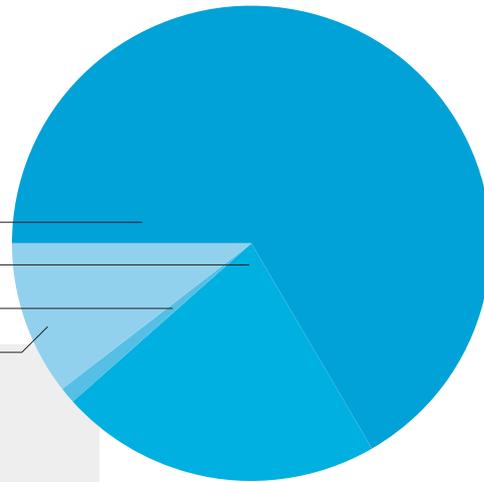


Bild 1: Ertragsherkunft aus Auftragsforschung.

Aufwand in Mio EURO

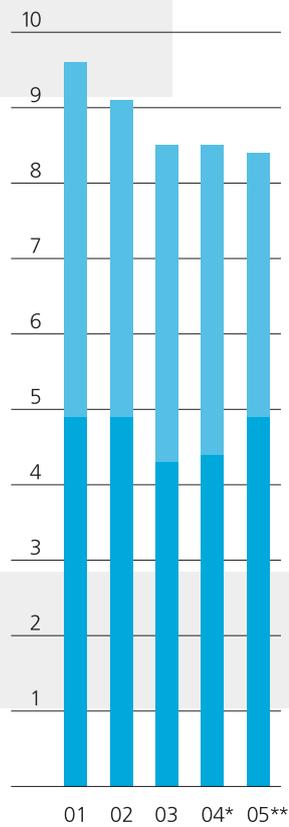


Bild 2: Personal- und Sachaufwand.

■ Personalaufwand
 ■ Sachaufwand
 * vorläufig
 ** Budget

Vernetzung mit Wissenschaft, Wirtschaft und öffentlicher Hand

Die Einbindung des Fraunhofer IGB in ausgezeichnete Forschungsnetzwerke sichert unseren Kunden zukunftsweisende wissenschaftliche Ergebnisse. Langjährige Kooperationen mit verschiedenen Universitäts- und Max-Planck-Instituten am Standort und überregional sowie die Zusammenarbeit mit anderen Fraunhofer-Instituten ergänzen die eigenen Kompetenzen und sichern den wissenschaftlichen und zugleich industriell ausgerichteten Nachwuchs.

Vernetzung mit Universitäten

Ohne Grundlagenforschung geht es nicht. Daher achtet das Institut darauf, die Kontakte zu den benachbarten Universitäten so eng wie möglich zu halten. Im Jahr 2004 haben Mitarbeiter aus dem Fraunhofer IGB Verpflichtungen einer Universitätsprofessur wahrgenommen, eine Lehrbefugnis erhalten oder sich habilitiert:

- Prof. Dr. Herwig Brunner, **Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik, Universität Stuttgart**
- Prof. Dr. Jürgen Bernhagen, **Universitätsklinikum der RWTH Aachen**
- Prof. Dr. Walter Trösch, **Apl. Professur für Biotechnologie, Universität Hohenheim**
- Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp, **Fakultät Chemie der Universität Stuttgart**
- Dr. habil. Günter Tovar, **Fakultät Chemie der Universität Stuttgart**

Das Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik IGVT

Das Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik (IGVT) an der Fakultät »Maschinenbau«, Fachbereich »Verfahrenstechnik/Technische Kybernetik«, der Universität Stuttgart wird geleitet von Prof. Dr. techn. Herwig Brunner und ist in Räumen des Fraunhofer IGB untergebracht. Fraunhofer IGB und IGVT arbeiten in verschiedenen Bereichen eng zusammen.

Der Bildungsauftrag des IGVT liegt in der Heranbildung wissenschaftlichen Nachwuchses mit ingenieur- und naturwissenschaftlich geprägtem Denken für die Bereiche Biotechnologie und Biomedizin. Dies geschieht im Besonderen im Rahmen der Studiengänge »Technische Biologie« und »Verfahrenstechnik« sowie der Vertiefungsfächer »Biomedizinische Verfahrenstechnik« und »Bioverfahrenstechnik«.

Forschungsschwerpunkte des interdisziplinär zusammengesetzten Teams liegen auf der molekular definierten Gestaltung und Charakterisierung von Oberflächen organischen, anorganischen oder biologischen Ursprungs sowie von Hybridmaterialien und auf der Entwicklung und Optimierung von grenzflächenbestimmten Prozessen in der Membran- und Biotechnologie mitsamt der hierzu notwendigen chemischen, biochemischen und molekularbiologischen Grundlagen.

Chemische und biochemisch-nanotechnologische Methoden zur Oberflächenfunktionalisierung sind im Einzelnen:

- Herstellung nanostrukturierter, molekular geprägter Polymermaterialien
- Emulsionspolymerisation zur Erstellung von Polymer-Nanopartikeln für die Biokonjugation (z. B. Surfmere)
- Nanopartikel für die molekulare Erkennung und als Trägersysteme von Proteinen
- Synthese molekularer Precursoren für die Oberflächenfunktionalisierung
- *Self Assembled Monolayers* für die molekulare Erkennung
- Affine MALDI-TOF-Massenspektrometrie, Mikrokalorimetrie
- Entwicklung von Systemkomponenten für die Mikro- und Nanobiotechnologie
- Biofunktionalisierte und biomimetische Materialien

Darüber hinaus werden Peptide und Proteine mit pharmazeutischer Bedeutung hinsichtlich ihres Potenzials für eine Biofunktionalisierung auf Oberflächensubstraten untersucht und synthetisch oder gentechnisch hergestellt und in reiner Form isoliert. Forschungsobjekte sind insbesondere das Zytokin *Macrophage Migration Inhibitory Factor* (MIF), der Signalfaktor Jab1, die amyloiden Peptide IAPP und A β sowie verschiedene Rezeptoren und Signalproteine. Die spezielle Biofunktionalisierung von Grenzflächen zielt einerseits auf die Entwicklung von Biosensoren und Biochips, andererseits auf die modellartige Aufklärung von Bindungseffekten und molekularen Signalereignissen, um so das therapeutische Potenzial der Biomoleküle zu erschließen.

Ansprechpartner

Prof. Dr. Herwig Brunner

Telefon: +49(0)7 11/970-4000
herwig.brunner@igb.fraunhofer.de

Dr. habil. Günter Tovar

Telefon: +49(0)7 11/970-4109
guenter.tovar@igb.fraunhofer.de

Personalstruktur des IGVT

Wissenschaftler	9
Doktoranden	6
Student./Wissenschaftl. Hilfskräfte	2
Technisches Personal	3
	20

Stand 31.12.2004

Das Kuratorium des Fraunhofer IGB

Die Kuratorien der einzelnen Fraunhofer-Institute stehen der Institutsleitung und dem Vorstand der Fraunhofer-Gesellschaft beratend zur Seite. Ihnen gehören Personen der Wissenschaft, der Wirtschaft und der öffentlichen Hand an.

Zum Kuratorium des Fraunhofer IGB gehörten im Berichtsjahr folgende Mitglieder:

- **Dr. Hans-Georg Batz**
ArteBioConsulting
- **Prof. Dr. Armin Fiechter**
Sigriswil, Schweiz
- **MinR Gerd Heitmann**
Wirtschaftsministerium Baden-Württemberg
- **Prof. Dr. Dieter Jahn (Vorsitzender)**
BASF AG
- **MinDirig Dr. Heribert Knorr**
Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg
- **Prof. Dr. Klaus Pfizenmaier**
Institut für Zellbiologie und Immunologie,
Universität Stuttgart
- **Prof. Dr. Ralf Riedel**
Technische Universität Darmstadt
- **Dipl.-Ing. Otmar Schön**
HYDAC Technology GmbH
- **MinDirig Dr. Wolfgang Stöffler**
Bundesministerium für Bildung und Forschung
- **Prof. Dr. Rolf G. Werner**
Boehringer Ingelheim Pharma KG

Wissenschaftlich-Technischer Rat (WTR)

Der Wissenschaftlich-Technische Rat der Fraunhofer-Gesellschaft unterstützt und berät die Organe der Gesellschaft in wissenschaftlich-technischen Fragen von grundsätzlicher Bedeutung. Ihm gehören die Mitglieder der Institutsleitungen und je Institut ein gewählter Vertreter der wissenschaftlich-technischen Mitarbeiter an.

Mitglieder sind:

- **Prof. Dr. Herwig Brunner (kraft Amtes)**
- **Dr. Uwe Vohrer (gewählt)**

Fraunhofer IGB Fokus intern

Heike Mertsching ist neue Leiterin der Abteilung Zellsysteme

Heike Mertsching ist mehr als ein neuer Kopf am Fraunhofer IGB. Die Biologin, die eine Juniorprofessur an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) innehatte, leitet seit Mitte September 2004 die Abteilung Zellsysteme und ist damit die erste Frau in dieser Position am IGB. Kompetent und erfolgreich bringt sie neuen Schwung.

Mit Industrieerfahrung und Juniorprofessur

Heike Mertsching wurde 1962 in Wiesbaden geboren. Das Studium der Biologie an der Universität Gießen schloss sie mit einer Diplomarbeit am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried ab. An der Medizinischen Klinik der Universität München promovierte sie von 1991 bis 1994. Als Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) forschte sie zunächst fünf Jahre in den Leibniz Laboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO). 2001 rückte sie in die Leitung der AG *Tissue Engineering* des LEBAO vor. Gleichzeitig arbeitete sie als Prokuristin für die Firma ARTISS GmbH Hannover, ein biotechnologisches Unternehmen, das mit Hilfe des *Tissue Engineering* Gewebe aus körpereigenen Zellen und Implantate zur Regeneration erkrankter oder geschädigter Organe entwickelt, und leitete hier die präklinische Forschung und Entwicklung.

Im April 2003 nahm sie den Ruf als Juniorprofessorin für *Tissue engineering of autologous human tissues and organs* an der MHH an. Schwerpunkte ihrer Forschung waren Herzklappen und Blutgefäße. Seit Anfang 2003 koordiniert sie das interdisziplinäre *Tissue Engineering Network* der MHH, ein Zusammenschluss klinischer Forscher verschiedener chirurgischer Abteilungen. Im Arbeitsausschuss »Medizinische Biotechnologie« der DECHEMA e.V., Frankfurt, ist sie aktives Mitglied.

Biomatrix mit Blutgefäßen

Es gelang ihr, woran andere Regenerationsbiologen heute immer noch tüfteln: Biologische Trägerstrukturen, so genannte Matrices, mit einem funktionierenden Blutgefäßsystem auszustatten, um hierauf patienteneigene Zellen anzusiedeln. Ein solches vaskularisiertes *In-vitro*-Gewebe ist nicht



Heike Mertsching will auch am IGB vorhandene Zellsysteme mit einem Blutgefäßsystem ausstatten.

nur als Transplantat Erfolg versprechend, sondern – je nach Gewebe – auch ein aussagekräftiges Testsystem. Die kollagene Trägerstruktur der Matrix wird von einem Netzwerk funktionsfähiger Gefäße, die mit einer eigenen Arterie und Vene verbunden sind, durchzogen. So können die Gewebszellen auch über dieses Gefäßsystem, also physiologisch, versorgt werden. Das Gefäßsystem kann darüber hinaus zur Applikation von Wirkstoffen genutzt werden, deren Einfluss auf das Gewebe dann makroskopisch, proteinbiochemisch oder auf Einzelzellebene untersucht werden kann.

Für diese Leistungen erhielten Heike Mertsching und ihre Arbeitsgruppen Auszeichnungen von unterschiedlichsten internationalen Gesellschaften: Im Mai 2002 den *Young Investigator Award* beim Weltkongress der Kardiologen in Sydney für die Charakterisierung von extrazellulären biologischen Matrices und die Bedeutung eines Gefäßsystems für bioartifizielle Implantate. Die »Europäische Gesellschaft für Artifizielle Organe« verlieh im Mai 2003 den *Young Investigator Award* für einen Mechano-Bioreaktor zur Herstellung von *In-vitro*-Blutgefäßen mit physiologischen Eigenschaften. Und noch im selben Jahr im Oktober erhielt sie den *Young Investigator Award* der *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* für die Entwicklung einer bioartifiziellen vaskularisierten Trachea.

Weiterentwicklung mit interdisziplinärem Know-how

Warum sie zum Fraunhofer IGB gekommen ist? Das naturwissenschaftliche Umfeld am Fraunhofer IGB habe sie gereizt, sagt sie. An der MHH forschte sie in einem eher von der Klinik geprägten Umfeld. Zwar vorrangig im Tiermodell, aber immer mit Blick auf den künftigen klinischen Einsatz. Ihr künstlicher Trachea-Ersatz beispielsweise wurde sogar bereits in drei Patienten mit Luftröhrendefekten implantiert. »Es gibt im Bereich des Tissue Engineering aber noch so viel Entwicklungsarbeit zu leisten«, begründet sie ihren Schritt ans Fraunhofer IGB. »Und hier in Stuttgart finde ich ein Umfeld, das mit Know-how in Grenzflächen- und Materialwissenschaft (z. B. zur Funktionalisierung der Transplantate mit Wirkstoffen), in der Verfahrenstechnik (z. B. für die Herstellung von Tissue-Engineering-Produkten) und der Mikrobiologie (z. B. zur Untersuchung des Gefährdungspotenzials bei Infektionen der Implantate) die Chancen zur vielfältigen Weiterentwicklung meiner Ansätze ermöglicht.«

Ziel: Vaskularisierte Testsysteme und Transplantate

Ausschlag gebend war natürlich, dass sie eine fundierte Basis am Fraunhofer IGB vorfand: Ein solides humanes Hautmodell, das durch verschiedene Modifikationen für eine Reihe von Anwendungen geeignet ist, eine Kollagen-I-Matrix, die sich in bereits 300 Knorpeltransplantaten bewährt hat, Erfahrungen mit Cornea- und Leberzellen, Ansätze zur Kultivierung von adulten Stammzellen, eine gute apparative Ausstattung mit einem modernen Zellsortiergerät FACS. Das sind Entwicklungen, die sich mit ihren eigenen kombinieren lassen: zu einem vaskularisierten Leberzellmodell beispielsweise oder einer neuen Matrix. Letztendlich bietet auch die am Fraunhofer IGB etablierte GMP-Einheit zur Herstellung von Tissue-Engineering-Produkten neue Möglichkeiten. Ihre vielfältigen Kontakte zu Klinikern kann sie nutzen, nun auch im Raum der BioRegio STERN ein Netzwerk für Innovation aufzubauen.

Das Zellsysteme-Team

Die Abteilung Zellsysteme am Fraunhofer IGB hat derzeit 12 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Hilfe und Assistenz im Büroalltag leistet Christine Schütz. Dr. Ulrike Vettel erforscht adulte Stammzellen (Seite 46) und ist Qualitätsleiterin der GMP-Reinräume. Der Biologe Markus Schandar ist mit seiner langjährigen Erfahrung mit der Knorpelmatrix (Seite 42) auf neue Herausforderungen vorbereitet, gleichzeitig ist er Herstellungsleiter der GMP-Einheit. Michaela Weimer ist Biologin und verantwortlich für die stetige Weiterentwicklung der künstlichen Haut (Seite 38), ihr zur Seite steht die Biotechnologin Silke Kersen. Die Biotechnologin Kirstin Linke arbeitet an Leberzellmodellen – erste Ergebnisse zur Vaskularisierung liegen schon vor (Seite 40). Biologin Sibylle Thude ist Spezialistin für umfassende FACS-Analysen (Seite 44), Biochemikerin Dr. Iz Anadere recherchiert Patente und Literatur und leitet die Qualitätssicherung der GMP-Einheit. Die Doktoranden Johanna Schanz und Xing Xiong sowie die Diplomanden Philipp Eßer, Thomas Peter und Martin Rühl sorgen dafür, dass überall die Grundlagen nicht zu kurz kommen. In technischer Sicht assistieren Brigitte Höhl und Gabriele Rohrbacher-Bartlewski, die zurzeit ihre Ausbildung am Fraunhofer IGB mit Auszeichnung abschließt.

Ansprechpartnerin

Prof. Dr. Heike Mertsching

Telefon: +49(0)7 11/9 70-41 17/-41 57
heike.mertsching@igb.fraunhofer.de

Aus der Praxis: Euroderm will Hauttransplantate am Fraunhofer IGB produzieren

Die euroderm GmbH aus Leipzig wird ihre Hauttransplantate künftig in Stuttgart herstellen. Die Geschäftsführer haben in ganz Deutschland nach geeigneten Reinräumen und Herstellungsbedingungen gesucht und sie am Stuttgarter Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB gefunden. Die Validierung des Herstellungsverfahrens für die Produktion autologer Hauttransplantate EpiDex™ aus adulten Stammzellen der Haarwurzel am IGB ist nun abgeschlossen, der Herstellungsantrag an das Regierungspräsidium in Tübingen gestellt.

GMP-gerechter Herstellungsbereich

Das Fraunhofer IGB verfügt über einen in sich geschlossenen, ca. 150 m² umfassenden GMP-gerechten Herstellungsbereich, mit getrennten Einheiten für Produktion, Qualitätskontrolle und Lagerung. Im September 2003 erhielt das Fraunhofer IGB eine Herstellerlaubnis nach §13 des AMG für autologe Chondrozytentransplantate.

Lohnherstellung oder eigene Produktion

Das Fraunhofer IGB bietet Kooperationspartnern die Validierung von Herstellungsverfahren und die Produktion klinischer Prüfpräparate im Pilotmaßstab an, wobei das Fraunhofer IGB nach dem AMG als Hersteller im Lohnauftrag agiert. Alternativ bietet das Institut Biotechfirmen die Möglichkeit, ihre Produkte im Fraunhofer IGB herzustellen. Diese Form der Zusammenarbeit besteht mit euroderm.

Das Fraunhofer IGB führte ein Gespräch mit Geschäftsführer Dr. Andreas Emmendorffer.

IGB: Welche Wege führten die Leipziger Firma euroderm denn hierher nach Stuttgart?

Emmendorffer: Es gibt mehrere Gründe dafür, dass wir hier in die BioRegion STERN gegangen sind. Zum einen waren wir auf der Suche nach einem Reinraum der Klasse B, in dem man unsere Hauttransplantate nach GMP-Richtlinien herstellen kann. Das war in Leipzig nicht möglich und es hätte zu lange gedauert, wenn wir dort selbst die notwendige Infrastruktur hätten aufbauen wollen. Wir haben uns bundesweit verschiedene Standorte wie Berlin, Freiburg, Würzburg, Stuttgart, Tübingen angeschaut.

IGB: Und welche Kriterien spielten bei Ihrer Entscheidung für das IGB eine Rolle?

Emmendorffer: Es war einfach der erste Eindruck, dass es hier sehr viel schneller und effizienter geht als an anderen Stellen. Ganz entscheidend war auch, dass hier am IGB das Thema Haut kein an sich neues Thema ist, sondern Erfahrungen mit Zellkulturen und Hautkulturen vorhanden sind. So dass die Produkte ohne zu hohen Fixkostenzusatz im Personal auf den Markt gebracht werden können.

IGB: Konnten wir denn entsprechend auf Ihre Wünsche eingehen?

Emmendorffer: Das war auch mit ein Grund. Für unsere Investoren brauchen wir nämlich eine eigene Herstellerlaubnis. Nach dem Modell der Lohnherstellung dagegen können wir nicht



Herstellung von Tissue-Engineering-Produkten nach GMP-Richtlinien

Beim *Tissue Engineering* (TE) werden primäre Zellen zur Regeneration von Geweben und Organen (z. B. Knorpel, Haut) eingesetzt. Die Herstellung von TE-Produkten sowie von Produkten für die Zelltherapie ist durch gesetzliche Vorgaben und Richtlinien reguliert. Grundsätzlich gelten dabei die GMP-Richtlinien (*Good Manufacturing Practice*), die in der deutschen Rechtsprechung in §54 des Arzneimittelgesetzes (AMG) in Form der Betriebsverordnung niedergelegt sind.

produzieren. Deshalb war es ein wichtiges Kriterium neben der Kostenfrage und dem Know-how: Wo kann man eine eigene Herstellungserlaubnis erhalten, so dass wir in gewissem Maße die Kontrolle über den Prozess behalten, d. h. wir der pharmazeutische Hersteller sind. Hier war das Fraunhofer IGB am flexibelsten.

IGB: Welche Vereinbarungen zum Personal haben Sie getroffen, wie erfolgt der Wissenstransfer?

Emmendorffer: Wir haben einen Rahmenvertrag mit dem Fraunhofer IGB zur Herstellung der Hauttransplantate abgeschlossen. Danach wurde die Validierung des Herstellungsverfahrens durchgeführt, die nun abgeschlossen ist. Mit diesen Daten haben wir beim Regierungspräsidium Tübingen die Herstellungserlaubnis beantragt. Eine Vorgabe war, dass Herstellungs- und Kontrollleitung vom Fraunhofer IGB zu erfüllen sind. Entsprechend greifen wir hier auf IGB-Mitarbeiter zurück. Von unserer Seite war das Modell so angedacht, dass wir gleichzeitig auch einen Vertrag mit den IGB-Mitarbeitern haben, d. h. sie sowohl beim Fraunhofer IGB als auch bei uns angestellt sind. So dass es keinen Informationsverlust bei der Freigabe der Produktionen gibt.

IGB: Wie konnte das IGB Sie dann bei der Antragstellung unterstützen?

Emmendorffer: Unterstützung haben wir in allen Gesprächen mit dem Regierungspräsidium erhalten. Das Regierungspräsidium wusste ja, dass es hier Vorerfahrungen gibt. So war eine Vertrauensbasis da, die es einfacher macht. Bei der ganzen Validierung konnten wir dann auf Grund der Erfahrungen gemeinsam mit Frau Dr. Anadere (Qualitätssicherung) sehr schnell die SOPs, die entsprechenden Standardarbeitsanweisungen, durchgehen. Herr Schandar als Herstellungsleiter am Fraunhofer IGB hat die praktischen Arbeiten überwiegend selbständig durchgeführt, weil er die Kenntnisse hat, wie man mit einer *In-vitro*-Haut umgeht. Das war ein enormer Zeitgewinn. Also, sowohl auf der Zulassungsebene sind wir sehr gut unterstützt worden, als auch dann bei der Validierung, die auch durch den Einsatz von Frau Dr. Vettel als Kontrollleiterin komplikationslos und erfolgreich durchgeführt wurde.

IGB: Und von der Ausstattung her?

Emmendorffer: Es war natürlich auch von Vorteil, dass wir nicht sehr viel apparativ aufbauen oder adaptieren mussten. Die Anlage war mehr oder weniger genau zugeschnitten auf das Produkt.

IGB: Reicht denn die Kapazität? Und könnte die Zusammenarbeit auch weitergehen?

Emmendorffer: Für die nächsten ein bis zwei Jahre streben wir an, 5 bis 20 Transplantate pro Monat zu produzieren. Die Anlage reicht sicherlich hierfür aus. Wenn dann die Umsätze steigen, müssen wir uns überlegen, ob wir einen separaten Produktionsstandort aufbauen. Und was die weitere Zusammenarbeit betrifft: Sicher, da denken wir an gemeinsame Forschungsprojekte zur Weiterentwicklung der Produkte. Übrigens ist für uns auch hier von Vorteil, dass anwendungsnahe Forschung am Fraunhofer IGB kein Fremdwort ist. Die Arbeiten erfolgen von vornherein mit Blick auf die Umsetzung am Markt.

IGB: Herr Dr. Emmendorffer, wir danken Ihnen für das Gespräch.



Priv.-Doz. Dr. Andreas Emmendorffer, Jahrgang 1959, studierte Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover. Nach seiner Approbation als Arzt ging er in die angewandte Forschung ans damalige Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung ITA. 1990 wurde er promoviert, 1997 baute er die KryoBank auf, 1998 schloss er seine Habilitation ab. Mit den Erfahrungen eines Medizinischen Direktors der ZYO BIOTECH GmbH kam er 2001 zur Modex Therapeutics SA in Leipzig und Lausanne, Schweiz. Seit Mai 2002 ist Emmendorffer Gesellschafter und Geschäftsführer der euroderm GmbH in Leipzig.
aemmendorffer@euroderm-biotech.de

euroderm
biotech & aesthetics

Das Leipziger Biotechnologie-Unternehmen erforscht, entwickelt und produziert innovative Therapien für die Behandlung chronischer Wunden sowie humane Hautmodelle für die *In-vitro*-Testung pharmazeutischer, chemischer und kosmetischer Präparate. Die euroderm GmbH ging 2002 aus der Modex Therapeutics hervor und hat heute 12 Mitarbeiter. Ein wichtiger Markt ist die Schweiz, da hier autologe Hauttransplantate bereits als kassenärztliche Leistung anerkannt sind.
www.euroderm-biotech.de



ACOSIC

Frische-Indikatoren für Lebensmittelverpackungen

Ist ein Lebensmittel in seiner Verpackung Sauerstoff ausgesetzt, verdirbt es schneller. Moderne Folienverpackungen schließen deshalb das frische Produkt möglichst luftdicht ab und verfügen über Sauerstofffänger, so genannte *Scavenger*. Die Verpackungen des Kooperationsprojekts ACOSIC sollen die Güte von Lebensmitteln für den Kunden sichtbar machen: Farbindikatoren zeigen den Anstieg des Sauerstoffgehalts in der Packung an.

Ansprechpartnerin

Dr. Michaela Müller

Telefon: +49(0) 7 11/9 70-41 40
michaela.mueller@igb.fraunhofer.de

CRAFT: NOVATEX

In diesem EU-Projekt entwickelt das Fraunhofer IGB Prozesse zur plasmagestützten Ausrüstung von Textilien. Im Vordergrund steht hierbei die Hydrophobausrüstung, die neben der Wasserabweisung auch das Anschmutzverhalten verbessert. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Optimierung der Benetzbarkeit (Hydrophilie), die eine bessere Bedruckbarkeit oder eine optimierte Farbaufnahme aus der Farbflotte ermöglicht.

Collective: NANOMED

Dieses Projekt mit 15 Partnern hat zum Ziel, künstliche Muskeln auf der Basis von Kohlenstoffnanoröhren zu entwickeln. Das Fraunhofer IGB hat die Aufgabe, das Rohmaterial zu charakterisieren und die aus den *Carbon Nanotubes* hergestellten *Bucky Paper*, die die Grundlage der Aktuatoren darstellen, zu optimieren (Seite 50).

STREP: DESYGN-IT

Dieses EU-Projekt mit 14 Partnern erforscht unterschiedlichste Aspekte der Kohlenstoffnanoröhren von der Herstellung bis zu verschiedenen Anwendungen. Das Fraunhofer IGB arbeitet hier u. a. im Arbeitspaket »Funktionalisierung von Kohlenstoffnanoröhren« mit. Ziel ist es, die Möglichkeiten der Plasmatechnik auszuloten.

Ansprechpartner

Dr. Uwe Vohrer

Telefon: +49(0) 7 11/9 70-41 34
uwe.vohrer@igb.fraunhofer.de

Marie-Curie Training Network: CanTrain

Eine der herausragenden Aufgaben im Bereich Life Sciences für die kommenden Jahre ist die Validierung einer Vielzahl potenzieller pharmazeutischer *Targets* sowie die Identifizierung von Wirkstoffen. In diesem EU-Projekt werden junge Wissenschaftler verschiedener Nationen zusammengebracht, um modernste Methoden in der Wirkstoffentwicklung, von der Target-Identifizierung über deren Validierung bis hin zur Assayentwicklung und dem eigentlichen Wirkstoffscreening zu erlernen.

CRAFT: Purestream

Das Fraunhofer IGB entwickelt in diesem aus sieben KMU und zwei Forschungsinstituten bestehenden Konsortium neuartige Biosensoren zur effektiven Kontrolle von Produktionsprozessen bei der Herstellung rekombinanter Therapeutika.

Co-Operative Research Project: POSBEADD

Das Fraunhofer IGB ist an der Entwicklung neuer Systeme zur gezielten Applikation von Medikamenten gegen Leimyome, gutartige Tumore der glatten Muskulatur (hier Uterus), beteiligt. Das Konsortium besteht aus sechs KMU und drei Forschungsinstituten, die gemeinsam innerhalb von 25 Monaten diese neue Technologie entwickeln.

USA: Identifizierung neuer Enzymaktivitäten

Mit der US-amerikanischen Firma GlycoFi wurde ein Projekt zur Identifizierung hochspezifischer Enzyme für die Modifikation pharmazeutischer Therapeutika erfolgreich abgeschlossen. Hierbei wurden die am Fraunhofer IGB etablierten metagenomischen Gen-Bibliotheken eingesetzt.

Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp

Telefon: +49(0) 7 11/9 70-40 45
steffen.rupp@igb.fraunhofer.de



GlycoFi

Next Generation
Biotherapeutics





Fraunhofer Weltbank-Projekt

Das Bayerische Staatsministerium für Wirtschaft, Infrastruktur, Verkehr und Technologie und die Fraunhofer-Gesellschaft starteten 2002 ein Projekt, um mittelständische Unternehmen in die Lage zu versetzen, sich um von der Weltbank oder anderen internationalen Förderbanken ausgeschriebene Projekte zu bewerben. Das IGB ist mit beteiligt an der Organisation und koordiniert die Themen-gruppe »Wasser/Abwasser/Abfall«, an der etwa 30 Unternehmen (Ingenieur- und Beratungsbüros, Lieferanten von Anlagen, Anlagenteilen, Appara-

ten und Armaturen, Betreiber von Kläranlagen) beteiligt sind. Das Fraunhofer IGB analysiert relevante Ausschreibungen, informiert die Unternehmen und koordiniert die Arbeitstreffen zur Planung gemeinsamer Aktionen. Derzeit werden Projekte in Ungarn, Kroatien, Serbien und Montenegro, Ägypten, Iran, Russland und China verfolgt.

Ansprechpartner

Dr. Dieter Bryniok (siehe unten)

Bosnien und Herzegowina: Modernes Wassermanagement

Gemeinsam mit deutschen, britischen und bosnischen Partnern plant das Fraunhofer IGB die Einrichtung zweier Kompetenzzentren für Wasser- und Abwassermanagement in Bosnien und Herzegowina. In zwei Gemeinden soll jeweils eine Pilot-, Demonstrations- und Schulungsanlage mit zugehöriger Infrastruktur entstehen, an der heimische Techniker, Ingenieure und Behördenvertreter praxisnah auf allen Gebieten des Wassermanagements geschult werden. Der Schwerpunkt liegt auf kostengünstigen modularen, dezentralen Lösungen mit Wiedernutzung von aufbereitetem Abwasser als Brauchwasser und für die Bewässerung. In einem vom BMBF finanzierten Vorprojekt wurden elf Gemeinden bewertet. Mit zwei dieser Gemeinden wurde nun ein EU-Förderantrag zur Finanzierung des Kompetenzzentrums gestellt.

Ansprechpartner

Dr. Dieter Bryniok

Telefon: +49 (0) 7 11 / 970-42 11
dieter.bryniok@igb.fraunhofer.de



Aleksandrovac bei Laktaši, einer der ausgewählten Standorte für ein regionales Kompetenzzentrum für Wasser- und Abwassermanagement.

Brasilien:

Dezentrales Wassermanagement

Im März 2004 konnte Institutsleiter Prof. Brunner erstmals den neuen Präsidenten der Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), Prof. Gustavo Jacques Dias Alvim, am Fraunhofer IGB begrüßen. Beim gemeinsam veranstalteten 4. Internationalen Workshop »Alternativas em tratamento de agua e esgoto« in Brasilien stellten sich die deutschen Industriepartner vor, die am 2004 gestarteten Modellprojekt zum dezentralen Wassermanagement beteiligt sind (Seite 70).

Ansprechpartnerin

Dr. Iris Trick

Telefon: +49 (0) 7 11 / 970-42 17
iris.trick@igb.fraunhofer.de



Eine sehr herzliche Atmosphäre charakterisiert die deutsch-brasilianische Kooperation zwischen UNIMEP und Fraunhofer IGB. Begrüßung des Präsidenten der UNIMEP, Prof. Gustavo Jacques Dias Alvim, bei seinem Besuch im Fraunhofer IGB durch Prof. Herwig Brunner.

Fröhliche Gesichter gab es auch beim Treffen mit dem zukünftigen Bürgermeister von Piracicaba, Prof. Barjas Negri. Von links: Prof. Almir de Souza Maia, Generaldirektor, Prof. Gustavo Alvim, Präsident der UNIMEP, Prof. Barjas Negri, Bürgermeister von Piracicaba, Dr. Iris Trick, Fraunhofer IGB, dahinter Dr. Christian Wilhelm, Geschäftsführer der Fa. Geoterra, Dr.-Ing. Werner Sternad, Fraunhofer IGB, Herr Eduard Seifer und Herr Karl-Heinz Walz, beide Geschäftsführer der Fa. MAXX GmbH.

Bild links: Rathaus von Berkovići, einer der ausgewählten Standorte für ein regionales Kompetenzzentrum für Wasser- und Abwassermanagement.

Bild unten: Die Kläranlage von Široki Brijeg, die vor dem Krieg im Rohbau fertig gestellt, jedoch nie ausgerüstet und in Betrieb genommen wurde.







Ausgewählte Forschungsergebnisse 2004

Molekulare Biotechnologie für Diagnostik, Pharma und Feinchemie

Dienstleistungen

Pharmaproteine und Microarrays

- Entwicklung von Systemen zum Screening nach Targets (2-D-Gelelektrophorese, Two-Hybrid-Systeme, DNA-Microarrays)
- Entwicklung von Systemen zur rekombinanten Produktion von Proteinen
- Biologische Assays (Antiviralität, entsprechend GLP-Standards)
- Oberflächenentwicklung für Biochips
- Erprobung und Herstellung von Biochips (DNA- und Protein-Microarrays)

Enzymscreening

- Exklusives Screening der im Fraunhofer IGB vorhandenen oder neuer Genbanken auf gewünschte enzymatische Aktivitäten
- Subklonierung, Sequenzierung, Expression und Charakterisierung der identifizierten Enzyme

- Herstellung neuer Genbanken für spezielle Anforderungen
- Entwicklung hochdurchsatztauglicher Enzymassays

Downstream Processing

- Entwicklung und Optimierung von Fermentationsverfahren vom Labor- bis zum Technikumsmaßstab für bakterielle Systeme und Pilze
- Hochzelldichte Prozesse, auch kontinuierlich betrieben, durch Zellrückführung über Filtration oder Immobilisierung
- Entwicklung von Verfahren für die Produktion, Isolierung, Trennung und Aufreinigung von biotechnischen Produkten und Naturstoffen
- Scale-up von biotechnischen Prozessen
- Auftragsfermentation bis 300 Liter (non-GMP, aber mit detaillierter Dokumentation)

Die molekulare Biotechnologie hat der Erkennung und Behandlung von Krankheiten ganz neue Möglichkeiten eröffnet. Mit den Erkenntnissen der Genom- und Proteomforschung können spezifische, ja individualisierte Therapien entwickelt werden. Da sich die Therapie immer auf ein ganz bestimmtes molekulares Zielmolekül, Target, richtet, ist sie für den Patienten in der Regel frei von Nebenwirkungen. Moderne hocheffiziente Screeningtechnologien können aber nicht nur für die Suche nach Wirkstoffen oder Targets eingesetzt werden, sondern beispielsweise auch bei der Identifizierung neuer Enzymaktivitäten.

Das Fraunhofer IGB forscht und entwickelt in diesem Geschäftsfeld auf folgenden Schwerpunktthemen:

- Beim Targetscreening am Beispiel von *Candida albicans* steht die Entwicklung neuer Antimykotika im Vordergrund. Neben der **Infektions- und Wirkstoffforschung** werden auch neue biologische **Assays** zur Wirkstofftestung entwickelt.
- Arbeiten für die Entwicklung von Pharmaproteinen bei entzündlichen Prozessen konzentrieren sich auf

das **Cytokin MIF** (*Macrophage Migration Inhibitory Factor*) und seine Rezeptoren.

- Bewährte Hilfestellung bietet das Fraunhofer IGB bei der Erprobung der Anwendbarkeit von Microarrays hinsichtlich diagnostischer Fragestellungen. Die **Biochip-Technologien** am Fraunhofer IGB umfassen sowohl DNA (Genomics) als auch Proteine (Proteomics).
- Bei der Suche nach bislang unbekanntem technischen **Enzymen** wird das Potenzial nur schwer oder gar nicht kultivierbarer Mikroorganismen mittels DNA genutzt, die aus Umweltpflanzen isoliert wird.
- Darüber hinaus stellt das Fraunhofer IGB bei der **Fermentation**, dem **Downstream Processing** und **Scaling-Up** eine langjährige, durch zahlreiche Industriekooperationen geprüfte Erfahrung bereit.

Im Geschäftsfeld »Molekulare Biotechnologie für Diagnostik, Pharma und Feinchemie« stellt das Fraunhofer IGB so neue Produkte und Verfahren für die Klinik bereit und entwickelt neue Querschnittstechnologien – abgesichert jeweils durch eigene Patente. Darüber

hinaus bietet die Einheit auch Servicearbeiten an, wie molekularbiologische und biochemische Analytik und Microarray-Service.

Ansprechpartner

Prof. Dr. Herwig Brunner

Institutsleiter

Telefon: +49(0)7 11/9 70-4000

herwig.brunner@igb.fraunhofer.de

Prof. Dr. Jürgen Bernhagen

Molekulare Biotechnologie

Telefon: +49(0)2 41/8 08 88-40/-41

jbernhagen@ukaachen.de

Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp

Genomics – Proteomics – Screening

Telefon: +49(0)7 11/9 70-4045

steffen.rupp@igb.fraunhofer.de

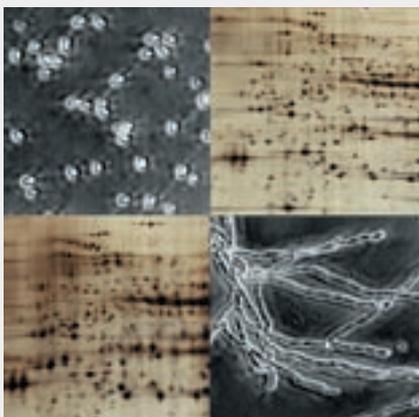


Bild 1: Zellmorphologie und Proteinmuster pathogener (oben) und nicht-pathogener (unten) Stämme der Hefe *Candida albicans*. Jeweils lichtmikroskopische Aufnahme der Zellen und dazugehöriges Proteinmuster nach 2-D-Gelelektrophorese.

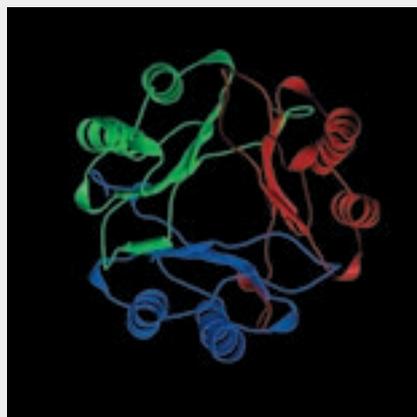


Bild 2: Kristallstruktur von humanem MIF bei 2,6 Å.

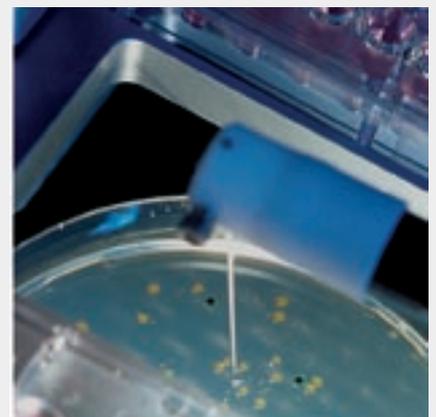


Bild 3: Ein Pickroboter überführt Zellen aus Kolonien auf Agarplatten in geordnete Genbanken.

Bild linke Seite: DNA-Microarray zur genomweiten Untersuchung von Transkriptionsprofilen des humanpathogenen Pilzes *Candida albicans*. Der Chip repräsentiert 7200 unterschiedliche Gene. Dargestellt ist die Signalüberlagerung markierter cDNAs der Hefeform (grün) und der Hyphenform (rot). Der Wechsel zwischen diesen beiden Wachstumsformen ist essenziell für die Virulenz des Pilzes.

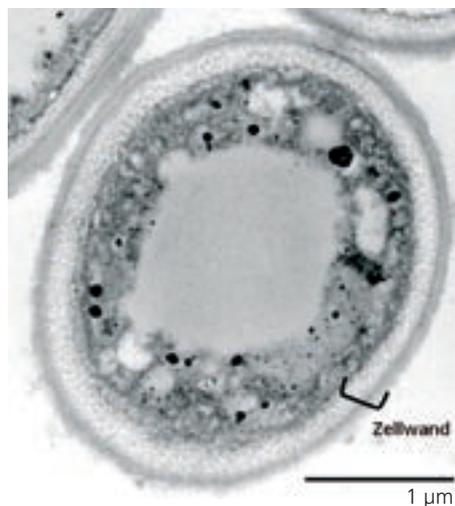
Zellwandproteom-Analysen an humanpathogenen Mikroorganismen

Harte Schale, weicher Kern

Mikroorganismen, wie z. B. Hefen, besitzen im Gegensatz zu Eukaryonten, wie Säugerzellen, eine Zellwand. Diese Zellwand besteht aus einem komplexen Netzwerk an Zuckerpolymeren und umschließt die eigentliche Hefezelle wie eine Schale (Bild 1). Diese Schale ist äußerst robust und verleiht der Zelle eine hohe mechanische Stabilität.

Bei humanpathogenen Pilzen, wie z. B. *Candida albicans*, spielt die Zellwand neben dieser Schutzfunktion zusätzlich eine herausragende Rolle bei der Anheftung der Zelle an das Gewebe des infizierten Wirts. Die Anheftung an das Wirtsgewebe stellt einen zentralen Aspekt bei Infektionen mit *C. albicans* dar und ist somit essenziell für die Virulenz dieses Pilzes. Damit *C. albicans* effektiv adhären kann, ist die Zellwand zusätzlich mit bestimmten Proteinen, so genannten Adhäsinen, ausgestattet, die direkt mit den Oberflächen von Wirtszellen in Wechselwirkung treten. Die Identifizierung und Analyse solcher Zellwandproteine gestaltet sich jedoch häufig schwierig, da viele dieser Proteine mit der Zellwand kovalent verknüpft und zudem durch Glykosilierungen meistens sehr stark modifiziert

Bild 1: Querschnitt durch eine Hyphe von *Candida albicans*, eine invasive Wachstumsform der humanpathogenen Hefe (Transmissionselektronenmikroskopie).



sind. Dies macht sie für die Analyse mit Hilfe herkömmlicher proteinbiochemischer Methoden unzugänglich. In der Gruppe »Genomics, Proteomics, Screening (GPS)« am Fraunhofer IGB wurde deshalb ein neuartiges Verfahren entwickelt, Zellwandproteine zu fragmentieren und zu solubilisieren, um diese somit qualitativ und quantitativ zu analysieren.

Das Verfahren

Aufgrund der geschilderten biochemischen Besonderheiten macht die qualitative und quantitative Analyse von Zellwandproteinen ein besonderes Vorgehen erforderlich. Hierzu werden die Zellwände nach mechanischem Aufschluss durch Zentrifugation isoliert und unspezifisch anhaftende, lösliche Proteine durch stringente Waschschriffe extrahiert. Anschließend wird die Zellwand einem proteolytischen Verdau unterzogen. Dadurch werden enzymatisch zugängliche, nicht-glykosilierte Domänen der Zellwandproteine in Lösung gebracht (Bild 2). Die so erhaltenen Peptidgemische lassen sich dann mit Hilfe von 2-D-Gelelektrophorese und mittels Massenspektrometrie auftrennen und analysieren.

Durch einen Vergleich der aus unterschiedlichen Wachstumsformen gewonnenen 2-D-Peptidmuster können so z. B. die Proteine detektiert werden, die ausschließlich in der Hyphenzellwand von *C. albicans* exprimiert werden (Bild 3). Für eine anschließende Identifizierung der Proteine werden die jeweiligen Spots isoliert und unter Verwendung massenspektrometrischer Verfahren (MALDI-TOF) entsprechende Massenspektren angefertigt. Der Vergleich dieser Massenspektren mit Datenbanken liefert schließlich die Identifizierung der Proteine.

Durch proteolytischen Verdau hyphaler Zellwände aus *C. albicans* mittels der

Endoproteinase Glu-C ließen sich u. a. die Chitinase Cht2p sowie das Agglutinin-ähnliche Zellwandprotein Als3p identifizieren, die beide bereits als kovalent verknüpfte Zellwandproteine beschrieben wurden. In weiterführenden Arbeiten ließen sich inzwischen weitere vier verschiedene Zellwandproteine identifizieren. Aufgrund von Datenbankanalysen ist allerdings eine größere Anzahl (>100) kovalent verknüpfter Proteine in der Zellwand von *C. albicans* zu erwarten. Die Weiterentwicklung des Verfahrens wird sich deshalb in Zukunft auf die Identifizierung niedrig abundanter und schlecht zugänglicher Oberflächenrezeptoren konzentrieren.

Ein Verfahren, viele Anwendungsbeispiele

Ein wesentlicher Vorteil des am Fraunhofer IGB entwickelten Verfahrens liegt darin, dass es unabhängig vom zu untersuchenden Organismus eingesetzt werden kann. Damit stehen für eine ganze Reihe unterschiedlicher Organismen, die ebenfalls Zellwände besitzen, wie z. B. andere Pilze, Pflanzen und Prokaryonten, neue Möglichkeiten offen, qualitative und quantitative Expressionsanalysen von Oberflächenrezeptoren auf posttranslativaler Ebene durchzuführen, deren Analyse mit herkömmlichen proteinbiochemischen Methoden nur unzureichend erfolgen kann.

Autoren

Dipl.-Biol. Ekkehard Hiller,
Dr. Kai Sohn

Ansprechpartner

Dr. Kai Sohn

Telefon: +49(0)7 11/970-40 55
kai.sohn@igb.fraunhofer.de

Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp

Telefon: +49(0)7 11/970-40 45
steffen.rupp@igb.fraunhofer.de

Referenz

Kai Sohn, Jochen Schwenk, Constantin Urban, Johannes Lechner, Michael Schweikert and Steffen Rupp:
Getting in touch with *Candida albicans*: the cell wall of a fungal pathogen
International Journal of Antimicrobial Agents (in press)

Auszeichnungen

Hugo-Geiger-Preis 2004:
Neue Ansätze zur Identifizierung potentieller Virulenzfaktoren in *Candida albicans*.
(Jochen Schwenk)

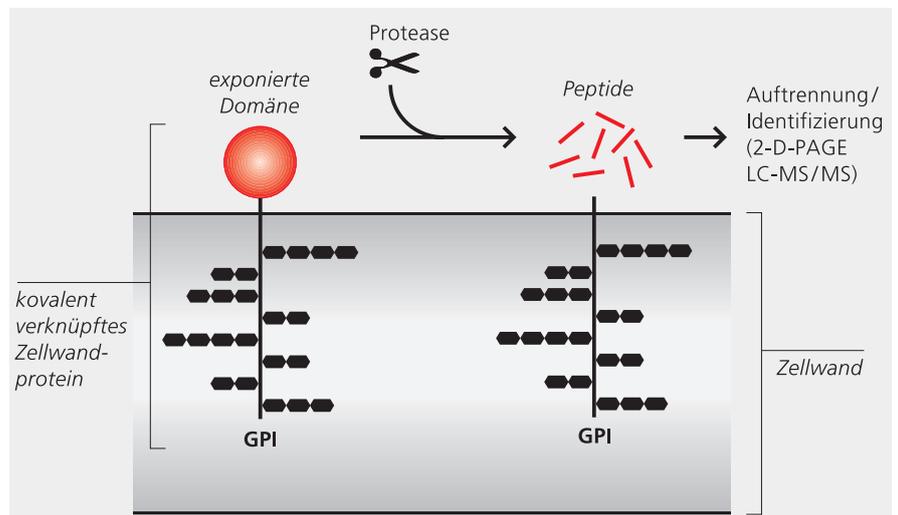


Bild 2: Schematische Darstellung des Verfahrens zur proteolytischen Fragmentierung und Solubilisierung von Zellwandproteinen.

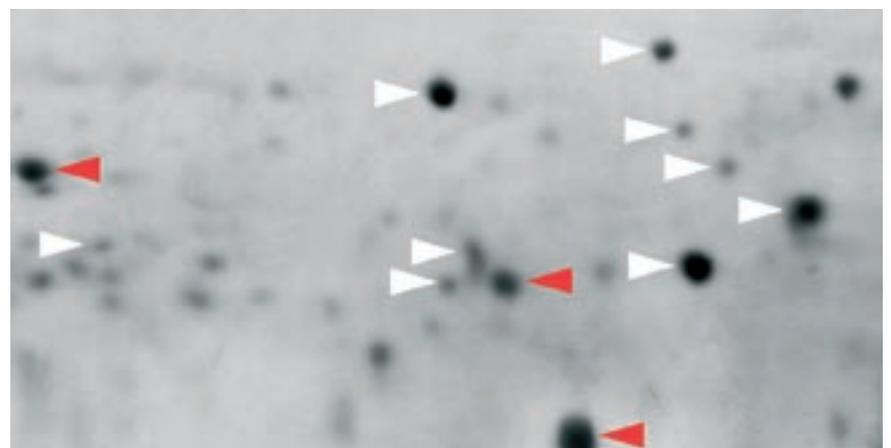


Bild 3: 2-D-Gelelektrophorese von Peptidmischungen nach Proteolyse hyphaler Zellwände in *Candida albicans*. Rote Pfeile markieren Peptide, die ausschließlich in hyphalen Zellwänden detektierbar sind, weiße Pfeile solche Peptide, die sowohl aus Hefe- als auch Hyphenzellwänden isoliert werden können.

MIF spielt Rolle bei Sepsis

Die unkontrollierte Ausbreitung der Toxine von Krankheitserregern im Körper nach einer lokalen Infektion wird als Sepsis bezeichnet. Von 6,5 Mio untersuchten Patienten in den USA erkrankten pro Jahr 750 000 an Sepsis/SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*), bei 250 000 dieser Patienten mit tödlichem Ausgang. Somit sterben jährlich mehr Menschen an Sepsis als an akutem Herzversagen.

Zytokine sind wichtige molekulare Vermittler bei Immun- und Entzündungsreaktionen des Körpers, führen jedoch bei un- oder fehlregulierter Ausschüttung zu einer dramatischen Amplifikation septischer Prozesse.

Macrophage migration inhibitory factor (MIF) ist ein pleiotroper Immunmediator und endokriner Faktor, der ein breites Bildungsort- und Wirkungsspektrum besitzt und eine Vielzahl inflammatorischer sowie einige metabolische Reaktionen reguliert. MIF ist dementsprechend ein wichtiger Mediator verschiedener humaner Immun- und Entzündungskrankheiten. In verschiedenen Tiermodellen unter Verwendung von rekombinantem MIF, blockierender Anti-MIF-Antikörper und von MIF-*knock-out*-Mäusen hat sich gezeigt, dass MIF ein zentraler Vermittler des Gram-negativen und Gram-positiven septischen Schocks ist. Beim Menschen ist die Rolle von MIF bei Sepsis/SIRS ebenfalls bereits evident geworden. So wird ein dramatischer Anstieg der MIF-Konzentration im Blutplasma insbesondere bei Sepsis-Patienten mit mortalem Krankheitsverlauf festgestellt. Hierdurch eröffnet sich ein großes MIF-basiertes therapeutisches und diagnostisches Potenzial.



Entwicklungsziel

Gesamtziel eines Projektes am Fraunhofer IGB für die Firma Gambro Dialysatoren GmbH ist es, neue Verfahren und biomedizintechnische *Devices* zur Organregeneration bei akuten und chronischen Entzündungskrankheiten im Sinne eines *Proof-of-Principle* zu entwickeln und zu optimieren. Hierbei sollen MIF-bindende molekulare Liganden identifiziert, biochemisch charakterisiert und ihre Anbindung an spezifische Oberflächen, wie Hohlfasermembranen, untersucht werden. Damit werden Verfahren entwickelt, die – durch die Entfernung von MIF aus dem Blut – eine Regeneration des septischen Blutplasmas in einen nicht bzw. weniger inflammatorischen, physiologischen Zustand bewirken.

Ergebnisse

Zur Identifizierung neuer MIF-bindender Liganden wurden zunächst unterschiedlich modifizierte *Beads* der Firma Gambro auf ihre Fähigkeit zur MIF-Bindung untersucht.

Bild 1 zeigt die Ergebnisse erster Ligandenscreens. Verschiedene *Beads* der Firma Gambro wurden mit physiologischen Lösungen, dotiert mit rekombinantem humanem MIF (rhuMIF) inkubiert und dabei durch leichtes Schütteln durchmischt. Nicht gebundenes MIF wurde mittels quantitativer Proteinbestimmung gemessen. In weiteren Versuchsansätzen wurde eine direkte Nachweismethode (ELISA) verwendet, um diese ersten Ergebnisse zu bestätigen. Wie die Abbildung zeigt, adsorbiert bei einigen der getesteten *Beads* ein großer Teil des zugegebenen rhuMIF. Bei einem *Bead* ist die Affinität so groß, dass kein lösliches MIF mehr nachweisbar ist.

Weitere Ligandenscreens werden durchgeführt, um einen optimalen Liganden zu finden. Dieser sollte Kriterien erfüllen wie maximale Bindungsaffinität und eine für das Trennsystem günstige Ligandengröße. Zudem sollte er immobilisierbar sein.

Ausblick

Das Fraunhofer IGB ist innerhalb des Projekts zentral an der Entwicklung und Etablierung biologischer Assays zum *Monitoring* der Zytokinantwort bei der Entfernung von MIF aus dem Blut (Plasma oder Serum) bzw. zur Überprüfung des inflammatorischen Status des Blutplasmas beteiligt.

Ein Ziel der Arbeiten am Fraunhofer IGB ist die Identifizierung und Charakterisierung optimaler MIF-Liganden. Diese sollen in einem weiteren Schritt an die von Gambro entwickelten *Bead*- und Membranmaterialien immobilisiert werden, die ihrerseits sowohl für die Ligandenimmobilisierung als auch im Hinblick auf die MIF-Entfernung optimiert werden müssen.

Auch die Entwicklung von kombinierten Ligandenstrategien auf der Basis der Endotoxin/LPS- und MIF-Entfernung sind Gegenstand weiterführender Untersuchungen.

Autoren

Dr. Anke Burger-Kentischer,
Dipl.-Biotechnol.-Ing. (FH) Georg Geiger
Prof. Dr. Jürgen Bernhagen

Ansprechpartner

Dr. Anke Burger-Kentischer

Telefon: +49(0)7 11/970-4023

anke.burger-kentischer@igb.fraunhofer.de

Dipl.-Biotechnol.-Ing. (FH)

Georg Geiger

Telefon: +49(0)7 11/970-4029

georg.geiger@igb.fraunhofer.de

Prof. Dr. Jürgen Bernhagen

Telefon: +49(0)2 41/80888-40/-41

jbernhagen@ukaachen.de

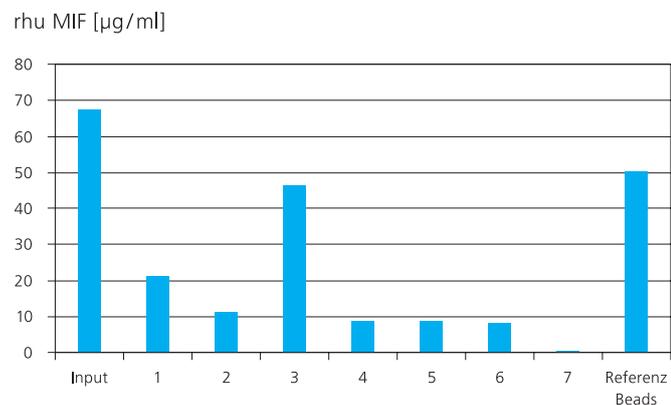


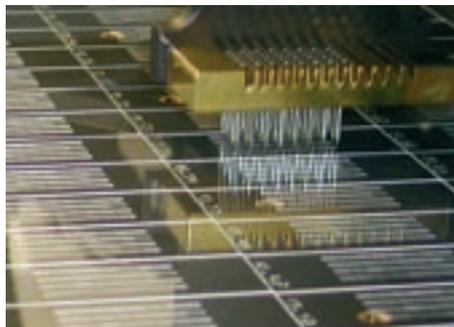
Bild 1: Adsorption von rhuMIF über 15 Minuten an unterschiedlich modifizierte *Beads* (1-7). Als Kontrolle (Referenz) wurden S-Hexyl-GSH-Beads verwendet.

DNA-Chip-Technologien für Forschung und Diagnostik

Die Microarray-Technologie hat sich in den letzten Jahren zu einem unverzichtbaren Werkzeug für die medizinische und angewandte Forschung entwickelt. Sie ermöglicht die hoch parallelisierte und schnelle Analyse einer Vielzahl von Parametern mit minimalem Material- und Probenverbrauch. Mit DNA-Chips ist es möglich, das Transkriptionsmuster von Tausenden von Genen aus Geweben oder Zellen routinemäßig auf einem einzigen Chip zu analysieren (Bild 1). Im Hinblick auf diagnostische und medizinische Anwendungen kommt der Verlässlichkeit und Genauigkeit eine immer bedeutendere Rolle zu. In der »Microarray-Facility« am Fraunhofer IGB werden Chiptechnologien in verschiedensten Projekten angewandt sowie in internen (Seite 34, Fraunhofer-Allianz Proteinchips) als auch internationalen Firmenkooperationen weiterentwickelt.



Bild 1: Herstellung von Microarrays.



Universelle Array-Plattformen

Alternativ zur häufig verwendeten direkten Hybridisierung auf genspezifischen Sonden kommen bei uns auch universelle Array-Plattformen zum Einsatz. Als Sonden dienen hier so genannte ZIP-Codes – kurze Oligonukleotide – welche aufgrund gleicher thermodynamischer Eigenschaften ausgewählt wurden und gleichzeitig minimale Sequenzähnlichkeit zum Genom des zu untersuchenden Organismus zeigen. Die zugehörigen, komplementären Codes sind an die genspezifischen Sequenzen des Untersuchungsobjekts gekoppelt. Somit ist das System sehr flexibel und schnell auf die unterschiedlichsten Anwendungen übertragbar. Limitierend für komplexe Untersuchungen war bisher, dass geeignete ZIP-Code-Sequenzen nicht in ausreichend großer Anzahl zur Verfügung stehen.

In Zusammenarbeit mit Applied Biosystems (Foster City, USA) erproben wir derzeit einen universellen ZIP-Code-Array, basierend auf einem DNA-Derivat. Die hier verwendete L-Form der DNA zeichnet sich dadurch aus, dass sie die gleichen physikalisch-chemischen Eigenschaften wie die natürlich vorkommende D-Form der DNA aufweist, mit dieser jedoch keine Bindung eingeht (Bild 2). Da es somit nicht zu unspezifischen Bindungen und Kreuzreaktionen kommen kann, können ZIP-Code-Sequenzen ausschließlich aufgrund ihrer thermodynamischen Eigenschaften ausgewählt werden und stehen somit in großer Zahl auch für sehr komplexe Untersuchungen zur Verfügung. Eine praktische Umsetzung dieses Systems besteht beispielsweise in der Aufnahme von Transkriptionsprofilen unterschiedlicher Virulenzstadien eines humanen Pathogens. Neben dem Vorteil der universellen Plattform zeichnen sich die Analysen vor allem durch ihren hohen Grad an Spezifität aus.

Verbesserte Brustkrebsdiagnostik

In einem von der Landesstiftung Baden-Württemberg geförderten Projekt entwickeln wir in Zusammenarbeit mit dem Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart sowie den Universitäten Stuttgart und Tübingen einen DNA-Chip zur verbesserten Brustkrebsdiagnose. Dieser Chip enthält ein Set von ca. 800 Genen zur Klassifizierung von Mammakarzinomen. Er wird dazu verwendet werden, aussagekräftige Transkriptionsprofile relevanter Gene zu erstellen, welche den prognostischen und Therapie begleitenden Einsatz in der klinischen Routinediagnostik ermöglichen. Die Entwicklungen erfolgten zunächst an etablierten Brustkrebs-Zelllinien, welche durch die Behandlung von Antiöstrogenen bzw. Zytokinen stimuliert wurden. Der validierte Chip wird zur Untersuchung von Tumorproben unterschiedlichster klinischer Anamnese eingesetzt. Mit Hilfe dieser klinischen Vorexperimente entstehen in diesem Projekt auch bioinformatische Verfahren, die eine Klassifizierung von Mammakarzinomen erlauben.

Autorin

Dr. Nicole Hauser

Ansprechpartner

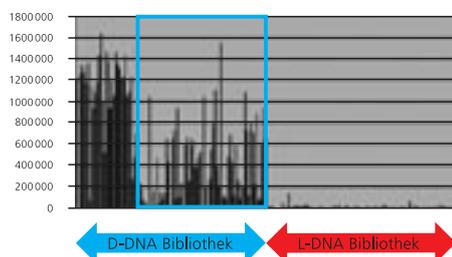
Dr. Nicole Hauser

Telefon: +49(0)7 11/970-4044
nicole.hauser@igb.fraunhofer.de

Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp

Telefon: +49(0)7 11/970-4045
steffen.rupp@igb.fraunhofer.de

Signalintensität



Signalintensität

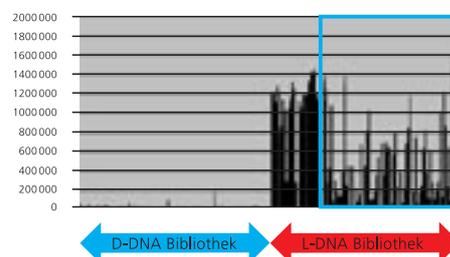


Bild 2: Hybridisierungen von D-DNA- und L-DNA-Bibliotheken. D-DNA bindet nur mit D-DNA, L-DNA nur mit L-DNA. Bei niedrig-stringenten Hybridisierungsbedingungen treten unspezifische Bindungen nur innerhalb der Bibliotheken gleicher Chiralität auf (blaue Rahmen).

Protein-Arrays für Forschung und Diagnostik

Proteine, die Aktoren der Zelle

Eine regulierte Expression von Proteinen ist Voraussetzung dafür, dass sich Zellen an ihre Umgebung anpassen oder spezifische Funktionen innerhalb eines Organismus ausüben können. Deshalb gehören Proteine zu den wichtigsten Makromolekülen bei der pharmazeutischen Wirkstoffentwicklung und in der medizinischen Diagnostik. Die Analyse und Bestimmung von Proteinen und ihrer Wechselwirkungen sind zentrale Themen sowohl in der angewandten wie in der grundlagenorientierten Forschung. Die Entwicklung hochsensitiver und hochparalleler Analyseverfahren im Bereich der Massenspektrometrie oder bei Protein-Microarrays kennzeichnet die Fortschritte in der Proteom-Forschung und arbeitet auf die Bedürfnisse des Marktes hin.

Fraunhofer-Allianz Proteinchips

Das Fraunhofer IGB ist Teil der Fraunhofer-Allianz Proteinchips. Sieben Fraunhofer-Institute bündeln hier ihr Know-how und ihre Kompetenzen in den Bio- und Ingenieurwissenschaften. Wichtige Entwicklungsziele der Allianz sind:

- Neue Technologien zur Proteinanalyse und entsprechende Analysegeräte mit Auflösungen bis hin zum Einzelmolekül
- Die hierzu notwendigen Proteinchips und Immobilisierungsmethoden
- Anlagen zur Beschichtung, Funktionalisierung und Strukturierung der Proteinchips
- Biologische Modellsysteme, z. B. für die pharmazeutische Wirkstoffforschung

Verbindung von Oberfläche und Biologie

Aufgabe des Fraunhofer IGB im Rahmen der Fraunhofer-Allianz für Proteinchips ist es einerseits, maßgeschneiderte Oberflächen für eine optimale Kopplung mit den zur Verfügung gestellten biologischen Komponenten zu liefern. Andererseits sollen auch die entsprechenden Sensor-Proteine bereitgestellt werden. Dies können Oberflächenantigene sein oder Antikörper für die Diagnose von Infektionskrankheiten, die schwer oder nicht zuverlässig diagnostizierbar sind, wie z. B. Infektionen mit *Candida albicans* (Candidosen). Dabei kommen der Allianz die Erfahrungen der Arbeitsgruppen um Dr. Rupp (Genomics, Proteomics, Screening) und Dr. Tovar (Biomimetische Grenzflächen) mit Protein-Microarrays zu Gute. Neuartige Detektionsmethoden können am Fraunhofer IGB durch klassische Detektionsmethoden wie Fluoreszenz- oder enzymatische Markierung von Proteinen evaluiert und optimiert werden.

Diagnostik von *Candida albicans*

C. albicans ist der häufigste Erreger endogener Pilzinfektionen des Menschen und führt sowohl zu oberflächlichen Schleimhautmykosen als auch zu lebensbedrohenden Systemmykosen (Sepsis). Um akute Infektionen, wie sie bei Sepsis vorliegen, schnellstmöglich nachweisen zu können, wurden Zelloberflächenproteine von *C. albicans* isoliert und identifiziert (Seite 28). Zelloberflächenproteine sind besonders geeignet als diagnostische Marker, da sie sowohl für das Immunsystem frei zugänglich sind als auch für Diagnostik-Werkzeuge wie Antikörper-Chips eingesetzt werden können. Die von uns isolierten Oberflächenproteine reagieren folgerichtig mit Patientenseren, d. h. diese Proteine sind unserem Immunsystem zugänglich und besitzen eine hohe Antigenität.



Fraunhofer Allianz
Proteinchips

Nanopartikel-Biochips zum Nachweis von Antikörpern gegen *C. albicans*

Nanopartikel-Chips bieten im Vergleich zu planaren Biochips eine vergrößerte reaktive Oberfläche. Mit *Candida*-Antigenen, einem der isolierten Zelloberflächenproteine, funktionalisierte Nanopartikel können in mikrostrukturierten Schichten auf Chip-Oberflächen aufgebracht werden. Ein Protein stabilisierendes Additiv garantiert, dass die native Proteinstruktur erhalten bleibt, und ermöglicht so, die nanopartikelbasierten Protein-Biochips zu lagern. Diese am Fraunhofer IGB entwickelten Nanopartikel-Microarrays binden Antikörper, die gegen das verwendete *Candida*-Zelloberflächenprotein gerichtet sind (Bild 1) und weisen so eine Infektion mit dem Hefepilz nach.

Autoren

Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp,
Dr. habil. Günter Tovar

Ansprechpartner

Priv.-Doz. Dr. Steffen Rupp
Telefon: +49(0)7 11/970-4045
steffen.rupp@igb.fraunhofer.de

Dr. habil. Günter Tovar
Telefon: +49(0)7 11/970-4109
guenter.tovar@igb.fraunhofer.de

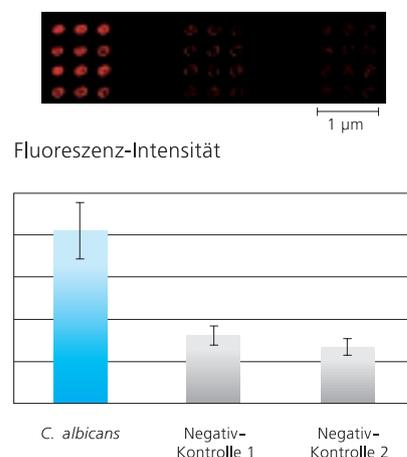
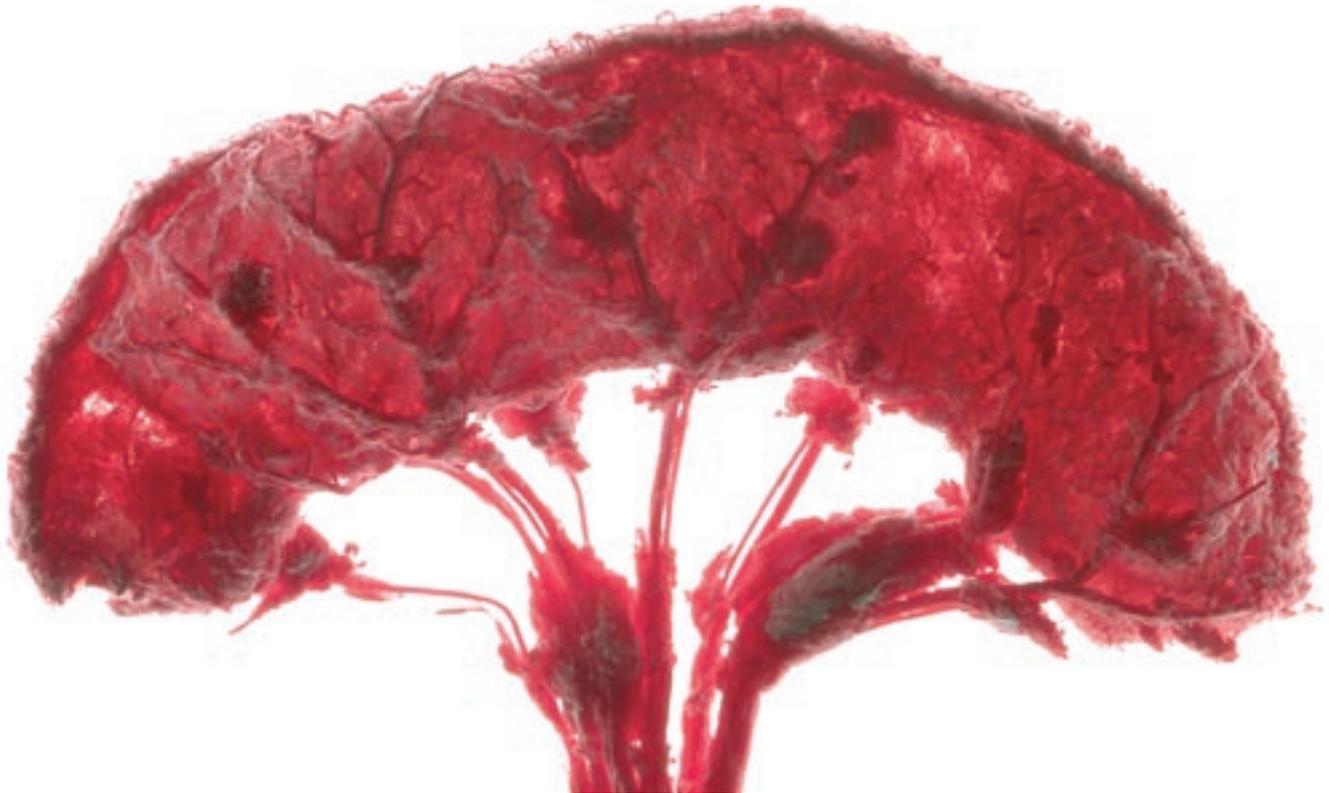


Bild 1: Nanopartikel-Chip zum Nachweis von Antikörpern (Ak) gegen ein Zelloberflächenprotein von *Candida albicans*. Binden Antikörper aus dem Patientenblut an das auf dem Chip fixierte Antigen, so kann dieser Antikörper mit Hilfe eines zweiten, gegen den Patienten-Ak gerichteten, fluoreszenzmarkierten Antikörper sichtbar gemacht werden.

Zelldiagnostik, autologe Transplantate und Zelltherapie



Dienstleistungen

Maßgeschneiderte organoide Testsysteme

- Biokompatibilitätstestung
- Histologie
- Zellisolierung aus Primärmaterial
- Optimierung von Zellkulturbedingungen
- Molekular- und zellbiologische Analysen
- Aufbau dreidimensionaler Zell-Organsysteme
- Pharmakologische und toxikologische Testung
- Genetische Modifikation von Zellen

FACS-Service

- Zellsortierung relevanter Populationen
- Immunfluoreszenzmessungen von Oberflächen- und intrazellulären Markern
- Einfarben-/Mehrfarben-Analysen
- Zellzyklusanalyse
- Apoptose-/Vitalitätstest
- Zellproliferationstest
- Zellsortierung nach Scattereigenschaften und Fluoreszenzintensitäten
- GFP-Messungen für Analyse und Zellsortierung
- Kinetische Messungen (Calcium-Flux)

Verfahrensentwicklung für Tissue-Engineering-Produkte

- Zellisolierung aus Primärmaterial
- Optimierung der Kultivierungsbedingungen
- Zellanalysen (Markerexpression/Funktionstest)
- Testung geeigneter Trägermaterialien/Zellmatrices
- Aufbau dreidimensionaler Gewebekonstrukte
- Etablierung und Validierung des organoiden Gewebemodells
- Prüfung der Biokompatibilität
- Pharmakologische und toxikologische Testung

Herstellung klinischer Prüfware nach GMP-Richtlinien

- Verfahrensentwicklung
- Produktion und Prüfung von Zell- und Gentherapeutika im Lohnauftrag
- Regularien/Dokumentation
- Qualitätssicherung
- Erarbeitung und Vermarktung von Know-how
- Automatisierung

Die Diskrepanz zwischen benötigten Transplantaten und zur Verfügung stehenden Spenderorganen wird immer größer. Hinzu kommen Probleme wie Abstoßungsreaktionen und lebenslange Immunsuppression. Mit Hilfe des *Tissue Engineering* können beschädigte, funktionsbeeinträchtigte oder fehlende Gewebe und Organe durch biologisch kompatible und funktionelle Implantate aus primären Zellen ersetzt werden. Autologe Haut- und Knorpeltransplantate (aus patienteneigenen Zellen) sind schon auf dem Markt, Herzklappen beispielsweise werden derzeit präklinisch erprobt. Allen Konzepten gemein ist die Notwendigkeit von proliferationsfähigen humanen Zellen. Nach Isolierung der entsprechenden primären Zellen werden diese durch Zellkulturtechniken vermehrt, bis genügend Zellen für die Besiedlung einer Matrixstruktur oder für die Zelltherapie vorhanden sind.

Im Mittelpunkt des Geschäftsfelds stehen:

Matrixbiologie

Die Matrixstrukturen sind meist grobmaschige synthetische Netzwerke oder aus Kollagen, Fibrin oder anderen Bestandteilen der natürlichen extrazellulären Matrix hergestellt. Die Zusammensetzung und Struktur der verwendeten extrazellulären Matrix hat dabei einen wesentlichen Einfluss auf die Funktion des entstehenden Transplantats. Am Fraunhofer IGB wurde eine Kollagen-I-Matrix entwickelt, die für den klinischen Einsatz zugelassen ist und mit dem Industriepartner Ars Arthro AG als Knorpeltransplantat in bisher mehr als 300 Patienten implantiert wurde.

3-D organoide Testsysteme

Wir verfügen über langjähriges Know-how in der Herstellung von organoiden 3-D-Testsystemen. Diese werden eingesetzt bei der Entwicklung von Pharmaka und Kosmetika – auch als Ersatz für Tierversuche – oder für **Biokompatibilitätstestungen** in der Medizintechnik. Die bisherigen Testsysteme (Haut, Leber, Cornea) werden nun ergänzt durch vasculäre Strukturen, so dass sowohl venöse als auch arterielle Blutgefäßbedingungen imitiert werden. Hierdurch wird die

Standardisierung von **organoiden vaskularisierten Testsystemen** möglich (Seite 18).

Transplantate

Das Fraunhofer IGB verfügt über eigene GMP-Labore zur Herstellung von Transplantaten für den klinischen Einsatz. Das geschulte Personal hat bereits erfolgreich ein Knorpeltransplantat entwickelt und wird mit der Firma euro-derm ein Hauttransplantat produzieren (Seite 20).

Adulte Stammzellen

Der Schwerpunkt liegt in der Entwicklung zellbasierter Therapien unter Einsatz von adulten Stammzellen sowie deren organspezifischer, funktioneller Differenzierung (Seite 46). Die Charakterisierung erfolgt neben gängigen Methoden mit dem **FACS** (Seite 44).

Ansprechpartnerin

Prof. Dr. Heike Mertsching

Telefon +49(0)7 11/9 70-41 17/41 57
heike.mertsching@igb.fraunhofer.de

Bild linke Seite: Diese biologische Matrix mit einem funktionierenden Blutgefäßsystem wurde aus dem Schweinedarm isoliert. Nach Abbau der porkinen Zellen verbleibt ein Netz aus Arterie, Vene und feinsten Kapillaren, welches nun mit primären, organspezifischen Zellen besiedelt werden kann.

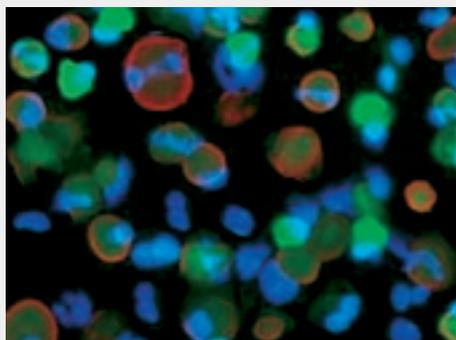


Bild 1: Mit fluoreszenzmarkierten Zellen können Wechselwirkungen zwischen Matrix und Zellen untersucht werden.



Bild 2: Qualifiziertes Personal im GMP-Herstellungsbereich.

Das Fraunhofer IGB beschäftigt sich seit 1985 mit der Entwicklung von *In-vitro*-Testsystemen unter Verwendung von Zellen verschiedener Herkunft. Im Mittelpunkt stehen die Isolierung, Charakterisierung, Kultivierung und Funktionalisierung von primären Zellen. Auf dieser Basis wurde ein dreidimensionales humanes Hautäquivalent entwickelt, das organspezifische Eigenschaften aufweist und sich damit hervorragend für die zell- und molekularbiologische Analyse wissenschaftlicher Fragestellungen sowie für die Evaluierung von pharmazeutischen, kosmetischen oder chemischen Substanzen – auch als Ersatzmethoden für Tierversuche – eignet.



Bild 1: Das am Fraunhofer IGB entwickelte dreidimensionale Hautmodell besteht aus Epidermis (Oberhaut) und *Stratum corneum* (Hornschicht).

Für den Aufbau des Hautäquivalents werden menschliche Keratinozyten und Fibroblasten verwendet. Damit ist es der natürlichen Haut sehr ähnlich. Während der Kulturdauer in speziellen Medien differenzieren die Keratinozyten zu einer mehrschichtigen Epidermis (Oberhaut) mit abschließender Hornschicht (*Stratum corneum*) (Bild 1). Der so entstehende definierte zweischichtige Aufbau des Hautäquivalents bietet die Möglichkeit, verschiedene Wechselwirkungen zwischen den beiden Zelltypen zu untersuchen.

Hautmodell für Wundheilungsstudien

Das Hautäquivalent ist zunächst für Irritationsuntersuchungen entwickelt worden. Durch weitere Adaptionen des Modells können auch Untersuchungen im medizinischen Bereich (Dermatologie, Allergologie) durchgeführt werden. Hierzu entwickelten wir ein Modellsystem, an dem die Wundheilung verfolgt werden kann. Sowohl Keratinozyten als auch Fibroblasten spielen in der Wundheilung eine zentrale Rolle. Beide Zelltypen sind als Produzenten verschiedener Zytokine und Wachstumsfaktoren, die an Wundheilungsprozessen beteiligt sind, bekannt. Durch die mechanische

Einwirkung eines speziellen Lasers konnte in der künstlichen Haut eine Wunde gesetzt werden. Die defekte Region wurde durch stimulierte Keratinozyten der Epidermis zur Auffüllung der Wunde angeregt. Damit konnte der Verlauf der Wundheilung *in vitro* mit unserem Hautäquivalent klar definiert werden (Bild 2). Des Weiteren besteht die Möglichkeit, Zellen aus Patientmaterial zum Aufbau des Hautäquivalents zu verwenden, um die Pathogenese von Hautkrankheiten zu analysieren.

Ersatz für Tierversuche

Die Komplexität unseres Hautmodells in Kombination mit unterschiedlichen Untersuchungsverfahren erlaubt, bei Produktprüfungen gezielt auf vielfältige Fragestellungen der chemisch-pharmazeutischen und kosmetischen Industrie einzugehen. Das System kann für immunologische, histologische und molekularbiologische Fragestellungen angewandt werden, z. B. für Studien der Penetration und Resorption von Testsubstanzen. Für diese Fragestellung wird das Hautäquivalent in einem derzeit anlaufenden BMBF-Projekt zum Thema »Ersatzmethoden Tierversuche« eingesetzt. Ziel des Vorhabens ist, die Zahl der Tierversuche zur kutanen Penetration und Permeation von Fremdstoffen durch eine standardisierte *In-vitro*-Methode zu reduzieren.

Hautmodelle sollen ferner als Ersatz- und Ergänzungsmethode bei der Entwicklung und Prüfung von Industriechemikalien, Pflanzenschutzmitteln und Arzneimitteln bereitgestellt werden, um damit eine große Zahl von Tierversuchen erheblich zu reduzieren oder gar vollständig zu ersetzen. Dafür soll die kürzlich verabschiedete OECD-»Prüfrichtlinie 428« mit der zugehörigen »Technischen Leitlinie Nr. 28« für die *In-vitro*-Prüfung auf Penetration von Fremdstoffen sowie Permeation durch

die Haut auf so genannte »künstliche menschliche Haut« erweitert werden.

Biokompatible Ausrüstung, Testung der Biokompatibilität

Die Entwicklung und Bewertung von Materialien für den Einsatz in der Medizin ist ein weiterer Forschungsschwerpunkt am Fraunhofer IGB. Einerseits wird die Interaktion von Produkten für den medizinischen Einsatz mit verschiedenen Zelltypen untersucht, um optimale Implantatwerkstoffe entwickeln zu können. Andererseits stellen wir Trägerstrukturen her, auf denen biologische Gewebe *in vitro* gezüchtet werden. Materialoberflächen werden dabei so definiert, dass sowohl eine optimale Zellteilung als auch Zelldifferenzierung erreicht wird (Bild 3). Grundlage hierfür ist das Verständnis der Interaktion zwischen biologischen Zellen und extrazellulärer biologischer Matrix und/oder nichtbiologischem Material.

Für die Untersuchung der Interaktion von Produkten für den medizinischen Einsatz mit ganzen biologischen Geweben und ihren unterschiedlichen Zelltypen reicht die Aussagekraft von einfachen Zellkultursystemen oft nicht aus. Eine Alternative zu diesen Systemen stellt unser dreidimensionales Hautäquivalent dar. Die Komplexität des Modells erlaubt hierbei erste Aussagen hinsichtlich der Biokompatibilität eines Materials, da es eine natürliche dreidimensionale Struktur aufweist und damit auch im histologischen Bild kaum Unterschiede zur Situation *in vivo* zeigt.

Untersuchung von Tumor-Therapeutika

In jüngster Zeit wurden zahlreiche Stimulatoren und Inhibitoren der Angiogenese identifiziert und isoliert und zur Tumorthherapie eingesetzt. Um die Wirkung dieser Substanzen unterstützend

zu untersuchen, werden neue *In-vitro*-Systeme benötigt. Die zelluläre Erweiterung des Vollhautmodells um humane, dermale mikrovaskuläre Endothelzellen und primäre maligne Hautmelanomzellen stellt hierzu die Grundlage. So können die beiden Schritte der Endothelzelldifferenzierung und der Angiogenese *in vitro* untersucht werden, ohne dass stimulierende Faktoren zugesetzt werden müssen. In Versuchen konnte bereits gezeigt werden, dass die Tumorzellen eine verstärkte Proliferation und Migration der Endothelzellen auslösen.

Autorin

Dipl.-Biol. t.o. Michaela Weimer

Ansprechpartner

Dipl.-Biol. t.o. Michaela Weimer

Telefon: +49(0)7 11/970-4049

michaela.weimer@igb.fraunhofer.de

Prof. Dr. Heike Mertsching

Telefon: +49(0)7 11/970-41 17/-41 57

heike.mertsching@igb.fraunhofer.de

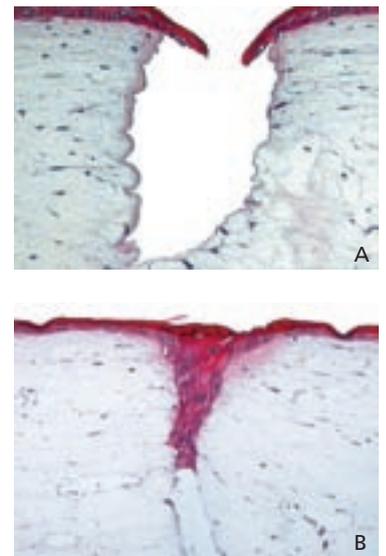


Bild 2: Wundheilung am verletzten Hautäquivalent (Histologischer Querschnitt, H/E-Färbung, 100-fach vergrößert).
A: Wunde nach 3 h,
B: Wunde nach 72 h.

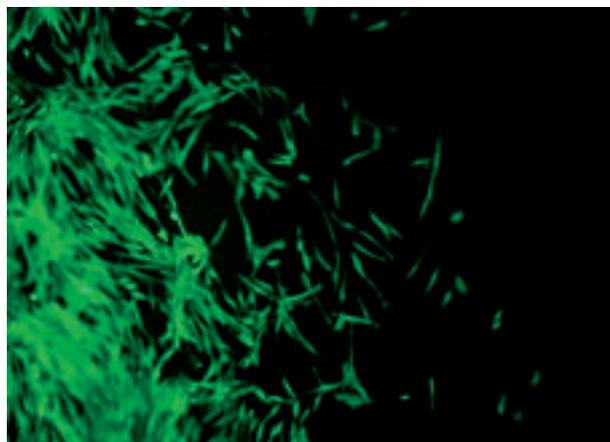


Bild 3: Test zur Biokompatibilität: Vitalmarkierte Zellen auf einer Matrix.

3-D-Leberzellmodelle

Am Fraunhofer IGB wurden bereits dreidimensionale Leberzellmodelle mit primären murinen und porkinen Leberzellen (Hepatozyten) entwickelt. Vom Schwein abstammendes Zellmaterial hat dabei den Vorteil, physiologisch dem des Menschen sehr ähnlich zu sein. Das porkine Modell soll daher nun durch die Integration einer vaskularisierten, d. h. mit Blutgefäßen durchzogenen, Matrix weiterentwickelt werden. Hierdurch kann das Leberzellmodell noch bessere Aussagen, z. B. bei der Testung von Wirkstoffkandidaten, liefern.

Dreidimensionales Kollagen-Sandwich-System erhält Leberzellfunktion

Für die Kultivierung der primären Leberzellen im dreidimensionalen »Sandwich«-System kann auf eine eigene etablierte Kollagen-I-Matrix zurückgegriffen werden. Die Zellen wurden in diese Matrix eingebettet, um eine Struktur zu simulieren, die der *in vivo* möglichst ähnlich ist. Diese Sandwich-Kultur erlaubt den Hepatozyten, sich dreidimensional zu organisieren und die für sie lebenswichtigen Zell-Zell-Verbindungen auszubilden. So kann der differenzierte Phänotyp und die Funktionalität reifer Hepatozyten *in vitro* erhalten werden. Ein Vorteil dieser organoiden Zellkulturen gegenüber Zelllinien oder zweidimensionalen Systemen ist, dass physiologische Abläufe näherungsweise mit der *In-vivo*-Situation verglichen werden können.

In der zweidimensionalen Monolayer-Zellkultur wurde im Vergleich zu den dreidimensionalen Sandwich-Systemen dagegen nach wenigen Tagen ein vollständiger Rückgang der Leberfunktionen und damit die Dedifferenzierung der Zellen beobachtet.

Die Möglichkeit zur dreidimensionalen Strukturierung und Bildung von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen der Hepatozyten spielt somit eine wichtige Rolle für die Erhaltung von Form, Polarität und Funktion der Zellen.

Ziel: Vaskularisiertes Leberzellmodell als Testsystem

Durch effektivere Prozesse bei der Synthese potenzieller pharmazeutischer Wirkstoffe entstehen in den Unternehmen große Substanzbibliotheken, die dann auf ihre spezifische Wirkung untersucht werden müssen. Dabei müssen zeitintensive und technisch aufwändige Prozesse, wie *In-vitro*-Versuche, Tierversuche und Studien der Phase I-IV, durchlaufen werden, um als neues Arzneimittel zugelassen zu werden. Abschätzungen über die Wirksamkeit und -toxizität können dabei am besten über das biologische Verhalten lebender Zellen überprüft werden. Leberzellen sind hierfür besonders geeignet, da sie im Körper an wichtigen, lebensnotwendigen Stoffwechselprozessen, wie z. B. Entgiftungs- und Metabolisierungsreaktionen, beteiligt sind.

Die Struktur der Leber im Organismus erfordert für die *In-vitro*-Kultur eine Matrix, die den Leberzellen eine direkte Versorgung mit wichtigen Nährstoffen und Sauerstoff ohne Gradientenbildung ermöglicht. Die in der Abteilung Zellsysteme eingesetzte azellularisierte und vaskularisierte Matrix stellt insbesondere für die Kultur von Hepatozyten eine vorteilhafte Trägerstruktur dar. Diese Struktur ist mit einem Netzwerk funktionsfähiger Gefäße durchzogen und besteht vorwiegend aus den Kollagenen I und III. Die Hepatozyten sollen nun auf dieser vaskularisierten Matrix kultiviert werden. Dieses neuartige Perforationsmodell soll die effizientere Ver-

sorgung der Zellen mit Sauerstoff und wichtigen Nährstoffen unterstützen, da durch die kapillare Struktur kürzere Diffusionsstrecken erreicht werden können.

Funktionelle Charakterisierung

Die Überprüfung der Funktionalität und die Charakterisierung der Hepatozyten erfolgt anhand leberspezifischer Parameter wie der Albuminsynthese, der Harnstoffsynthese, des Lidocainmetabolismus und des Ethoxycumarin-Metabolismus über die Kulturzeit.

Autorin

Dipl.-Ing. (FH) Kirstin Linke

Ansprechpartner

Dipl.-Ing. (FH) Kirstin Linke

Telefon: +49(0)7 11/970-41 52

kirstin.linke@igb.fraunhofer.de

Prof. Dr. Heike Mertsching

Telefon: +49(0)7 11/970-41 17/-41 57

heike.mertsching@igb.fraunhofer.de

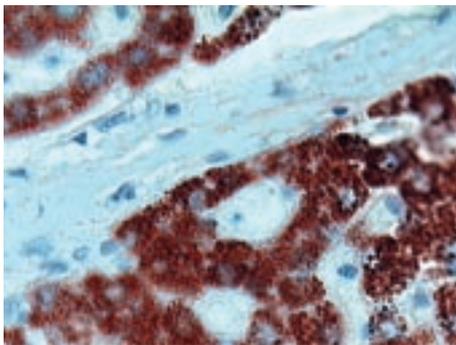


Bild 1: Porkines Lebergewebe *in vivo*, Färbung mit Hepatozyten-Antikörper.



Bild 2: Porkine Hepatozyten *in vitro*: Dreidimensionale »Sandwich«-Struktur mit in eine Kollagenmatrix eingebetteten Hepatozyten, H/E-Färbung.

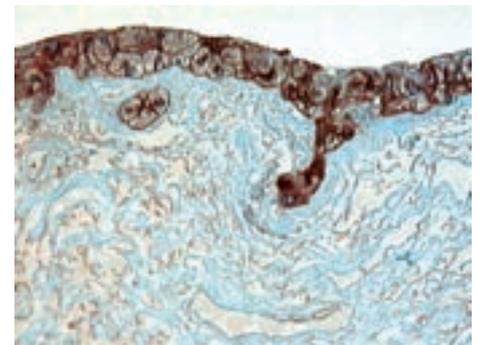


Bild 3: Porkine Hepatozyten *in vitro* auf vaskularisierter Matrix, Färbung mit Antikörper Zytokeratin LP34 (5, 6, 18).

Biologische Matrices für Tissue Engineering und Tranplantatentwicklung

Kollagen-I-Matrix für den klinischen Einsatz

Für die moderne organoide Zellkultur, für das Tissue Engineering und die rekonstruktive Medizin erlangen artifizielle, rein biologische Matrices eine immer größere Bedeutung. Am Fraunhofer IGB wurde bereits mit der Entwicklung von dreidimensionalen organoiden Testsystemen eine Kollagen-I-Matrix, hergestellt aus Sehnen des Rattenschwanzes, etabliert, die den Anforderungen des Tissue Engineering gerecht wird. Für die Entwicklung eines Knorpeltransplantats, das sich mittlerweile mit großem Erfolg im klinischen Einsatz befindet, wurde diese Matrix qualitativ den Anforderungen der *Good Manufacturing Practice* (GMP) angepasst und für den klinischen Einsatz zugelassen. Die gleichbleibende Qualität der Grundmatrix wird chargenweise durch Gehaltsbestimmungen (photometrisch, gravimetrisch), Steriltests, Untersuchungen der Reinheit/Identität (elektrophoretisch/Westernblot), Gelier- tests und Elastizitäts-/Viskositätsmessungen (rheometrisch) geprüft (Bild 1).

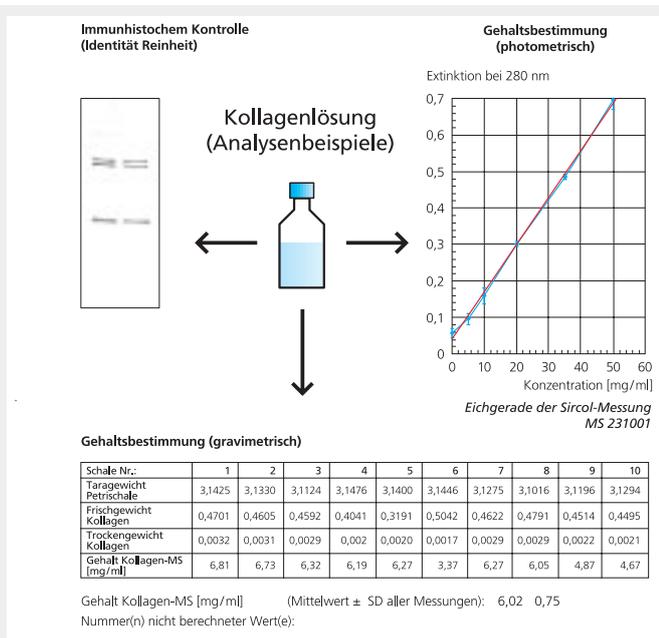
Auf Grundlage dieser Matrix sollen nun weitere Matrices entwickelt werden, die einigen ausgewählten Geweben

spezifisch angepasst sind. Hierzu sollen Verfahren wie z. B. HPLC, FPLC, elektro- phoretische Techniken (PAGE, Western- blot), aber auch chemisch-physikalische Methoden zur Analyse der natürlichen Matrices etabliert werden, um die daraus resultierenden Ergebnisse zur Komposition gewebspezifischer, artifi- zieller Matrices zu verwenden.

Matrices für die Rekonstruktion von weichem Bindegewebe

Ein weiterer, mit Methoden der Azellu- larisierung aus porkinem Darm gewon- ener Matrixtyp besteht aus Kollagen Typ I und III. Diese Matrix wurde dem natürlichen Gewebe entsprechend schichtweise mit patienteneigenen Bin- degewebs- und Muskelzellen besiedelt. Der so organoid aufgebaute Gewebe- patch wurde bereits im Rahmen von Heilversuchen in der chirurgischen Tumorthherapie (Luftröhre, Speiseröhre) erfolgreich klinisch erprobt. Aufbauend auf diese Ergebnisse soll nun eine Methode entwickelt werden, die es ermöglicht, autologes (patienteneige- nes) Gewebe für die rekonstruktive Ergänzung nach chirurgischen Ein- griffen, wie z. B. der Entfernung von nekrotischem Gewebe, tumorbedingter Resektion, oder in der Gefäßchirurgie zur Verfügung zu stellen (Bild 2).

Bild 1: Für eine GMP-kon- forme Matrixherstellung sind umfangreiche Qualitäts- kontrollen erforderlich.



Neue Möglichkeiten für das Tissue Engineering: Die vaskularisierte Matrix

Im Tissue Engineering benötigen ins- besondere stoffwechselaktive Zellen in dreidimensionaler Kultur eine Versor- gung mit Sauerstoff und Nährstoffen, die durch Diffusionsvorgänge allein nicht mehr gewährleistet werden kann. Gerade bei der Entwicklung von artifiziellen, mehr- bis vielschichtigen Gewebsstruk- turen, die als Testsysteme Verwendung finden oder als autologe Implantate

eingesetzt werden, müssen für die adäquate Versorgung der Zellen neue innovative Lösungen gefunden werden. Am Fraunhofer IGB wurde ein weiterer Matrixtyp etabliert, der sich zur Entwicklung von dreidimensionalen Testsystemen auch mit hoch aktiven Zellen wie Leberzellen eignet. Um die Versorgung der Zellen in solchen Systemen zu verbessern, bleibt bei der Präparation dieser Matrix das vaskuläre System der Ausgangsmatrix erhalten und steht so als Versorgungsstruktur zur Verfügung. Bei der Entwicklung von Implantaten kann diese Blutgefäßstruktur mit entsprechenden Zellen (z. B. Endothelzellen) besiedelt und im Zuge der Implantation gegebenenfalls auch an den Blutkreislauf des Patienten angeschlossen werden. Auf diese Weise können auch Gewebestücke implantiert werden, die sonst – ohne eine von Anfang an ausreichende Versorgung – auf Grund ihrer Größe nicht einheilen würden (Bild 3).

Die mit der vaskularisierten Matrix mehrschichtigen, organähnlich aufgebauten Testsysteme können, in kleinen Bioreaktoren kultiviert, Daten liefern, die in hohem Maße auf die Situation *in vivo* übertragbar sind. Die durch die vaskularen Strukturen optimale Versorgung eröffnet auch die Möglichkeit, die

artifiziellen Gewebe über längere Zeiträume zu kultivieren und damit Langzeitwirkungen von Chemikalien oder Pharmazeutika zu untersuchen (Bild 4).

Autor

Dipl.-Biol. Markus Schandar

Ansprechpartner

Dipl.-Biol. Markus Schandar

Telefon: +49(0)7 11/970-40 51

markus.schandar@igb.fraunhofer.de

Prof. Dr. Heike Mertsching

Telefon: +49(0)7 11/970-41 17/41 57

heike.mertsching@igb.fraunhofer.de

Bild 2: Implantation eines autologen Gewebepatches in die Luftröhre (links) und histologische Kontrolle drei Monate nach der Operation (rechts).

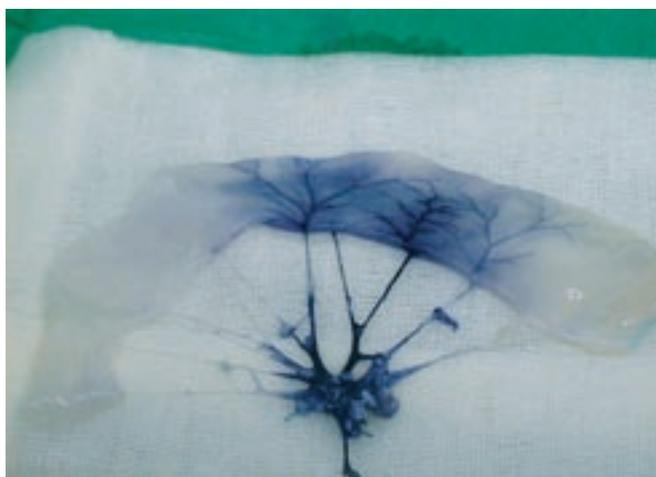


Bild 3: Vaskularisierte, mit Blutgefäßen durchzogene Matrix. Die azellulierten, vaskularen Strukturen wurden mit einem Farbstoff kontrastiert.



Bild 4: Vaskularisierte Matrix, eingesetzt in einen Bioreaktor. Dieser hat einen Anschluss zur Perfusion der vaskularen Strukturen von unten; über einen zweiten, seitlichen Kreislauf kann Medium zugeführt werden.

Modernste Geräteausstattung im Bereich der Durchflusszytometrie

Die FACS-Service-Einheit des Fraunhofer IGB verfügt über ein modernes Hochleistungsdurchflusszytometer (FACSVantage SE/DIVA), das mit einem wassergekühlten Enterprise II Laser (simultaner Betrieb von 488 nm und UV) und einem luftgekühlten Helium-Neon-Laser (635 nm) sowie zahlreichen Detektoren ausgestattet ist. Mit der derzeitigen Gerätekonfiguration ist eine simultane Bestimmung von neun Parametern (FSC, SSC, sechs Farben und Zeit) möglich. Ein Set an unterschiedlichen optischen Filtern erlaubt den Einsatz verschiedener Fluorochrome.

Des Weiteren steht ein FACS Calibur mit zwei luftgekühlten Lasern (488 nm, roter Dioden-Laser) für die Bestimmung von sieben Parametern (FSC, SSC, vier Farben und Zeit) für Analysen zur Verfügung.

Durchflusszytometrie zur Unterstützung interner und externer Projekte

Herkömmliche Zellkultivierungen aus Primärmaterial (verschiedene Gewebe und Spezies), der Aufbau dreidimensionaler Zellkultursysteme, die Geweberekonstruktion durch Tissue Engineering und die Herstellung von patientenspezifischen Zelltherapeutika sind die Stärken des Fraunhofer IGB. Die Zellcharakterisierung erfolgt über klassische molekularbiologische, histologische und immunhistologische Verfahren. Diese Methoden werden durch den Einsatz der Durchflusszytometrie ergänzt, die wir gerne auch im Auftrag für externe Kunden durchführen.

So können beispielsweise relevante Zellpopulationen mittels *Fluorescence Activated Cell Sorting* (FACS) angerei-

chert, sortiert oder kontaminierende Zellen depletiert werden. Einzelzell-Sortierungen und so genanntes Index-Sorting in 96-Well-Platten sind für Klonierungen, PCR-Analysen und MLR-Ansätze interessant. Zum Leistungsspektrum gehören neben der Bestimmung von Zelloberflächenmarkern, intrazellulären Markern (als Ein-/Mehrfarbenanalyse) und Zellsortierung relevanter Zellpopulationen auch kinetische Studien (z. B. Calcium-Flux), Analysen des Zellzyklus, der Apoptose und der Zellproliferation sowie Messungen von *Green Fluorescence Protein* (GFP) und Derivaten zur Bestimmung der Transfektionseffizienz.

Qualitätssicherung durch Teilnahme an Ringversuchen

Durch Teilnahme an unterschiedlichen Ringversuchen für die Durchflusszytometrie wird die Qualität unserer FACS-Analysen durch externe Einrichtungen regelmäßig überprüft.

Der Ringversuch der DGKL (Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin) e. V. in Bonn beinhaltet die Bestimmung des Immunstatus von humanem Probandenblut. Hierbei werden für zwei unterschiedliche Blutproben jeweils sechs Parameter (absolute Lymphozytenzahl, Anzahl Gesamt-T-Zellen, T-Helfer-Zellen, T-Suppressor-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen als Prozent der Lymphozyten) über eine Vierfarben-Analyse bestimmt.

Beim Ringversuch CD34⁺-Enumeration des INSTAND (Institut für Standardisierung und Dokumentation) e. V. in Düsseldorf müssen die absolute Anzahl an CD34⁺-Stamm- und Progenitorzellen sowie der prozentuale Anteil der CD34⁺-Stamm- und Progenitorzellen aller Leukozyten in humanem Probandenblut durchflusszytometrisch bestimmt werden.



Bild 1: Zertifikat des Ringversuchs IS3/04 Immunstatus der DGKL e.V.

Bei Bestehen der Ringversuche wird ein Zertifikat mit einer Gültigkeitsdauer von einem Jahr über die korrekt durchgeführte FACS-Analyse ausgestellt.

Autorin
Dipl.-Biol. t.o. Sibylle Thude

Ansprechpartner

Dipl.-Biol. t.o. Sibylle Thude
Telefon: +49(0) 7 11/9 70-41 52
sibylle.thude@igb.fraunhofer.de

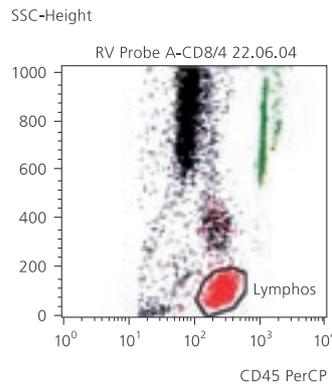
Prof. Dr. Heike Mertsching
Telefon: +49(0) 7 11/9 70-41 17/-41 57
heike.mertsching@igb.fraunhofer.de

FACS-Service

- Bestimmung von Zelloberflächenmarkern/ intrazellulären Markern
- Ein-/Mehrfarben-Analysen
- Zellzyklus-Analysen
- Proliferations-/Apoptose-/Vitalitätstest (auch für Biokompatibilitätstestungen)
- Zellsortierung nach Scatteeigenschaften oder Fluoreszenzintensitäten
- GFP-Analyse zur Transfektionskontrolle oder zur Sortierung (zur Etablierung stabiler Klone)
- Kinetische Messungen (Calcium-Flux)
- Hoechst-Efflux für Side population-Analysen

Auf Anfrage:

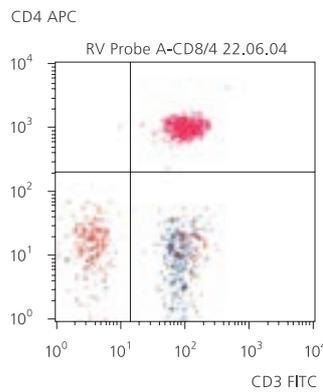
- Etablierung weiterer Methoden
- Einzelzellablage
- Messung von Aktivierungsantigenen (z. B. auf Thrombozyten für Biokompatibilitätstest)
- Allergie-Diagnostik (Basophilen-Diagnostik)
- Bestimmung von Restleukozyten in Blutpräparaten, wie Erythrozyten-/Thrombozytenkonzentraten



Region Statistics

File: RV Probe A-CD8/4 22.06.04 Tube: CD3/CD8/CD45/CD4
Acquisition Date: 22-Jun-04 Gate: G5

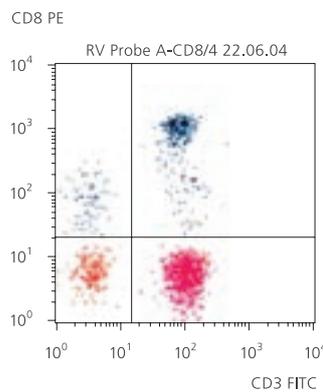
Region	Events	% Gated	%Total
Lymphos	3833	43,40	14,90
THelfer	1822	20,63	7,08
CTL	1168	13,22	4,54
Beads	5000	56,61	19,44



Quadrant Statistics

File: RV Probe A-CD8/4 22.06.04 Tube: CD3/CD8/CD45/CD4
Acquisition Date: 22-Jun-04 Gate: G1
Quad Location: 14,205

Quad	Events	% Gated	%Total
UL	1	0,03	0,00
UR	1829	47,72	7,11
LL	807	21,05	3,14
LR	1196	31,20	4,65



Quadrant Statistics

File: RV Probe A-CD8/4 22.06.04 Tube: CD3/CD8/CD45/CD4
Acquisition Date: 22-Jun-04 Gate: G1
Quad Location: 15,21

Quad	Events	% Gated	%Total
UL	221	5,77	0,86
UR	979	25,54	3,81
LL	588	15,34	2,29
LR	2045	53,35	7,95

Bild 2: Bestimmung der T-Zell-Subpopulationen über eine Vierfarben-Analyse.



Bild 3: Sortierung und Separation spezifischer Zellpopulationen aus Geweben und Organen über ein FACS-Vantage.

Erkrankte Organe werden derzeit noch durch die Gabe von Medikamenten therapiert. Allerdings eröffnen die wachsenden Erkenntnisse aus der zellbiologischen Forschung neue Perspektiven, Krankheiten durch biologisch aktive zelluläre Transplantate zu behandeln. Diese Transplantate wirken nach ihrer einmaligen Applikation *per se* und über einen längeren Zeitraum als herkömmliche Medikamente; zusätzlich stimulieren sie vor Ort noch das Selbstreparaturpotential des fehlfunktionierenden Organs. Ein Zelltyp, auf den große Hoffnungen in Bezug auf die Entwicklung von Zelltransplantaten gesetzt wird, ist die so genannte »Stammzelle«. Neben der totipotenten embryonalen Stammzelle existiert eine Reihe weiterer Stammzelltypen, die in den unterschiedlichsten Organen nachweisbar sind und bereits ihren charakteristischen Differenzierungsweg eingeschlagen haben (adulte Stammzellen).

Standardisierte Isolierung und Kultivierung von Stammzellen

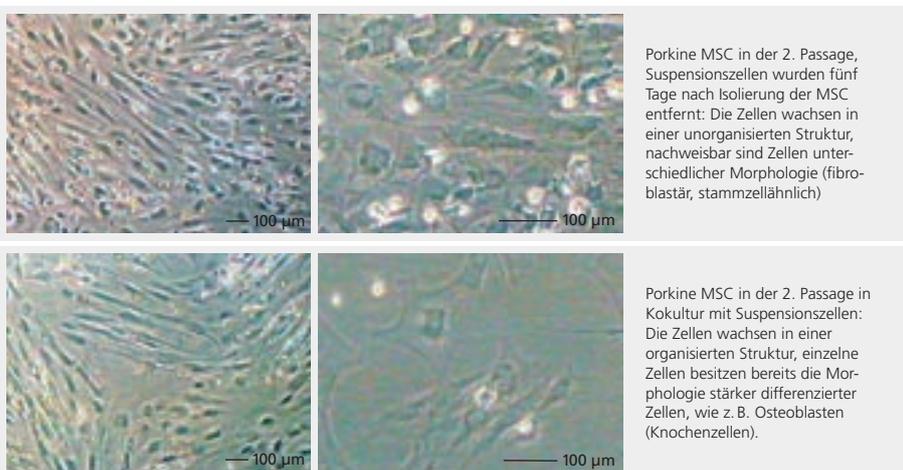
In den letzten Jahren wurde von vielen Arbeitsgruppen gezeigt, dass ein bestimmter Stammzelltyp, die hauptsächlich im Knochenmark vorkommende mesenchymale Stammzelle (MSC), unter Verwendung bestimmter Zusätze und geeigneter Bedingungen für die Rege-

neration von Knochen, Knorpel und Ligamenten einsetzbar ist. Daneben sind MSC auch in Fettgewebe oder Gefäße differenzierbar. Frisch isolierte MSC stellen eine sehr heterogene Ausgangspopulation dar, weshalb sie sich auch in die verschiedensten Zelltypen entwickeln können. Inwieweit sich diese Pluripotenz negativ auf bestimmte Therapiezwecke auswirkt, ist zum derzeitigen Erfahrungsstand noch unklar. Erste Arbeiten mit diesen Zellen in unserem Labor hatten deshalb zum Ziel, verschiedene Subpopulationen der MSC auf eine eindeutig regulierbare Differenzierung hin zu untersuchen. Diese Subpopulationen wurden aus porkinem Knochenmark gewonnen, indem sie auf ein bestimmtes Oberflächenantigen (SH2; SH3/4) hin in einem Durchflusszytometer oder über magnetische Säulen (MACS-System) aussortiert wurden. Alternativ wurde untersucht, welche Rolle die nicht adhärenen Suspensionszellen des Knochenmarks auf die adhärenen MSC haben.

Es zeigte sich, dass die Knochenmarkszellen, die als erste adhärten, eher eine osteoblastäre (knochenzellähnliche) Morphologie aufwiesen, wenn sie nicht mit Suspensionszellen weiter kultiviert wurden. Dagegen behielten die adhärenen MSC eine undifferenzierte fibroblastäre (bindegewebszellähnliche) Morphologie, wenn sie in einer Kokultur mit Suspensionszellen gezüchtet wurden (Bild 1). Dies zeigt, dass MSC dem Einfluss der sie umgebenden Zellen unterliegen. Möglicherweise wird dieser über parakrine Mechanismen übermittelt.

Eine Überprüfung einer Reihe von Knochenmarksisolaten auf ihr Oberflächenmolekülspektrum, das in vielen Forschungslabors klassischerweise zur Charakterisierung von MSC angewendet wird, zeigte, dass MSC häufig nicht die Quantität an SH2-, SH3- oder Thy1-Antigenen aufweisen, wie dies in der Literatur beschrieben ist. Trotzdem kön-

Bild 1: Differenzierender Effekt von Knochenmark-Suspensionszellen auf adhärenente mesenchymale Stammzellen (MSC).



nen diese Zellen gleichzeitig alle für sie bekannten Differenzierungswege einschlagen und sich zu Knochen-, Knorpel- oder Fettzellen entwickeln (Bild 2).

Diese ersten Ergebnisse sind Hinweise darauf, dass die derzeit allgemein verwendeten Methoden zur Isolierung von MSC nicht gleichermaßen zuverlässig funktionieren, aber die Differenzierungswege der MSC dennoch induzierbar sind. Scheinbar sind MSC mehr von ihrem Umgebungsmilieu als von ihrem Entwicklungsstatus, der sich u. a. in ihren Oberflächenmolekülen widerspiegelt, abhängig. Es ist deshalb notwendig, in Zukunft die Eigenschaften der MSC besser zu verstehen, um einen gezielten Einsatz in der Klinik durchführen zu können, ohne eine unerwünschte Gewebeentwicklung im Patienten zu riskieren.

Anwendung und Ausblick

Durch die Erarbeitung von Prinzipien, die zu einer effizienteren und selektiven Gewinnung autologer adulter Stammzellen und deren spezifischer Differenzierung führen, eröffnen sich neue Möglichkeiten für das Tissue Engineering und die Zelltherapie in Gebieten, in denen zurzeit überwiegend mit differenzierten gewebetypischen Zellen gearbeitet wird, deren Wachstumspotenzial aber eingeschränkt ist und deren charakteristische Zellphysiologie nach der Isolierung nur eingeschränkt erhalten bleibt.

Durch eine bessere Standardisierung der adulten Stammzellisolierung und -kultivierung, kombiniert mit neuen Verfahren, Kultivierungsgeometrien und Materialien, hoffen wir, die Anwendbarkeit der Tissue-Engineering-Produkte und Zelltherapeutika auch für den anwendenden Arzt zu vereinfachen. Den Nutzen gut charakterisierter adulter Stammzellen sehen wir zusätzlich in

deren Anwendung als Modellsystem: Medikamente und Faktoren, die für die Regenerationsfähigkeit von Organen entwickelt werden, können in diesen Testmodellen frühzeitig auf ihre Wirksamkeit untersucht werden.

Autorin

Dr. Ulrike Vettel

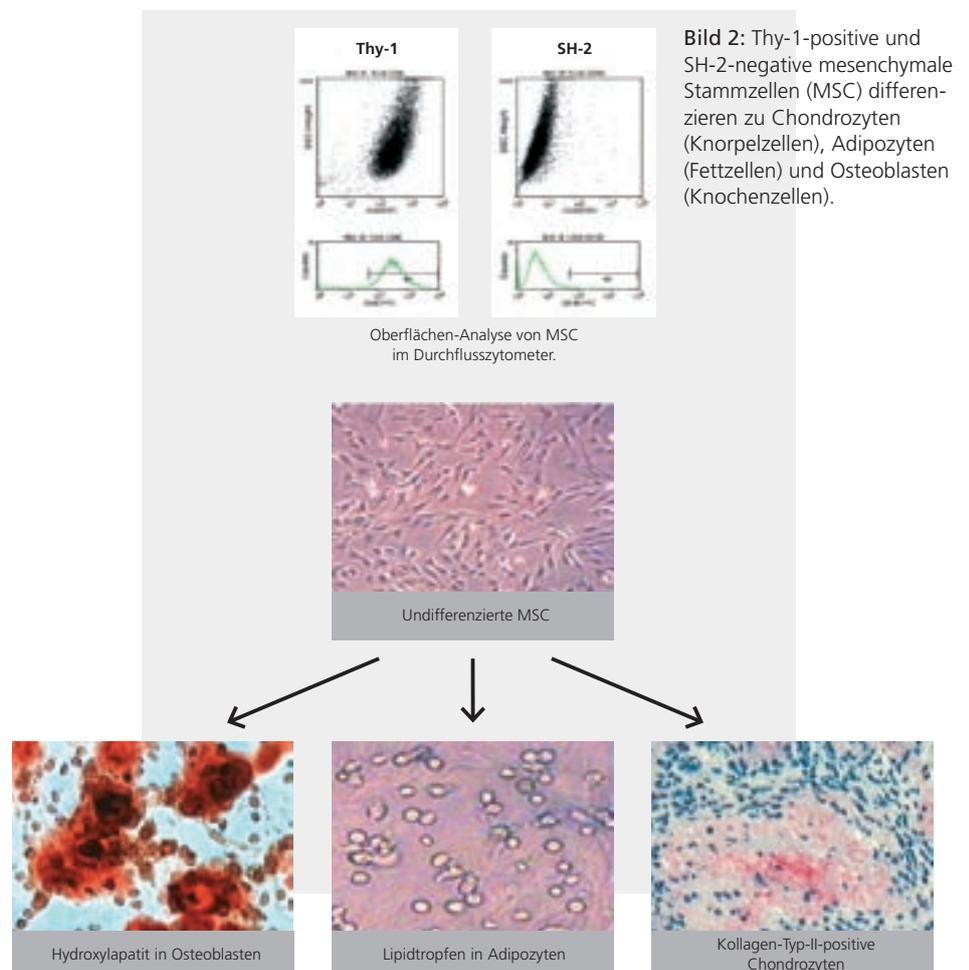
Ansprechpartner

Dr. Ulrike Vettel

Telefon: +49(0)7 11/970-40 51
ulrike.vettel@igb.fraunhofer.de

Prof. Dr. Heike Mertsching

Telefon: +49(0)7 11/970-41 17/-41 57
heike.mertsching@igb.fraunhofer.de



Funktionale Grenzflächen für Technik und Medizin

Grenzflächen von Materialien sind die Oberflächen, die sich mit ihrer Umgebung im stofflichen Austausch befinden. Sie spielen eine tragende Rolle, z. B. in der Entwicklung von Werkstoffen und Bauteilen im Automobilbereich oder in der Medizintechnik. Für viele Werkstoffoberflächen sind oft ganz andere Eigenschaften gefordert, als sie das Material im Volumen besitzt. Beispielsweise sind viele Kunststoffe häufig nicht benetzbar und schlecht verklebbar oder führen im Kontakt mit biologischen Medien zu unkontrollierter Proteinadsorption.

Zur Änderung der Eigenschaften werden die Grenzflächen zunächst mit speziellen, ober-

flächensensitiven Methoden eingehend charakterisiert, um im zweiten Schritt mit verschiedenen Modifizierungs- und Beschichtungstechniken, beispielsweise mit Plasmatechnik oder supramolekularer Chemie, funktional ausgerüstet zu werden. Kennzeichnend für die Arbeiten des Fraunhofer IGB in diesem Geschäftsfeld sind auch jüngste Errungenschaften der Nanotechnologie und insbesondere der Nanobiotechnologie, mit denen Oberflächen auf molekularer oder atomarer Ebene charakterisiert und modifiziert werden. Auf dieser Basis entwickeln wir am Fraunhofer IGB spezifische Lösungen für individuelle Aufgabenstellungen.

Fluorpolymerfolie, die mit Hilfe einer Maske im Plasma mikrostrukturiert hydrophiliert wurde. Polymere Folien und Membranen können so auch spezifisch mit Carboxyl- oder Aminogruppen mikrostrukturiert funktionalisiert werden. Sie eignen sich dann als selektive Bindungsoberflächen für Biochips in Diagnostik und Medizin.

Dienstleistungen

- Oberflächenanalyse und -charakterisierung
- (Bio)funktionalisierung von Oberflächen
- Synthese von Nanopartikeln mit maßgeschneiderter Oberfläche
- Entwicklung von anorganischen Membranen
- Entwicklung von Membranmodulen
- Verfahrensentwicklung

- **Ultradünne Schichten**

Unsere ultradünnen Schichten gewährleisten mit Schichtdicken von weniger als 100 Nanometern gewünschte Funktionen wie die Benetzung (bestimmte Einstellung der Oberflächenspannung), die Haftung von Materialverbänden, Adsorptionseigenschaften und die Verträglichkeit oder Funktionalität im Kontakt mit biologischen Systemen.

- **Molekular definierte und schaltbare Oberflächen**

Molekular definierte Oberflächen werden bei der Herstellung beispielsweise von Biochips, von Sensoren oder bei der heterogenen Biokatalyse benötigt. Am Fraunhofer IGB werden Oberflächen gezielt mit chemischen Funktionen ausgerüstet. In anderen Fällen sollen Oberflächen ihre Eigenschaften nach Bedarf ändern, z. B. von benetzend (hydrophil) nach wasserabstoßend (hydrophob) schaltbar sein.

- **Biomimetische und biofunktionale Grenzflächen, Nanobiotechnologie**

Wechselwirkungen an der Grenzfläche zwischen biologischen und technischen Systemen spielen in der Medizintechnik und Biotechnologie eine entscheidende Rolle. Am Fraunhofer IGB erstellen wir durch eine definierte molekulare Architektur von Grenzflächen biokompatible,

bioaktive oder bioinerte Materialien. Biomimetische Oberflächen kennzeichnen nanostrukturierte Funktionsmaterialien, welche molekulare Erkennungsreaktionen an ihrer Oberfläche, beispielsweise in Chips oder Sensoren, ermöglichen.

- **Nanopartikel, Kohlenstoff-Nanoröhren (Carbon Nanotubes)**

Nanopartikel mit einem Durchmesser im Bereich von 50 bis 300 Nanometern werden am Fraunhofer IGB aus organischen und anorganischen Materialien hergestellt. Augenmerk liegt auch hier auf der Gestaltung der Oberfläche: Mit einer spezifischen Funktionalisierung versehen, z. B. einem therapeutischen Protein, bilden sie *Drug-Delivery*- und *Controlled-Release*-Systeme oder ermöglichen mit ihren molekular definierten Oberflächen neue Lösungen in der Separationstechnik.

Gemeinsam mit der Fraunhofer TEG optimiert das Fraunhofer IGB Vliese aus *Carbon Nanotubes*, so genanntes *Bucky Paper*, als Aktuatoren für den Aufbau künstlicher Muskeln.

- **Anorganische Membranen**

Die am Fraunhofer IGB entwickelten keramischen Hohlfaser- und Kapillarmembranen besitzen im Vergleich zu anderen Geometrien die größte Packungsdichte bezüglich Trennfläche

zu Volumen. Diese Membranen eignen sich insbesondere für Hochtemperaturanwendungen wie die Gas-separation oder Membranreaktoren.

- **Grenzflächenanalytik**

Am Fraunhofer IGB steht ein großes Spektrum grenzflächenanalytischer Methoden mit modernster Geräteausstattung zur Verfügung, das es erlaubt, Strukturen und chemische Zusammensetzungen in nanometrischen Dimensionen zu erfassen. Wir übernehmen auch analytische Auftragsarbeiten zur Lösung Ihrer Grenzflächenprobleme. Bitte fordern Sie hierzu weitere Informationen an (Seite 95).

Ansprechpartner

Dr. Christian Oehr

Ultradünne Schichten,
schaltbare Oberflächen
Telefon: +49(0)7 11/9 70-41 37
christian.oehr@igb.fraunhofer.de

Dr. Thomas Schiestel

Anorganische Nanopartikel
und Membranen
Telefon: +49(0)7 11/9 70-41 64
thomas.schiestel@igb.fraunhofer.de

Dr. habil. Günter Tovar

Biomimetische Grenzflächen,
organische Nanopartikel
Telefon: +49(0)7 11/9 70-41 09
guenter.tovar@igb.fraunhofer.de

Dr. Uwe Vohrer

Nanotubes und Analytik
Telefon: +49(0)7 11/9 70-41 34
uwe.vohrer@igb.fraunhofer.de



Bild 1: Fluoreszierende Nanopartikel im Mikrometermaßstab auf einem Chip angeordnet, gesehen mit einem Fluoreszenz-Scanner.

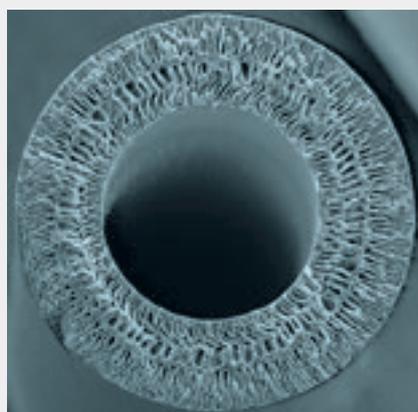


Bild 2: Keramische Hohlfaser für die Mikrofiltration.

Kohlenstoff-Nanoröhren – Werkstoff des 21. Jahrhunderts

Material mit außergewöhnlichen Eigenschaften

Schon bald nach der Entdeckung der Kohlenstoff-Nanoröhren (*carbon nanotubes*, CNT) durch Sumio Iijima (1991) zeigte sich, dass sie über ganz außergewöhnliche Eigenschaften verfügen. Die hohe Strombelastbarkeit, geschätzt 1 Milliarde Ampère pro Quadratzentimeter, macht sie interessant für elektrische Anwendungen; die hohe Feldemission bei geringer Aktivierungsspannung (1-3 Volt) ermöglicht neuartige Flachbildschirme. Ihre Zugfestigkeit ist 13-mal größer als von Kevlar und 21-mal größer als von bestem Stahl – bei geringerem Gewicht. Die Wärmeleitfähigkeit ist doppelt so hoch wie die von reinem Diamant und auch die Wärmestabilität ist mit ca. 750 °C an Luft und bis zu 2800 °C im Vakuum höher als bei bisher bekannten Materialien. Eine weitere Eigenschaft, die Ausdehnung unter einer geringen elektrischen Spannung (ca. 1-5 V), prädestiniert sie für den Einsatz als künstliche Muskeln.

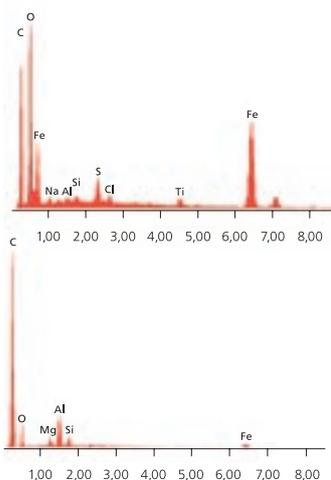


Bild 3: Die Entfernung des zur Herstellung von *Bucky Paper* aus Kohlenstoff-Nanoröhren (CNT) benötigten Katalysators Eisen wird mittels EDX-Spektroskopie überprüft. EDX-Spektren von CNT-Material vor (oben) und nach (unten) Herausreinigung des Eisenkatalysators.

Bild 1: Der Weg zum industriell als »Künstlicher Muskel« einsetzbaren Aktor beginnt mit der Entdeckung der elektromagnetischen Eigenschaften von Kohlenstoff-Nanoröhren.

genanntem *Bucky Paper* (Matten aus CNT) für den Einsatz in Aktoren. Diese Arbeiten, die in enger Kooperation mit der Fraunhofer TEG durchgeführt wurden, münden nun in ein EU-Projekt (Collective) mit dem Ziel, »künstliche Muskeln für die Medizintechnik« zu entwickeln (Bild 1). Neben industriellen Partnern leistet hier auch das Fraunhofer ISC einen wichtigen Beitrag. Ein wichtiges Ziel dieses Projekts ist es zu prüfen, inwieweit die in Bezug auf Preis und Menge wesentlich günstigeren mehrwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren (MWNT) im Vergleich zu den einwandigen (SWNT), die bisher untersucht wurden, in Aktoren eingesetzt werden können.

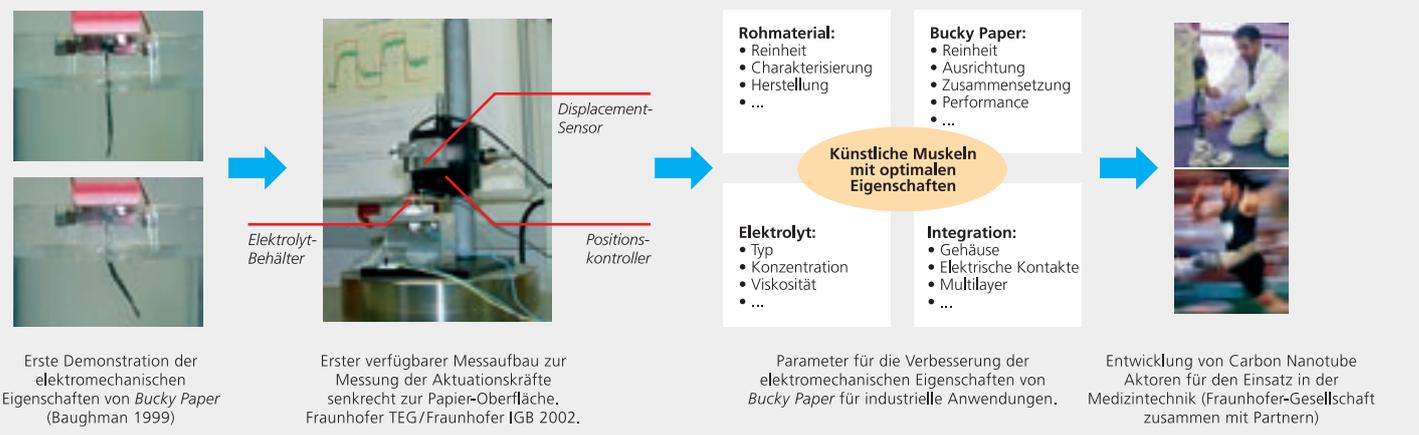
Ein zweites EU-Projekt (STREP) flankiert diese Aktivitäten, da hier der Schwerpunkt des Fraunhofer IGB auf der chemischen Funktionalisierung von Nanoröhren mittels der Plasmatechnik liegt. Es soll geprüft werden, inwieweit die Funktionalisierung direkt die elektromechanischen Eigenschaften beeinflusst bzw. wie sekundäre Effekte (z. B. bessere Dispergierbarkeit) durch die Plasmafunktionalisierung beeinflusst werden können.

Zielsetzung und Vorgehensweise

Das Fraunhofer IGB erforscht bereits seit über vier Jahren die Eigenschaften von Kohlenstoff-Nanoröhren. Schwerpunkt der bisherigen Aktivitäten lag dabei auf der Optimierung der elektromechanischen Eigenschaften von so

Anwenderzentrum

Finanziell unterstützt durch die Fraunhofer-Gesellschaft wurde ein Applikationslabor auf dem Fraunhofer-Campus



in Stuttgart aufgebaut. Dieses von der Fraunhofer TEG und dem Fraunhofer IGB gemeinsam betriebene Labor ermöglicht nicht nur die Zusammenlegung des Großteils der Forschungsaktivitäten rund um die Kohlenstoff-Nanoröhren, sondern dient auch als Demonstrationslabor für industrielle Kunden und Projektpartner. Der Laborbereich gliedert sich dabei in zwei Bereiche. Im Bereich »Messtechnik« werden physikalische, mechanische und elektrische Untersuchungen durchgeführt, während im Bereich »Makroskopisierung« die Herstellung von *Bucky Paper* aus Rohmaterial im Vordergrund steht. Dazu ist dieser Bereich auch mit Chemielaborbänken und einem Laborabzug ausgestattet.

Ergebnisse

Die Herstellung von *Bucky Paper* aus mehrwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren (MWNT) galt lange Zeit als nicht möglich, da sich im Gegensatz zu den einwandigen Nanoröhren (SWNT) im Filtrationsprozess keine entsprechende vliesähnliche Struktur ergab und somit das *Bucky Paper* sehr spröde und brüchig war. Die Ursache liegt unter anderem darin, dass schon das Rohmaterial unterschiedlichste makroskopische Formen aufweist, wie die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen (Bild 2) belegen. Durch Optimierung der Dispergierungs- und Aufreinigungsparameter ist es uns aber inzwischen gelungen, auch *Bucky Paper* aus dem mehrwandigen Rohmaterial herzustellen. Die Entfernung des bei der Herstellung verwendeten Katalysators Eisen kann z. B. mittels der EDX-Spektroskopie (Bild 3) überprüft werden.

Ausblick

Das Interesse an einem industrietauglichen Aktor auf der Basis von Kohlen-

stoff-Nanoröhren ist aufgrund der postulierten Eigenschaften enorm. Wir haben nun gezeigt, dass auch aus dem kostengünstigeren MWNT-Material *Bucky Paper* hergestellt werden können. Die weitere Optimierung und Charakterisierung des Materials ist Gegenstand laufender Untersuchungen. Auch ist für die nähere Zukunft vorgesehen, die *Bucky Paper* auf Biokompatibilität und Toxizität zu überprüfen. Dies beispielsweise mit den in der Abteilung Zellsysteme am Fraunhofer IGB vorhandenen Zelllinien und organoiden Testsystemen. Bild 4 zeigt bereits erste Ergebnisse mit primären, humanoiden Fibroblasten, die sich nach einer spezifischen Vorbehandlung des *Bucky Papers* besser ansiedeln und vermehren.

Autor

Dr. Uwe Vohrer

Ansprechpartner

Dr. Uwe Vohrer

Telefon: +49(0)7 11/970-41 34
uwe.vohrer@igb.fraunhofer.de

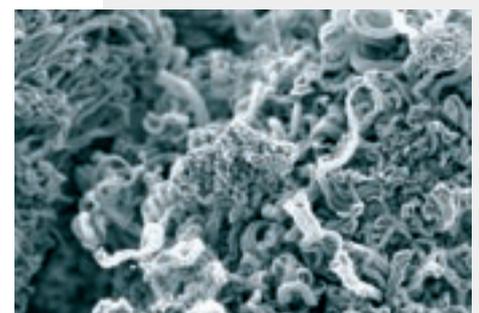
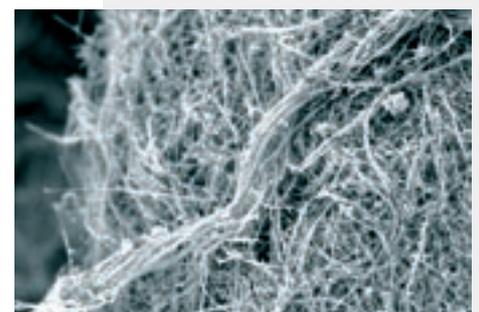
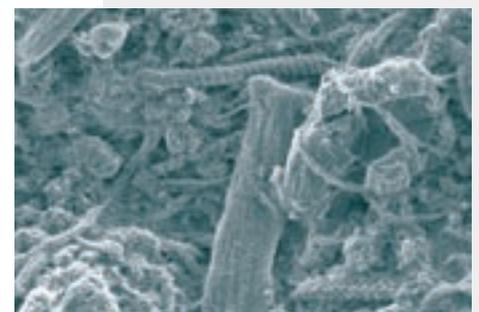
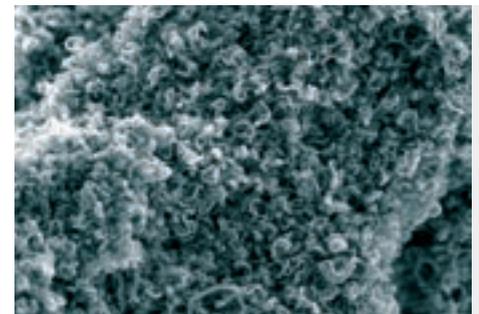
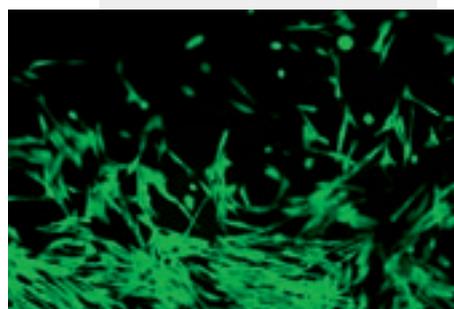
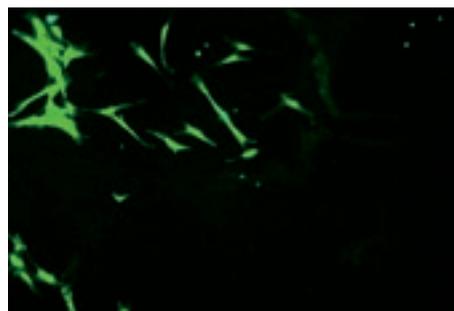


Bild 2 (oben): Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen verschiedener Rohmaterialien von mehrwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren (MWNT). Die Bilder zeigen eindrucksvoll, wie unterschiedlich die Qualität des Rohmaterials in Bezug auf die makroskopische Struktur ist.

Bild 4 (links): Fluoreszenzmarkierte primäre, humane Fibroblasten auf *Bucky Paper* vor (oben) und nach (unten) spezifischer Vorbehandlung des *Bucky Papers*. Nach der Vorbehandlung kommt es zu einer besseren Zelladhäsion und Zellvermehrung.

Raster-Kraft-Mikroskopie – Vorstoß in die Nanowelt

Die Nanotechnologie bekam in den letzten Jahren einen immer größeren Stellenwert bei der Produktentwicklung. Das Verstehen der physikalischen, chemischen und zunehmend auch der biologischen Wechselwirkungsvorgänge auf Grenz- und Oberflächen ist deshalb besonders auf einem nanoskopischen Maßstab von großem Interesse. Das Wort »nano« stammt ursprünglich aus dem Griechischen und bedeutet Zwerg (1 Nanometer = 10^{-9} m = 1 millionstel Millimeter). Bei der Entwicklung von maßgeschneiderten, funktionellen und auf der Nanometerskala strukturierten Oberflächen stellt die Raster-Kraft-Mikroskopie eine ideale Methode dar, um die Oberflächen zu analysieren.

Oberflächenuntersuchungen mit dem Raster-Kraft-Mikroskop

Mit Hilfe der Raster-Kraft-Mikroskopie (engl. *atomic force microscopy*, AFM) ist es möglich, Oberflächen mit einer Auflösung von unter einem Nanometer abzubilden und zu untersuchen. Das Funktionsprinzip ist in Bild 1 oben schematisch dargestellt. Eine sehr kleine Spitze (Bild 1 unten), die vorne an einem Balken (engl. *Cantilever*) angebracht ist, wird zeilenweise über die zu untersuchende Oberfläche gerastert. Die Bewegung des *Cantilevers* wird mittels Piezokristallen präzise ausgeführt. Die

Topographie spiegelt sich in der Verbiegung des *Cantilevers* wider. Zur Detektion dieser Auslenkung verwendet man einen fokussierten Laserstrahl, der von der Oberseite des *Cantilevers* reflektiert wird und somit als Lichtzeiger fungiert. Mit dieser Methode lassen sich Auslenkungen von unter einem Nanometer detektieren. Selbst empfindliche Proben, wie z.B. sehr weiche Polymeroberflächen oder auch sogar lebende Zellen, können von der Spitze abgerastert werden. Die Spitze muss sich dabei nicht zwingend im ständigen, direkten Kontakt mit der Oberfläche befinden. Vielmehr wird sie in diesem Fall mit einer hochfrequenten Schwingung und einer konstant gehaltenen Amplitude über die Oberfläche hinweg bewegt. Bei diesem als *non-contact-mode* bezeichneten Messmodus wird verhindert, dass empfindliche Oberflächen durch den Messvorgang beschädigt oder verkratzt werden. Mit Hilfe des Computers wird aus den Messsignalen ein dreidimensionales Abbild der Oberfläche erzeugt.

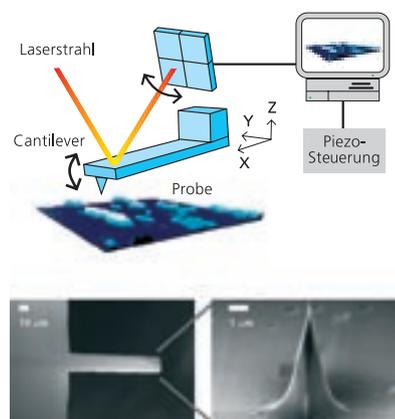
Beispiele und Anwendungen

Als Beispiel einer solchen Oberflächenuntersuchung ist in Bild 2 die Topographie von Bestandteilen des menschlichen Blutes dargestellt: Die Erythrozyten (rote Blutkörperchen) haben die Form einer bikonkaven, flachen Scheibe. Vorne im Bild sind drei dieser Exemplare, die einen Durchmesser von bis zu $7\ \mu\text{m}$ haben, zu erkennen. Ein einzelner Leukozyt (weißes Blutkörperchen) ist in der Bildmitte zu sehen.

Als weiteres Beispiel für eine Topographieuntersuchung ist in Bild 3 die Oberfläche eines menschlichen Haars dargestellt. Die kleinen, schuppenartig übereinander liegenden Hornplatten sind hier gut erkennbar.

Auch für die Untersuchung von technischen Proben, deren Oberfläche auf einem nanoskopischen Maßstab strukturiert oder funktionalisiert wurde,

Bild 1: Schematische Darstellung der Funktionsweise eines Raster-Kraft-Mikroskops (oben). Elektronenmikroskop-Aufnahmen (unten) eines *Cantilevers* (links) mit der Spitze am Ende (Bild rechts, Ausschnittsvergrößerung vom linken Bild).



eignet sich die Raster-Kraft-Mikroskopie hervorragend. Ein Beispiel einer solch strukturierten Oberfläche ist in Bild 4 dargestellt. Auf einem Siliziumwafer wurden mittels der Plasmapolymersation von Acrylsäure und einer Maskentechnik kleine hydrophile Noppen abgeschieden. Mit dem Raster-Kraft-Mikroskop lässt sich die Struktur deutlich abbilden und exakt bis auf den Nanometer genau ausmessen.

Vorteile der Messmethode

Im Vergleich zu vielen anderen Messmethoden (wie z. B. dem Raster-Elektronen-Mikroskop, REM) muss die Probe weder leitfähig sein noch muss unter Vakuum gemessen werden. So kann man die Oberflächen unverändert und ursprünglich, ggf. unter Wasser, abbilden. Das Bedampfen der Oberflächen mit leitfähigen Schichten ist nicht notwendig. Wenn Objekte mit Nanometerdimensionen auf Oberflächen untersucht werden sollen, ist das Raster-Kraft-Mikroskop daher die geeignetste Messmethode.

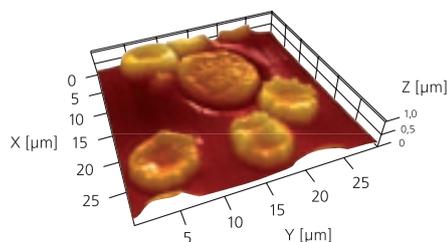


Bild 2: Topographie-Darstellung einiger Bestandteile des menschlichen Blutes: Vorne im Bild sind drei Erythrozyten (rote Blutkörperchen) zu erkennen, in der Mitte des Bildes ein großer Leukozyt (weißes Blutkörperchen).

Dienstleistungen für unsere Kunden

Neben den Topographieuntersuchungen sind mit dem Raster-Kraft-Mikroskop noch eine große Anzahl weiterer Messmodi möglich: Es können zum Beispiel verschiedene Materialien auf Oberflächen unterschieden werden. Elektrische, magnetische oder auch elasto-plastische Eigenschaften von Oberflächen oder Objekten können auf der Nanometerskala untersucht und abgebildet werden. Das Fraunhofer IGB bietet ein breites Spektrum an Untersuchungsmethoden und weiterführender Analytik mit dem Raster-Kraft-Mikroskop für seine Kunden an.

Autor

Dr. Michael Haupt

Ansprechpartner

Dr. Michael Haupt

Telefon: +49(0)7 11/970-40 28
michael.haupt@igb.fraunhofer.de

Dr. Christian Oehr

Telefon: +49(0)7 11/970-41 37
christian.oehr@igb.fraunhofer.de

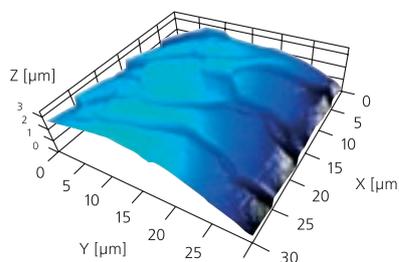


Bild 3: 3-D-Darstellung der Oberfläche eines menschlichen Haars.

Daten des AFM

- Maximaler Scanbereich (pro Bild): 60 µm x 60 µm
- Maximale Topographie: 5 µm

Messmodi

- **Contact Mode:** Constant Height Mode, Constant Force Mode, Lateral Force Imaging (Tribologie), Spreading Resistance Imaging (Widerstandsmessungen orts aufgelöst), Force Modulation Mode (elasto-plastische Eigenschaften orts aufgelöst)
- **Semiconduct Mode:** Phase Imaging Mode, Semiconduct Error Mode

Multi-Pass-Techniken: Electric Force Microscopy (Detektion von elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen Spitze und Probe), Magnetic Force Microscopy (Detektion von magnetischen Domänen auf Probenoberflächen), Scanning Capacitance Microscopy (z. B. Detektion von unterschiedlichen Ladungsträgerdichten auf der Probe), Kelvin Probe Microscopy (Detektion von Oberflächenpotentialen)

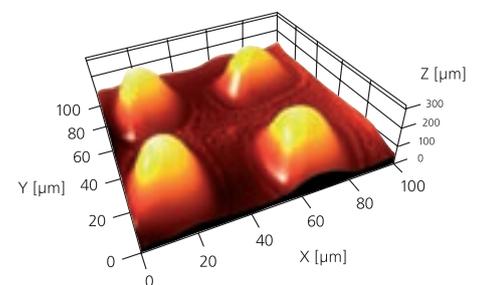


Bild 4: Topographie einer hydrophilen Noppenstruktur auf einem Siliziumwafer.

Plasmatechnische Herstellung von Fluorkohlenstoffdomänen

Eigenschaften von Fluorkohlenstoffen

Fluorkohlenstoffpolymere zeichnen sich durch hohe chemische Beständigkeit und durch besonders niedrige Oberflächenspannungen aus. Kontaktwinkel von Wasser auf diesen Polymeren liegen im Bereich von 90° für Teflon, sie können jedoch je nach chemischer Zusammensetzung und Oberflächenrauigkeit 120° (glatte Oberflächen) bzw. mehr als 150° (strukturierte Oberflächen) erreichen. Sie sind zudem oft oleophob (Öl abweisend), daher verwendet man beispielsweise Teflon als Beschichtung für Küchengeräte.

Fluorkohlenstoffverbindungen werden außerdem in der Textilveredelung eingesetzt: Sie können auf vielerlei Art schützen, z. B. Schmutz und Wasser abweisen, und ihr Aussehen verbessern. Ein weiterer Einsatzbereich liegt in der Medizintechnik, da viele Fluorkohlenstoffstoffe biokompatibel sind.

In industriellen Bereichen werden die funktionalisierten Oberflächen zumeist nasschemisch erzeugt. Einen anderen Weg geht die Funktionalisierung über Plasmaprozesse: Monomergas wird in einen Plasmareaktor eingelassen, dort werden in einer Entladung Radikale erzeugt und die Oberfläche aktiviert. So kann an der Oberfläche eine direkte chemische Reaktion der Gasspezies mit dem Substrat erfolgen. Diese Prozesse zeichnen sich durch geringeren Chemikalieneinsatz und direkte Anbindung der funktionalen Schichten an das Grundmaterial aus.

Im vergangenen Jahr gab es am Fraunhofer IGB viele Aktivitäten im Bereich der Plasmapolymersation mit Fluorkohlenstoffverbindungen. Hauptaugenmerk liegt derzeit auf der plasmatechnischen Herstellung von Domänenstrukturen im Rahmen des BMBF-Projekts »Nanofunktionalisierung von Grenzflächen für die Daten-, Textil-, Gebäude-, Medizin-, Bio- und Raumfahrttechnik«.

Nanofunktionalisierung liefert Domänen

Bei konventionellen, flächendeckenden Beschichtungsprozessen werden die neuen Oberflächeneigenschaften durch die Wahl des Beschichtungsmaterials bestimmt. Werden dagegen nicht geschlossene Schichten, so genannte Domänen, hergestellt, erhält man Oberflächen, deren Eigenschaften eine Kombination aus denen von Substratmaterial und Plasmabeschichtungspolymer sind – in einigen Fällen ergeben sich sogar ganz neue Eigenschaften. Anwendungsbereiche für diese neuartige Technologie liegen hauptsächlich in der Tribologie (Reibungsverminderung), der Biologie und der Medizintechnik.

Bei diesem neuen Verfahren der Nanofunktionalisierung wird Plasmapolymere mit Schichtdicken von weniger als 5 nm abgeschieden (»ultradünne« Schichten). Durch Wahl der Prozessparameter kann die Schichtbedeckung dabei von null bis hundert Prozent variiert werden. Die geringe Dicke der Schichten garantiert, dass die mechanischen, magnetischen, optischen und weitere Eigenschaften des Substratmaterials erhalten bleiben, die Oberflächen jedoch auf der Nanometerskala um die Eigenschaften der funktionellen Gruppen ergänzt werden. Der Prozess findet in einer gepulsten Glimmentladung bei Radiofrequenz (13,56 MHz) statt, und die unterschiedlichen Schichtbedeckungen können durch Variation eines einzelnen Parameters variiert werden.

Gezielte Einstellung der Oberflächenenergie

Dies resultiert in unterschiedlichen Oberflächenenergien, die bei zunehmender Bedeckung mit Fluorkohlenstoffpolymer abnehmen. Bestimmt wird im Allgemeinen die spezifische Oberflächenenergie pro Flächeneinheit (Oberflächenspannung). Diese enthält

Oberflächenspannung [mN/m]

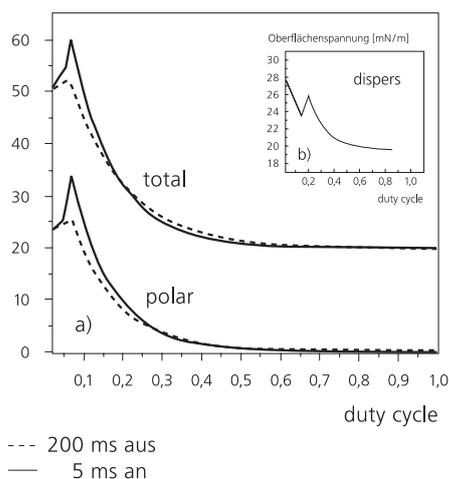


Bild 1: Das als *duty cycle* bezeichnete Verhältnis von Puls-Anzeit zur Pulsdauer (An- plus Auszeit) beeinflusst die Oberflächenenergie eines mit Plasma behandelten Materials. Hier gezeigt ist die Veränderung der polaren (a) und dispersen (b) Oberflächenenergieanteile in Abhängigkeit des *duty cycle* bei konstanter Puls-Auszeit (200 ms) bzw. konstanter Puls-Anzeit (5 ms).

polare und disperse Anteile, die jeweils durch Kontaktwinkelmessungen bestimmt werden können. Eine Erhöhung der Oberflächenspannung führt dabei zu besserer Benetzung der Oberfläche mit der Testflüssigkeit, eine Erniedrigung der Oberflächenspannung führt umgekehrt zu abweisendem Verhalten.

Die Veränderung dieser Kenngröße unter Variation der Pulsan- und -auszeiten ist in Bild 1 für Silizium dargestellt. Dort sieht man, dass ab einem bestimmten Verhältnis von Pulszeit zur Pulsdauer ($duty\ cycle = t_{an} / (t_{an} + t_{aus})$) die polare Oberflächenenergie zunächst zunimmt und dann alle Oberflächenenergien stark abfallen.

Dies resultiert beispielsweise in Wasser- randwinkeln (Wasser besitzt überwiegend starke polare Anteile) von 40° bis 110°, man beobachtet also zunächst Benetzung (hydrophiles Verhalten mit kleinem Kontaktwinkel) bis hin zum Abperlen von Wassertropfen (hydrophobem Verhalten mit großem Kontaktwinkel).

1-Bromnaphthalin, ein rein disperses Medium, benetzt dagegen im Bereich von 34° bis maximal 72°. Der Effekt ist auf eine Oberflächenbedeckung im Nanometerbereich zurückzuführen, wie auf den Rasterkraftmikrographen zu erkennen ist (Bild 2): Die Domänen, wie sie in Bildteil C zu sehen sind, besitzen eine Höhe von weniger als 5 nm.

Vorteile

Dieser Ansatz zur gezielten Einstellung der Oberflächenenergie über die Schichtbedeckung ist sehr vielversprechend, da sich der Prozess gut steuern lässt und die Modifikation der Oberfläche auf ein Minimum an Schichtdicke beschränkt bleibt. Zudem bleibt die chemische Zusammensetzung auf die Elemente Fluor, Kohlenstoff, ggf. Wasserstoff und die des Grundmaterials begrenzt.

Autor

Dipl.-Phys. Jakob Barz

Ansprechpartner

Dr. Michael Haupt

Telefon +49(0)7 11/970-40 28
michael.haupt@igb.fraunhofer.de

Dr. Christian Oehr

Telefon +49(0)7 11/970-41 37
christian.oehr@igb.fraunhofer.de

Bild 2: Darstellung der Topographie von Silizium-Wafern mit dem Rasterkraftmikroskop. Gezeigt ist der Effekt der Plasmafunktionalisierung bei jeweils unterschiedlichem *duty cycle*.

A: Unbehandelt,
B: geätzte Oberfläche,
C: Domänenstrukturen,
D: geschlossene Schicht.

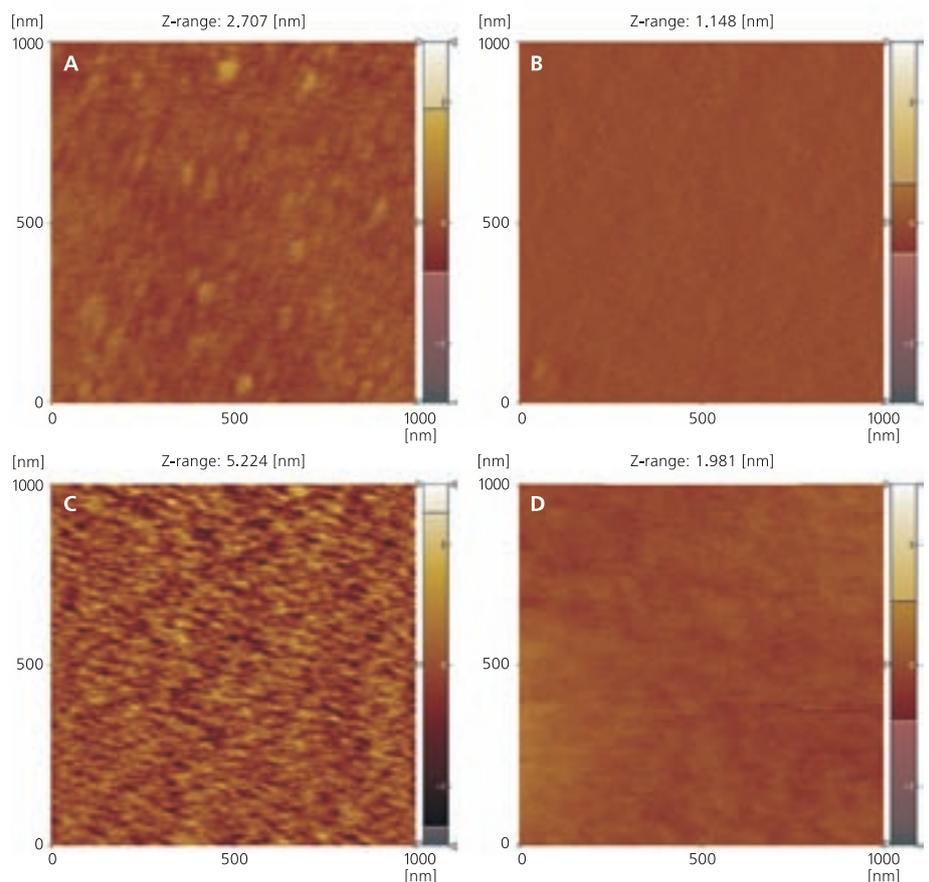


Bild 1: Nanocytes-Partikel (rot), die einen Anti-Tumor-Wirkstoff tragen, binden an die Oberfläche einer Krebszelle (grün). Dort, wo eine Wechselwirkung mit der Zelle stattfindet, erscheinen die Partikel gelbgrün. Die verwendeten Silica-Partikel haben einen Durchmesser von 1 µm bis 4 µm.

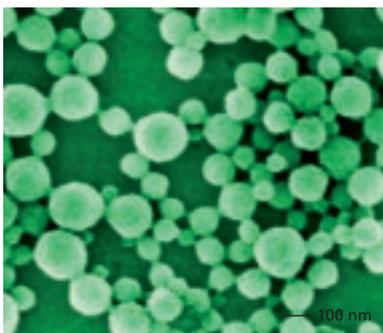
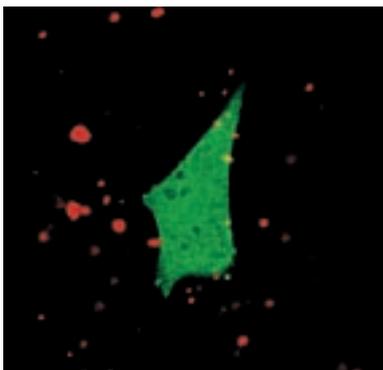


Bild 2: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von molekulär geprägten Polymer-Nanopartikeln. Diese Partikel können Biomoleküle nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip erkennen.

Die vielseitigen Eigenschaften biologischer Zellen inspirieren die Nanotechnologie zu immer neuen Anwendungen. So werden nach Prinzipien der Natur »Biomimetische Grenzflächen« aus amphiphilen Molekülen und Nanopartikeln gestaltet. Die entstehenden Oberflächen bestehen aus supramolekularen Strukturen, deren Eigenschaften auf dem konstruktiven Zusammenspiel nanoskopischer Bausteine basieren. Molekulare Erkennungsreaktionen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip werden an planaren Oberflächen oder in kolloidalen Suspensionen ermöglicht und bilden die Grundlage für Sensor- oder Therapiesysteme in der Biomedizin oder Biotechnologie.

Auch bei der Aufreinigung von Produktgemischen in pharmazeutischen und biotechnologischen Anwendungen werden makromolekulare Träger benötigt, um Verunreinigungen oder Hauptprodukte selektiv zu binden.

Sowohl für die Therapie als auch für den Bereich biologischer Trenntechnik bietet die Arbeitsgruppe »Biomimetische Grenzflächen« unterschiedliche Systeme an:

Nanocytes® – zellmimetische Nanopartikel

Wie »zelluläre Außenminister« regeln Zytokine und andere Signalproteine die Interaktionen von Zellen mit ihrer Umwelt. In der FuE-Praxis sind insbesondere Membranproteine anspruchsvoll an ihre unmittelbare chemische Nachbarschaft: Sie verfügen häufig über komplexe Strukturen und entfalten ihre biologische Aktivität nur in bestimmten räumlichen Konformationen und Anordnungen.

Am Fraunhofer IGB wurden deshalb biologisch-synthetische Hybridpartikel entwickelt, welche die Gegebenheiten

an Zelloberflächen simulieren. Die Oberfläche dieser zellmimetischen Nanopartikel bindet Proteine in einer Weise, die ihre biologischen Eigenschaften im zellmembranständigen natürlichen Zustand voll erhält. Die Basis dieser Nanocytes® genannten Systeme bilden chemisch maßgeschneiderte Nanopartikel. Die Oberfläche der winzigen Teilchen kann anwendungsabhängig modifiziert werden, so dass sich verschiedenste Biomoleküle an sie koppeln lassen.

Mit diesen Hybridpartikeln haben die Forscher am Fraunhofer IGB ein variables Baukastensystem zur Verfügung, welches sich als qualitativ neues Werkzeug in der zellbiologischen oder immunologischen Forschung und in diagnostischen Systemen einsetzen lässt.

Synthetische Rezeptoren aus molekulär geprägten Nanopartikeln

Eine Schlüsselaufgabe bei biotechnologischen und anderen industriellen Prozessen ist die spezifische Abtrennung von Biomolekülen oder unerwünschten Begleitprodukten. Molekulär geprägte Nanopartikel sind für die Lösung dieser Fragestellungen hervorragend geeignet. Nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip erkennen die Nanopartikel spezifisch Biomoleküle, wie beispielsweise Aminosäuren, Peptide und Proteine, aber auch niedermolekulare Verbindungen, wie beispielsweise Nikotin. Am Fraunhofer IGB werden solche spezifischen Rezeptornanopartikel mittels Mini-emulsionspolymerisation mit typischen Partikelgrößen im Bereich von 100 bis 300 nm dargestellt. Die angewandte und vom Fraunhofer IGB patentierte Technik des molekularen Prägens von Nanopartikeln bietet gegenüber herkömmlichen *Bulk*-Systemen den Vorteil einer einstufigen Synthese mit quantitativer Ausbeute und einer definierten Morphologie der Partikel.

Surfmer-Partikel machen Proteine »greifbar«

Nanoskopisch kleine sphärische Polymerpartikel werden mit reaktiven »Greifzangen« für Proteine ausgestattet. So genannte Surfmer-Partikel werden durch Copolymerisation eines polymerisierbaren Tensids (engl. *Surfactant*) mit kommerziellen Monomeren hergestellt. Unsere Technik ermöglicht eine einstufige, schnelle Produktion von Partikeln, mit denen Proteine und Peptide gezielt immobilisiert werden können. Dadurch können bisher bekannte mehrstufige Prozesse ersetzt werden. *Surfmer*-Nanopartikel werden am Fraunhofer IGB mit Durchmessern von 80 bis 200 nm hergestellt. So erzeugen wir Systeme, die mit ihrer sehr großen spezifischen Oberfläche die molekularen Bindeeigenschaften der Partikel maßgeblich verbessern.

Biobeladene Polymerpartikel als bioabbaubare Wirkstoffträger

Mit Biomolekülen beladene Polymerpartikel finden in der modernen Medizin vor allem bei der Applikation von Wirkstoffen vielseitige Anwendung. Durch den Einschluss von Wirkstoffen in Polymerpartikel kann der Zeitraum der Wirkstofffreisetzung eingestellt und kontrolliert werden (*Controlled Release*). Das Fraunhofer IGB setzt für die Darstellung solcher Polymernanopartikel neben kommerziell erhältlichen biokompatiblen, bioabbaubaren und von der FDA zugelassenen Polymeren zudem am Institut synthetisierte Polymere mit unterschiedlichen Molekulargewichten ein. Diese »biobeladenen« Nanopartikel werden durch die Auswahl geeigneter Polymersysteme den individuellen Applikationen angepasst. Für komplexere Anwendungen können geeignete Nanopartikel zusätzlich an der Oberfläche funktionalisiert werden.

Autoren

Dr. Carmen Gruber-Traub,
Dr. Marc Herold,
Dr. habil. Günter Tovar

Ansprechpartner

Dr. habil. Günter Tovar
Telefon: +49(0)7 11/970-41 09
gunter.tovar@igb.fraunhofer.de

Bild 3: Fluoreszenz-Aufnahme von Surfmer-Nanopartikeln auf einen Silizium-Chip. Die einzelnen Kreisflächen haben einen Durchmesser von 125 µm und bestehen aus einer dichten Nanopartikelschicht. Die gelbe Farbe zeigt an, dass an die entsprechenden Partikelspots ein Fluoreszenzfarbstoff gebunden wurde.

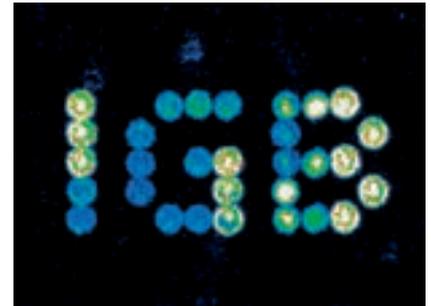


Bild 4: Miniaturisierte Glasreaktoren für UV-Polymerisationen ermöglichen die parallelisierte Suche nach optimalen Zusammensetzungen und Verfahrensparametern für die Nanopartikelherstellung.

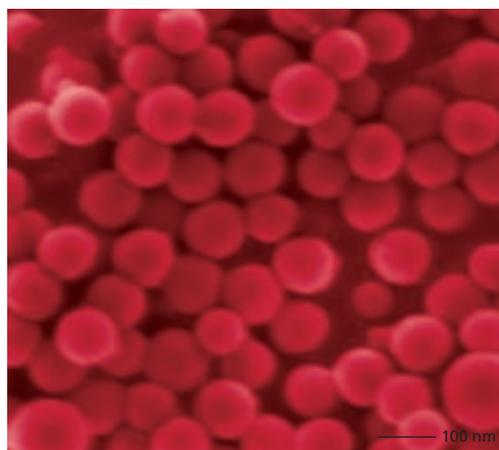
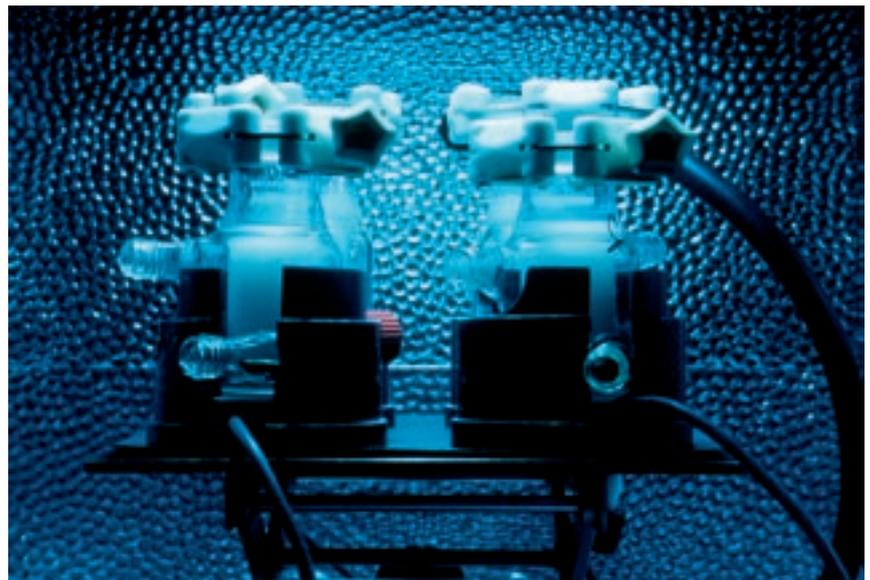


Bild 5: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von bioabbaubaren Nanopartikeln. Mit diesen Partikeln können Wirkstoffe im Körper über lange Zeit reguliert freigesetzt werden.

Nanopartikel ermöglichen es, in großer Integrationsdichte hochwertige chemische und biochemische Funktionalitäten bereit zu stellen. Dazu sind sie stets als kolloidale Lösung suspendierbar – doch auch ihre Integration in nanoskopische oder mikroskopische Schichten liefert Kompositmaterialien mit optimiertem Eigenschaftsprofil.

Funktionelle Nanopartikel in der Biochip-Technologie

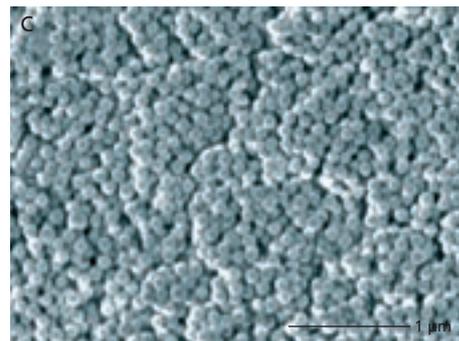
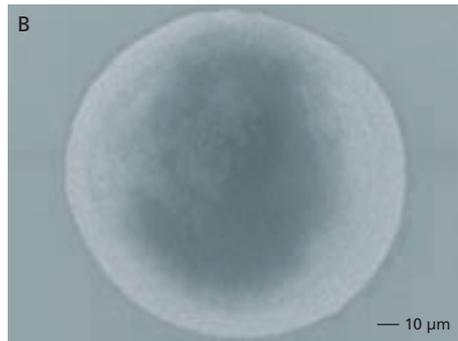
Die Miniaturisierung biologischer Nachweisreaktionen hat der Biologie das Tor zur Chip-Technologie geöffnet: Eine große Anzahl unterschiedlicher Biomoleküle kann orts aufgelöst auf Glas- oder Siliziumoberflächen immobilisiert und dann simultan unterschiedlichsten Tests unterzogen werden. Dies ermöglicht umfassende Einblicke in komplexe biomedizinische Zusammenhänge bei sehr geringem Bedarf an Probenmaterial. So sind nach den bereits im Laboralltag etablierten DNA-Chips nun Protein-Biochips als versprechende Werkzeuge für diagnostische Zwecke im Fokus der aktuellen Forschung und Entwicklung: Der Einsatz spezifischer Fängermoleküle, auf einer Chipoberfläche verankert, ermöglicht schnell und einfach den Nachweis krankheitsspezifischer Antigene oder Antikörper. Auch das in seiner Bedeutung ständig wachsende Gebiet der Proteomforschung würde von Fortschritten in der Protein-Chip-Technologie enorm profitieren. Die Gruppe »Biomimetische Grenzflächen«

am Fraunhofer IGB beschäftigt sich daher intensiv mit der Entwicklung von 3-D-Nano- und Mikrostrukturen aus funktionalisierten Nanopartikeln für die Herstellung morphologisch und chemisch optimierter Biochip-Oberflächen (Bild 1).

Nanopartikelare 3-D-Strukturen vergrößern die reaktive Oberfläche

Aufgrund der geringen Größe ihrer Bausteine besitzen Mono- oder Mehrfachschichten aus Nanopartikeln eine sehr viel größere Oberfläche als die von ihnen belegte Grundfläche. Sie bieten so einen dreidimensionalen Reaktionsraum für die Anbindung von Analytmolekülen. Die Verwendung von funktionellen Nanopartikeln bietet darüber hinaus den Vorteil, dass die Oberfläche der Partikel molekular definiert maßgeschneidert werden kann – und damit auch die Oberfläche der resultierenden 3-D-Schicht. Diese Schichten werden mikrostrukturiert aufgebracht und so Mikrostrukturen mit jeweils angepasster Kopplungschemie für die bioaktive Immobilisierung hochselektiver Fängerproteine geschaffen. Protein stabilisierende Additive garantieren dabei den Erhalt der nativen Proteinstruktur und ermöglichen die Lagerfähigkeit der nanopartikelbasierten Protein-Biochips. Diese Biochips sind geeignet für Analysen beispielsweise mittels Massenspektrometrie oder Fluoreszenz-Detektion (Bild 2).

Bild 1:
A: Nanopartikel-Microarray auf einem Silizium-Chip.
B: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Nanopartikel-Spots (Ø 150 µm) auf einem Chip, generiert mit Hilfe eines Nadelring-Spotting-Roboters.
C: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der dreidimensionalen Affinitätsschicht aus funktionalisierten Nanopartikeln.



Nanopartikel-Kompositmembranen ermöglichen strukturselektive Trennungen

Die spezifische Abtrennung einzelner Komponenten aus einem Gemisch ist eine immer wiederkehrende Herausforderung in der Trenntechnik. Mit ihrer großen spezifischen Oberfläche sind funktionelle Nanopartikel effektive Selektoren in Kompositmembranen. Eine derartige Kompositmembran mit integrierten molekular geprägten Polymer-Nanopartikeln stellt spezifische molekulare Erkennungsstellen in hoher Dichte bereit, mit denen zunächst die abzutrennende Substanz zurück gehalten wird, während die Membran vom Gemisch durchströmt wird (Bild 3). Ob im quasi-kontinuierlichen Betrieb oder per *batch*-Verfahren, die so zunächst von der Membran zurückgehaltenen Substanzen werden anschließend mittels entsprechender Verfahrensschritte mit einem getrennten Stoffstrom gewonnen. Die sehr hohe spezifische Oberfläche dieses Systems von ca. 80 m² pro Gramm Partikel ermöglicht auch bei mikroskopisch dünnen Schichten hohe Trennleistungen (Bild 4). Durch Modellierung des gesamten Trennprozesses werden neben der kontrollierten Herstellung auch die theoretischen Grundlagen zur Entwicklung maßgeschneiderter Trennmembranen komplettiert.

3-D-Nano-Mikro-Strukturen auf porösem Träger als optimierte Biochips

Die hier beschriebenen hierarchisch aufgebauten Strukturen, welche räumlich nanoskopisch und molekular definiert sind und lateral mikroskopischen Mustern folgen, können auch auf porösen Trägern aufgebracht werden und so für die Zuführung von Probenlösungen, für Waschvorgänge und für die Analyse der Proben weitere Dimensionen eröffnen.

Autoren
 Dr. Achim Weber,
 Kirsten Borchers,
 Dr.-Ing. Matthias Lehmann,
 Dr. habil. Günter Tovar

Ansprechpartner

Dr. Achim Weber
 Telefon: +49(0)7 11/970-4022
 achim.weber@igb.fraunhofer.de

Dr. habil. Günter Tovar
 Telefon: +49(0)7 11/970-4109
 guenter.tovar@igb.fraunhofer.de



Bild 2: Fluoreszenz-Scan eines Nanopartikel-Microarrays nach Inkubation mit fluoreszenzmarkierten Analyten. Die pro Spot übertragene Partikelmenge nimmt jeweils von oben nach unten zu, entsprechend wächst die Menge gebundenen Analyts und damit das Fluoreszenzsignal.

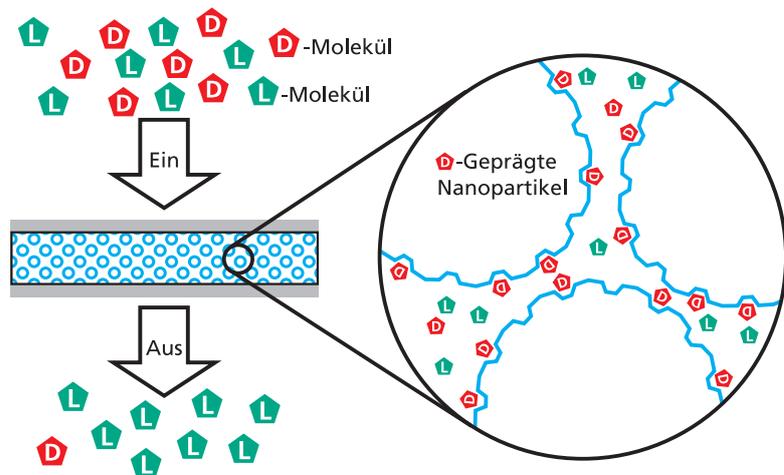


Bild 3: Schematischer Aufbau und Funktionsweise einer Kompositmembran mit molekular geprägten Polymerpartikeln.



Bild 4: Edelstahlmodul mit integrierter Kompositmembran für den realen Einsatz im Trennprozess.

Ausgangssituation

Der Bedarf an hochreinem Sauerstoff und Wasserstoff als Reaktionspartner in der petrochemischen Raffinierung und als Energieträger für Brennstoffzellen nimmt ständig zu. Membrantechnologien besitzen ein großes Potenzial für die Reinigung solcher Gase, da sie die Abtrennung mit hoher Effektivität und Selektivität erlauben. Insbesondere bei hohen Prozesstemperaturen sind dabei anorganische Membranen die einzige Alternative. Um die speziellen Materialeigenschaften anorganischer Membranen mit einer effektiven spezifischen Membranoberfläche zu kombinieren, wurden am Fraunhofer IGB neue anorganische Hohlfasermembranen entwickelt. Diese Membranen besitzen im Vergleich zu herkömmlichen Geometrien (Scheibe, Rohr, Multikanalelement) die größte Packungsdichte bezüglich Trennfläche zu Volumen bei einem gleichzeitig sehr geringen Materialverbrauch.

Herstellung keramischer Hohlfasern

Das Fraunhofer IGB hat ein effizientes Verfahren für die kontinuierliche Produktion von keramischen Kapillar- und Hohlfasermembranen entwickelt. Über ein Spinnverfahren werden hierfür

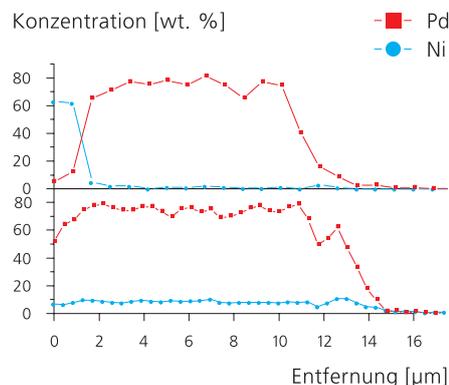
Kapillaren aus keramischen Materialien mit Außendurchmessern von 0,5 bis 3 mm und Wandstärken von 0,05 bis 1 mm gefertigt. Bisher konnten dichte oder poröse Kapillaren mit Porengrößen zwischen 0,2 und 1 mm und Porositäten zwischen 25 und 70 Prozent hergestellt werden.

Palladiummembranen für die Wasserstoffgewinnung

Poröse Hohlfasermembranen aus Al_2O_3 bieten sich durch ihre mechanische Stabilität und ihre Temperaturbelastbarkeit als Träger für metallische Gasseparationsmembranen an. Dabei werden die $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ -Kapillaren in einem ersten Schritt mit Pd-dotierten Böhmit-Nanopartikeln beschichtet. Anschließend folgt ein Electroless-Plating-Verfahren mit Palladium, mit dem sich Schichtdicken im Mikrometer-Bereich einstellen lassen. Zusätzlich können weitere Metallschichten auf der Pd-Oberfläche abgeschieden werden (Bild 1), wobei sich über die Dicke der einzelnen Metallschichten die Zusammensetzung der Legierungen nach dem Tempern steuern lässt. Die Trennleistung dieser Kapillaren wurde durch eine Wasserstoff-/Stickstofftrennung nachgewiesen. Bei 430 °C wurde über 800 Stunden hinweg ein konstanter Wasserstoffstrom von mehr als $10 \text{ m}^3 \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{bar}^{-1}$ bei einem idealen Trennfaktor $\alpha(\text{H}_2/\text{N}_2)$ von über 1000 erreicht (Bild 2).

Die Anwendung sehr dünner Metallmembranen, die aus wirtschaftlichen Gründen sehr interessant ist, ist somit auch technisch durchführbar. Gasdichte Module bis $0,1 \text{ m}^2$ Membranfläche konnten mit keramischen Pottmassen hergestellt werden. Bild 3 zeigt ein solches Modul, bei dem die Außenseite der Kapillaren mit Palladium beschichtet wurde.

Bild 1: Metallisch-keramische Kompositmembran. Die Beschichtung Palladium-Nickel wurde über eine stromlose Abscheidung auf die keramische Trägerstruktur aufgebracht. **Links:** Elektronenmikroskopische Aufnahme. **Rechts:** Elementverteilung über EDX, vor (oben) und nach (unten) thermischer Behandlung zur Legierungsbildung.



Perowskitmembranen für die Sauerstoffseparation

Für die Sauerstoffabtrennung wurden dichte Hohlfasermembranen aus Perowskiten entwickelt. Perowskite sind gemischt leitende Oxide mit hoher Elektronen- und Sauerstoffionenleitfähigkeit. Die Hohlfasern werden aus porösen Grünfasern über einen kontrollierten Sinterungsprozess erhalten (Bild 4). Die Fasern zeigen bei 850 °C eine hohe Sauerstoffpermeabilität in der Größenordnung von $1 \text{ m}^3 \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{bar}^{-1}$ und eine gute Selektivität (Trennfaktor $\text{O}_2/\text{N}_2 > 1000$). Ein Schwerpunkt der derzeitigen Untersuchungen ist das Moduldesign und die Suche nach geeigneten Pottungsmaterialien und -methoden.

Anwendungen und Perspektiven

Die gezeigten Trenneigenschaften erlauben den Einsatz der Membranen für Anwendungen zur Gastrennung in der Petroindustrie, der Brennstoffzellentechnik und der Membrankatalyse in der chemischen Industrie. Die *In-situ*-Reformierung fossiler Brennstoffe oder von Bioalkoholen und die anschließende Nutzung von Kohlenmonoxid

zur Wasserstoffgewinnung über die Wasser-Gas-Shiftreaktion sind Schlüsseltechnologien für den mobilen Brennstoffzelleneinsatz. Das Fraunhofer IGB will hier bei der Entwicklung angepasster Membranmodule und -prozesse einen wichtigen Beitrag leisten.

Autor

Dr. Thomas Schiestel

Ansprechpartner

Dr. Thomas Schiestel

Telefon: +49(0)7 11/9 70-41 64

thomas.schiestel@igb.fraunhofer.de

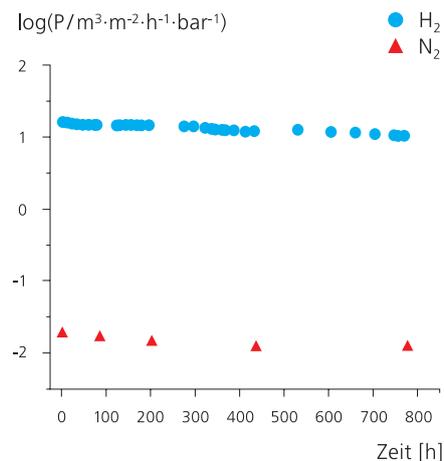


Bild 2: Wasserstoffpermeabilität und Selektivität Pd-beschichteter Al_2O_3 -Kapillaren bei 430 °C.

Bild 3: Verschiedene keramische Hohlfasermodule mit Trennflächen von bis zu $0,1 \text{ m}^2$.

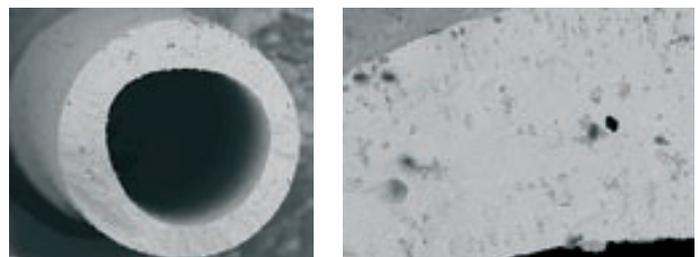


Bild 4: Typische Geometrie einer perowskitischen Hohlfaser. Außendurchmesser 900 µm, Innendurchmesser 600 µm, Länge 30 cm.

Nachhaltige Bioverfahrenstechnik für Industrie, urbane Infrastruktur und Umwelt



Dienstleistungen

- Produktion von Massen-, Feinchemikalien und Energie aus Roh-, Rest- und Abfallstoffen, Umsetzung in den technischen Maßstab mit verfahrenstechnisch optimierten Bioreaktoren
- Moderne Methoden der Abwasserreinigung, Entwicklung von Reaktorsystemen in Modulbauweise, Erprobungsmöglichkeiten (halbtechnisch)
- Kostengünstige Optimierung bestehender Kläranlagen durch Systemanalyse und spezifische Auslegung
- Spezifische Auslegung von Membranbioreaktoren für die Schlammbehandlung (Rotationsscheibenfilter)
- Entwicklung mikrobieller Systeme zum Abbau umwelt- und gesundheitsgefährdender Stoffe
- Verfahrensentwicklung zum Einsatz biologischer Abbauleistungen für die Behandlung von Grundwasser und Luft
- Bewertung der Umweltrelevanz und der biologischen Abbaubarkeit von organisch-chemischen Verbindungen und deren Folgeprodukten
- Anaerobe und aerobe Abbautests

In der Natur erfolgen die Energie- und Stoffnutzung nach den Prinzipien der Kreislaufwirtschaft: Abfälle existieren nicht, denn Mikroorganismen zersetzen organische Reststoffe in von anderen Organismen wiederverwertbare Moleküle. Nach diesem Vorbild bietet das Fraunhofer IGB FuE-Leistungen für eine zukunftsfähige, nachhaltige Produktion wie auch für eine entsprechende Entsorgung:

- **Stofflich-energetische Verwertung von organischen Roh-, Rest- und Abfallstoffen**

Biologische Verfahren lassen sich ökologisch und ökonomisch vorteilhaft für die Verwertung organischer Roh- und Reststoffe einsetzen, wobei die Umsetzung mit anaeroben Mikroorganismen im Mittelpunkt steht. Die bekannteste Form ist die Gewinnung von Biogas, z. B. aus Klärschlamm oder Biomüll oder anderen nachwachsenden Rohstoffen. Das stoffliche Recycling umfasst aber auch die Rückgewinnung von anorganischen Wertstoffen wie Stickstoff und Phosphat als Kunstdüngerersatz.

- **Abwasserreinigung und nachhaltig urbanes Wassermanagement**

Wichtige Impulse für den Bereich Wassermanagement kommen durch die Anpassung kommunaler Kläranlagen an die Anforderungen der EU-Trinkwasser- und Abwasserrichtlinie, die bis 2005 umgesetzt werden soll. Kenntnisse zur Eliminierung persistenter Stoffe aus dem Grundwasser sind mittlerweile Grundlage für die Eliminierung von Pharmaka und endokriner Stoffen aus Abwasser. Für die Abwasser produzierende Industrie führt vor allem die Einführung strengerer Umweltrichtlinien zu steigendem Druck. Das Fraunhofer IGB hält nicht nur eine breite Palette von Leistungen für Kläranlagenbetreiber bereit, sondern bietet auch innovative Lösungen für ein zukunftsträchtiges kommunales Wassermanagement in Neubaugebieten und Stadtteilen mit Sanierungsbedarf, wenn die urbane Altinfrastruktur an neue Herausforderungen (Klimawandel, demographischer Wandel) nicht mehr angepasst werden kann oder ihre Sanierung zu teuer ist. Das Wassermanagement-Konzept DEUS 21 eignet sich insbesondere auch für Flächenstaaten und Schwellenländer – überall dort, wo noch keine her-

kömmliche Wasserinfrastruktur mit umfassendem Kanalisationsnetz und Zentralkläranlage vorhanden ist.

- **Naturstoffproduktion, z. B. Wertstoffe aus Mikroalgen**

Algen produzieren Vitamine und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Farbstoffe und pharmazeutische Wirkstoffe; ihre Restbiomasse kann zudem energetisch genutzt werden. Zum Wachsen benötigen sie nur Sonnenlicht, Mineralstoffe, Kohlendioxid und Wasser. Algenrohstoffe sind daher eine nachhaltige Alternative zu Produkten auf tierischer oder fossiler Basis. Das Fraunhofer IGB hat einen speziellen Reaktor zur wirtschaftlichen Kultivierung von Mikroalgen entwickelt, mit dem nun verschiedene Algen als Wertstofflieferanten gezüchtet werden. Hieraus werden dann beispielsweise Proteine, Enzyme oder Nutraceuticals aufgearbeitet – vom Milligramm- bis zum Tonnenmaßstab.

Ansprechpartner

Prof. Dr. Walter Trösch
 Telefon: +49(0)7 11/9 70-42 20
 walter.troesch@igb.fraunhofer.de



Bild 1: Zweistufige Hochleistungsanlage zur Vergärung von Klärschlamm in Leonberg.

Bild 2: Belebungsbecken einer Kläranlage. Das Fraunhofer IGB optimiert und erweitert bestehende Abwasserreinigungsanlagen nach systematischer Analyse und spezifischen Messungen.

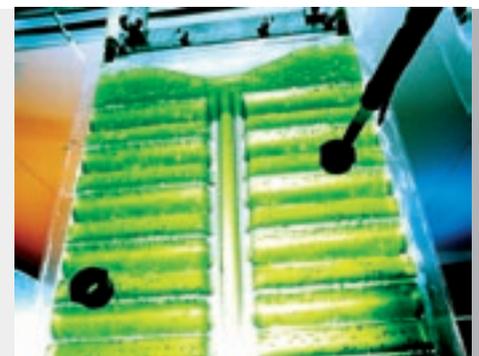


Bild 3: Neuartiger Photobioreaktor zur wirtschaftlichen Kultivierung von Mikroalgen. Durch gezielte Strömungsführung werden die Algen optimal mit Licht versorgt, so dass sie zu großer Zelldichte heranwachsen.

Bild linke Seite: Rotationsscheibenfilter für die energiearme und damit kostengünstige Filtration von Abwasser, z. B. in der kommunalen Abwasserreinigung.

Optimierung von Kläranlagen: Wege zur sicheren Einhaltung der Stickstoffablaufwerte

Ausgangssituation

Die Qualität der deutschen Fließgewässer hat sich durch die Einführung der gesetzlich geforderten Ablaufwerte für Stickstoff und Phosphor seit Anfang der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts deutlich verbessert. Die EG-Richtlinie »Kommunales Abwasser« (91/271/EWG) hat die Ablaufwerte für Stickstoff für Kläranlagen der Größenklasse 5 (> 100 000 Einwohnerwerte EW) nochmals verschärft und wurde mit der Abwasserverordnung in nationales deutsches Recht überführt. Dadurch müssen die betroffenen Kläranlagen nunmehr 13 statt wie früher 18 mg/l N_{anorg} im Ablauf einhalten. Zahlreiche Kläranlagen haben Schwierigkeiten, diesen Wert sicher einzuhalten, da sie hierfür ursprünglich nicht ausgelegt sind.

Grundlagen der biologischen Stickstoffentfernung

In der Nitrifikationsstufe der Kläranlage wird durch nitrifizierende Mikroorganismen (*Nitrosomonas* und *Nitrobacter*) Ammonium über Nitrit bis zum Nitrat oxidiert. Hierzu wird gelöster Sauerstoff in ausreichender Konzentration benötigt. Wegen des langsamen Wachstums der Nitrifikanten muss für ein ausreichend hohes aerobes Schlammalter gesorgt werden, damit sie sich in der Kläranlage etablieren können. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Nitrifikanten ist stark temperaturabhängig, so dass die Nitrifikation bei niedrigen Temperaturen schwieriger zu realisieren ist. Bild 1 zeigt den Verlauf des Ammonium-Stickstoffs im Ablauf einer Kläranlage als Funktion der Temperatur im Belebungsbecken.

Die meisten heterotrophen Mikroorganismen sind in der Lage, unter so genannten anoxischen Bedingungen Nitrat oder Nitrit statt Sauerstoff als terminalen Elektronenakzeptor zu nutzen.

Gleichzeitig wird zur Energiegewinnung dabei eine Kohlenstoffquelle als Wasserstoff- bzw. Elektronendonator benötigt. Bei der Denitrifikation entsteht aus Nitrat bzw. Nitrit elementarer gasförmiger Stickstoff, der in die Atmosphäre entweicht. Hierzu haben sich verschiedene Prozesse etabliert, wie nachgeschaltete, vorgeschaltete, simultane oder intermittierende Denitrifikation (DN).

Einflussgrößen auf die Stickstoffelimination

Einfluss des Gelöstsauerstoffs

Bei Anwesenheit von Gelöstsauerstoff in der DN-Zone wird zunächst dieser verbraucht, bevor die Denitrifikation stattfinden kann. Der Eintrag von etwa 3 mg Gelöstsauerstoff verhindert, dass 1 mg Nitrat-Stickstoff denitrifiziert werden kann.

Die Quellen des Sauerstoffeintrags sind zum einen die Zulaufströme zur DN-Zone und zum anderen der Sauerstoffeintrag über die bewegte Oberfläche. Eine Übersicht über die durch die einzelnen Quellen eingetragene Sauerstoffmenge gibt Tabelle 1 am Beispiel einer Kläranlage mit etwa 160 000 Einwohnerwerten (EW).

Einfluss der hydraulischen Aufenthaltszeit in der DN-Zone

Aus reaktionstechnischen Gründen hat die hydraulische Aufenthaltszeit in der DN-Zone einen großen Einfluss auf den möglichen Nitratumsatz. Insbesondere bei vorgeschalteter Denitrifikation und hohen Rücklaufverhältnissen des Kreislaufwassers bzw. Rücklaufschlammes kann es hierdurch zu einem verminderten Nitratumsatz kommen. An einer Technikumsanlage wurde dieser Sachverhalt experimentell untersucht. Das Ergebnis ist in Bild 2 dargestellt. Man sieht, dass für kurze hydraulische Verweilzeiten der Nitratumsatz deutlich einbricht.

Zulauf Winter ($pO_2 = 10,5 \text{ mg/l}$)	→	220,5 kg/d
Zulauf Sommer ($pO_2 = 1,2 \text{ mg/l}$)	→	25,2 kg/d
Rücklaufschlamm ($pO_2 = 2,7 \text{ mg/l}$, $RV = 1$)	→	56,7 kg/d
Kreislaufwasser ($pO_2 = 3,7 \text{ mg/l}$, $RV = 1$)	→	77,7 kg/d
Bewegte Oberfläche (20°C , 1490 m^2)	→	590,3 kg/d
Bewegte Oberfläche (10°C , 1490 m^2)	→	727,4 kg/d

Tabelle 1: Sauerstoffeintrag in die Denitrifikationszone. Beispiel für Kläranlage mit 160 000 Einwohnerwerten, mittlerer Zufluss $21\,000 \text{ m}^3/\text{d}$.

Einfluss des Kreislaufwasserstroms

Ein Klärwerk mit einer Ausbaugröße von etwa 160 000 EW konnte die Ablaufwerte für anorganischen Gesamtstickstoff von 13 mg/l nicht mit der benötigten Sicherheit einhalten. Durch eine Untersuchung und ein spezielles Messprogramm stellten wir fest, dass die Ursache an der Steuerung des Kreislaufwassers lag. Dieses war mit dem Zulaufvolumenstrom bzw. mit der Nitratkonzentration im Ablauf der DN-Zone gekoppelt. Hierbei wurde bei höheren Zulaufvolumenströmen bzw. höheren Konzentrationen an Nitrat im Ablauf der DN-Zone der Kreislaufvolumenstrom zurückgefahren. Nachdem diese Regelstrategie als Ergebnis der Untersuchungen geändert wurde, trat keine einzige Überschreitung der Ablaufwerte mehr auf und diese wurden sichtbar verringert.

entsprechende betriebliche Optimierung kann in manchen Fällen erreicht werden, dass auch ohne größere bauliche Maßnahmen die geforderten 13 mg/l in Zukunft eingehalten werden können.

Autor

Dr.-Ing. Werner Sternad

Ansprechpartner

Dipl.-Wirtsch.-Ing. Tosca Seidel

Telefon: +49 (0) 7 11/970-41 15
tosca.seidel@igb.fraunhofer.de

Dr.-Ing. Werner Sternad

Telefon: +49 (0) 7 11/970-41 10
werner.sternad@igb.fraunhofer.de

Vermeidung der Rückbelastung durch das Faulwasser

Der Abwasserzweckverband (AZV) Heidelberg hat vor zwei Jahren in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer IGB eine Hochlastfaulung als erste Stufe der Schlammfaulung in Betrieb genommen. Zurzeit untersucht das Fraunhofer IGB an einer Pilotanlage – bestehend aus einer 3,5 m³-Hochlastfaulung mit Rotationsscheibenfilter und Luftstrippung des Filtrats – die Möglichkeit, die Rückbelastung der Kläranlage mit Stickstoff aus dem Faulwasser auf wirtschaftliche Weise zu reduzieren. Insgesamt wird erwartet, dass die Rückbelastung der Kläranlage mit Ammonium weitgehend vermieden werden kann und so die Zulauffracht an Stickstoff um mindestens 20 Prozent reduziert wird.

Ausblick

Durch eine sorgfältige Bewertung der Leistungsfähigkeit einer Kläranlage und

NH₄-N im Ablauf [mg/l]

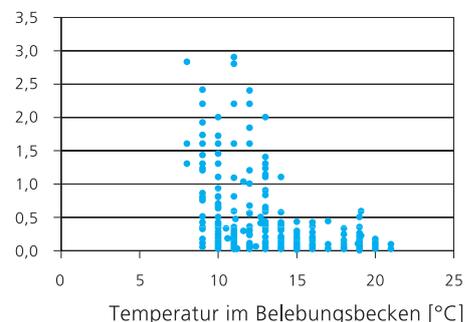


Bild 1: Verlauf des Ammonium-Stickstoffs im Ablauf einer Kläranlage als Funktion der Temperatur im Belebungsbecken.

Nitratumsatz DN [%]

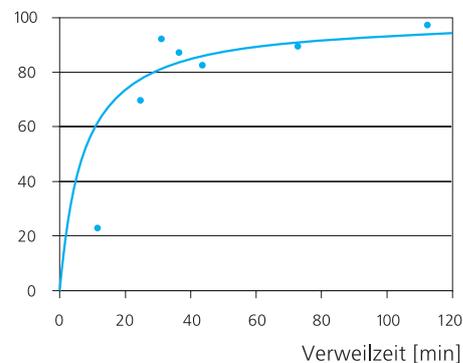


Bild 2: Einfluss der hydraulischen Verweilzeit auf den Nitratumsatz in der Denitrifikationszone (DN-Zone).

Hintergrund

Die zumeist zentralen Kanalisations-systeme in Deutschland sind historisch gewachsen, haben jedoch eine Reihe von Nachteilen. Einerseits sind sowohl der Bau als auch die Instandhaltung der langen, unterirdischen Kanäle sehr teuer, andererseits wird das wertvolle Lebensmittel Wasser als Transportmedium benutzt. Zusätzlich erschwert die Verdünnung des Abwassers mit Regenwasser die Abwasserreinigung, bei starken Regenfällen wird häufig ungereinigtes Abwasser zusammen mit dem Regenwasser in die Flüsse eingeleitet.

Nach neuen, innovativen Lösungen will daher das Fraunhofer IGB in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer ISI (Institut für Systemtechnik und Innovationsforschung, Karlsruhe) und dem Institut für Siedlungswasserwirtschaft (ISA) der RWTH in Aachen im Rahmen des Projekts DEUS 21 (Dezentrale Urbane Infrastruktur-Systeme) suchen. In der Neubausiedlung »Am Römerweg« in Knittlingen bei Pforzheim wird für zunächst etwa 350 Einwohner eine in Deutschland bisher einzigartige Form der kommunalen Wasserwirtschaft realisiert. Dabei wird ein neues Konzept für ein semi-dezentrales urbanes Wasser- und Abwassermanagement eingesetzt, das einerseits eine qualitätsgesicherte Regenwassernutzung vorsieht und andererseits eine moderne Abwasserreinigungstechnik mit Rückgewinnung von Wertstoffen einsetzt.



Bild 1: Schematische Darstellung der Wasserkreisläufe im Neubaugebiet »Am Römerweg« in Knittlingen.

zur Verfügung gestellt. Es kann zur Körperpflege, Toilettenspülung, Gartenbewässerung und zum Betrieb von Wasch- und Spülmaschine verwendet werden.

Während Dachregenwasser, betrachtet man die organische Verschmutzung, fast Trinkwasser entspricht, hat es andererseits einen Salzgehalt, der nahezu dem von voll entsalztem Wasser gleichkommt. Diese Wasserqualität führt im Haushalt zu erheblichen wirtschaftlichen Vorteilen, wenn man die Verkalkungsschäden in all jenen Systemen betrachtet, in welchen Wasser erhitzt werden muss. Entkalkungsmittel, Weichspüler und ähnliches könnten der Vergangenheit angehören.

Abwassertransport und -behandlung

Die Sammlung und der Transport der häuslichen Abwässer erfolgt durch eine Vakuumkanalisation, wodurch wesentlich geringere Rohrdurchmesser erforderlich sind als bei herkömmlichen Kanälen. Die Bauherren haben die Möglichkeit, das Vakuumsystem bis in ihre Häuser zu führen, was die Installation von Wasser sparenden Vakuumtoiletten ermöglicht. Auch die Installation eines Geräts zur Küchenabfallzerkleinerung ist möglich, die zerkleinerten Küchenabfälle würden dann gemeinsam mit dem Abwasser abgeleitet, eine separate Entsorgung über die Biotonne wäre nicht mehr notwendig.

Anlagen zur Abwasserbehandlung werden auf einem Grundstück am Rande des Baugebiets errichtet, auf dem auch die Regenwasseraufbereitung und die Vakuumstation geplant sind. Da das Wohngebiet erst nach und nach bebaut wird, ist vorgesehen, diese Anlagen schrittweise aufzubauen und dabei die Verfahrensweise der Abwasserreinigung weiter zu optimieren.

Regenwassernutzung

Das Projekt setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen (Bild 1). Das Regenwasser von Dachflächen und von Wohnstraßen wird gesammelt, unterirdisch gespeichert, gemäß den Bestimmungen der Trinkwasser-Verordnung aufbereitet und als Brauchwasser mittels einer separaten Versorgungsringleitung

Zunächst wird das ankommende Abwasser mit Hilfe eines Rotations-scheibenfilters (Mikrofiltrationseinheit, siehe Fraunhofer IGB-Jahresbericht 2003 und nächster Beitrag im aktuellen Jahresbericht zur Membrankläranlage Heidelberg-Neurott) in einen dickflüssigen Konzentratstrom und einen feststofffreien Filtratstrom aufgetrennt. Der Konzentratstrom wird in einer Hochlastanaerobstufe mit integrierter Mikrofiltration vergoren. Dabei entsteht Biogas, das als regenerative Energiequelle verwertet wird. Da die Mikrofiltration die Feststoffverweilzeit von der hydraulischen Verweilzeit entkoppelt, kann der anaerobe Abbau, der einer Abbaukinetik erster Ordnung folgt, maximiert werden.

Aus dem Filtratwasser der Faulung werden die darin in relativ hoher Konzentration enthaltenen Nährstoffe wieder gewonnen: In einer MAP-Fällung (Magnesium-Ammonium-Phosphat) fällt der N/P-Dünger Struvit an, in einer Ammoniakstrippung entsteht ein Ammoniumsalz, das als Stickstoffdünger verwendet werden kann. Die organische Restbelastung im Filtratwasser nach der Anaerobanlage und den Recyclingstationen wird dem Filtratstrom nach der Primärabscheidung zugeführt.

Dieser Filtratstrom wird entweder durch eine membrangestützte Aerobtechnik (Nitrifikation/C-Endabbau) mit vorgeschalteter Denitrifikation gereinigt oder durch eine anaerobe Methangärung, aus deren Ablauf die Nährstoffe Stickstoff und Phosphor zurückgewonnen werden. In jedem Fall ist der Kläranlagenablauf durch die nachgeschaltete Mikrofiltration frei von Bakterien, die Schadstoffbelastung des Ablaufs ist durch N- und P-Recycling auf die in Großkläranlagen geforderte Qualität reduziert, und der Gehalt des Ablaufs an organischen Spurenstoffen (Pharmaka/endokrine Substanzen) ist gegenüber dem der Großanlagen wesentlich

reduziert. Diese Reduzierung ergibt sich ebenfalls durch Anwendung der Filtrationstechnik.

Aktuelle Situation und Ausblick

Feierlicher Beginn der Erschließungsarbeiten im Neubaugebiet war der Spatenstich am 8. Juni 2004. Seither wird die Infrastruktur errichtet, parallel läuft der Verkauf der Grundstücke, der in dem Teil des Neubaugebiets, in dem das Forschungsvorhaben realisiert wird, bisher erfolgreicher verlief als im übrigen Teil. Erste administrative Schritte wurden bereits erfolgreich durchgeführt, im August 2004 wurde die wasserrechtliche Erlaubnis gewährt.

Die Ergebnisse dieses Forschungsprojekts sind insbesondere auch unter internationalen Gesichtspunkten interessant. Die sich weltweit zuspitzenden Wasserprobleme können nur mit Hilfe innovativer dezentraler Ver- und Entsorgungssysteme gelöst werden. Das entwickelte Konzept ist auch für die von Wassermangel betroffenen Schwellen- und Entwicklungsländer geeignet, da der Aufbau von aufwändigen, teuren Kanalsystemen für die zentrale Sammlung von Abwässern entfällt.

Autor
Dipl.-Ing. Marius Mohr

Ansprechpartner

Dipl.-Ing. Marius Mohr
Telefon: +49(0)7 11/970-42 16
marius.mohr@igb.fraunhofer.de

Prof. Dr. Walter Trösch
Telefon: +49(0)7 11/970-42 20
walter.troesch@igb.fraunhofer.de



Bild 2: Im Rahmen der Erschließungsarbeiten wird die Abwasser-Infrastruktur im Neubaugebiet errichtet.

Moderne dezentrale Abwasserreinigung am Beispiel der Membrankläranlage Heidelberg-Neurott

Ziel des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Projekts »Dezentral Urbanes Infrastruktur-System (DEUS 21)« als Verbundvorhaben mit anderen deutschen Forschungsinstituten und Industriepartnern ist die Entwicklung und Erprobung eines Konzepts für ein semi-dezentrales Wasser- und Abwassermanagement. In Heidelberg-Neurott plant das Fraunhofer IGB die Errichtung einer modernen Abwasserreinigungsanlage mit ca. 100 Einwohnerwerten und die Trennung von Abwasser und Regenwasser. Dabei soll die Leistungsfähigkeit und Wirtschaftlichkeit des Konzepts demonstriert werden.

berg erhielt vom kommunalen Umweltamt nun die Auflage, Umwelt entlastende Maßnahmen einzuleiten.

Einzuhaltende Überwachungswerte

Entsprechend streng sind die vom Umweltamt vorgegebenen Überwachungswerte, die – gestaffelt für die Zeit während der Pilotphase und nach Abschluss des BMBF-Projekts – in Tabelle 1 dargestellt sind. Die Anforderungen an die Qualität des Abwassers zur Einleitung in den nahe gelegenen Leimbach entsprechen den Einleitbedingungen von Kläranlagen der Größenklasse 5, d. h. > 100 000 Einwohnerwerte oder strenger.

Parameter	3-jährige Pilotphase [mg/l]	nach Projektabschluss [mg/l]
CSB	75	60
BSB ₅	15	15
NH ₄ -N	10	10
N _{gesamt}	18	13
P _{gesamt}	-	1

CSB: Chemischer Sauerstoffbedarf
BSB₅: Biologischer Sauerstoffbedarf nach 5 Tagen

Tabelle 1: Überwachungswerte für die Membrankläranlage Heidelberg-Neurott.

Bild 1: Verfahrensfließbild der geplanten Kläranlage in Heidelberg-Neurott. Vorfiltration und Vorklärung sind Bestandteile der mechanischen Vorreinigung. In der biologischen Reinigungsstufe werden hauptsächlich Stickstoff (Denitrifikation) und Kohlenstoff (Membranbioreaktor) abgebaut. An die belebte Stufe des Membranbioreaktors (Nitrifikation) ist eine Membranfiltration zur Abtrennung des Belebtschlamm vom gereinigten Abwasser gekoppelt.

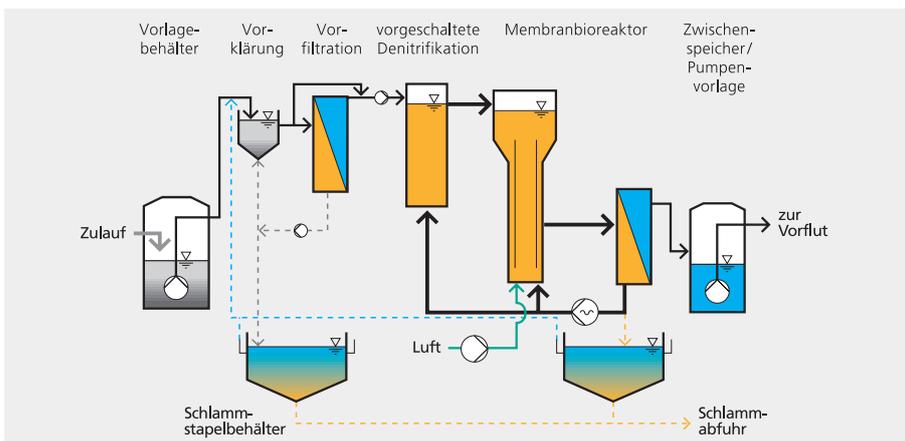
Ausgangssituation

Die südlich von Heidelberg in ländlichem Raum gelegene Siedlung Neurott hat eine Größe von ca. 60 Einwohnern und ist von Bauernhöfen und einer Gaststätte mit ca. 30 Einwohnergleichwerten (EGW) geprägt. Insgesamt fallen damit täglich durchschnittlich 6,6 m³ Abwasser an. Bei regem Ausflugsverkehr im Sommer kann das Abwasservolumen auch schnell bis auf 9,9 m³ pro Tag ansteigen.

Momentan werden die häuslichen Schmutzwässer der Siedlung in abflusslose Gruben geleitet, deren Inhalt regelmäßig entsorgt werden muss. Der Abwasserzweckverband (AZV) Heidel-

Vorgeschlagenes Verfahren für die Pilotphase

Das vom Fraunhofer IGB vorgeschlagene Konzept zur dezentralen Reinigung häuslicher Schmutzwässer aus Neurott ist in Bild 1 dargestellt. Das Rohabwasser wird aus einem Vorlagebehälter, der außerdem als hydraulischer Puffer dient, in die Vorklärung gepumpt. Die eigentliche Funktion der Vorklärung wird nur dann benötigt, wenn die Vorfiltration vorübergehend außer Betrieb sein sollte. Die Vorfiltration dient der Auftrennung des Rohabwassers in einen feststofffreien und kohlenstoffarmen Filtratwasserstrom, der zur Weiterbehandlung in die biologische Reinigungsstufe (Denitrifikation und Membranbioreaktor) geleitet wird, und einen feststoffreichen Konzentratwasserstrom, der nach der Sammlung als Primärschlamm in die Faulung der zentralen Kläranlage Heidelberg geführt wird. Für den Fall von Kohlenstoffmangel für die biologische Stickstoffentfernung kann ein Teilstrom des Rohabwassers direkt aus der Vorklärung in die Denitrifikation geleitet werden.



Die biologische Stickstoffentfernung erfolgt nach dem Verfahren der vorgeschalteten Denitrifikation. Dazu wird das vorgereinigte Abwasser zusammen mit dem Kreislaufwasserstrom aus dem Membranbioreaktor in einen durchmischten Behälter gegeben, in dem die Umwandlung von Nitrat in elementaren Stickstoff durch Mikroorganismen ermöglicht wird. Als nächste Behandlungsstufe folgt die Nitrifikation im aerob betriebenen Bioreaktor, dem zur Abtrennung des belebten Schlammes eine Membranfiltrationsstufe nachgeschaltet wird (Membranbioreaktor).

Das gereinigte Abwasser wird danach aus einem Sammelschacht periodisch in den Leimbach gepumpt. Der Überschussschlamm wird ebenfalls in einem Behälter zwischengespeichert und in der Faulung der zentralen Kläranlage Heidelberg behandelt.

Dimensionierung

Für die Dimensionierung der einzelnen Anlagenteile verfügen wir am Fraunhofer IGB über umfangreiches Know-how. Die Herausforderung bei der Planung der Membrankläranlage Heidelberg-Neurott liegt in der Unsicherheit über die realen Abwasserströme sowohl qualitativer als auch quantitativer Art.

Für die hydraulische Bemessung wurden sowohl die nutzbaren Speichervolumina als auch die Variabilität des Anlagendurchsatzes in die Betrachtung von Szenarien einbezogen. Dabei sind Membrankläranlagen nicht wie herkömmliche Kläranlagen von Schlamm-eigenschaften, sondern nur von der Leistungsfähigkeit der Filter abhängig.

Bei der Bemessung der biologischen Reinigungsstufe haben umfangreiche Voruntersuchungen die relative Robustheit des Verfahrens bestätigt. Erleichternd kommt hinzu, dass die höchsten

Kapazitäten in der wärmeren Jahreszeit, also bei höchster Leistungsfähigkeit der Biologie, benötigt werden.

Großtechnischer Einsatz des Rotationsscheibenfilters

Für die Vorfiltration und den Membranbioreaktor wird der am Fraunhofer IGB entwickelte Rotationsscheibenfilter (RSF) eingesetzt. Der Rotationsscheibenfilter ist ein dynamischer Membranfilter, dessen Funktionsprinzip in Bild 2 dargestellt ist. Er besteht aus einem zylindrischen Gehäuse, in dem ein Stapel keramischer Membranscheiben auf einer rotierenden Hohlwelle befestigt ist. Durch einen angelegten Druckgradienten wird von außen (Zulaufseite) nach innen filtriert, so dass sich auf der Außenseite der Membran eine Deckschicht ausbildet. Die Deckschichtkontrolle erfolgt beim RSF durch das erzeugte Zentrifugalkraftfeld.

In Heidelberg-Neurott kommt der von der Fa. Bellmer in Lizenz gefertigte RSF erstmalig großtechnisch zum Einsatz.

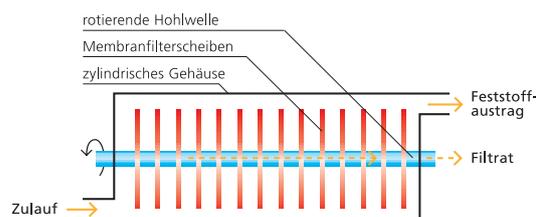


Bild 2: Am Fraunhofer IGB entwickelter Rotationsscheibenfilter, der sowohl in der Vorfiltration als auch im Membranbioreaktor eingesetzt wird.



Bild 3: Hier, im alten Feuerwehrgerätehaus am Anlagenstandort, soll 2005 die Kläranlage gebaut werden.

Stand des Projekts Ende 2004

Die innere Erschließung der Wohnsiedlung durch den Bau einer Druckkanalisation mit insgesamt sieben Pumpstationen ist in der Ausführungsphase. Die Detailplanung der Anlage gemeinsam mit dem Anlagenbauer Fa. Eisenmann, der Fa. Bellmer und dem AZV Heidelberg wird Anfang 2005 abgeschlossen sein. Die Errichtung der Kläranlage im ehemaligen Feuerwehrgerätehaus (Bild 3) ist für das zweite Quartal 2005 geplant.

Autorin

Dipl.-Wirtsch.-Ing. Tosca Seidel

Ansprechpartner

Dr.-Ing. Werner Sternad

Telefon: +49(0)7 11/9 70-41 10
werner.sternad@igb.fraunhofer.de

Prof. Dr. Walter Trösch

Telefon: +49(0)7 11/9 70-42 20
walter.troesch@igb.fraunhofer.de

Dezentrale Abwasserreinigung am Beispiel einer brasilianischen Stadt

Ausgangssituation

Die Länder Südamerikas drängen aufgrund der Umweltprobleme, insbesondere in den Ballungsgebieten, auf eine funktionierende Abwasserreinigung. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen sind in vielen Fällen geschaffen, doch mangelt es noch weitgehend an der Umsetzung, die in den meisten Fällen an finanziellen Problemen scheitert. So werden derzeit nur knapp 10 Prozent der Abwässer in den größeren süd-amerikanischen Städten einer Abwasserreinigung zugeführt. Daraus resultieren enorme Gewässerbelastungen und Limitierungen im Wasserangebot aufgrund qualitativer und quantitativer Faktoren (Bild 1). Als Alternative zu großen kostenintensiven, zentralen Kläranlagen wird in vielen Fällen über dezentrale Lösungen nachgedacht.

Piracicaba, eine Stadt mit 320 000 Einwohnern im Staat Sao Paulo, Brasilien, hat immerhin einen Anschlusswert in der Abwasserbehandlung von 35 Prozent erreicht. Die Stadt verfolgt ehrgeizige Pläne und möchte bis 2007 alle Einwohner an Kläranlagen angeschlossen haben. Aufgrund der geografischen Lage kommt eine zentrale Kläranlage für die Gesamtstadt nicht in Frage. Die städtischen Betriebe, die für die Wasserver- und -entsorgung zuständig sind, haben sich in den vergangenen Jahren entschlossen, zahlreiche kleinere Kläranlagen im Stadtgebiet zu installieren. Sie haben sich in den meisten Fällen für herkömmliche dezentrale Lösungen entschieden, die eher für den ländlichen Bereich entwickelt wurden (Bild 2). Aus dieser Entscheidung resultieren derzeit einige Probleme, die gemeinsam mit dem Fraunhofer IGB gelöst werden sollen. Die Bewertung der Kläranlagen mit entsprechenden Messprogrammen stellt den ersten Schritt einer Kooperation zwischen den brasilianischen und den deutschen Partnern im Rahmen eines vom BMBF geförderten Vorhabens dar.

Dezentrale Abwasserreinigung für dicht besiedelte urbane Strukturen

Bei den zukünftigen Kläranlagen sollen neue Konzepte verfolgt werden, die effektiv Abwasser von organischen Bestandteilen reinigen, geschlossen und mit Energie- und/oder Stoffgewinnung gekoppelt sind.

Für Kläranlagenabläufe müssen in Brasilien relativ hohe gesetzliche Vorgaben beachtet werden, insbesondere hinsichtlich der Emissionen von Krankheitserregern im Ablauf. Die Anlagen sollen, um Aerosole und Gerüche zu vermeiden, geschlossen sein und eine Nachbehandlung des gereinigten Wassers einbeziehen, so dass im Sinne eines nachhaltigen Wassermanagements das gereinigte Abwasser als Brauchwasser genutzt werden kann. Große Bedeutung wird darauf gelegt, dass es sich um schlammarme Verfahren handelt, um Entsorgungsprobleme zu minimieren oder am besten zu vermeiden. Das Fraunhofer IGB hat bereits mit Untersuchungen in Deutschland begonnen und die erforderlichen Kontakte vor Ort hergestellt.

Modellprojekt

In Piracicaba werden nach und nach kleine, in sich geschlossene Wohnsiedlungen errichtet, die an eine Kläranlage angeschlossen werden müssen. Dezentrale Lösungen eignen sich hier besonders gut. Mehrere Anlagen werden zunächst auf dem Gelände einer Universität in Betrieb gehen und sowohl die Vergärung organischer Abfälle als auch eine effektive Abwasserreinigung sowie Möglichkeiten eines angepassten Regenwassermanagements berücksichtigen.

Als Standort für eine Modellkläranlage ist außerdem ein Stadtteil im Gespräch, der touristisch stark ausgebaut werden

soll. Derzeit leben dort 600 Menschen, zukünftig wird mit ca. 1 800 Einwohnern gerechnet. Die Kläranlage soll auf dem Gelände einer historischen Zuckerfabrik errichtet werden, die direkt an das Wohn- und Erholungsgebiet angrenzt. Eine Nutzung von Wasser, Wärme und Energie ist voraussichtlich mit geringem Aufwand möglich und wird die Nutzer sowie Besucher der Gesamtanlage von den Vorteilen innovativer Verfahren überzeugen.

Autorin
Dr. Iris Trick

Ansprechpartner

Dr. Iris Trick

Telefon: +49(0)7 11/970-42 17
iris.trick@igb.fraunhofer.de

Dr.-Ing. Werner Sternad

Telefon: +49(0)7 11/970-41 10
werner.sternad@igb.fraunhofer.de

Förderung

Das Projekt »Dezentrale Wasserver- und -entsorgung verbunden mit Stoff- und Energiegewinnung unter Berücksichtigung hygienischer Aspekte für die Region Piracicaba (Brasilien)« wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanziell unterstützt (Förderkennzeichen 02WD0507). Als deutsche Industriepartner sind die Firmen MAXX, Rangendingen, und GeoTerra, Aachen, einbezogen.

Brasilianischer Projektkoordinator: Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP).



Bild 1: Die Wasserqualität des Piracicaba soll deutlich verbessert werden, indem das Abwasser vor der Einleitung in den Fluss in dezentralen, modernen Kläranlagen gereinigt wird.



Bild 2: Blick auf eine dezentrale Kläranlage mit einem naturnahen Verfahren. Nachteile insbesondere für urbane Strukturen sind der große Platzbedarf der Teichkläranlage und die zeitweise Geruchsbelästigung aufgrund von Überlastung.

Ausgangssituation

Das Fraunhofer IGB wurde von der International Finance Corporation IFC, einer Tochter der Weltbank, die Kredite an privatwirtschaftliche Unternehmen vergibt, beauftragt, den größten Produzenten für Hähnchen und Schweinefleischprodukte in Ecuador bei der Entwicklung seines Abwasser- und Abfallmanagements an ausgewählten Produktionsstandorten zu unterstützen. Das Unternehmen betreibt insgesamt 95 Produktionsstandorte, die über weite Teile des Landes verteilt sind. Aufgrund einer neuen Umweltgesetzgebung ist die Industrie in Ecuador verpflichtet, bis zum Jahr 2008 dafür zu sorgen, dass Abwässer aus der industriellen Produktion vor der Einleitung in Oberflächengewässer Grenzwerte einhalten, die internationalen Maßstäben entsprechen und mit den EU-Richtlinien vergleichbar sind. Anders als in Westeuropa fehlt jedoch in Ecuador weitgehend die öffentliche Abwasser-Infrastruktur. Unternehmen in Ecuador sind daher grundsätzlich Direkteinleiter und müssen die entsprechenden Richtlinien einhalten. Ähnlich hohe Anforderungen sind auch bei der Entsorgung fester Abfälle zu erfüllen. Das Unternehmen hat sich zum Ziel gesetzt, die neuen gesetzlichen Anforderungen bereits im Jahr 2006 zu erfüllen. Dabei kann die Unternehmensleitung auf umfangreiche Erfahrungen im Qualitätsmanagement und bei der Einführung von Hygienestandards zurückgreifen, die internationalen Maßstäben nicht nur genügen, sondern Vorbildfunktion erfüllen können. Die Aufgabe des Fraunhofer IGB bestand darin, für ausgewählte Produktionsstandorte fundierte Vorschläge für das Abwasser- und Abfallmanagement zu unterbreiten. Nach einer Zustandsanalyse sollten verschiedene technische Möglichkeiten aufgezeigt, verglichen und aufgrund von Kosten-Nutzen-Abschätzungen die günstigsten Verfahrensvarianten ausgewählt und ein Aktionsplan erarbeitet werden.

Durchführung

Zur Vorbereitung einer Besichtigungstour wurde ein vom Fraunhofer IGB entwickelter Fragenkatalog zu den wichtigsten Rahmendaten vom Umweltbeauftragten in der Firmenzentrale in Ecuador beantwortet. Die Besichtigungstour selbst führte eine Woche lang zu einer Reproduktionsfarm für Geflügel, einer Brutanstalt, einer Geflügelfarm, drei Schlachthäusern für Hähnchen, einer Reproduktionsfarm für Schweine, einer Schweinefarm, einem Schlachthaus für Schweine, zwei Wurstfabriken mit Rinder- und Schweineschlachtung sowie einer Fabrik zur Produktion für Shrimps und Tilapia. Nach der Besichtigung wurden zusätzliche Informationen und Daten in der Firmenzentrale per E-Mail und Telefon abgefragt.

Ergebnis

Bereits während der Besichtigungstour wurden an mehreren Produktionsstandorten konkrete Sofortmaßnahmen zur Verbesserung der gegenwärtigen Situation vorgeschlagen. Längerfristige Maßnahmen wurden in einer Abschlussbesprechung nach der Besichtigungstour diskutiert und in einem Abschlussbericht ausführlich dargelegt. Die vorgeschlagenen Maßnahmen betreffen konzernweite Einrichtungen, wie beispielsweise *Septic Tanks* (Güllegruben) und offene Lagunen, die vielfach zur Abwasserbehandlung eingesetzt werden, oder die Entsorgung von Kadavern aus der Tierzucht, vor allem aber Lösungen für die einzelnen Standorte. Vielfach wurde hier eine anaerobe Abwasserreinigung mit Biogasgewinnung empfohlen. Dabei kann teilweise auf vorhandene, gut funktionierende Einrichtungen wie *Rendering Plants* (Anlagen zur Produktion von Tiermehl aus Schlachthausabfällen), Flotationsanlagen zur mechanischen Abwasserreinigung, einfache

Bild 1: Hühnerzucht in Bodenhaltung. In diesem Gebäude werden bis zu 25.000 Hühner gehalten. In einer Hühnerfarm sind es bis zu 500.000 Hühner in 20 Häusern.



Bild 2: Dr. Oscar Silva, konzernweiter Leiter der Schweinezucht und das Fraunhofer-Team (Claudia Rittner, Dr. Dieter Bryniok, Dr. Werner Sternad) in einer Schweinefarm.

biologische Abwasserreinigungsanlagen wie Biofilter oder auch Optimierungsprogramme zur Reduzierung des Wasserverbrauchs zurückgegriffen werden. Keine der vorhandenen Abwasserbehandlungsanlagen ist jedoch derzeit in der Lage, die Grenzwerte nach der neuen ecuadorianischen Umweltgesetzgebung einzuhalten. Auch verschiedene, bereits angebotene neue Abwasserreinigungsanlagen wären nach einer Analyse des Projektteams dazu nicht geeignet gewesen.

Aufgrund der unzureichenden Datelage mussten für die Erarbeitung der Verfahrensvorschläge plausible Schätzwerte herangezogen werden. Exakte Auslegungen der Anlagen oder Kostenkalkulationen konnten deshalb jedoch nicht durchgeführt werden. Aus diesem Grund sieht der Aktionsplan als ersten Schritt ein Messprogramm zur Bestimmung der wesentlichen Abwasserparameter vor.

In einem Folgeprojekt, das der IFC bereits als Angebot vorliegt, sollen Vergärung und Kompostierung zur Behandlung organischer Industrieabfälle auch unter Berücksichtigung des Energiebedarfs, der möglichen Emissionseinsparung von Treibhausgasen, des Handels mit Emissionsrechten sowie logistischer Aspekte konzernweit verglichen werden.

Autor

Dr. Dieter Bryniok

Ansprechpartner

Dr. Dieter Bryniok

Telefon: +49(0)7 11/970-42 11
dieter.bryniok@igb.fraunhofer.de

Dr.-Ing. Werner Sternad

Telefon: +49(0)7 11/970-41 10
werner.sternad@igb.fraunhofer.de

Bild 3: Offene Lagune für die Behandlung von Abwasser aus einer Schweinefarm. Diese Anlagen weisen erhebliche Nachteile auf wie beispielsweise die Emission von Gerüchen, Ammoniak und Methan. Durch die Feststoffe im Abwasser verlanden die Lagunen zudem leicht, dies verursacht Kurzschlussströmungen. Darüber hinaus stellen derartige Anlagen Brutstätten für Mücken dar und tragen erheblich zur Verbreitung von Gelbfieber und Denguefieber bei.



Bild 4: Einfache Biofilter-Anlage für die Reinigung von Abwasser aus einer Wurstfabrik.

Patente 2004

Im Jahr 2004 wurden neun Erfindungsmeldungen eingereicht und 15 Patente erteilt.
Nebenstehend eine Auswahl:

CA 2,096,532

US 09/674,655

AU 746005

US 6433868

US 6474628

DE 19919441

E 10112863

Peptide als Agonisten und/oder Inhibitoren der Amyloidbildung und/oder Zytotoxizität sowie der Verwendung bei der Alzheimer'schen Krankheit, beim Typ II Diabetes mellitus und bei spongiformen Enzephalopathien

Europäisches Patentamt: EP 0 885 904 B1

Erteilt am 24.3.2004

Das Patent betrifft bestimmte Peptide mit bis zu 15 Aminosäuren, die einen inhibierenden Effekt auf Amyloid-Peptid bildende Peptide und Proteine haben. Sie können daher als Inhibitoren bzw. Agonisten der Amyloidbildung, als Templatmoleküle zur Herstellung weiterer Inhibitoren und Agonisten oder zur Diagnose von Amyloidosen, wie z. B. der Alzheimer'schen Krankheit, eingesetzt werden.

Herstellung eines Protein-Biosensors mit einer definierten Bindematrix

Deutsches Patent- und Markenamt:

DE 100 06 760

Erteilt am 23.8.2004

An sensorischen Oberflächen werden definiert supramolekulare Architekturen aufgebaut, die zum einen die gezielte Immobilisierung von bestimmten Proteinen erlaubt, zum anderen die unerwünschte Bindung anderer Proben-Komponenten minimiert: Mit selbst organisierenden Monoschichten (*self-assembled monolayers*, SAM) werden chemische Funktionen gezielt in einer nur wenige Nanometer dünnen Schicht an der Sensoroberfläche verankert. Ausgewählte Proteine mit Rezeptorfunktion werden mit unnatürlichen Aminosäuren versehen und mit den Ankerstellen derart konjugiert, dass die biologische Funktion des Rezeptors erhalten bleibt und die Bindestelle zum spezifischen Nachweis des Analyten sterisch günstig an der Oberfläche ausgerichtet ist.

Verfahren zur Herstellung eines Hohlfaser- oder Kapillarmembranmoduls

Europäisches Patentamt: EP 1 370 348 B1

Erteilt am 30.6.2004

Bei dem Verfahren werden Hohlfasern oder Kapillaren aus einem keramischen oder keramikhaltigen Material in eine zur Aufnahme der Hohlfasern oder Kapillaren strukturierte Form eingebracht und in der Form mit einer Vergussmasse vergossen. Die Erfindung betrifft weiterhin eine Vorrichtung mit einem Hohlfaser- oder Kapillarmembranmodul, das nach dem Verfahren hergestellt wurde.

Gärungsreststoffaufschluss

Europäisches Patentamt: EP 1 129 206 B1

Erteilt am 14.7.2004

Mit diesem aeroben Verfahren können insbesondere die während einer Gärung gebildeten Gärungsreststoffe, die einen wesentlichen Anteil anorganischer Substanzen enthalten, mit Hilfe von Pilzen aufgeschlossen und abgebaut werden (Bild 1).

Lytisches Enzym

Europäisches Patentamt: EP 1 196 606 B1

Erteilt am 17.11.2004

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Protein mit der Aktivität eines lytischen Enzyms, das für den Abbau von Zellen und Makromolekülen, insbesondere in Klärschlämmen geeignet ist (Bild 2). Das Patent umfasst auch den das Enzym bildenden Mikroorganismus, die kodierenden Nucleinsäuremoleküle, spezifische Vektoren und Wirtszellen, Antikörper gegen dieses lytische Enzym, das Enzym enthaltende Proteingemische sowie Verfahren zur Herstellung des lytischen Enzyms und deren Anwendung.

Ansprechpartnerin

Stephanie Kleinbach

Telefon: +49(0)7 11/9 70-41 19

stephanie.kleinbach@igb.fraunhofer.de

Weitere Informationen:

www publica.fraunhofer.de (Wählen Sie »Patent« und »IGB« in der erweiterten Suche)

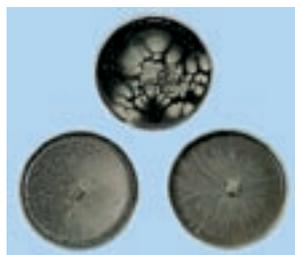


Bild 1: Am Fraunhofer IGB isolierte Pilzkulturen wachsen hervorragend auf ausgefaultem Klärschlamm. Wird anaerob vergorener Klärschlamm mit solchen Pilzen aerob behandelt, lässt sich der Gesamtabbaugrad noch steigern.



Bild 2: Durch die enzymatische Aktivität der neu isolierten Bakterien werden sogar Klärschlammorganismen lysiert, erkennbar an den aufgehellten Zonen im Agar um das Stanzloch herum.





Veranstaltungen

Messen

Preise



**Namen, Daten,
Ereignisse 2004**

Kooperationen

Vorschau 2005

Veröffentlichungen



Jochen Schwenk erhielt den Hugo-Geiger-Preis 2004 bei der Jahrestagung der Fraunhofer-Gesellschaft in Dresden.

Hugo-Geiger-Preis 2004: Jochen Schwenk identifiziert Zellwandproteine von Hefepilz

Candida albicans gehört zu den häufigsten humanpathogenen Pilzen. Bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem kann er lebensbedrohliche Infektionen hervorrufen. Allein in Deutschland sterben mehrere tausend Menschen im Jahr an systemischen *Candida*-Infektionen in Krankenhäusern. Antimykotika weisen bisher erhebliche Nebenwirkungen auf. Zudem hat der Pilz bereits Resistenzen gegen die verträglichsten Mittel entwickelt. Damit Biowissenschaftler maßgeschneiderte Medikamente entwickeln können, müssen sie mehr über die Wirkungsmechanismen des Pilzes wissen.

Hyphen, fädige Wachstumsformen des Pilzes, erlauben es ihm, in Organe einzuwandern und sie zu zerstören. Der erste Kontakt der Pilz- mit der Zielzelle aber besteht in einer Anheftung oder Adhäsion und wird von bestimmten Proteinen gesteuert. Die Proteine, welche die Adhäsion vermitteln, sind – neben den an der Hyphenbildung beteiligten Proteinen – aussichtsreiche molekulare Angriffspunkte für spezifische Medikamente. Jochen Schwenk untersuchte in seiner Diplomarbeit »Neue Ansätze zur

Identifizierung potenzieller Virulenzfaktoren in *Candida albicans*« genau solche Proteine. Bei der Jahrestagung der Fraunhofer-Gesellschaft am 20. Oktober 2004 in Dresden wurde er hierfür mit dem zweiten Hugo-Geiger-Preis 2004 ausgezeichnet.

»Die Proteine, welche die Adhäsion vermitteln, sitzen in der Zellwand der Pilzzellen« erklärt Schwenk. Er hat ein zweistufiges Verfahren entwickelt, mit dem die Proteine aus der Zellwand isoliert und anschließend analysiert werden können. Da die Adhäsionsproteine nach ihrer Biosynthese noch modifiziert werden, z. B. durch Anbindung von Zuckermolekülen, lassen sie sich mit herkömmlichen biochemischen Methoden nur sehr schwer isolieren. Schwenk nahm daher Proteasen zu Hilfe, Enzyme, die Proteine in kleinere Peptide spalten. Die Peptide, die er nach dem »Verdau« der Zellwand erhielt, waren zwischen 10 und 100 Aminosäuren lang. Er sequenzierte diese Peptide mit Hilfe modernster Massenspektrometrie. Die Abfolge der Aminosäuren verglich er dann mit bekannten Protein-Sequenzdaten. Auf diese Weise konnte der Nachwuchswissenschaftler insgesamt 14 verschiedene, davon ein bislang unbekanntes Zellwandprotein identifizieren (Seite 28).



Girls' Day 2004: Mädchen schnuppern Wissenschaft

Der vierte bundesweite vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte »Girls' Day« am 22. April 2004 bot Schülerinnen ab 13 Jahren wieder einmal Einblicke in die Arbeitswelt der Wissenschaft und Forschung. Zum Fraunhofer-Institutszentrum in Stuttgart kamen rund 100 Schülerinnen und fünf Lehrerinnen von Gymnasien aus Stuttgart und Umgebung. Labore und Versuchsfelder wurden besichtigt, Versuche selbst durchgeführt und Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zu ihren Berufen befragt.

Interessierte Schülerinnen werden in die Arbeitswelt Labor eingeführt.



Am Fraunhofer IGB lernten die Mädchen die Arbeitswelt Biolabor kennen. Im molekularbiologischen Labor von Dr. Christiane Buta machten die Schülerinnen mit Hilfe der Gelelektrophorese Erbgut, die DNA, sichtbar. IGB-Wissenschaftlerin Dr. Nicole Hauser führte die Schülerinnen in die Technologie der Biochips ein und erläuterte ihnen am Beispiel von DNA-Chips deren Funktionsweise. Erstmals konnten die Schülerinnen auch die Umweltbiotechnologie am Fraunhofer IGB kennen lernen: Gabriele Bott führte die interessierten Mädchen durch die Biotechnika mit Bioreaktoren zur Abwasserreinigung und Klärschlammvergärung.

Wissenschaftssommer Stuttgart

Der diesjährige Wissenschaftssommer, Höhepunkt im »Jahr der Technik« 2004 fand vom 25. September bis 1. Oktober unter dem Motto »Mobilräume« in Stuttgart statt. Rund 110 000 Interessierte aus Stuttgart und Umgebung kamen zu Vorträgen, zum Filmfest, zum Schülerparlament oder in die zahlreichen Ausstellungen, um mit Forschern Themen aus Technik, Mobilität und Kommunikation zu diskutieren. Das Fraunhofer IGB beteiligte sich an einer Wissenschaftsausstellung auf dem Stuttgarter Schlossplatz und zeigte Einzellemente und Module neuer röhrenförmiger Brennstoffzellen. Durch deren kompaktere Bauweise eignen sie sich besonders als Mini-Brennstoffzelle für kleinere mobile Anwendungen wie als Autobatterieersatz (APU, *Auxiliary Power Unit*), zum Antrieb von Mopeds oder zur Versorgung von Mobiltelefonen und portablen Musikspielgeräten. Der Wissenschaftssommer wird jährlich initiiert von »Wissenschaft im Dialog« (WiD), einer Initiative des Stifterverbands für die Deutsche Wissenschaft mit Unterstützung des BMBF.

Lange Nacht der Wissenschaften

Den Auftakt zum Wissenschaftssommer 2004 bildete die »Lange Nacht der Wissenschaften« am 25. September 2004, an der zahlreiche Forschungseinrichtungen in Stuttgart von 18.00 bis 24.00 Uhr interessierten Besuchern Schwerpunkte ihrer Forschung zeigten. Die Lange Nacht am Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart war ein voller Erfolg: Tausende von Besuchern wurden durch die Versuchsfelder, Technika und Labore geführt. Das Fraunhofer IGB zeigte neue Konzepte zu urbanem Wassermanagement und rote Algen zur nachhaltigen Wertstoffproduktion.

nanoTruck: Reise in den Nanokosmos

Der nanoTruck ist ebenfalls ein gemeinsames Projekt von BMBF und WiD. Das Roadshow-Fahrzeug mit integrierter Ausstellung besucht Veranstaltungen an Schulen, Universitäten und Forschungseinrichtungen und ist präsent bei Messen, Kongressen und Tagungen. Vor Ort angekommen verwandelt sich der Truck in eine mobile Erlebniswelt. Zahlreiche Exponate, darunter Messgeräte, die Atome sichtbar machen, und Materialien mit verblüffenden Eigenschaften, vermitteln auf anschauliche Weise die faszinierende Welt der Nanotechnologie. Das Fraunhofer IGB zeigt anhand von zwei Exponaten Beispiele seiner eigenen Nanoforschung: Kohlenstoff-Nanoröhren (Seite 50) – Schwarz wie Kohle und voller Überraschungen sowie Zytokin-funktionalisierte Nanopartikel – Mit NANOCYTES® gegen Tumore (Seite 56). Der nanoTruck tourt so erfolgreich, dass seine Reise bis Ende 2006 verlängert wurde. www.nanotruck.net



In der Langen Nacht der Wissenschaften am Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart informierten sich die Besucher über aktuelle Forschungsschwerpunkte.



EU-Premiere des nanoTrucks im Mai 2004 in Brüssel. Schwarz wie Kohle und voller Überraschungen: Die Kohlenstoff-Atome in Kohlenstoff-Nanoröhren bilden ein aufgerolltes Maschenwerk aus Sechsecken.



Messen und Veranstaltungen



Präsentation auf Messen und Ausstellungskongressen

MEDTEC 2004
Internationale Messe für medizintechnische Apparate und Ausrüstung
Fraunhofer-Gemeinschaftsstand mit Teilnahme des Fraunhofer-Verbands Life Sciences VLS
9.-11. März 2004, Stuttgart

TechnoPharm 2004
Internationale Fachmesse für Entwicklung, Herstellung und Analytik pharmazeutischer, kosmetischer, diätischer und Health-Food-Produkte
16.-18. März 2004, Nürnberg

Hannover Messe Industrie 2004
Fraunhofer-Gemeinschaftsstand mit Teilnahme der Fraunhofer-Allianz Photokatalyse
19.-24. April 2004, Hannover

**Cooperation Forum
Technologies for Stem Cells**
19. Mai 2004, München

**Internationale Konferenz der Burda Akademie zum Dritten Jahrtausend
Die Zukunft der Medizin –
Das neue Bild des Menschen**
7.-8. Juli 2004, Heidelberg

Water Middle East 2004
International Exhibition and Conference for Water Technology
13.-15. September 2004, Manama, Bahrain

Abfalltage 2004 Baden-Württemberg
Integrative Strategien für eine nachhaltige Abfallwirtschaft
22.-23. September 2004, Stuttgart

K 2004
Internationale Messe Kunststoff und Kautschuk
Fraunhofer-Gemeinschaftsstand mit Teilnahme des Fraunhofer-Themenverbands Polymere Oberflächen (POLO)
20.-27. Oktober 2004, Düsseldorf

parts2clean 2004
Internationale Fachmesse für Industrielle Teilreinigung und Teiltrocknung
Gemeinschaftsstand der Fraunhofer Allianz-Reinigungstechnik
26.-28. Oktober 2004, Friedrichshafen

Medica 2004
Forschung fürs Leben
Fraunhofer-Gemeinschaftsstand mit Teilnahme der Fraunhofer-Allianz Proteinchips
24.-27. November 2004, Düsseldorf

Veranstaltungen mit Beteiligung des Fraunhofer IGB

**Intensiv-Seminar »1x1 der Nanotechnologie«
gemeinsam mit dem Materials and Surfaces Training Institute MSTI:
»Oberflächen und Materialien durch den Einsatz von Nanotechnologie optimieren«**
29.-30. Januar 2004, Würzburg
1.-2. April 2004, Köln
24.-25. Juni 2004, Stuttgart
21.-22. September 2004, Dresden

9. Kolloquium zur kommunalen Abwasser- und Abfallbehandlung,
1. April 2004, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

**Girls' Day 2004
Mädchen-Zukunftstag**
22. April 2004, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

**ESBESS
European Symposium on Biochemical Engineering Science**
der European Federation of Biotechnology und der Universität Stuttgart
8.-11. September 2004, Stuttgart

**Lange Nacht der Wissenschaften
Auftakt zum Wissenschaftssommer**
25. September 2004, Stuttgart

**Wissenschaftssommer
Veranstaltung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) mit der Initiative Wissenschaft im Dialog (WiD) und dem Deutschen Verband Technisch-Wissenschaftlicher Vereine im »Jahr der Technik 2004«**
25. September - 1. Oktober 2004, Stuttgart

**BioStar 2004
Congress on Regenerative Biology**
4.-6. November 2004, Stuttgart



Messen 2005

MEDTEC 2005

Internationale Messe für medizintechnische Apparate und Ausrüstung
Fraunhofer-Gemeinschaftsstand mit Teilnahme des Verbunds Life Sciences VLS
15.-17. Februar 2005, Stuttgart

Forum Life Science 2005

Internationaler Kongress und Ausstellung
16.-17. Februar 2005, Technische Universität München, Garching

Congress Industrielle Oberflächentechnik CIO 2005

Fraunhofer-Gemeinschaftsstand mit Teilnahme der Allianz Photokatalyse
22.-23. Februar 2005, Braunschweig

NanoTech 2005

International Nanotechnology Exhibition & Conference

Fraunhofer-Gemeinschaftsstand mit Teilnahme des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences und des Themenverbunds Nanotechnologie
23.-25. Februar 2005, Tokio, Japan

Hannover Messe Industrie 2005

Fraunhofer-Gemeinschaftsstand mit Teilnahme des Themenverbunds Energie
11.-15. April 2005, Hannover

IFAT 2005

14. Internationale Fachmesse für Wasser-Abwasser-Abfall-Recycling
Fraunhofer-Gemeinschaftsstand
25.-29. April 2005, München

Bio Expo 2005

4th International Bio Expo Japan
Teilnahme des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences VLS
18.-20. Mai 2005, Tokio, Japan

Bio 2005

Annual International Convention
Teilnahme des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences VLS
19.-22. Juni 2005, Philadelphia, USA

International Environmental Exhibition 2005

Iran Green Week
8.-12. Juni 2005, Teheran, Iran

Biotechnica 2005

14. Internationale Fachmesse für Biotechnologie
Gemeinschaftsstand des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences VLS
18.-20. Oktober 2005, Hannover

parts2clean 2005

Internationale Fachmesse für Industrielle Teilreinigung und Teiltrocknung
Gemeinschaftsstand der Fraunhofer-Allianz Reinigungstechnik
18.-20. Oktober 2005, Essen

Water Middle East 2005

International Exhibition and Conference for Water Technology
14.-16. November 2005, Manama, Bahrain

ACHEMA 2006

28. Internationaler Ausstellungskongress für Chemische Technik, Umweltschutz und Biotechnologie
Teilnahme des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences VLS
15.-20. Mai 2006, Frankfurt

Veranstaltungen mit Beteiligung des Fraunhofer IGB 2005

Intensiv-Seminar »1x1 der Nanotechnologie« gemeinsam mit dem Materials and Surfaces Training Institute MSTI:
»Oberflächen und Materialien durch den Einsatz von Nanotechnologie optimieren«
11.-12. Januar 2005, Passau
5.-6. April 2005, Würzburg
28.-29. Juni 2005, Dresden
20.-21. September, Stuttgart

10. Kolloquium zur kommunalen Abwasser- und Abfallbehandlung,
14. April 2005, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

Girls' Day 2005

Mädchen-Zukunftstag

28. April 2005, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

Symposium

Neue Entwicklungen der regenerativen Medizin
9.-10. Juni 2005, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

AK Plasma 2005

Herbstsitzung und Workshop des Arbeitskreises Plasmaoberflächentechnologie
7.-8. November 2005, Fraunhofer-Institutszentrum Stuttgart

Änderungen vorbehalten.

**Aktuelle Infos unter
www.igb.fraunhofer.de**



Wissenschaftliche Kooperationen

Mit Fraunhofer-Instituten

Fraunhofer-Verbund Life Sciences VLS,

Institutsverbund der Institute IBMT (Biomedizinische Technik, St. Ingbert), IGB, IME (Molekularbiologie und Angewandte Ökologie, Schmallenberg) und ITEM (Toxikologie und Experimentelle Medizin, Hannover) www.lifesciences.fraunhofer.de

Fraunhofer-Themenverbund Energie,

gemeinsam mit den Fraunhofer-Instituten AST (Anwendungszentrum Systemtechnik, Ilmenau), IBP, ICT, IFF (Fabrikbetrieb und -automatisierung, Magdeburg), IISB (Integrierte Systeme und Bauelementetechnologie, Erlangen), IKTS (Keramische Technologien und Sinterwerkstoffe, Dresden), ISE, ISI und IUSE (UMSICHT) www.energie.fraunhofer.de

Fraunhofer-Themenverbund Nanotechnologie (NANO),

gemeinsam mit den Fraunhofer-Instituten IAP (Angewandte Polymerforschung, Golm), ICT, IFAM (Fertigungstechnik und Angewandte Materialforschung, Bremen), IFF (Fabrikbetrieb und -automatisierung, Magdeburg), IISB (Integrierte Systeme und Bauelementetechnologie, Erlangen), IKTS (Keramische Technologien und Sinterwerkstoffe, Dresden), IOF (Angewandte Optik und Feinmechanik, Jena), IPA (Produktionstechnik und Automatisierung, Stuttgart), ISC (Silicatiforschung, Würzburg), ISE, IWM (Werkstoffmechanik, Freiburg), IWS (Werkstoff- und Strahltechnik, Dresden), IZFP (Zerstörungsfreie Prüfverfahren, Saarbrücken), IZM, LBF (Betriebsfestigkeit, Darmstadt), IUSE (UMSICHT) www.nano.fraunhofer.de

Fraunhofer-Themenverbund Polymere Oberflächen (POLO),

gemeinsam mit den Fraunhofer-Instituten FEP (Elektronenstrahl- und Plasmatechnik, Dresden), IAP (Angewandte Polymerforschung, Golm), IFAM (Fertigungstechnik und Angewandte Materialforschung, Bremen), IPA (Produktionstechnik und Automatisierung, Stuttgart), ISC (Silicatiforschung, Würzburg) und IVV www.polo.fraunhofer.de

Fraunhofer-Allianz Photokatalyse, gemeinsam mit den Fraunhofer-Instituten ICT, FEP (Elektronenstrahl- und Plasmatechnik, Dresden), IME (Molekularbiologie und Angewandte Ökologie, Schmallenberg), ISC (Silicatiforschung, Würzburg), ISE und IST (Schicht- und Oberflächentechnik, Braunschweig) www.photokatalyse.fraunhofer.de

Fraunhofer-Allianz Proteinchips, gemeinsam mit den Fraunhofer-Instituten ILT (Lasertechnik, Aachen), IME (Molekularbiologie und Angewandte Ökologie, Schmallenberg), IOF (Angewandte Optik und Feinmechanik, Jena), IPM, IST (Schicht- und Oberflächentechnik, Braunschweig) und IWS (Werkstoff- und Strahltechnik, Dresden) www.proteinchips.fraunhofer.de

Fraunhofer-Allianz Reinigungstechnik,

gemeinsam mit den Fraunhofer-Instituten ICT, FEP (Elektronenstrahl- und Plasmatechnik, Dresden), IFF (Fabrikbetrieb und -automatisierung, Magdeburg), ILT (Lasertechnik, Aachen), IPK (Produktionsanlagen und Konstruktionstechnik, Berlin), IPA (Produktionstechnik und Automatisierung, Stuttgart), IST (Schicht- und Oberflächentechnik, Braunschweig), IVV und IWS (Werkstoff- und Strahltechnik, Dresden) www.allianz-reinigungstechnik.de

Fraunhofer-Institut für Bauphysik IBP, Stuttgart

Fraunhofer-Institut für Chemische Technologie ICT, Pfinztal

Fraunhofer-Institut für Materialfluss und Logistik IML, Dortmund

Fraunhofer-Institut für Physikalische Messtechnik IPM, Freiburg

Fraunhofer-Institut für Solare Energiesysteme ISE, Freiburg

Fraunhofer-Institut für Systemtechnik und Innovationsforschung ISI, Karlsruhe

Fraunhofer-Institut für Umwelt-, Sicherheits- und Energietechnik IUSE (UMSICHT), Oberhausen

Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung IVV, Freising

Fraunhofer-Institut für Zuverlässigkeit und Mikrointegration IZM, Berlin

Fraunhofer-Technologie-Entwicklungsgruppe TEG, Stuttgart

Mit Hochschulen

Charles University, Prag, Tschechische Republik

Eindhoven University of Technology, Niederlande

Escola de Engenharia de Piracicaba (EEP), Brasilien

Escola Superior de Agricultura »Luiz de Queiroz« (ESALQ), Brasilien

Hacettepe University, Ankara, Türkei

Katholieke Universiteit Leuven, Belgien

Ludwig Institute for Cancer Research, Stockholm, Schweden

Lund University, Lund, Schweden

Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

National Institute of Laser, Plasma and Radiation Physics, Magurele-Bucharest, Rumänien

Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule RWTH, Aachen

Stanford University, USA

Technische Universität Darmstadt

Tierärztliche Hochschule Hannover

Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), Brasilien

Universität Gießen

Universität Greifswald

Universität Hannover

Universität Hohenheim

Universität Kiel

Universität Münster

Universität Nürnberg-Erlangen

Universität Paderborn

Universität Stuttgart

Universität Tübingen

Universität Wien, Österreich

Universität Würzburg

University of Amsterdam, Niederlande

University of Bari, Italien

University of Kent, UK

University of Milano-Bicocca, Italien

University of Toulouse, Frankreich

Mit anderen Forschungseinrichtungen

ACA Institut für Angewandte Chemie Berlin-Adlershof e. V.

ARC (Austrian Research Center) Seibersdorf Research GmbH, Österreich

Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung (BAM), Berlin

Dalian Institute of Chemical Physics, Dalian, China

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

Deutsches Zentrum für Biomaterialien und Organersatz, Stuttgart-Tübingen

European Molecular Biology Laboratory EMBL, Heidelberg

IFREMER, Nantes, Frankreich

Institut für Niedertemperatur-Plasma-physik e. V., Greifswald

Institut für Textilchemie und Fasertechnik ITCF, Denkendorf

Institut für Textil- und Verfahrenstechnik ITV, Denkendorf

Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried

Max-Planck-Institut für Festkörperforschung, Stuttgart

Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Golm

Max-Planck-Institut für Metallforschung, Stuttgart

Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund

Max-Planck-Institut für Polymerforschung, Mainz

NMI Naturwissenschaftlich-Medizinisches Institut an der Universität Tübingen, Reutlingen

Umweltforschungszentrum UFZ, Leipzig

Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA, USA

CSEM Centre Suisse d'Electronique et de Microtechnique SA, Neuchâtel, Schweiz

Mit Kliniken

Blutspendezentrale, Katharinenhospital, Stuttgart

Charité, Berlin

Katharinenhospital, Stuttgart

Klinikum der Universität München

Klinikum Ludwigsburg

Marienhospital, Stuttgart

Olgahospital, Stuttgart

Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart

Universitätsklinikum Düsseldorf

Universitätsklinikum Tübingen

Universitätsklinikum der RWTH Aachen

Mitarbeit in Fachverbänden und Gremien

Arbeitskreis Plasmaoberflächentechnologie (Gemeinschaftsausschuss von AWT, DVG, DGO, DGM, DGPT, DVS und VDI-W), Koordinierungsausschuss, Mitglied; **Fachausschuss »Plasmabehandlung von Polymeren«,** Vorsitz

Bayern Kapital Risikobeteiligungsgesellschaft, Beteiligungsausschuss Biotechnologie

BIOPRO Baden-Württemberg GmbH, Aufsichtsrat (Stellvertreter)

BioRegio STERN Management Gesellschaft Stuttgart, Beirat

BioRegio Stuttgart/Neckar-Alb, Bioprofile, Vorsitz Evaluierungskommission

Bonner Runde – Expertenrunde der Hochschulverwaltungen und Forschungseinrichtungen zu überregionalen Fragen des Arbeits- und Umweltschutzes der Arbeitsgemeinschaft Sicherheitstechnik/Angewandter Umweltschutz der Universität Bonn, Mitglied

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), BioChance, Dezentrale Wasserver- und -entsorgungssysteme, Nachhaltige Bioproduktion, Tissue Engineering, Sachverständige

Deutsche Bunsen-Gesellschaft für Physikalische Chemie (DBG), Mitglied

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Gutachter für Biotechnologie und Molekularbiologie, Senatskommission für Grundsatzfragen der Gentechnik

Deutsche Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e. V. (DECHEMA), **Fachausschuss »Grundlagen der Stoffproduktion«** im Arbeitsausschuss »Biotechnologie«, Stellvertretender Leiter; **Fachausschuss »Membrantechnik«,** Mitglied; **Arbeitsausschuss »Medizinische Biotechnologie«,** Mitglied; **Arbeitsausschuss »Umweltbiotechnologie«,** Mitglied

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie DGHM, **Fachgruppe »Eukaryontische Krankheitserreger«,** Mitglied

DIN Deutsches Institut für Normung e. V., **Arbeitsausschuss Wärme-Bruttschränke,** Mitglied

EU-COST-Aktion 527: Plasma Polymers and Related Materials, **Management Committee, Vice Chairman**

Europäische Union EU, Gutachter im 6. Forschungsrahmenprogramm

European Academic Science Advisory Council EASAC, **Biotechnology Strategy Group,** Mitglied

Fraunhofer-Themenverbund Nanotechnologie (NANO), **Zweiter Sprecher, Lenkungskreis,** Mitglied

Fraunhofer-Themenverbund Polymere Oberflächen (POLO), **Direktorium**

FuE-Verbund »Gensensorik«, **Universität Bremen,** Beirat

Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM), **Fachgruppe »Cytokine/Signaltransduktion«**

Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh), Mitglied

Gesellschaft für Verfahrenstechnik und Chemie-Ingenieurwesen (GVC), **Ausschuss »Grenzflächen«**

Kolloid Gesellschaft e. V., Mitglied

Life Science Center, Esslingen, Beirat

NMI Naturwissenschaftlich-Medizinisches Institut an der Universität Tübingen, Reutlingen, **Kuratorium der Stiftung für Naturwissenschaftliche und Medizinische Forschung,** **Stellvertretender Vorsitz**

Ninth International Conference on Plasma Surface Engineering PSE 2004, **Editorial Board**

Peter und Traudl Engelhorn Stiftung zur Förderung der Biotechnologie und Gentechnik, **Vorstandssprecher**

Plasma Processes and Polymers, WILEY-VCH, Weinheim, **Editor in Chief**

Technologieförderung Reutlingen-Tübingen GmbH, **Aufsichtsrat**

Vakuum in Forschung und Praxis, WILEY-VCH, Weinheim, **Editorial Board**

Verein Deutscher Ingenieure VDI, Richtlinienausschuss »Qualitätssicherung bei der Vakuumbeschichtung von Kunststoffen«, Mitglied

Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie e. V. (VAAM), **Fachgruppe »Umweltmikrobiologie«,** Mitglied

Verein zur Förderung der Biotechnologie, Tübingen, Mitglied

Lehrtätigkeiten

Brunner, H.
»Management von Forschung und
Entwicklung in der Biotechnologie«,
Universität Stuttgart

Trösch, W.
»Wasser-, Abwasser- und
Abfallbehandlung«,
Universität Hohenheim

Brunner, H.
Teilbeitrag der Ringvorlesung
»Einführung in die Verfahrens-
technik«,
Universität Stuttgart

Brunner, H.
Teilbeitrag der Vorlesung
»Moderne industrielle Bio-
verfahren«,
Universität Hohenheim

Brunner, H., Lehmann, M.
»Management of Research and
Development in Biotechnology«,
MSc Study Program WASTE,
Universität Stuttgart

Brunner, H., Mertsching, H., Tovar, G.,
»Biomedizinische Verfahrens-
technik«,
Universität Stuttgart

Brunner, H., Oehr, C., Tovar, G.
»Membran- und Grenzflächen-
verfahrenstechnik in der Bio-
medizin und Biotechnologie«,
Universität Stuttgart

Mertsching, H.
»Aspekte der Regenerations-
biologie und -medizin«,
Ringvorlesung der Universität
Tübingen

Rupp, S.
Mitarbeit im Biochemischen Prak-
tikum für Technische Biologen
und im Biochemischen Praktikum
für Diplom-Chemiker,
Universität Stuttgart

Rupp, S.
Beiträge der Vorlesung »Moderne
Methoden in der Biochemie«,
Universität Stuttgart

Rupp, S.
Beiträge zum biochemischen
Grundpraktikum
Universität Stuttgart

Sternad, W.
»Automatisierungstechnik«,
Universität Hohenheim

Trösch, W.
»Umweltbiotechnologie und
Nachhaltigkeit«,
Universität Hohenheim

Habilitationsschrift

Tovar, G. E. M.
Biomimetische Grenzflächen
mittels hierarchisch strukturiert
er Systeme zur molekularen
Erkennung
Universität Stuttgart

Doktorarbeiten

Herold, M.
Herstellung und Charakterisierung
von Polymernanopartikeln
mit Aktiver-Oberfläche
Universität Stuttgart

Lehmann, M.
Strukturselektive Stofftrennung
mit hohem Wirkungsgrad durch
Einsatz eines neuartigen Moduls
auf Basis von molekular geprägten
Nanopartikeln: Aufbau, Modellierung
und Erprobung
Universität Stuttgart

Lotz, H.
Studie zur Identifizierung pH-abhängig
regulierter Zellwandkomponenten
des humanpathogenen Pilzes
Candida albicans
Universität Stuttgart

Urban, C.
Thioredoxin-Peroxidase des Humanpathogens
Candida albicans: Ein differenziell
lokalisiertes und multifunktionelles
Enzym
Universität Stuttgart

Diplomarbeiten

Etzold, K.
Etablierung von Melanomzellen
in einem humanen dreidimensionalen
Hautäquivalent
Universität Hohenheim

Kersen, S.
Zelluläre Erweiterung des dreidimensionalen
humanen Hautäquivalents mit
mikrovaskulären Endothelzellen mit dem
Ziel, ein *in vitro* Angiogenese-Modell zu
etablieren
Hochschule Niederrhein

Merz, I.
Identifizierung und Charakterisierung
eines neuen, molekular-definierten
Verfahrens zur Bindung des Zytokins
MIF
Universität Stuttgart

Pfeiffer, B.
Validierung eines DNA-Microarrays zur
begleitenden Brustkrebsdiagnose
Hochschule Anhalt (FH)

Richter, L.
Untersuchungen zur Klärschlammfäulung
an einer 3,5 m³ Pilotanlage mit
Mikrofiltration und Ammoniakstrippung
Technische Fachhochschule Berlin

Soltow, Y.
Produktion von eicosapentaensäurehaltiger
Biomasse im flat panel airlift-Reaktor mit
Hilfe von *Phaeodactylum tricoratum*
UTEX 640 in einer Freiland-Pilotanlage
Hochschule Anhalt (FH)

Xiong, X.
Funktionelle Charakterisierung von
Tsa1p in *Candida albicans*,
Universität Stuttgart

Zepf, E.
Inbetriebnahme einer Membranbelebungsanlage
im Pilotmaßstab
Fachhochschule Furtwangen

Masterarbeit

Herz, M.
Herstellung molekular geprägter
Polymere mittels inverser Miniemulsionspolymerisation
Universität Stuttgart

Studienarbeiten

Jingcheng, L.
Die Abhängigkeit der Wiederfindungsrate
des Surfmers (AUPDS) von der
Konzentration und der Polymerisationstemperatur
Universität Stuttgart

Liu, D.
Charakterisierung neuartiger
Fluoreszenzfarbstoffe für die Proteomforschung
Universität Stuttgart

Senyürek, I.
Klonierung des JAB1/CSN5 (c-Jun activating
domain-binding protein 1) in Strep-tag
Plasmide
Universität Stuttgart

Sogukpinar, Ö.
Entwicklung alternativer Methoden zur
Fluoreszenzmarkierung und Detektion von
Proteinen
Universität Stuttgart

Beiträge in Büchern

Oehr, C., Hegemann, D., Müller, M., Vohrer, U., Storr, M. (2004)

RF plasma treatment on the inside of small functional devices for biomedical application,

In: Plasma processes and Polymers, Proceedings of ISPC 16 Symposium, Taormina, Italien, 23.-27. Juni 2003

Tovar, G. E. M., Weber, A. (2004)
Bio-microarrays based on functional nanoparticles,

In: Dekker Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology, Seiten 277-286, Marcel Dekker, Inc., New York, ISSN 0-8247-4797-6

Beiträge in Fachzeitschriften

Baric, D., Cebotari, S., Mertsching, H., Leyh, R., Haverich, A. (2004)
Could 37 degrees C storage temperature extend homovital valve allograft viability?
J Heart Valve Dis 13/3: 494-500

Besen, M., Eckert, H.-G. (2004)
Tissue Engineering Produkte – Rechtliches Umfeld und GMP-gerechte Herstellung, Zellbiologie Bioforum 1: 12-13

Hauser, N., Urban, C., Brunner, H., Tovar, G., Rupp, S. (2004)
Array-Techniken zur Diagnostik von human-pathogenen Pilzen
Mycoses 47/8: 362

Herold, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M. (2004)
Polymerkolloide mit Aktivester-Surfmer-Oberfläche für die Biokonjugation in einstufiger Synthese
Macromolecular Rapid Communications 25/3: F16-F17

Lehmann, M., Dettling, M., Tovar, G. E. M., Brunner, H. (2004)
Affinity parameters of amino acid derivative binding to molecularly imprinted nanospheres consisting of polyethylene glycol dimethacrylate-co-methacrylic acid
Journal of Chromatography B 808/1: 43-50

Lotz, H., Sohn, K., Brunner, H., Mühlischlegel, F. A., Rupp, S. (2004)
RBR1, a Novel pH-Regulated cell wall gene of *Candida albicans*, is repressed by RIM101 and activated by NRG1
Eukaryotic Cell 3: 776-84

Macchiarini, P., Walles, T., Bianco-sino, C., Mertsching, H. (2004)
First human transplantation of a bioengineered airway tissue
J Thorac Cardiovasc Surg 128/4: 638-41

Meiser, A., Schmid-Staiger, U., Trösch, W. (2004)
Optimization of eicosapentaenoic acid production by *Phaeodactylum tricornutum* in the flat panel airlift (FPA) reactor
Journal of Applied Phycology 16(3): 215-225

Mertsching, H., Walles, T., Bakker, G., Wildfang, I., Macchiarini, P. (2004)
Expression of epidermal growth-factor receptor in lymphangiomas: a new therapeutic target?
Lancet Oncol. 5/6: 353

Mertsching, H., Walles, T., Macchiarini, P. (2004)
Replacement of the trachea with an autologous aortic graft
Ann Thorac Surg 78/3: 1132-3

Oehr, C., Fellenberg, R. (2004)
Plasma polymers and related materials – COST Action 527
Vakuum in Forschung und Praxis 16/1: 20-22

Rupp, S. (2004)
Proteomics on its way to study host-pathogen interaction
Current Opinion in Microbiology 7: 330-335

Rupp, S. (2004)
Die Zellwand von *C. albicans* als Schnittstelle zwischen Wirt und Pathogen
Hygiene und Mikrobiologie 8/2

Schiestel, T., Brunner, H., Tovar, G. E. M. (2004)
Controlled surface functionalization of silica nanospheres by covalent conjugation reactions and preparation of high density streptavidin nanoparticles
Journal of Nanoscience and Nanotechnology 4/5: 504-511

Schultheiss, D., Gavouev, A. I., Kaufmann, P. M., Schlote, N., Mertsching, H., Haverich, A., Stief, C. G., Jonas, U. (2004)
Biological vascularized matrix (BioVaM): a new method for solving the problem of perfusion in tissue engineering
Urologe A. 43/10: 1223-8

Sciarratta, V., Oehr, C., Diegelmann, C., Löbmann, P. (2004)
Influence of plasma functionalization of poly(propylene) with acrylic acid on the nucleation of CaCO₃
Plasma processes and Polymers 1: 51-56

Vohrer, U., Kolaric, I., Haque, M. H., Roth, S., Dettlaff-Weglikowska, U. (2004)
Carbon nanotube sheets for the use as artificial muscles
Carbon 42/5-6: 1159-1164

Vohrer, U., Hegemann, D. (2004)
Methoden der analytischen Bewertung und Charakterisierung von Materialoberflächen und Funktionsschichten
Galvanotechnik 7: 1635-1643

Walles, T., Giere, B., Hofmann, M., Schanz, J., Hofmann, F., Mertsching, H., Macchiarini, P. (2004)
Experimental generation of a tissue-engineered functional and vascularized trachea
J Thorac Cardiovasc Surg. 12: 900-6

Walles, T., Giere, B., Macchiarini, P., Mertsching, H. (2004)
Expansion of chondrocytes in a three-dimensional matrix for tracheal tissue engineering
Ann Thorac Surg 78/2: 444-49

Walles, T., Gorler, H., Puschmann, C., Mertsching, H. (2004)
Functional neointima characterization of vascular prostheses in human
Ann Thorac Surg 77/3: 864-8

Weber, A., Herold, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M. (2004)
Bioconjugative polymer nanospheres studied by isothermal titration calorimetry
Thermochimica Acta 415: 69-74

Weber, A., Knecht, S., Brunner, H., Tovar, G. E. M. (2004)
Modular structure of biochips based on microstructured deposition of functional nanoparticles
Engineering in Life Sciences 4/1: 93-97

Poster

Borchers, K., Weber, A., Tovar, G.E.M., Brunner, H.

Screening by flexible microchip technology: Functional nanoparticles and applications in bio-chip technology,

5th European Symposium on Biochemical Engineering Sciences ESBE55, 8.-11. September 2004, Stuttgart

Hauser, N. C., Busold, C., Fellenberg, K., Winter, S., Hoheisel, J. D., Dippon, J., Brunner, H., Rupp, S.
Comprehensive interpretation of transcriptome and proteome data of a human pathogenic fungi,
5th International Conference on Systems Biology – ICSB 2004, 9.-13. Oktober 2004, Heidelberg

Hauser, N. C., Busold, C., Winter, S., Fellenberg, K., Dippon, J., Haas, H., Brunner, H., Rupp, S.

Towards a better interpretation of complex transcriptional data of human pathogens by the integration of gene ontology (GO) terms,

5th European Symposium on Biochemical Engineering Sciences ESBE55, 8.-11. September 2004, Stuttgart

Herold, M., Brunner, H., Tovar, G.E.M.
Polymerkolloide mit Aktivester-Surfmer-Oberfläche für die Biokonjugation in einstufiger Synthese,
Makromolekulares Kolloquium, 26.-28. Februar 2004, Freiburg

Herold, M., Brunner, H., Tovar, G.E.M.
Modular surfmers with activated ester function: A new tool for the preparation of bioconjugative nanoparticles,
PARTEC 2004, 16.-18. März 2004, Nürnberg

Herold, M., Brunner, H., Tovar, G.E.M.
Modular surfmers with activated ester function: A new tool for the preparation of bioconjugative nanoparticles,
Polymer Nanoparticles in Life Science, 24.-25. Mai 2004, Paris, Frankreich

Herold, M., Dettling, M., Herz, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M.

Artificial protein receptors with nanoscopic dimensions made by inverse miniemulsion polymerization,

7th International Conference on Nanostructured Materials, 20.-24. Juni 2004, Wiesbaden

Jung, W., Rupp, S., Wilson, D., Stateva, L.

Functional characterisation of cAMP phosphodiesterases in *Candida albicans* physiology and morphogenesis,

Candida and Candidiasis, 18.-22. März 2004, Austin, Tx, USA

Lotz, H., Sohn, K., Brunner, H., Mühlshlegel, F., Rupp, S.

RBR1, a novel pH-regulated cell wall gene of *Candida albicans* is repressed by RIM101 and activated by NRG1,

Candida and Candidiasis, 18.-22. März 2004, Austin, Tx, USA

Mertsching, H.

Are venous endothelial cells suitable for arterial graft generation?

World Congress Biomaterials, 17.-21. Mai 2004, Sydney, Australien

Schiestel, T., Reinhardt, N., Ganser, A., Hammer, A., Bryde, S., Grünwald, I., Scheurich, P., Pfizenmayer, K., Brunner, H., Tovar, G. E. M.

Cellmimetic nanoparticles by immobilization of a membrane protein on nanoparticle surfaces,
7th International Conference on Nanostructured Materials, 20.-24. Juni 2004, Wiesbaden

Schmucker, J., Schiestel, T., Borchers, K., Weber, A., Brunner, H., Tovar, G. E. M.

Affinity MALDI-TOF mass spectrometry by using protein-binding silica nanospheres,

7th International Conference on Nanostructured Materials, 20.-24. Juni 2004, Wiesbaden

Sciarratta, V., Elkin, B., Müller, M., Vohrer, U., Oehr, C., Brunner, H.

A mass spectrometric study of continuous wave plasma polymerisation of acrylic acid with help of different carrier gases,

9th International Conference on Plasma Surface Engineering (PSE), 13.-17. September 2004, Garmisch-Partenkirchen

Sezgin, S., Dettling, M., Lehmann, M., Gruber, C., Weber, A., Brunner, H., Tovar, G. E. M.

Molecularly imprinted polymer nanospheres – characterization and optimization of molecular recognition

7th International Conference on Nanostructured Materials, 20.-24. Juni 2004, Wiesbaden

Simon, M., Hund-Rinke, K., Trick, I., Zastrow, A.

Efficiency measurements for photocatalysts,

European-Japanese Initiative on Photocatalytic Applications and Commercialization (EJIPAC), 10.-12. Oktober 2004, Saarbrücken

Tovar, G. E. M., Dettling, M., Lehmann, M., Sezgin, S., Gruber, C., Weber, A., Brunner, H.

Molekular geprägte Nanopartikel – Neue nanoskalige synthetische Affinitätsrezeptoren,
Makromolekulares Kolloquium, 26.-28. Februar 2004, Freiburg

Tovar, G. E. M., Dettling, M., Sezgin, S., Lehmann, M., Herold, M., Gruber, C., Weber, A., Brunner, H.

Molecularly imprinted polymer nanospheres for biosensoric applications,

Polymer nanoparticles in life sciences, 24.-25. Mai 2004, Paris, Frankreich

Tovar, G. E. M., Schmucker, J., Borchers, K., Schiestel, T., Weber, A., Flad, T., Müller, C., Brunner, H.

Nanopartikel und Nanopartikel-Schichten mit Biomolekül-bindenden Oberflächen für die Affinitäts-MALDI-TOF-Massenspektrometrie,
103. Bunsentagung, 20.-22. Mai 2004, Dresden

Urban, C., Hiller, E., Sohn, K., Brunner, H., Rupp, S.

Thiol-specific antioxidant like protein 1 of *Candida albicans* is implicated in oxidative stress response and cell wall biosynthesis,
Candida and Candidiasis, 18.-22. März 2004, Austin, Tx, USA

Weber, A., Borchers, K., Brunner, H., Tovar, G. E. M.

Functional nanoparticles: Applications in bio-chip technology,
7th International Conference on Nanostructured Materials, 20.-24. Juni 2004, Wiesbaden

Vorträge

Borchers, K., Flad, T., Weber, A., Tovar, G. E. M., Müller, C., Brunner, H. **Modular construction of protein microarrays by microstructured deposition of protein binding nanoparticles**, DECHEMA Statusseminar Chip-technologien, 26.-27. Januar 2004, Frankfurt am Main

Borchers, K., Herold, M., Weber, A., Schiestel, T., Tovar, G. E. M., Brunner, H. **Nanoparticle based affinity MALDI mass spectrometry in proteomics by innovative microchip surfaces**, PARTEC 2004, 16.-18. März 2004, Nürnberg

Borchers, K., Weber, A., Tovar, G. E. M., Brunner, H. **Screening by flexible microchip technology: functional nanoparticles and applications in bio-chip technology**, 5th European Symposium on Biochemical Engineering Sciences ESBE55, 8.-11. September 2004, Stuttgart

Brunner, H. **New frontiers in regenerative medicine by nanobiotechnologies**, Regeneration Medicine + Nano Medicine Expo 2004, 18. März 2004, Tokio, Japan

Brunner, H. **Fraunhofer IGB – an accelerator of regenerative technologies for medical and environmental applications**, Business-Seminar, 19. März 2004, Tokio, Japan

Brunner, H. **Von der institutionellen Forschung zum Unternehmertum**, Jubiläumsveranstaltung biosyn Arzneimittel GmbH »20 Jahre Biotechnologie: Forschung und Zukunft«, 17.-18. September 2004, Fellbach

Brunner, H. **Zwischen Baum und Borke – von der institutionellen Forschung zum Unternehmertum am Beispiel des Fraunhofer-Instituts für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik**, 40. Hochhausener Tage, 22. Oktober 2004, Schloss Hochhausen am Neckar

Brunner, H., Lehmann, M., Tovar, G. **Molecular imprinted materials, a valuable tool for product refinery**, International Symposium Bioinspired Synthesis and Materials – From Fundamentals to New Processing Routes, 13.-16. Oktober 2004, Schloss Ringberg/Tegernsee

Bryde, S., Schiestel, T., Tovar, G., Scheurich, P., Pfizenmaier, K., Grunwald, I. **Soluble TNF coupled to microbeads mimicks membrane-bound TNF – a new tool for receptor stimulation**, 10th International TNF Superfamily Conference 2004, 29. September - 2. Oktober 2004, Lausanne, Schweiz

Bryniok, D. **Die neue Lösemittelverordnung – Herausforderung und Chancen für den Mittelstand**, IHK-Workshop Umweltschutz, 4. Februar 2004, Köln

Bryniok, D. **New developments in water management and wastewater treatment**, Business Matchmaking Workshop Deutsch Ungarische Handelskammer und Bavaria Global Partners, 5.-6. Februar 2004, Budapest, Ungarn

Bryniok, D. **Auswirkungen der neuen TA-Luft und der Lösemittelverordnung auf die Abgasreinigung**, Linde Chemie - Symposium, 16. Juni 2004, Leverkusen

Bryniok, D. **Bildung von Unternehmenskonsortien und Bewerbung um Projekte internationaler Entwicklungsbanken**, Workshop Wasser/Abwasser – Strategien und Chancen für internationale Projekte, Bayern Innovativ, 24. Juni 2004, München

Bryniok, D. **Erschließung der Weltbank für Unternehmenskonsortien**, Informationsveranstaltung des Außenwirtschaftszentrums Bayern, 28. Juli 2004, Nürnberg

Bryniok, D. **New infrastructure for water- and wastewater management**, LIFE INFRA-RED Workshop, 21. Oktober 2004, Bosnien und Herzegowina

Dinges, N., Senftleben, D., Kilgus, M., Stroh, N., Schiestel, T. **Anorganische Hohlfaser-Membranen für die Gasseparation**, DECHEMA Membran-Tag, 23. März 2004, Frankfurt am Main

Eckert, H.-G. **Abteilung Zellsysteme am Fraunhofer IGB: Technologieüberblick**, Tagung anlässlich der Gründung des Netzwerks Regenerationsbiologie und -medizin an der Universität Tübingen, 16. Januar 2004, Tübingen

Eckert, H.-G. **GMP-compliant manufacturing of tissue engineering products**, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), 14. Mai 2004, Heidelberg

Eckert, H.-G. **GMP compliant manufacturing of tissue engineering products**, International Conference Strategies in Tissue Engineering, 17.-19. Juni 2004, Würzburg

Gruber-Traub, C., Lehmann, M., Weber, A., Dettling, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M.

Molekular geprägte polymere Nanopartikel: Affinitätsrezeptoren für biosensorische Anwendungen in der Membrantrennung, 12. Heiligenstädter Kolloquium, 27.-29. September 2004, Heilbad Heiligenstadt

Haque, M. H., Kolaric, I., Vohrer, U., Wallmersperger, T., Kröplin, B. **Carbon-nanotube-sheet actuator – Theoretical and experimental investigations**, SPIE Annual International Symposium on Smart Structures and Materials, 14.-18. März 2004, San Diego, CA, USA

Hauser, N., Urban, C., Brunner, B., Tovar, G., Rupp, S. **Array-Techniken zur Diagnostik von human-pathogenen Pilzen**, MYC 2004, 9.-11. September 2004, Lübeck

Herold, M. **MIP-nanoparticles by inverse and non-inverse miniemulsion polymerization**, Graduate Student Symposium on MIPs, 3.-4. Dezember 2004, Dortmund

Herold, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M. **Modular surfmers with activated ester function: A new tool for the preparation of bioconjugative nanoparticles**, Particles in dispersed Media, 4.-8. April 2004, Lyon, Frankreich

Kempton-Regel, B. **Klärschlammfäulung mit Mikrofiltration und Ammoniumgewinnung**, 9. Kolloquium zur kommunalen Abwasser- und Abfallbehandlung, 1. April 2004, Stuttgart

Kilgus, M., Tablet, C., Dinges, N., Senftleben, D., Schiestel, T. **Varieties of ceramic hollow fibre membranes**, Euromembrane, 27. September - 1. Oktober 2004, Hamburg

Lehmann, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M. **Highly selective composite membranes by molecularly imprinted nanoparticles**, 7th International Conference on Nanostructured Materials, 20.-24. Juni 2004, Wiesbaden

Lotz, H., Sohn, K., Brunner, H., Mühlshlegel, F., Rupp, S. **RBR1, a novel pH-regulated cell wall gene of *Candida albicans* is repressed by RIM101 and activated by NRG1**, DGHM-ÖGMM Statusworkshop Eukaryote Krankheitserreger, 26.-27. Februar 2004, Innsbruck, Österreich

Mertsching, H. **Generation of bioartificial vascular grafts using a biological matrix and mesenchymal stem cells**, World Congress Biomaterials, 17.-21. Mai 2004, Sydney, Australien

Mertsching, H. **Bioartificial vascular grafts based on a biological matrix and mesenchymal stem cells**, International Conference Strategies in Tissue Engineering, 17.-19. Juni 2004, Würzburg

Mertsching, H. **Are venous endothelial cells suitable for arterial graft generation?**, International Conference Strategies in Tissue Engineering, 17.-19. Juni 2004, Würzburg

- Mertsching, H.
Tissue Engineering of a vascularized osteogenic construct with a biological scaffold in a bio-reactor,
International Conference Strategies in Tissue Engineering, 17.-19. Juni 2004, Würzburg
- Mertsching, H.
3D-liquid collagen matrix for cartilage tissue engineering,
International Conference Strategies in Tissue Engineering, 17.-19. Juni 2004, Würzburg
- Mertsching, H.
Eine vaskularisierte kollagene Trägerstruktur: Grundlage nicht nur für das Tissue Engineering,
Universitätsklinikum Düsseldorf, 3. November 2004, Düsseldorf
- Mertsching, H.
Vaskularisierung,
Ringvorlesung Aspekte der Regenerationsbiologie und -medizin des Netzwerks für Regenerationsbiologie und -medizin, 30. November 2004, Kinderklinik Tübingen
- Mertsching, H.
Entwicklung einer bioartifiziellen Trachea durch Methoden des Tissue Engineering,
2nd Colloquium Center of Competence Cardiovascular Implants at the Leibniz Symposium on Transplantation and Regeneration of Thoracic Organs, 3.-4. Dezember 2004, Hannover
- Müller, M., Storr, M., Oehr, C.
Site specific plasmachemical amino functionalisation of polymeric hemoperfusion membranes,
International Conference on Plasma Surface Engineering (PSE) 2004, 13.-17. September 2004, Garmisch-Partenkirchen
- Oehr, C.
Oberflächenmodifizierung von polymeren Werkstoffen,
Seminar 1x1 der Nanotechnologie, 29.-30. Januar 2004, Würzburg
- Oehr, C.
Nanoanalytik und Risiken,
Seminar 1x1 der Nanotechnologie, 1.-2. April 2004, Köln
- Oehr, C.
Plasmapolymerisation funktionaler Schichten auf polymeren Werkstoffen,
IMTEC, 22. April 2004, Freiburg
- Oehr, C.
Plasma surface modification of polymers for biomedical use,
EMPA-Akademie, 18. Juni 2004, St. Gallen, Schweiz
- Oehr, C.
TUTORIAL: Plasma treatment of polymers,
International Conference on Plasma Surface Engineering (PSE) 2004, 13.-17. September 2004, Garmisch-Partenkirchen
- Oehr, C.
Biomedizinische Anwendungen, Nanobiotechnologie,
Seminar 1x1 der Nanotechnologie, 21.-22. September 2004, Dresden
- Oehr, C.
Plasma surface modification of polymers for biomedical use,
COST 527 Meeting, 9. Oktober 2004, Antalya, Türkei
- Rupp, S.
Thioredoxin peroxydase of *Candida albicans* – a protein with moonlighting functions?
Soellerhaus-Meeting 2004, 23.-26. September 2004, Söllerhaus, Riezern
- Schiestel, T.
Keramische Membranen – Werkzeuge für die Katalyse,
DECHEMA Partnering-Konferenz, 3. Mai 2004, Frankfurt am Main
- Schiestel, T., Brunner, H., Tovar, G., Hammer, A., Bryde, S., Grünwald, I., Scheurich, P., Pfizenmaier, K.
Immobilization of a membrane protein on nanoparticle surfaces for the simulation of specific cell,
PARTEC 2004, 16.-18. März 2004, Nürnberg
- Seidel, T.
Moderne dezentrale Abwasserreinigung am Beispiel der Membrankläranlage Heidelberg-Neurott,
9. Kolloquium zur kommunalen Abwasser- und Abfallbehandlung, 1. April 2004, Stuttgart
- Sternad, W.
Kostenoptimierte Filtrationstechnik: Anwendungen in der kommunalen Abwasserreinigung,
9. Kolloquium zur kommunalen Abwasser- und Abfallbehandlung, 1. April 2004, Stuttgart
- Tablet, C., Grubert, G., Wang, H., Schiestel, T., Schroeder, M., Hederer, H., Caro, J.
Oxygen permeation study of perovskite hollow fibre membranes for the partial oxidation of methane to syngas,
6th International Conference on Catalysis in Membrane Reactors, 6.-9. Juli 2004, Lahnstein
- Tovar, G. E. M.
Biomimetische Grenzflächen mittels hierarchisch strukturierter Systeme zur molekularen Erkennung,
Physikalisch-chemisches Kolloquium, Fakultät Chemie, 27. Januar 2004, Stuttgart
- Tovar, G. E. M.
On the way to synthetic antibodies: Molecularly imprinted polymer nanospheres by miniemulsion polymerisation,
Polymers in Dispersed Media, 4.-8. April 2004, Lyon, Frankreich
- Tovar, G. E. M.
Synthese und Charakterisierung nanoskaliger Funktionsmaterialien zur molekularen Erkennung,
Fakultät Chemie, 25. Mai 2004, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster
- Tovar, G. E. M.
Cellmimetic signal transduction by cytokine-silica hybrid-nanoparticles,
Symposium on Micro- and Nanostructures of Biological Systems, 7. Juni 2004, Halle, Saale
- Tovar, G. E. M.
Nanoskopisch dimensionierte Oberflächen und Partikel für den Medizinalbereich,
8. EMPA-Textiltagung: Medizinaltextilien – Von der Forschung zum Patienten, 21. Oktober 2004, Dübendorf, Schweiz
- Tovar, G. E. M.
Nanobiotechnologie – Eine neue interdisziplinäre Forschungsrichtung,
vdbiol-Landesbiologentag, 22. Oktober 2004, Stuttgart
- Tovar, G. E. M.
Biomimetic interfaces from nanoscopically structured systems for molecular recognition,
Max-Planck-Institut für Festkörperforschung, Nanoscale Science Department, 27. Oktober 2004, Stuttgart
- Tovar, G. E. M.
Chemical tailoring of biomimetic nanoparticles and biochip surfaces,
Gemeinsames Seminar für Technische Chemie, Makromolekulare Chemie und Technologie der Kohlenhydrate, 1. Dezember 2004, Braunschweig
- Tovar, G. E. M., Dettling, M., Sezgin, S., Lehmann, M., Herold, M., Gruber, C., Weber, A., Brunner, H.
On the way to synthetic antibodies: Molecularly imprinted polymer nanospheres by miniemulsion polymerisation,
International Symposium on Polymers in Dispersed Media, 7. April 2004, Lyon, Frankreich
- Tovar, G. E. M., Herold, M., Gruber, C., Dettling, M., Sezgin, S., Lehmann, M., Weber, A., Brunner, H.
Molecularly imprinted polymer nanospheres for biosensoric applications,
PARTEC 2004, 16.-18. März 2004, Nürnberg
- Tovar, G. E. M., Lehmann, M., Sezgin, S., Herold, M., Weber, A., Gruber, C., Dettling, M., Brunner, H.
Kolloidale molekular geprägte Polymere als biomimetische Affinitätsrezeptoren für Biomoleküle,
103. Bunsentagung, 20.-22. Mai 2004, Dresden
- Tovar, G. E. M., Weber, A., Schiestel, T., Brunner, H.
Mikrostrukturierte Anlagerung biomolekül-bindender Nanopartikel zur Generierung biomolekül-bindender Mikroarrays,
103. Bunsentagung, 20.-22. Mai 2004, Dresden

Tovar, G. E. M., Schiestel, T., Bryde, S., Grünwald, I., Hammer, A., Scheurich, P., Pfitzenmaier, K., Brunner, H. **Zellmimetische Nanopartikel durch Immobilisierung von Cytokinen zur Stimulation spezifischer Zellantworten**, Bunsentagung 2004, 20.-22. Mai 2004, Dresden

Tovar, G. E. M., Schmucker, J., Borchers, K., Schiestel, T., Weber, A., Flad, T., Müller, C., Brunner, H. **Nanopartikel und Nanopartikel-Schichten mit Biomolekül-bindenden Oberflächen für die Affinitäts-MALDI-TOF-Massenspektrometrie**, Bunsentagung 2004, 20.-22. Mai 2004, Dresden

Trick, I. **Nachhaltiges Wassermanagement – Eine globale Herausforderung**, 9. Kolloquium zur kommunalen Abwasser- und Abfallbehandlung, 1. April 2004, Stuttgart

Trick, I. **Brasilianisch-deutsche Kooperation: Wasser und Wassermanagement**, IV. Internationaler Workshop Alternativas em Tratamento de Água e Esgoto, 8.-9. November 2004, Piracicaba, Brasilien

Trick, I., Sternad, W. **Dezentrale Wasserver- und -entsorgung verbunden mit Stoff- und Energiegewinnung unter Berücksichtigung hygienischer Aspekte für die Region Piracicaba (Staat Sao Paulo)**, DECHEMA-Arbeitsausschuss Umweltbiotechnologie, Arbeitssitzung und internationaler Workshop Urbanes Wassermanagement als Teil einer künftigen Ver- und Entsorgungsstruktur, 29. März 2004, Frankfurt am Main

Trösch, W. **Begleitforschung zur zweistufigen Klärschlammvergärung mit Mikrofiltration und Ammoniumgewinnung**, Statusseminar des Baden-Württemberg Programms Lebensgrundlage Umwelt und ihre Sicherung, 2.-3. März 2004, Karlsruhe

Trösch, W. **Nachhaltiges Wassermanagement für Neubaugebiete**, 9. Kolloquium zur kommunalen Abwasser- und Abfallbehandlung, 1. April 2004, Stuttgart

Trösch, W. **Full scale application of high rate digestion to improve stabilisation**, Leading Edge Conference on Drinking Water and Wastewater Treatment Technologies, 1.-4. Juni 2004, Prag, Tschechien

Trösch, W. **Neue bioverfahrenstechnische Ansätze zur stofflichen Verwertung organischer Abfälle: Biogas, Ammoniumsalz, MAP**, Abfalltage Baden-Württemberg, 22.-23. September 2004, Stuttgart

Trösch, W. **Environmental biotechnology – The challenge for human beings sustainable future**, Dalian Institute of Chemical Physics (DICP), 25. November 2004, Dalian, China

Trösch, W. **Flat plate airlift photobioreactor for microalgae mass production**, 6th Asia-Pacific Marine Biotechnology Conference, 30. November 2004, Zhoushan, China

Trösch, W. **Substances from microalgae with healthy added values for feed and food**, Shanghai Second Military University, 1. Dezember 2004, Shanghai, China

Urban, C., Sohn, K., Lottspeich, F., Brunner, H., Rupp, S. **Thioredoxin peroxidase of *Candida albicans*, a protein with moonlighting functions**, DGHM-ÖGMM Statusworkshop Eukaryote Krankheitserreger, 26.-27. Februar 2004, Innsbruck, Österreich

Vettel, U. **GMP-gerechte Herstellung von Tissue Engineering-Arzneimitteln**, DECHEMA-Arbeitsausschuss Zellkulturtechnologie, 24. September 2004, Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF), Braunschweig

Vohrer, U. **Quantitatives XPS-Imaging – Neue Möglichkeiten mit dem DLD-Detektor**, 13. Arbeitstagung Angewandte Oberflächenanalytik AOFA 13, 14.-17. September 2004, Dresden

Vohrer, U. **Oberflächenanalytik – Methoden, Möglichkeiten und Grenzen im industriellen Einsatz**, Fachforum zur Messe parts2clean, 26.-28. Oktober 2004, Friedrichshafen

Weber, A. **Chemical tailoring of nanoparticle surfaces for use in (bio-)technology**, Austrian-German-French Workshop on Nanomaterials, 21.-22. Oktober 2004, Paris, Frankreich

Weber, A., Borchers, K., Brunner, H., Tovar, G. E. M. **Flexible Mikrochip-Technologie: Funktionelle Nanopartikel und deren Anwendung in der Biochip-Technologie**, 12. Heiligenstädter Kolloquium, 27.-29. September 2004, Heiligenstadt

Weimer, M. **EU-Chemikalienbewertung mit *in-vitro* Hautmodell**, Fraunhofer ITEM, 23. Februar 2004, Hannover

Die Fraunhofer-Gesellschaft

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

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

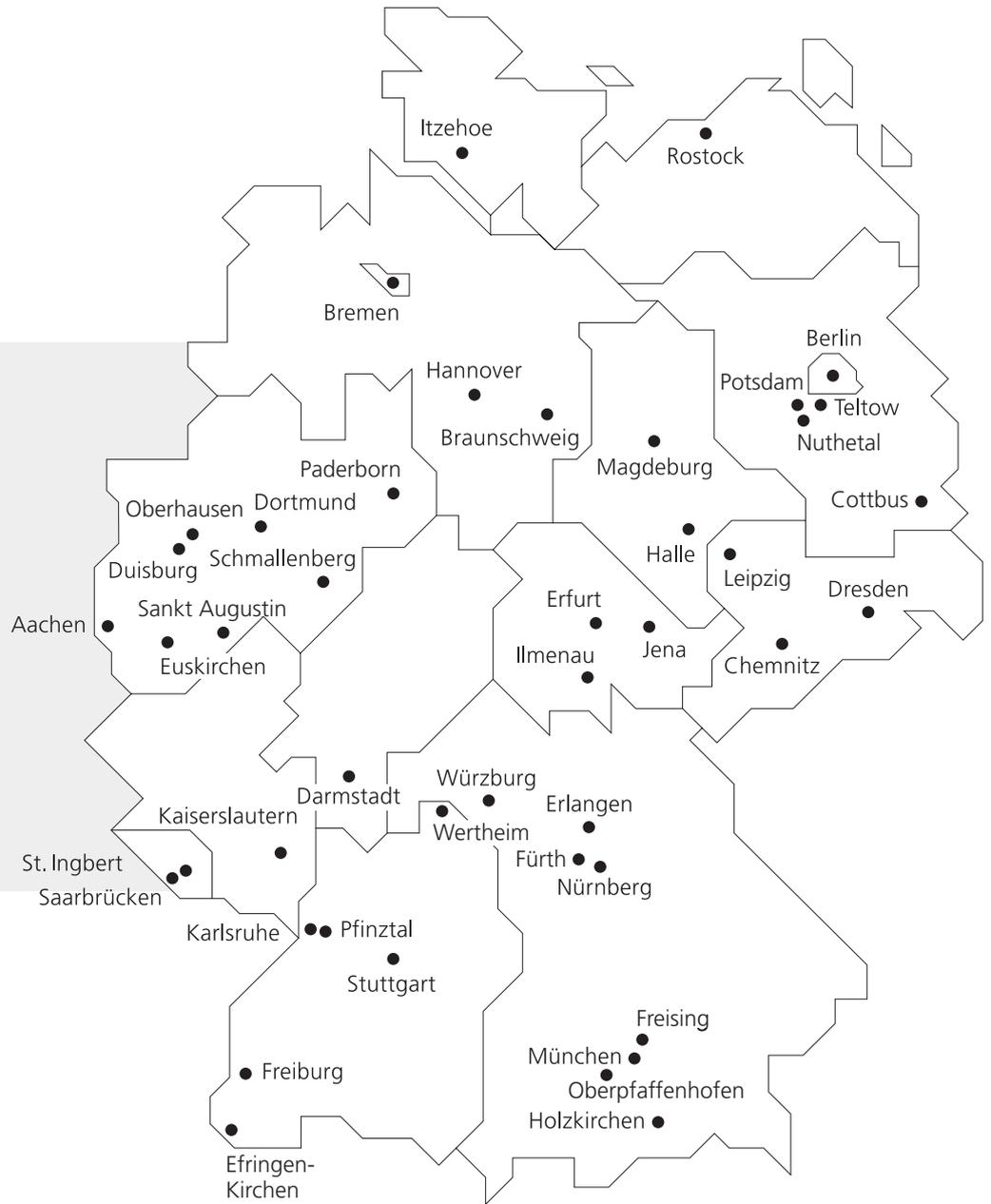
Ihren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern bietet die Fraunhofer-Gesellschaft die Möglichkeit zur fachlichen und persönlichen Entwicklung für anspruchsvolle Positionen in ihren Instituten, in anderen Bereichen der Wissenschaft, in Wirtschaft und Gesellschaft.

Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt derzeit rund 80 Forschungseinrichtungen, davon 57 Institute, an über 40 Standorten in ganz Deutschland. Rund 12 700 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, bearbeiten das jährliche Forschungsvolumen von über 1 Milliarde Euro. Davon fallen mehr als 900 Millionen Euro auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Rund zwei Drittel dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft mit Aufträgen aus der Industrie und mit öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Ein Drittel wird von Bund und Ländern beigesteuert, auch um damit den Instituten die Möglichkeit zu geben, Problemlösungen vorzubereiten, die in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden. Niederlassungen in Europa, in den USA und in Asien sorgen für Kontakt zu den wichtigsten gegenwärtigen und zukünftigen Wissenschafts- und Wirtschaftsräumen.

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



Namensgeber der Gesellschaft ist der als Forscher, Erfinder und Unternehmer gleichermaßen erfolgreiche Münchner Gelehrte Joseph von Fraunhofer (1787-1826).



Standorte der Forschungseinrichtungen.

Impressum

Herausgeber

Fraunhofer-Institut für
Grenzflächen- und
Bioverfahrenstechnik IGB
Nobelstraße 12
70569 Stuttgart

Stuttgart, Februar 2005

Redaktion

Melani Djokic
Dr. Claudia Vorbeck (verantwortlich)

Layout, DTP, Produktion

MABOE werbung design publishing
info@maboe.de
www.maboe.de

Fotos

Bernd Müller, Augsburg:

Portrait Prof. Brunner, Seite 2
Mikrostrukturierte Folie, Seite 48

Volker Steger, München:

Nanopartikel-Microarray, Titel, Seite 24 und 58
Meniskus mit Fraunhofer-IGB-Logo, Seite 4
GMP-Personal, Seite 20 und 37
Pickroboter, Seite 27
FACS-Vantage, Seite 45
Glasreaktoren für UV-Polymerisationen, Seite 57
Edelstahlmodul mit Kompositmembran, Seite 59
Rotationsscheibenfilter, Seite 62
Faultürme Kläranlage Leonberg, Seite 63
Photobioreaktor, Seite 63

nanoTruck: Seite 79

Alle übrigen Fotos und Abbildungen
© Fraunhofer IGB/Fraunhofer-Gesellschaft

Ansprechpartnerin

Dr. Claudia Vorbeck
Telefon: +49(0)7 11/970-4031
info@igb.fraunhofer.de

**Alle Rechte vorbehalten.
Nachdruck nur mit Genehmigung
des Fraunhofer IGB.**

Wünschen Sie weitere Informationen?

Wir informieren Sie gern!

Bitte markieren Sie auf diesem Blatt die entsprechenden Felder und senden Sie es per Fax oder Post an:

Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB
Marketing, Presse, PR
Melani Djokic
Nobelstraße 12
70569 Stuttgart

Telefon: +49(0)7 11/970-41 55
Fax: +49(0)7 11/970-42 00
info@igb.fraunhofer.de

www.igb.fraunhofer.de

Periodika und Broschüren Fraunhofer IGB

- Jahresbericht 2004
- Jahresbericht 2003
- Jahresbericht 2002

- Biennial Report 2004/2005
- Biennial Report 2002/2003

- Kurzprofil
Arbeitsgebiete und
Ansprechpartner
- Broschüre
Spezielle Service-Analytik
- Broschüre
Oberflächenanalytik und
-charakterisierung

Produktblätter zu den Themen

- Molekulare Biotechnologie
für Diagnostik, Pharma
und Feinchemie
- Zellsysteme für Diagnostik,
autologe Transplantate und
Zelltherapie
- Funktionale Grenzflächen für
Technik und Medizin
- Nachhaltige Bioverfahrenstechnik
für Industrie, urbane Infrastruk-
tur und Umwelt

Absender/in

Name, Vorname, Titel

Firma

Abteilung

Straße

PLZ, Ort

Telefon

Telefax

E-Mail

Wie Sie uns finden

Mit dem PKW erreichen Sie uns über die A 81 oder A 8 bis Stuttgarter Kreuz. Dort fahren Sie auf die A 831 in Richtung »Stuttgart Zentrum«. Nehmen Sie die Ausfahrt »Universität« und biegen Sie an der Ampel links ab auf die Universitätsstraße. Hier fahren Sie immer geradeaus, an der Universität vorbei. Nach etwa 600 m (Rechtskurve) geht die Straße in die Nobelstraße über, das Fraunhofer-Institutszentrum liegt etwa 200 m weiter auf der rechten Seite.

Mit der Bahn erreichen Sie uns über Stuttgart Hbf. Von dort mit der S1 Richtung Herrenberg, S2 und S3 Richtung Flughafen, Filderstadt, alle Gleis 101 (»Stuttgart Hbf tief«). An der Haltestelle »Universität« aussteigen, dann in Richtung Wohngebiet »Schranne/Endelbang/ Nobelstraße« gehen und den Hinweisschildern »Fraunhofer-Gesellschaft« folgen (ca. 800 m). Alternativ können Sie ab der S-Bahn-Haltestelle »Universität« den Bus (Linie 84 oder 92) bis zur Haltestelle »Nobelstraße« nehmen. Dauer ab Hbf: Gesamt ca. 20 min, Fußstrecke ca. 10 min.

Vom Flughafen Stuttgart aus erreichen Sie uns mit der S2 und S3 Richtung »Hauptbahnhof«. An der Haltestelle »Universität« aussteigen, dann wie oben beschrieben. Fahrt mit dem Taxi ca. 16 km, Fahrtzeit ca. 20 min.



1

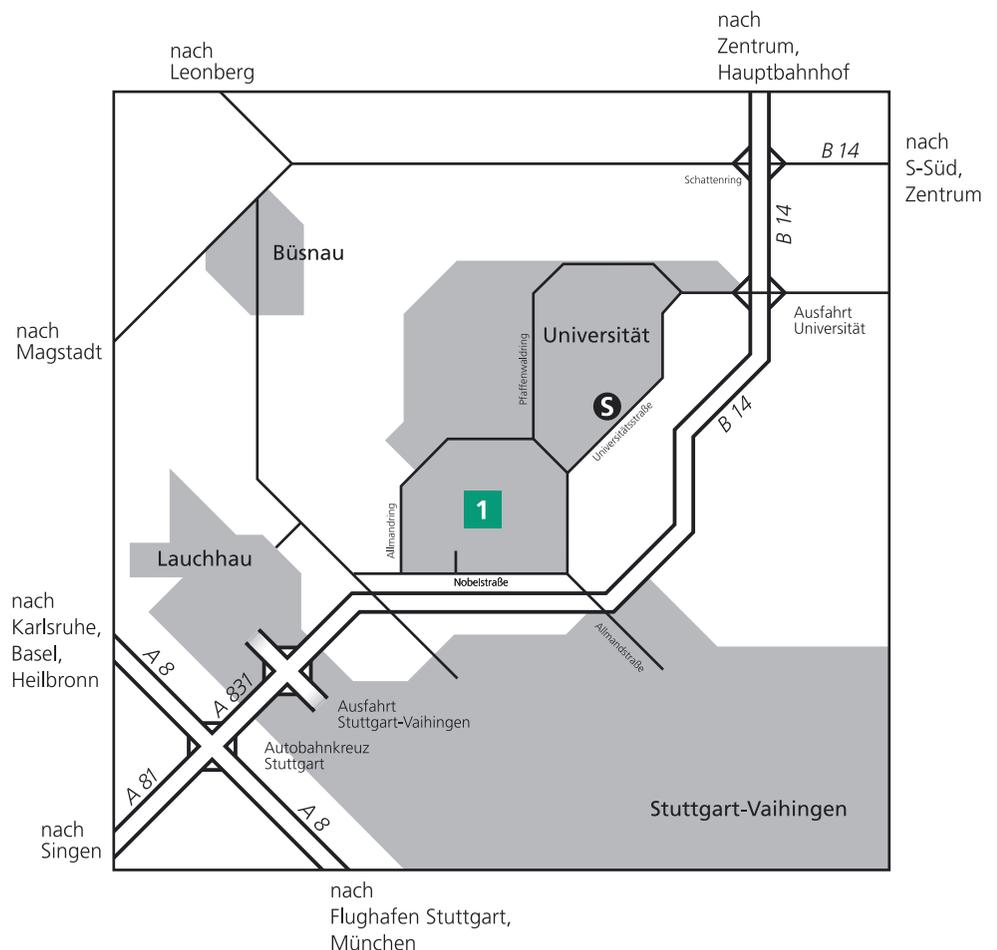
Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB
Nobelstraße 12
70569 Stuttgart

Telefon: +49(0)7 11/970-4001
Fax: +49(0)7 11/970-4200
info@igb.fraunhofer.de

www.igb.fraunhofer.de

Institutsleitung

Prof. Dr. Herwig Brunner
Telefon: +49(0)7 11/970-4000
herwig.brunner@igb.fraunhofer.de



2004



Das Fraunhofer IGB hat ein Verfahren zur Klärschlammvergärung entwickelt, bei dem durch eine integrierte Mikrofiltration der Klärschlammabbau gesteigert und Ammonium aus dem filtrierten Schlammwasser zurück gewonnen wird. Eine Pilotanlage – bestehend aus Bioreaktor, Rotationsscheibenfilter und Ammoniakstrippanlage – ging 2004 als zweite Stufe einer Hochlastfaulung des Abwasserzweckverbands Heidelberg in Betrieb.



Diese vaskularisierte biologische Matrix mit einem funktionierenden Blutgefäßsystem wurde aus dem Schweinedarm isoliert. Nach Abbau der porkinen Zellen verbleibt ein Netz aus Arterie, Vene und feinsten Kapillaren, welches nun mit primären, organspezifischen Zellen besiedelt werden kann. Die vaskularisierte Matrix verbessert die Nährstoffversorgung sowohl von dreidimensionalen organoiden Testsysteme als auch von Transplantaten.



Nanopartikel-Microarray auf einem Siliziumchip. An die Nanopartikel sind über spezifische Linker-Moleküle Proteine gebunden. Der Proteinchip kann so in der Proteomforschung oder der Diagnostik, z. B. für den Nachweis krankheitsspezifischer Antigene oder Antikörper eingesetzt werden. Das Fraunhofer IGB modelliert und funktionalisiert verschiedene Nanopartikel und spottet sie mikrostrukturiert auf Träger wie Glas oder Silizium. Die Chips lassen sich dann mit optischen State-of-the-Art-Auslese-systemen analysieren.