# EINBLICKE

## 2015–2016

Institut für Bioprozess- und Analysenmesstechnik e.V.

Außeruniversitäre Forschungseinrichtung des Freistaates Thüringen
An-Institut der Technischen Universität Ilmenau

# Inhalt

**Auf dem Weg** ... 2–3
**Geschichte und Gegenwart** – der Standort Rosenhof ... 4–7
**Mission und Vision** – Profil zeigen ... 8–11
**Einheit und Verschiedenheit** – Strukturen ... 12–25
Fachbereich Analysenmesstechnik ... 14–15
Fachbereich Bioprozesstechnik ... 16–17
Fachbereich Biowerkstoffe ... 18–19
Nachwuchsforschergruppe ... 20–21
Labor ... 22–23
Laborwerkstatt ... 24–25
**Einblicke und Ausblicke** – Projektbeispiele ... 27–57
**Möglichkeiten und Grenzen** – Forschungsausstattung ... 58–61
**Deutschland und die Welt** – Partner ... 62–65
**Organisation** ... 66
Organigramm des iba ... 66
Finanzen des Instituts 2015 und 2016 ... 67
**Mittendrin** ... 68

# Auf dem Weg

Der Standort Rosenhof hatte bereits seit Ende der 40er Jahre des 20. Jh. als technologisches Zentrum Ausstrahlung in die Eichsfeldregion. Als dann die Gründung des Instituts für Bioprozess- und Analysenmesstechnik e.V. (iba) im Dezember 1991 auf Empfehlung des Wissenschaftsrates erfolgte, war satzungsgemäß festgelegt, dass die Forschung zur „Bioprozess- und Analysenmesstechnik, insbesondere die Grundlagen- und anwendungsorientierte Forschung einschließlich der Entwicklung und Testung biokompatibler Materialien“ sowie die „Aus- und Weiterbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses“ gefördert werden sollten.

Der notwendige Prozess der Neuprofilierung und vor allem der Internationalisierung der Forschung mit all seinen Facetten war eine spannende und interessante Herausforderung.

Sie konnte nur gelingen durch das große Engagement der vielen Förderer und Beteiligten, insbesondere aber der Mitarbeiter, die von der ersten Stunde an dabei waren. Aber natürlich wäre die Spitzenforschung am iba ohne das finanzielle Engagement des Freistaates Thüringen, die Förderung der Forschung durch Bund, Länder, Europäische Union und die Förderorganisationen der Wissenschaft nicht entstanden.

Hervorzuheben ist neben der laufenden Finanzierung des Instituts durch die Thüringer Landesregierung insbesondere auch die anspruchsvolle Ausstattung mit Forschungstechnik sowie die moderne Infrastruktur, die unserer Forschung mit der 2016 bis 2018 laufenden Generalsanierung des Laborgebäudes zur Verfügung steht.

Darüber hinaus haben viele Einzelpersonen dafür gesorgt, dass das Institut nicht nur gute Startbedingungen erhielt und sich zu einer international anerkannten Forschungseinrichtung entwickelt hat, sondern auch dafür, dass es all die Klippen und Unwägbarkeiten umschiffen und überdauern konnte, denen Forschung immer wieder ausgesetzt ist. Nicht zu vergessen die wissenschaftliche Begleitung und Beratung durch viele Fachkolleginnen und -kollegen.

Nach nunmehr 25 Jahren des Bestehens ist das Institut für Bioprozess- und Analysenmesstechnik auf dem Gebiet der Lebenswissenschaften fest in der internationalen Scientific Community etabliert, gefragter Partner von Wissenschaft und Wirtschaft in der Bundesrepublik und fester Bestandteil der Forschungslandschaft Thüringens.

Das iba unterhält Kooperationen zu namhaften Wissenschaftseinrichtungen und Unternehmen aus Ländern innerhalb und außerhalb Europas und ist seit 2013 auch An-Institut der Technischen Universität Ilmenau.

Jedes Jahr betreut das iba zahlreiche Doktoranden und Studenten im Rahmen von Praktika und wissenschaftlichen Abschlussarbeiten bis hin zu einem gemeinsamen Studiengang mit der Technischen Universität Ilmenau und der Ernst-Abbe-Hochschule Jena.

Diese Broschüre möchte Ihnen Einblicke in unsere Arbeit geben und greift dabei insbesondere auch die Jahre 2015 und 2016 auf.

# Geschichte und Gegenwart –

der Standort Rosenhof

**1949**

Gründung der „Chemisch-physikalischen Werkstätten Dr. Mueller“ in einer seit dem 16. Jh. nachweisbaren Wassermühle

Herstellung von Feuchteabsolutbestimmern, Klimaschränken, Raumluftfilteranlagen u.a.

**1972**

Verstaatlichung zum VEB mytron

**1978**

Anschluss an die Akademie der Wissenschaften,

Zentrum für Wissenschaftlichen Gerätebau in Berlin-Adlershof,
Betriebsteil mytron Heiligenstadt (ZWG mytron)

Aufbau eines Forschungsbereichs „Forschungstechnik für die Biotechnologie“

**1982**

1. Heiligenstädter Kolloquium, zunächst als Abstimmung zu F/E-Inhalten des ZWG mytron

**1991**

Gründung des Vereins „Institut für Bioprozess- und Analysenmesstechnik e.V.“

**1992**

6. Heiligenstädter Kolloquium, erstmals vom iba ausgerichtet

**1994**

Abriss der Produktionshalle des ehemaligen ZWG mytron und teilweise Rekonstruktion des Laborgebäudes

Grundsteinlegung des neuen Institutsgebäudes (Wissenschaftsminister Dr. Ulrich Fickel)

Richtfest des neuen Institutsgebäudes (damaliger Kultusminister, späterer MP Dieter Althaus)

**1994**

Einweihung des neuen Institutsgebäudes
(Dr. Johann Komusiewicz)

**2001**

Eröffnung des erweiterten Zellkulturlabors
(Wissenschaftsministerin Prof. Dr. Dagmar Schipanski)

**2008-2011**

Modernisierung einzelner Labors im Rahmen der Errichtung des HIG$^{h}$-Tech-Zentrums Rosenhof

Wiederinbetriebnahme
Gebäudeteil Alte Mühle

Einweihung der neuen Büro- und Messräume

**2016-2018**

Generalsanierung des Laborgebäudes

Erneuerung der Brücke auf dem Institutsgelände

Abriss eines Altbaus

EFRE
EUROPA FÜR THÜRINGEN
EUROPÄISCHER FONDS FÜR REGIONALE ENTWICKLUNG

# Wichtige Ereignisse –

2015–2016

### iba wurde An-Institut der TU Ilmenau

In der Senatssitzung der Technischen Universität fiel am 03.12.2013 der einstimmige Beschluss, das Institut für Bioprozess- und Analysenmesstechnik in Heiligenstadt als An-Institut der Technischen Universität Ilmenau anzuerkennen.

### BASIS-Workshop „Personalisierte Medizin“ in Erfurt

In Vorbereitung eines konzertierten Bündnisses Thüringer Unternehmen und Forschungsinstitutionen zur Entwicklung Thüringer Ansätze für die Personalisierte Medizin wurde vom iba ein öffentlicher Workshop vom 06. bis 07. 03. 2015 in Erfurt durchgeführt.

### 11. Thementage Grenz- und Oberflächentechnik mit 10. Thüringer Biomaterial-Kolloquium

Vom 15. bis 17. September 2015 wurden die 11. Thementage Grenz- und Oberflächentechnik zusammen mit dem 10. Thüringer Biomaterial-Kolloquium in Zeulenroda gemeinsam mit der Thüringer AG Biomaterial und dem iba ausgerichtet. 200 Experten aus Forschung und Industrie informierten sich in 60 Kurzvorträgen und 39 Posterpräsentationen über verschiedene Themengebiete aus den Bereichen Oberflächentechnik und Biomaterialien.

### Besuch StS Hoppe vom TMWWDG

Antrittsbesuch von Staatssekretär Markus Hoppe vom TMWWDG. Am 17.02.2016 besuchte Hoppe das iba in Heiligenstadt und überzeugte sich von der hohen Leistungsfähigkeit der Mitarbeiter.

### Internationale Auszeichnung für Wissenschaftler des iba

Der Leiter der iba-Nachwuchsforschergruppe, Dr. Brian Cahill, wurde in Venedig mit dem MCAA Outstanding Contributor Award geehrt und gleichzeitig zum Vorsitzenden der weltweit mehr als 7000 Mitglieder starken Marie Curie Alumni Association (MCAA) gewählt.

## Landtagsausschuss Wirtschaft und Wissenschaft im iba

Am 08.04.2016 besuchten Mitglieder des Landtagsauschusses Wirtschaft und Wissenschaft das iba in Heiligenstadt. Sie interessierten sich insbesondere für die Thüringenwirkung des iba.

## Parlamentarischer Staatssekretär des BMBF besucht iba

Am 09.05.2016 besuchte der Parlamentarische Staatssekretär Thomas Rachel vom BMBF das iba in Heiligenstadt und überbrachte einen Förderbescheid.

## 18. Heiligenstädter Kolloquium „Technische Systeme für die Lebenswissenschaften“ 19. bis 21.09.2016 in Heilbad Heiligenstadt

Mehr als 260 Teilnehmer nahmen am 18. Heiligenstädter Kolloquium teil. 96 Referenten, darunter namhafte Vertreter aus Universitäten, Hochschulen und der Industrie, berichteten über neuste Ergebnisse ihrer Forschungsarbeiten aus den Bereichen Single-Use-Sensoren, Trends bei Life Sciences Sensoren, Mikrofluidische Systeme, Grenz- und Oberflächen in den Lebenswissenschaften sowie beim Statusseminar zum Strategieprozess „Biotechnologie 2020+, dass zusammen mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung durchgeführt wurde, über grundlegende und zukunftsweisende Forschungsergebnisse in der Biotechnologie.

## Beginn der Laborsanierung

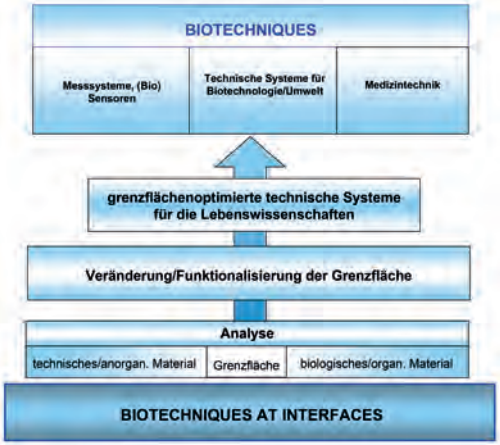
Im Zeitraum 2016-2018 wird das Laborgebäude umfassend saniert.

# Mission und Vision

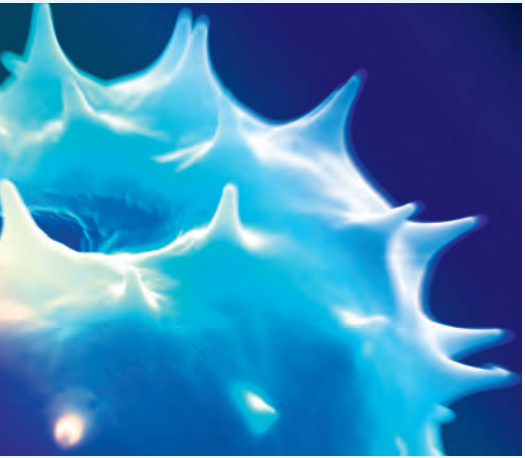
## Profil zeigen

Mit seiner Gründung konnte das iba aufbauen auf Erfahrungen bei der Entwicklung und Herstellung anspruchsvoller Forschungstechnik für die Biotechnologie. In diesem interdisziplinär ausgerichteten Wissensgebiet hatte sich von Anfang an die Erkenntnis durchgesetzt, dass die erfolgreiche Durchführung biotechnologischer Prozesse von der Beherrschung der Wechselwirkungen zwischen dem biotischen System und der abiotischen Umgebung abhängt. Dagegen stand damals bei medizinischen Biomaterialien immer noch das Paradigma der Verwendung bioinerter Materialien. Die Tatsache, dass auch in den Lebenswissenschaften derartige Grenzflächenwechselwirkungen zwischen belebter und unbelebter Natur eine herausragende Rolle spielen für den Erfolg des jeweiligen Systems oder Prozesses, ist aber heute ebenso anerkannt wie der Umstand, dass diese Wechselwirkungen auf molekularer und atomarer bzw. zellulärer Ebene definiert werden.

In seiner Forschung baut das Institut auf eine hohe wissenschaftliche Expertise der Mitarbeiter bei der Analyse von Grenz- und Oberflächen auf und kann auf eine exzellente Ausstattung mit Forschungstechnik zurückgreifen.




Gleiches gilt für die Funktionalisierung von Grenzflächen, die auf die Bereitstellung grenzflächenoptimierter technischer Systeme für die Lebenswissenschaften zielt. Dabei stößt das Institut forschungs- und anwendungsseitig immer weiter auf das Gebiet der Nutzung von suprazellulären Systemen in Verbindung mit smarten Materialien und Oberflächen als Testsysteme in den Lebenswissenschaften vor.



## KOMPETENZEN
## der Fachbereiche des Instituts sind

- innovative Systeme zur messtechnischen Analyse und Überwachung von Systemen und Prozessen in den angewandten Lebenswissenschaften, insbesondere zur Bioelektrischen Impedanzspektroskopie für die Untersuchung von Molekülen, Zellen, suprazellulären Systemen und Grenzflächen,
- Kultivierung und Charakterisierung von Bioprozessen sowie die Prozesskopplung, ausgeprägt insbesondere in der Mikrofluidik, wo Grenzflächeneigenschaften einen besonderen Einfluss haben,
- die grundlegende Beherrschung der Analyse und gezielte Beeinflussung des Verhaltens von Biomaterialien im biologischen Umfeld; zentrales Anliegen ist hier die anwendungsorientierte Bestimmung der Biofunktionalität und Biokompatibilität von Biomaterialien mittels besonderer Analyse-, Strukturierungs- und Funktionalisierungsmöglichkeiten.

**HIG$^{h}$-Tech-Zentrum Rosenhof**

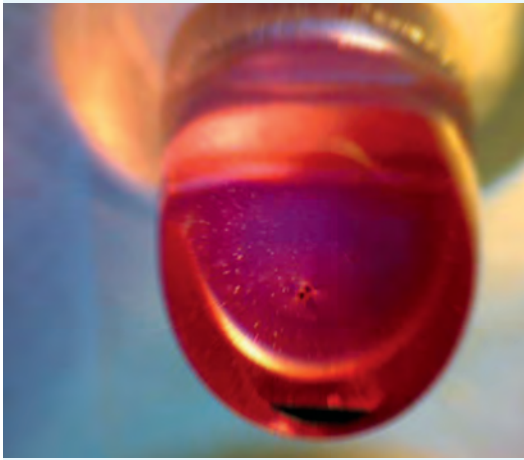
**BIOTECHNIQUES AT INTERFACES**

- Fachbereiche
- Kompetenzlabors
- iba Research School Biotechniques at Interfaces
- Nachwuchsforschergruppe
- International Research and Training Groups
- Doktorandenseminar, Promotionen, Habilitationen
- forschungsunterstützende Diplom-, Master- und Bachelorarbeiten, Praktika

Ergebnisse der Grundlagen- und angewandten Vorlaufforschung fließen unmittelbar in die von einem interdisziplinär zusammengesetzten Forscherteam bearbeiteten Projekte ein, die zum überwiegenden Teil in Forschungsverbünden mit Industriekooperation durchgeführt und überwiegend im wissenschaftlichen Wettbewerb eingeworben werden.

Neben dem Freistaat Thüringen, der sich durch die Grundfinanzierung mit dem iba identifiziert, sichert vor allem diese erfolgreiche Einwerbung eines kontinuierlich hohen Anteils an Drittmitteln von Bund, Ländern, Förderorganisationen der Wissenschaft und der EU die anwendungsorientierten Forschungsthemen. Dadurch kann das Institut auch auf modernste Forschungstechnik zurückgreifen. Das Institut ist gefragter Partner in zahlreichen Netzwerken mit Forschung und Industrie.

Die Dissemination der Forschungsergebnisse ist eine herausragende Zielstellung der Arbeit des iba. Auf der Tradition der Heiligenstädter Kolloquien fußend, die heute als anerkanntes nationales Symposium alle zwei Jahre weit über 200 Wissenschaftler aus Forschung und Industrie in Heiligenstadt zusammenführt, wurde das Institut in der Vergangenheit



*Mikrobioreaktor zur Kultivierung von Stammzellen im „Hängenden Tropfen“.*

auch mit der Austragung renommierter nationaler und internationaler Tagungen betraut (Jahrestagung 2010 der Deutschen Gesellschaft für Biomaterialien e.V., 7. Deutsches BioSensor Symposium 2011, Workshops „Microtechnology for Chemistry and Biology Laboratories" (Mitausrichter), XVth International Conference on Electrical Bioimpedance (ICEBI) and the Xth Conference on Electrical Impedance Tomography 2013).

2016 richtete das iba das 18. Heiligenstädter Kolloquium gemeinsam mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) aus und konnte dessen Statusseminar zum Strategieprozess „Nächste Generation Biotechnologischer Verfahren – Biotechnologie 2020+" erfolgreich durchführen.

Als Mitglied der Thüringer Arbeitsgemeinschaft Biomaterial, dessen Geschäftsstelle am iba angesiedelt ist, führt das Institut ebenfalls im Zweijahresrhythmus die Thüringer Biomaterialkolloquien im Rahmen der Thüringer Grenz- und Oberflächentage durch.

Ein ebenso wichtiges Anliegen ist dem iba die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Sie wird forschungsunterstützend durch die Betreuung wissenschaftlicher Abschlussarbeiten, durch ein eigenes Doktorandenseminar und in einem gemeinsam mit der Ernst-Abbe-Hochschule Jena und der TU Ilmenau ausgerichteten Masterstudiengang „Miniaturisierte Biotechnologie" realisiert.

Mit dem HIG$^{h}$-Tech-Zentrum-Rosenhof, dessen Name durch die drei Großbuchstaben HIG des Kfz-Kennzeichens des Altkreises Heiligenstadt auch eine Referenz an den Standort darstellt, konnten 2011 nicht nur die baulichen Voraussetzungen für eine erfolgreiche Fortsetzung der wissenschaftlichen Arbeit geschaffen werden. Auch die Ausstattung mit Forschungstechnik wurde 2012 wesentlich erweitert und sichert die Umsetzung des Forschungsprofils.

2016 hat mit Förderung des Freistaates Thüringen die Generalsanierung des Laborgebäudes begonnen, so dass ab 2018 Labore auf höchstem Standard zur Verfügung stehen.

Auch künftig beschäftigt sich das Institut einerseits mit der Ausweitung des Wissensvorlaufs, andererseits mit der Nutzbarmachung und Anwendung der Forschungsergebnisse in ganz unterschiedlichen Applikationen – letztlich immer mit Blick auf das Wohl von Menschen.

Beispiele sind:

- Elektroden, Sensoren, Messsysteme und Monitore für Zellen, Gewebe und Organe in der Bioanalytik, für die Humanmedizin und das Umweltmonitoring
- biotechnologische Testung neuer Wirkstoffe für die medizinische Therapie
- Entwicklung und Anwendung technischer Syteme, insbesondere auch einer mikrofluidischen Technologieplattform, für das Handling von Zellen und suprazellulären Systemen in biotechnischen und medizinischen Applikationen insbesondere auch für die personalisierte Medizin.
- Bereitstellung von grenzflächenoptimierten humanmedizinischen Instrumenten und Implantaten

# Einheit und Verschiedenheit

## Strukturen

Aufbauend auf der Expertise der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Instituts wurden nicht nur die Forschungsinhalte und -schwerpunkte des iba in toto definiert und weiterentwickelt. Auch die Fachbereiche konnten sich profilieren, die satzungsgemäßen Aufgaben mit aktuellen Forschungstrends abgleichen, ihr eigenständiges Profil entwickeln und mit solchen Forschungsthemen untersetzen, die heute den internationalen Stand mitbestimmen. Dennoch gibt es zwischen den Struktureinheiten thematische Verbindungen und gleichartige Fragestellungen, die beispielsweise in gemeinsamen Vorlaufforschungsprojekten bearbeitet werden. 2015 und 2016 ist es besonders gut gelungen, auch strategische Drittmittelprojekte vorzubereiten, zu beantragen und erfolgreich einzuwerben, welche die Synergien der Fachbereiche nutzen und neu erzeugen.

Die Arbeit der Fachbereiche wird darüber hinaus getragen durch zwei Infrastrukturbereiche: Das Labor und die Laborwerkstatt. Der wissenschaftliche Anspruch des Forschungsprofils findet sich in der Ausstattung der verschiedenen Labors mit modernster Forschungstechnik wieder, die Anwendungsnähe unserer Forschung wird durch die Laborwerkstatt und die Realisierungsmöglichkeit anspruchsvoller Versuchsaufbauten unterstützt.

Letztlich stehen hinter Strukturen und dem Erfolg aber immer handelnde Personen. Im Institut für Bioprozess- und Analysenmesstechnik ist ein hoch motiviertes Team aus Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, wissenschaftlich-technischen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in nationale und internationale Kooperationen und Netzwerke von Forschungseinrichtungen und Unternehmen eingebunden. Wissenschaftler mit physikalisch-technisch orientierter Ausbildung sind ebenso zu finden wie solche mit Abschluss in einer biologischen oder chemischen Fachrichtung. Inter- und Transdisziplinarität sind am iba Tradition von Anfang an. Die Verwaltung sichert die Grundfunktionen des Instituts.

Fachbereich Analysenmesstechnik

Fachbereich Bioprozesstechnik

Fachbereich Biowerkstoffe

Nachwuchsforschergruppe

Labor

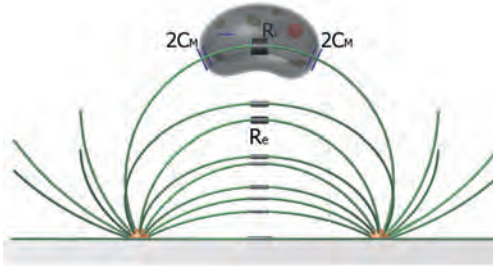
Laborwerkstatt

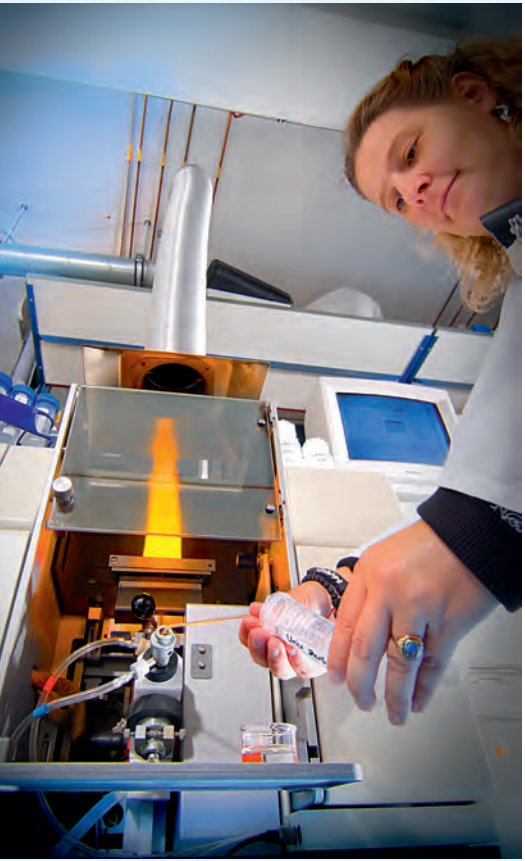
Fachbereich

# Analysen-messtechnik

Der fortschreitende Grad der Automation und Miniaturisierung in der Bio- und Medizintechnik erfordert den Einsatz moderner und vor allem schneller Messmittel zur kontinuierlichen Gewinnung von Prozessdaten. Im Fachbereich Analysemesstechnik werden innovative Werkzeuge zur messtechnischen Überwachung von Prozessen in den angewandten Lebenswissenschaften erforscht.

Die Elektrochemische Impedanzspektroskopie (EIS) beruht als Messmethode auf der Wechselwirkung von Ionen und Elektronen an der Grenz- bzw. Oberfläche zwischen Leitern und Elektrolyten. Sie kann daher Veränderungen an Grenzflächen frequenzabhängig messtechnisch erfassen. Ebenso können Eigenschaften an Grenzflächen durch elektrische Signale frequenzabhängig beeinflusst werden.





Der Schwerpunkt der Bioimpedanzmessung (Bio-EIS) liegt am iba auf der schnellen, nichtinvasiven Charakterisierung biologischer Materialien mittels breitbandiger elektrischer Impedanzspektroskopie im Frequenzbereich von einigen Millihertz bis zu 100 Gigahertz. Die Forschungsarbeiten des Fachbereichs Analysenmesstechnik konzentrieren sich daher auf die Bioelektrische Impedanzspektroskopie an Molekülen, Zellen und suprazellulären Systemen sowie auf die Manipulation von Zellen und Geweben mittels elektrischer Felder. Seine interdisziplinäre Kompetenz liegt in der Erforschung, Anpassung und Charakterisierung der technischen Messumgebung (Hard- und Software) an die biologisch-medizinische Messaufgabe für unterschiedliche die Bio-, Medizin- Lebensmittel- und Umwelttechnik.

Profilbildende Forschungsarbeiten des Fachbereiches waren in den letzten Jahren:

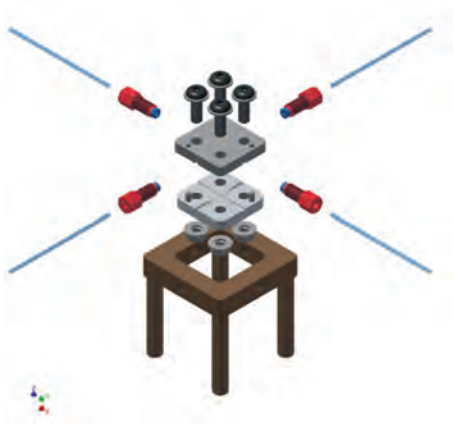
- Messung und Manipulation an biologischem Gewebe (Nerven, Haut) und Zellen (z.B. Vitalität, Konzentration)
- Methodenkopplung zur Untersuchung suprazellulärer Systeme (spezielle Messzellen, elektronische Zunge)
- hochparallele, schnelle Impedanzmessungen, Frequenz- und Zeitbereichsmessung, intelligente Datenauswertung
- Untersuchungen zu neuen Elektrodenmaterialien, Untersuchung von Grenzflächenvorgängen an Elektroden

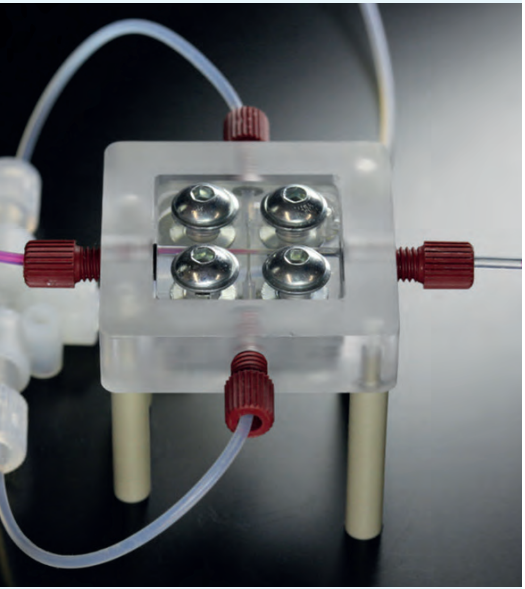
Fachbereich

# Bioprozess-technik

Die anwendungsorientierte Forschung des Fachbereichs Bioprozesstechnik konzentriert sich auf die Entwicklung und Charakterisierung von Bioprozessen für Applikationen primär im Bereich der Life Sciences, Biomedizin und Pharmazie. Dafür steht neben konventioneller Bioreaktortechnik auch eine Reihe von Mikrofluidik-basierten Bioreaktionssystemen zur Verfügung. Deren Entwicklung erfolgt auf der Grundlage der Tropfen-basierten *pipe-based bioreactors-Plattform (pbb)* oder von Mikrotiterplatten-Technologien. Mit Hilfe der Mikrosystemtechnik und von Feinbearbeitungstechnologien in Verbindung mit Oberflächenfunktionalisierungen entstehen automatisierte kundenspezifische bzw. applikationsspezifische Laboraufbauten.

Ein Schwerpunkt der interdisziplinären Forschungsarbeiten auf der Basis dieser Systeme ist die Kultivierung und Charakterisierung von 3D-Zellverbänden im Hochdurchsatz für die Stammzellforschung, die Tumorforschung oder die Tierersatzmodellforschung. Die 3D-Zellverbände können aus einem oder verschiedenen Zelltypen oder Organoiden aufgebaut sein, so dass Fragestellungen aus dem Bereich der personalisierten Medizin hinsichtlich diagnostischer und therapeutischer Ansätze adressiert werden können. Damit ermöglichen diese Techniken die breite Etablierung von Krankheitsmodellen unter Verwendung von humanen und tierischen Zellen, Bakterien und Viren für Point-of-Care Diagnostiken und die Validierung patientenspezifischer Therapien. Nicht invasive Analytik, hier vor allem mikroskopische und spektroskopische Verfahren, werden mit diesen Systemen gekoppelt und ermöglichen eine schnelle, automatisierte und über mehrere Tage unter aseptischen Bedingungen durchgeführte Analytik. Als Messobjekte dienen hier (Einzel-) Zellen, Stoffwechselprodukte, Gene, Genprodukte wie auch Enzyme oder Hormone.

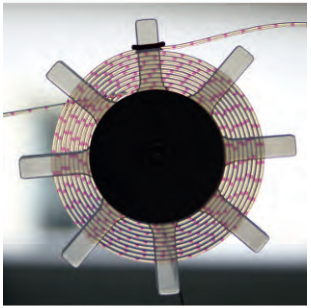


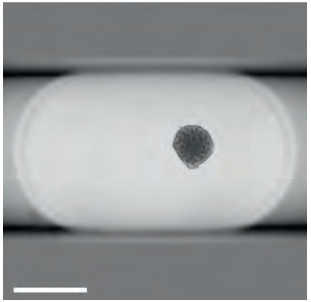


*Zentrales Element der pbb-Plattform: Tropfengenerierung.*

pipe based bioreactors

*Eingetragene Marke, Reg. Nr. 305 04 226*





Profilbildende Forschungsarbeiten des Fachbereiches waren in den letzten Jahren:

- Untersuchungen von Chemotherapeutika an 3D-Verbänden von Tumorzellen im Hochdurchsatz
- Untersuchungen zum Differenzierungsverhalten von Stammzellen in mikrofluidischen Systemen
- Entwicklung von Screeningmethoden (Wirkung von Zytostatika, personalisierte Medizin, Companion Diagnostics)
- Verkapselung von Zellen und 3D-Zellverbänden
- Entwicklung und Fertigung mikrofluidischer Chipsysteme (Präzisionsmechanische Fertigung, Plasmabeschichtung, Dispolsales mittels Spritzguss)

*Oben:*
*Detail der Tropfengenerierung.*
*Der Durchmesser des Hauptkanals beträgt 1 mm.*

*Mitte:*
*Coil zum Kultivieren und Speichern der Tropfen.*

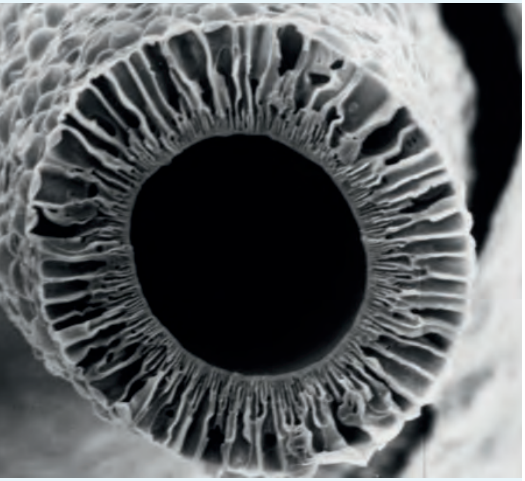
*Unten:*
*Multizellulärer Sphäroid als Beispiel für eine 3D-Zellkultivierung in der pbb-Plattform (Messbalken: 400 µm).*

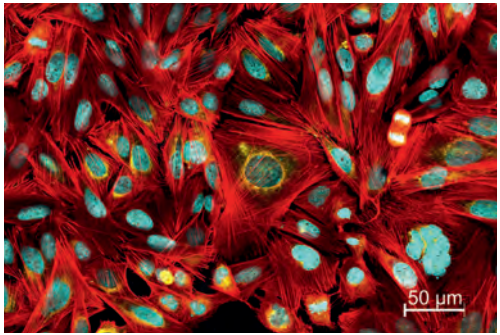
Fachbereich

# Biowerkstoffe

Der Fachbereich Biowerkstoffe konzentriert seine Arbeiten auf die Analyse und die gezielte Beeinflussung des Verhaltens von Biomaterialien im biologischen Umfeld. Zentrales Anliegen ist dabei die anwendungsorientierte Bestimmung und gezielte Beeinflussung der Biofunktionalität und Biokompatibilität von Biomaterialien.

Die Beherrschbarkeit der strukturrelevanten und oberflächenrelevanten Interaktionen an Grenzflächen ist vor diesem Hintergrund eine essentielle Voraussetzung für innovative Entwicklungen und Produktlösungen in der Biotechnologie und Medizintechnik. Da sowohl die Eigenschaften des Biomaterials wie auch die des biologischen Zielsystems das Design und die Funktion der Grenzfläche festlegen, verfügt der Fachbereich Biowerkstoffe über alle notwendigen methodischen und infrastrukturellen Voraussetzungen, um topografische, oberflächen-chemische und oberflächen-physikalische Materialeigenschaften zu bestimmen und die hierdurch induzierten molekularbiologischen, mikrobiologischen und zellbiologischen Reaktionen zu erfassen. Außerdem steht das reproduzierbare Design von 3D-Biointerfaces für biomedizinische und biotechnologische Applikationen beispielsweise durch die Anwendung der Zweiphotonen-Polymerisation (2PP) im Mittelpunkt des Interesses.






*Spezielle Tumorzellen des Knochens (SAOS-Zellen) kultiviert auf Y-TZP Oxidkeramik (Yttrium Stabilized Tetragonal Zirconium dioxide Polycrystals = Yttriumoxid teilstabilisiertes, tetragonales polykristallines Zirconiumdioxid).*

Profilbildende Forschungsarbeiten des Fachbereiches waren in den letzten Jahren:

- Entwicklung und Anwendung neuer Hydrogele
- Strukturierung durch Zweiphotonenpolymerisation (2PP) in Kombination mit Gläsern, Keramiken, biomimetische Erkennungsstrukturen (z.B. MIP)
- bei Polyelektrolytmultilayer (PEM): neue Strukturen z.B. für drug delivery
- bei Tetraetherlipiden (TEL): membrananaloge Spacersysteme mit untersch. Funktionsmolekülen
- LCM*-Plattform (zwei versch. Monomere: D,L lactide and ∫-caprolactone) und Hydrogele

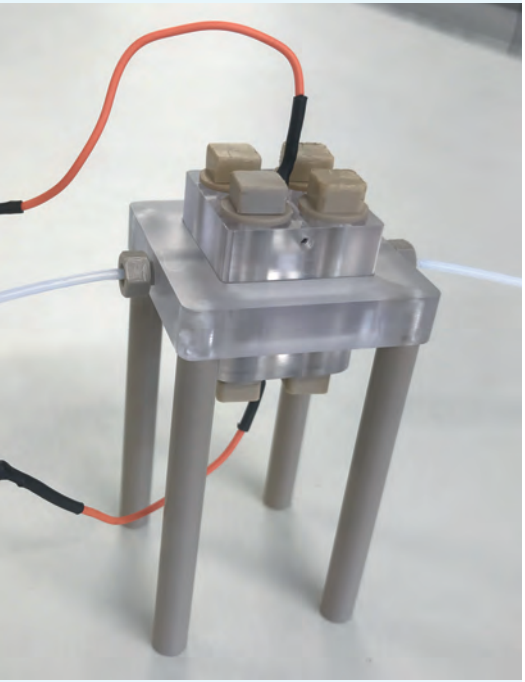
* Lactide-Caprolacton-Methacrylat

# Nachwuchs-forschergruppe

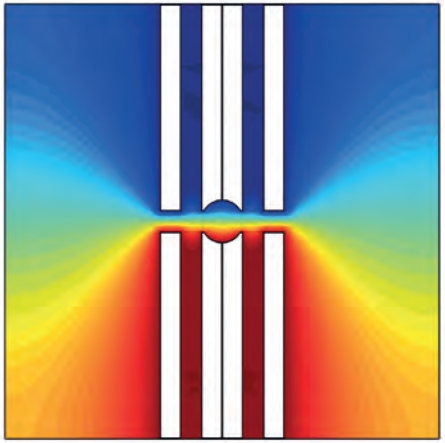
Die Nachwuchsforschergruppe konzentriert sich in ihren Arbeiten auf Sensoren und Aktoren für die Mikrofluidik. Es besteht ein Bedarf für die Messung und Handhabung von kleinen fluidischen Mengen, um miniaturisierte biologische Experimente zu ermöglichen.

Ein Impedanz-Sensor für die Messung von Tropfen in der mehrphasigen Mikrofluidik wurde realisiert. Der Sensor misst den Einfluss des Zellwachstums auf die elektrischen Eigenschaften der Tropfenmedien. Das Wachstum von Mikroben, die sich in dem begrenzten Raum eines Tropfens befinden, ändert die Leitfähigkeit bzw. die Permittivität des extrazellularen Mediums.

Die biomimetische Selbstorganisation von amphiphilen Molekülen an den Grenzflächen hat eine Reihe von Vorteilen für die Handhabung von kleinen Flüssigkeitsvolumina, insbesondere, wenn Miniaturisierung, Biokompatibilität und Kosten von entscheidender Bedeutung sind. Durch die Selbstorganisation von Lipiddoppelschichten und Silanmonoschichten können spezielle Oberflächen beschichtet werden, welche dem Tropfen eine hohe laterale Bewegungsfreiheit geben. Zugleich haben Makromoleküle und Proteine, welche im Tropfen enthalten sind, nur sehr geringe Möglichkeiten, die Lipiddoppelschicht zu passieren. Das schützt die Oberfläche des Chips vor ungewünschter Adsorption. Für die Anwendung des Elektrowettings ist diese durch den Selbstorganisationsprozess von Lipiden oder Silanen entstandene Schicht eine sehr gute Alternative zum konventionell genutzten Teflon AF.



*Ein mikrofluidisches System für die impedimetrische Messung des mikrobiellen Wachstums in Tropfen mit µL-Volumen.*



*Simulation des elektrischen Potentials im Impedanz-Sensor durch die Finite-Elemente-Methode.*

# Labor

Zur Durchführung der Laborarbeiten stehen den Mitarbeitern aller Fachbereiche und der Nachwuchsforschergruppe auf einer Fläche von ca. 750 m² modernst ausgestattete Labore und technische Messräume zur Verfügung. Wegen der Vielfalt der Arbeiten verfügt das iba über biologische, nasschemisch-präparative und analytische Räume.

In den **biologischen Laboratorien** können Zellkultivierungsarbeiten durchgeführt werden. Sie sind für Arbeiten mit Stoffen bis einschließlich Schutzstufe 2 nach Gentechnik- und Infektionsschutzgesetz zugelassen. Außerdem können für unterschiedliche Anwendungen Bioreaktoren im Größenbereich von wenigen Millilter bis 30l eingesetzt werden.

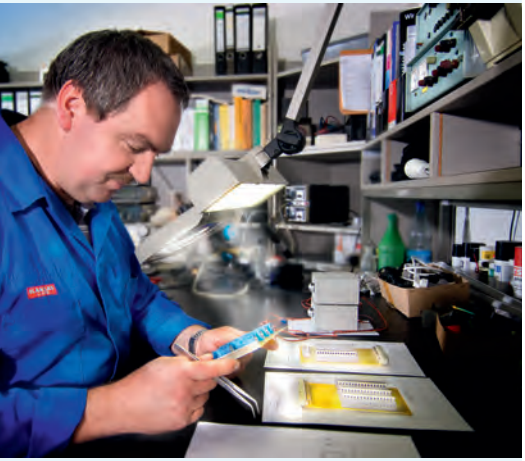
Die **nasschemisch- präparativen Labors** dienen in erster Linie der Synthetisierung, Aufreinigung und Charakterisierung von Substanzen zur Modifizierung und Funktionalisierung von Oberflächen.

In den **analytischen Messräumen** stehen chromatographische und spektroskopische Geräte für unterschiedliche Aufgaben zur Verfügung. Einen breiten Raum nehmen mikroskopische und bildgebende Techniken ein. Dazu zählen Rasterkraft- und Rasterelektronenmikroskopie, Lightsheetmikroskopie, Licht- und Fluoreszenzmikroskopie mit Einrichtungen zur Bewegung und Handhabung von Zellen, konfokale Laserscanningmikroskopie und Zwei-Photonentechnik.

# Laborwerkstatt

Die Laborwerkstatt hat mit ihrem breiten Know How und der technischen Basis an Werkzeugmaschinen genauso einen entscheidenden Anteil an der Qualität der Forschungsarbeiten wie an der Leistungsfähigkeit der Labore. Ob Musterbau oder Unterstützung bei der Schaffung oder Reparatur von Laboreinrichtungen - in unserer Werkstatt werden fast alle Wünsche der Wissenschaftler und des Laborpersonals erfüllt. Darüber hinaus bieten wir auch Partnern und Auftraggebern unseren Service.

Schnelle und unkonventionelle Lösungen können in unserer umfangreich ausgestatteten Laborwerkstatt realisiert werden. Hier nehmen unsere erfahrenen Techniker die Montage von Prototypen vor.



Daneben ist die integrierte Werkstatt in der Lage, mechanische Einzelteile selbst zu fertigen, sowie konfektionierte Teile bei Bedarf anzupassen. Die Ausstattung der Laborwerkstatt sowie das Know-How der Techniker ermöglichen Präzisionsmontagen unserer eigenen Forschungsprodukte und in Ihrem Auftrag.

Neben den konventionellen Dreh- und Fräsmaschinen stehen uns auch zyklengesteuerte Drehmaschinen und CNC-Fräsmaschinen zur Verfügung (zur technischen Infrastruktur siehe Homepage / Ausstattung).

Start

# Einblicke und Ausblicke

## Projektbeispiele

# Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

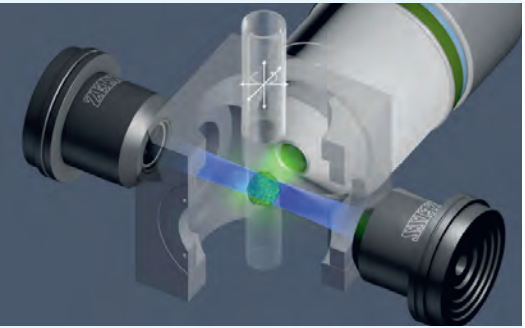
## Charakterisierung von dreidimensionalen (3D) Zellverbänden mittels Lichtblattmikroskopie im Hochdurchsatz

Selbst organisierende und Scaffold[1)]-basierte 3D-Zellverbände besitzen ein großes Potenzial für die regenerative Medizin und als Gewebeersatzmodell für die Diagnostik und/oder die Therapie von Krankheiten in der personalisierten Medizin. Darüber hinaus wird allgemein angestrebt, sie als Ersatz für Tierversuche einzusetzen.

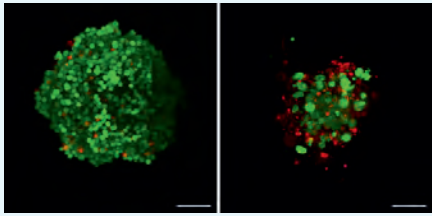
Um diese 3D-Zellverbände für die klinische Routine und für industrielle Anwendungen in gleichbleibender Qualität zur Verfügung zu stellen, werden im Rahmen des Forschungsprojektes „3D-Highlight“ 3D-Zellverbände mit Hilfe der Elektroimpedanz bezüglich ihrer Zellvitalität charakterisiert. Weiterhin wird mittels der Lichtblattmikroskopie[2)] die geometrische Form des Zellverbandes sowie die Position einzelner Zellen bzw. Zelltypen im räumlichen Zellverband untersucht. Dabei ermöglicht das Lichtblattmikroskop eine schnelle, zellschonende 3D-Aufnahme des Zellverbandes. Im Rahmen des Forschungsverbundes wird ein System entwickelt, das die räumliche mikroskopische Abbildung unterschiedlicher Zellverbände und deren Veränderung im Bereich mehrerer Tage im Hochdurchsatz unter aseptischen Bedingungen realisiert.

Als Beispiel dienen sogenannte Tumorsphäroide. Das sind selbst organisierte 3D-Zellverbände von Tumor- und Bindegewebszellen, deren Verhalten als Reaktion auf Chemotherapeutika untersucht wird. Ziel ist es, neue therapeutische Ansätze der Tumorbekämpfung hinsichtlich ihrer Effizienz schon vor der Behandlung des Patienten an körpereigenen Zellen testen zu können.

Als Beispiel für Scaffold-basierte 3D-Zellverbände wird die Differenzierung mesenchymaler[3)] Stammzellen zu Osteoblasten[4)], in ihren verschiedenen Stadien untersucht. Dabei werden verschiedene Einflüsse auf die Differenzierung ermittelt, u.a. die Steifigkeit, Benetzbarkeit und Resorbierbarkeit von Scaffolds, die mittels 2-Photonen-Polymerisations (2PP)-Technik[5)] hergestellt wurden, ebenso die Wirkung von biochemischen Stimuli.



*3D-Zellverband (Sphäroid) im Fokus des Lichtblattes: durch Veränderung der x-y-z-Position der Probe und durch die Rotation um die eigene Achse wird ein mikroskopisches 3D-Bild des Späroids erstellt (Quelle: Carl Zeiss Microscopy GmbH, modifiziert).*



*Mikroskopische Aufnahmen von Tumorsphäroiden vor (links) und nach Zugabe von 0,1 µM des Chemotherapeutikums Gemcitabin (rechts). Die Größe des Tumorsphäroids rechts nimmt signifikant ab bei deutlich vermehrter Anzahl toter Zellen (rot: tote Zellen, grün: vitale Zellen, Messbalken: 100 µm).*

**Forschungspartner**

Technische Universität Ilmenau,
Fachgebiete Mikromechanische Systeme und
Technische Optik, Ilmenau

**Fördermittelgeber**
**verschiedene Projektträger**

Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft
und digitale Gesellschaft (TMWWDG)

Förderung im Rahmen der „Richtlinie zur Förderung
der Forschung“

---

*[1] Scaffold: Gerüst (engl.); künstliche Struktur zur Unterstützung des Wachstums von Zellen und Gewebe in Biotechnologie und Medizin*

*[2] Lichtblattmikroskopie ist ein fluoreszenz mikroskopisches Verfahren, bei dem nur eine dünne Schicht in der Probe beleuchtet wird, typischerweise einige Mikrometer (Wikipedia). Nachfolgend werden diese Schichtbilder mittels Computer zu einem dreidimensionalen Bild zusammengesetzt.*

*[3] mesenchymal, das Mesenchym betreffend; das Mesenchym bildet zusammen mit dem gallertigen Bindegewebe das embryonale Bindegewebe (Wikipedia)*

*[4] für die Knochenbildung verantwortliche Zellen, die sich aus undifferenzierten Mesenchymzellen entwickeln*

*[5] ein hochpräzises Verfahren, bei der Laserlicht auf wenige Moleküle einer Flüssigkeit (bestehend aus Monomeren) so gebündelt wird, dass an dieser Stelle eine Polymerisation, d.h. eine chemische Verbindung, und damit eine Aushärtung der Flüssigkeit stattfindet, an anderen Stellen nicht. Damit ist eine gezielte Strukturierung von Scaffolds möglich.*

# Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

## Forschergruppe Impedanzspektroskopische Bioanalytik - schnell und hochparallel

In den Lebenswissenschaften ist die Kenntnis der Eigenschaften von Mikroorganismen, Zellen und Geweben von grundlegender Bedeutung für die Optimierung und Echtzeitüberwachung von Kulturbedingungen. Beispiele sind die Gewinnung neuer Wirkstoffe für die Krebsbekämpfung, die Nutzung patienteneigener Zellen als Gewebeersatz in der personalisierten Medizin u.v.a.m.. Auf der Basis der Wechselwirkung von biologischen Systemen mit schwachen elektromagnetischen Feldern ist eine weitestgehend beeinflussungsfreie, kontinuierliche Beurteilung und Analyse von Zellen und Mikroorganismen sowie von Stoffen und Prozessen möglich.

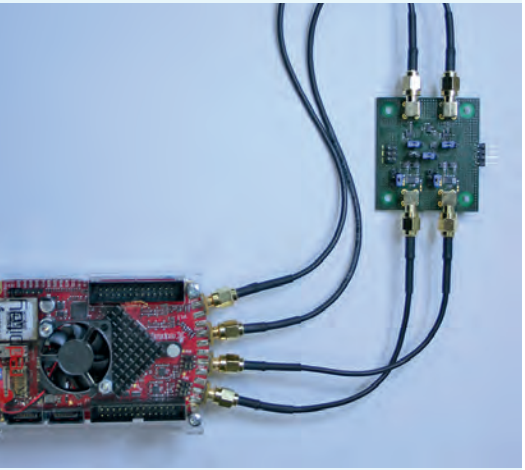
Der Schwerpunkt der Arbeit der Forschergruppe liegt auf der Entwicklung einer innovativen Methode der Impedanzmesstechnik[1]. Es geht dabei um eine neue Qualität der elektrischen Charakterisierung mit bisher unerreichter temporärer und räumlicher Auflösung wie sie in vielen Prozessen der Lebenswissenschaften und der Technik notwendig ist.

Die Forschergruppe konzentriert sich dabei auf eine Messmethode im Zeitbereich, bei der durch Auswertung einer Sprungantwort[2] das interessierende Impedanzspektrum je nach Frequenzbereich innerhalb von Mikrosekunden bis Millisekunden erfasst wird. Durch partielle Integration des Messsignals sowie adaptives Abtasten wird dabei das Datenvolumen soweit reduziert, dass kontinuierliche Echtzeitmessungen möglich werden. Weiterhin wird auf dieser Grundlage die gleichzeitige Messung an tausenden Einzelkanälen bzw. für nichtlineare Objekte die dynamische Impedanzspektroskopie möglich.

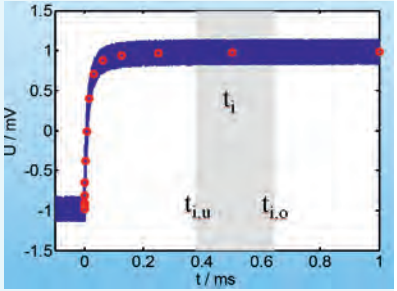
---

*[1] Impedanz, auch Wechselstromwiderstand, gibt das Verhältnis von elektrischer Spannung an einem Objekt zur aufgenommenen Stromstärke an.*

*[2] Eine Sprungantwort ist das Ausgangssignal eines Systems, dem am Eingang eine Sprungfunktion zugeführt wird (Wikipedia).*



*Testaufbau mit RedPitaya als Datenerfassungsystem.*




*Partielle Integration und adaptive Abtastung einer Sprungantwort (rot: Abtastpunkte).*

**Forschungspartner**

Technische Universität Ilmenau

**Fördermittelgeber**

Thüringer Aufbaubank; Gefördert durch den Freistaat Thüringen aus Mitteln des Europäischen Sozialfonds.

# Einblicke und Ausblicke

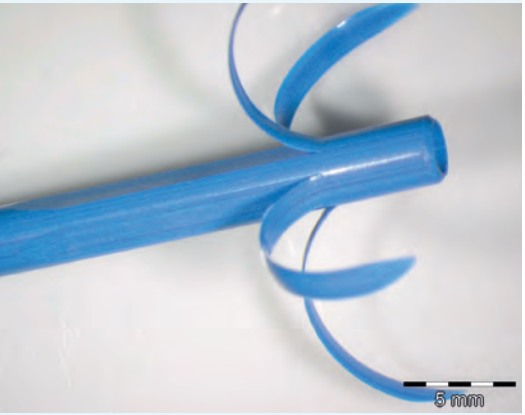
Projektbeispiele

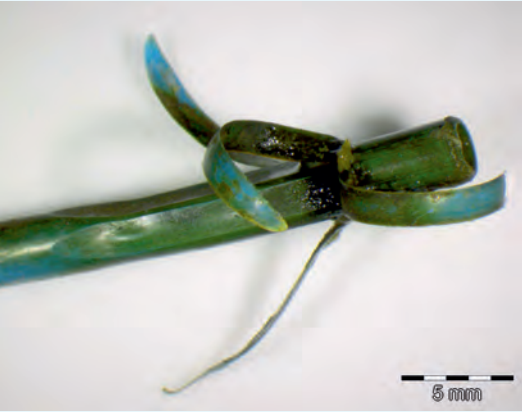
## Entwicklung inkrustationshemmender Beschichtungen für Gallengang-Stents - GFF

Im Bereich der Gastroenterologie werden bei bösartigen Tumorerkrankungen häufig Stents gesetzt, um so den durch Verengung verminderten Fluss von Gallenflüssigkeit weiterhin gewährleisten zu können. Aufgrund der spezifischen Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit muss bei bisherigen Stentmaterialien z.B. aus Polyurethanen (PUR) sehr schnell eine Inkrustation festgestellt werden. Diese führt zur Okklusion des Stents, welche schließlich nach einer kurzen Verweildauer von durchschnittlich 60 Tagen operativ ausgetauscht werden müssen.

Im Rahmen der Forschungsarbeiten im Projekt „GastroFreeFlow“ (GFF) werden spezielle Beschichtungen auf Tetraetherlipid (TEL) -Basis entwickelt mit dem Ziel, die initiale Adhäsion und somit die Keimbildung zu vermindern. Die evolutiv optimierten archaealen Membranlipide zeichnen sich durch eine besondere Stabilität aus und sind zudem in der Lage, Self-assembled Monolayer (SAM) zu bilden. Im Projektverbund werden hierbei verschiedene Archaeenstämme zur biologischen Produktion dieser TEL kultiviert und hinsichtlich ihrer Fähigkeiten zur Schichtbildung untersucht. Im iba Heiligenstadt erfolgt dabei unter anderem die synthetische Modifikation und Funktionalisierung mit polyhydrophilen, sowie sauren und basischen Komponenten. In diesem Projekt werden mit den TEL somit nachwachsende Rohstoffe eingesetzt, die eine nachträgliche synthetische Optimierung erfahren. Ziel ist es, durch die Ausbildung einer stabilen Wasserbarriere die Wechselwirkung zwischen Substratoberfläche und Bestandteilen der Gallenflüssigkeit derart zu minimieren, dass die Inkrustation der Stents signifikant vermindert und somit die Verweilzeit im Patienten entsprechend erhöht werden kann. Eine besondere Herausforderung besteht darin, eine Beschichtungstechnik zu entwickeln, bei der wässrige liposomale Formulierungen eingesetzt werden können.

Die Wirksamkeit wird dabei in neuen biologischen Tests untersucht, wobei die mikrobiologischen, wie auch chemischen Gegebenheiten im Gallengang realitätsnah simuliert werden.




**Forschungspartner**

Institut für Bioanalytik, Umwelttoxikologie und Biotechnologie – IFB, Halle/Saale

Universität Rostock, Lehrstuhl - Werkstoffe für die Medizintechnik, Rostock

Center for Life Science Automation – celisca, Rostock

RoweMed AG - Medical 4 Life, Parchim

**Fördermittelgeber**

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

*Steriler (oben) und explantierter Gallengangstent mit biofilmassoziierten Ablagerungen.*

# Einblicke und Ausblicke

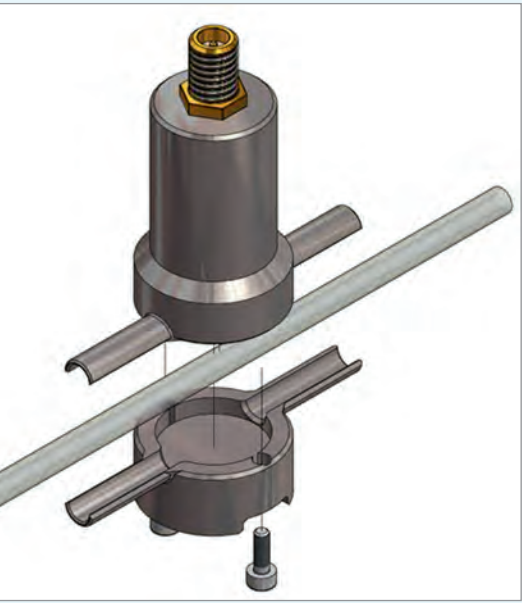
Projektbeispiele

## Modulares Messsystem auf Basis kontaktloser Hochfrequenz- Sensoren für Einweg-Bioreaktoren (Single Use Bioreactors - SUB)

„Single-Use“ (SU) Technologien für biotechnologische Anwendungen basieren mehrheitlich auf Kunststoffmaterialien und sind für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Der Mangel an geeigneter Sensortechnik für messtechnische Installationen an SUB für die pharmazeutische Produktion stellt einen bedeutenden limitierenden Faktor bei deren weiteren Etablierung dar.

Für ein effizientes Monitoring von Fermentoren ist die kontaminationsfreie messtechnische Erfassung des Prozessgeschehens unerlässlich. In diesem Verbundprojekt wird eine Mikrowellensensorik zur kontaktlosen Bestimmung der Permittivität und Leitfähigkeit von Fermentationsmedien entwickelt. Mit diesen Größen wird es möglich, beispielsweise auf die Zellzahl im Medium zu bestimmen und damit auf das Wachstum zu schließen.

Da Mikrowellen (MW) ohne größere Dämpfung Kunststoffe durchdringen, lassen sich Messanordnungen realisieren, die ohne direkten Kontakt mit den zu untersuchenden Medien funktionsfähig und langzeitstabil anwendbar sind. MW-Sensoren können z.B. direkt an der Außenhülle eines Fermenters angebracht oder als „Clamp-On“-Sensor an Schläuchen installiert werden.



*Resonator*

**Forschungspartner**

IRK Dresden, Hochfrequenztechnik und Antennenentwicklung, Dresden

**Fördermittelgeber**

Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (BMWi))

# Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

## Entwicklung eines parallelisierten BioMEMS[1] auf LTCC[2] – Basis für die *in vitro*-Testung

Auf dem Gebiet der *in vitro*-Testung hat sich in den letzten Jahrzehnten ein Paradigmenwechsel von der Verwendung von 2D- hin zu 3D-Zellkulturen vollzogen. Einige plakative Anwendungsfelder für 3D-Zellkulturen sind das Tissue Engineering als Ersatz für geschädigtes Gewebe, die Tumorforschung bzw. der Einsatz komplexer Zellkulturen in der Wirkstoffforschung. Seit dem besteht ein immer größeres Interesse an Systemlösungen zur automatisierbaren und parallelisierbaren Kultivierung dreidimensionaler Zellkulturen.

Die Defizite derzeitig verfügbarer Systeme liegen vor allem in der systemtechnischen Zusammenführung einzelner technischer Anforderungen an ein derartiges Kultivierungssystem und der Integration dieser in ein parallelisiertes Komplettsystem.

So steht die Entwicklung einer universell einsetzbaren, parallelisierten *in vitro* Applikationsplattform mit einem Maximum an Systemintegration beispielsweise für den Einsatz im Wirkstoffscreening im Fokus. Im Rahmen eines innovativen Ansatzes wurden Einzelmodule auf LTCC-Basis entworfen und gefertigt, die eine grundlegende Prozessierung dreidimensionaler Zellkulturen ermöglichen. Diese Einzelmodule integrieren die folgenden Funktionalitäten:

- Mikrofluidisches Modul auf LTCC-Basis mit Kultivierungskavität für 3D Zellkulturen
- 4 Fluidikanschlüsse für Medienversorgung/-entsorgung und Wirkstoffapplikation
- neuartiger Mischer zur optimalen Durchmischung von Medien und Wirkstoff
- optische Detektionsverfahren für prozessrelevante Parameter wie pH und $pO_2$
- Integration von Impedanzelektroden zum Monitoring der 3D-Zellkultur

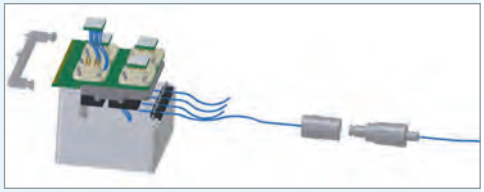
Weiterhin entstand ein Systementwurf zur Systemintegration von 12 parallelisierten Einzelmodulen mit zentraler Regelung/Steuerung.

Die Funktionstestung der Systeme erfolgt derzeit am Applikationsfall der osteogenen Differenzierung oviner mesenchymaler Stammzellen. Hierfür bieten die entwickelten Biomaterialien aus unterschiedlich stark vernetzten Lactid-Caprolacton-Copolymeren eine ideale Materialplattform.

---

*[1] MEMS sind winzige Bauelemente, die Logikelemente und mikromechanische Strukturen in einem Chip vereinen. Sie können mechanische und elektrische Informationen verarbeiten.*

*[2] Low Temperature Cofired Ceramics (dt.: Niedertemperatur- Einbrand-Keramiken)*



*LTCC-Chip (Schematische Darstellung)*

*Experimentmodul für LTCC Chip*

**Forschungspartner**

Tetra Gesellschaft für Sensorik,
Robotik und Automation mbH, Ilmenau

VIA electronic GmbH, Hermsdorf

Leibniz Institut für Photonische Technologien e.V.,
Jena

**Fördermittelgeber**

Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie
(BMWi))

# Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

## Entwicklung von neuartigen Hybridmaterialien: Mit bakterieller Nanocellulose beschichtete Keramiken als Kleingelenk-Implantate (CeKerIm)

Das Projekt diente der Schaffung neuer Kleingelenkimplantate für Finger-, Hand- und Zehengelenke, die die Anwendung der bewährten Zirkonoxid-Keramik für den großen Bedarf an Patienten mit chronischen Knochenerkrankungen zuließen, für die bisherige Implantat-Materialien und Designs kontraindiziert sind. Dazu wurden die Implantat-Schäfte der neuen Keramik-Implantate, die insbesondere dem Krankheitsbild (z.B. Rheuma) angepasst sind, mit dem natürlichen Biomaterial bakterielle Nanocellulose (BNC) beschichtet. Der Zirkonoxid-Keramik-Kern der so entstandenen Hybrid-Implantate ermöglicht durch sein im Rahmen des Vorhabens entwickelten neuen 3D-Implantat-Designs die Verankerung im krankheitsgeschädigten Knochen. Dadurch wird die Beweglichkeit sowie die Zugreifkraft der Hand bzw. die Flexion des Fußes wiederhergestellt und so das tägliche Leben der Patienten erleichtert. Die Beschichtung mit BNC und deren Design fungiert im Kontaktbereich zwischen Knochen und Keramik bei Patienten mit oben genannten Knochenschädigungen sowohl als mechanischer Puffer/Dämpfungsmaterial als auch als gewebefreundliches Interface-Material. Die biomechanischen Validierungen erfolgten mittels numerischer Simulationen (hier: Finite Elemente Methode).

*CAD-Modell eines humanen Mittelfingers mit Hybridimplantat.*

*FEM-Modell eines humanen Mittelfingers mit Hybridimplantat.*

**Forschungspartner**

Moje Keramik-Implantate GmbH & Co. KG, Petersberg

Polymet Jena e.V., Jena

**Fördermittelgeber**

Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (BMWi))

# Einblicke und Ausblicke

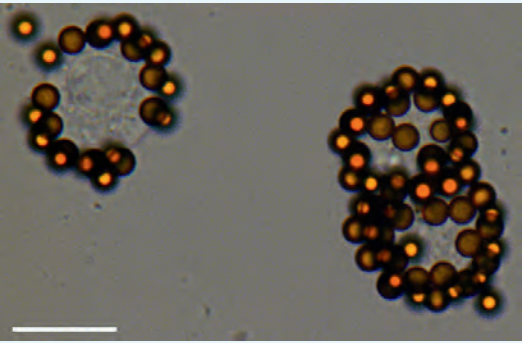
Projektbeispiele

## Biomagnetische Zellseparation auf Basis der „Lab-On-Disk“ Technologie für die „Point-of-Care“ Diagnostik (BioCellLab)

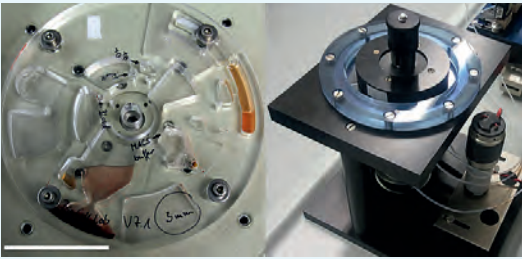
Die reproduzierbare Isolation von zirkulierenden Tumorzellen aus Vollblut ist eine grundlegende Voraussetzung für patientenspezifische *in vitro*-Tests. Da die Konzentration zirkulierender Tumorzellen im Blut sehr gering und somit der technische Aufwand für deren Separation hoch ist, ist die Entwicklung vollautomatischer, auf dem Prinzip der biomagnetischen Separation basierender Separationssysteme ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur patientenspezifischen „Point-Of-Care“-Diagnostik. Dabei muss die komplette Prozesskette von der Probenahme bis zur Zelldetektion umgesetzt werden.

Unter biomagnetischer Separation versteht man die selektive Anreicherung von Zielzellen aus Suspensionen (z.B. Blut) mit Hilfe von superparamagnetischen Nano- bzw. Mikropartikeln, den sogenannten Magnetbeads, die in der Suspension spezifisch an die Zielzellen binden. Die Magnetbeads haben einen Durchmesser von 100 nm bis in den Mikrometerbereich und können in einem äußeren Magnetfeld zusammen mit den daran gebundenen Zielzellen aufkonzentriert werden.

Im Rahmen eines Forschungsprojekts wurden fluidische Module für ein automatisches „Lab-On-Disk“ System entwickelt, die die Vorteile der zentrifugalen Mikrofluidik mit denen der biomagnetischen Separation insbesondere für den Probenbereich von 300 $\mu$l bis 2 mL vereinen. Für größere Probenvolumina, beispielsweise im Fall sehr geringer Zielzellkonzentrationen, steht ein im Rahmen des Forschungsprojektes optimiertes und im kontinuierlichen Durchfluss arbeitendes mikrofluidisches „On-Chip“-Hochdurchsatzsystem zur Verfügung.



*An Zielzellen spezifisch gebundene Magnetbeads (Messbalken: 20 µm).*



*Links: „Lab-On-Disk“-Plattform nach der kompletten Prozessierung (Messbalken: 50 mm).*

*Rechts: Zell-Separator der „On-Chip“–Plattform.*

**Forschungspartner**

Hahn-Schickard-Gesellschaft für angewandte Forschung e.V., Freiburg/Br.

**Fördermittelgeber**

Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi)

# Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

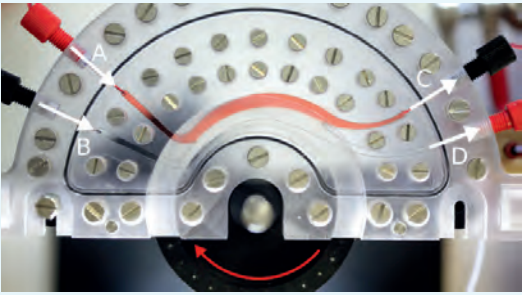
## Isolation und Expansion von Stammzellen aus Nabelschnurblut für die klinische Forschung

Stammzellen besitzen ein nahezu unbegrenztes Potenzial für die Behandlung von bis dato nicht heilbaren Krankheiten wie beispielsweise Parkinson oder Diabetes. Im Projekt „Multi-step Streptamer[1)] System für die klinische Stammzell-Forschung – MUSST“ werden für den entscheidenden Schritt „from bench to bedside“ geeignete Techniken für die Isolierung, die Manipulation und die standardisierte Vermehrung verschiedener Stammzellpopulationen entwickelt und etabliert. Als Quelle für die Stammzellen bietet sich Nabelschnurblut an, da dessen Stammzellgehalt bis zu einer Zehnerpotenz über dem von peripherem Blut liegt.

Kernstück des dafür realisierten Laborsystems ist ein Basismodul mit rotierenden oder ruhenden Permanentmagneten, das in Kopplung mit verschiedenen mikrofluidischen Chips zwei grundlegende Funktionen realisiert. Zum einen werden die wenigen Stammzellen durch die Bindung von Magnetbeads an Oberflächenmarker der Zellen aus dem Nabelschnurblut in einen Puffer überführt, also biomagnetisch separiert. Zum anderen werden neue Nukleinsäuren durch die Bindung an magnetische Nanopartikel mit Hilfe der Magnetkraft in die Stammzellen transferiert, wodurch diese genetisch verändert werden. Die so separierten und gegebenenfalls genetisch manipulierten Stammzellen können mit Hilfe der auf dem Prinzip des segmentierten Flusses basierenden „pipe based bioreactors“-Plattform in kleinen Volumina expandiert werden. Somit werden in einem geschlossenen mikrofluidischen System die magnetische Zellseparation, die magnetische Zellmanipulation und eine Zellproliferation in einer einzigen Plattform für die klinische Anwendung bereitgestellt.

---

*[1)] Die Streptamer Technologie erlaubt die reversible Isolierung und Färbung von antigenspezifischen T-Zellen, einem speziellen Typ von Lymphozyten (einem Subtyp von weißen Blutzellen), die eine zentrale Rolle bei der zellvermittelten Immunantwort spielen.*



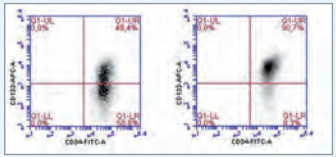

*Basismodul mit rotierender Permanentmagnetscheibe (roter Pfeil) und mikrofluidischen Zellseparationschip:*

*A) Eingang Blut*

*B) Eingang Puffer*

*C) Ausgang negative Zellfraktion*

*D) Ausgang separierte Stammzellen im Puffer*



*Qualitativer Nachweis einer erfolgreichen biomagnetischen Zellseparation von Zellen mit dem Oberflächenmarker CD133 mittels FACS: Aus einem Zellgemisch mit gleichen Anteilen an CD34+ und CD133+ Zellen (links) wurde eine CD133+ Zellsuspension mit einer Reinheit von 90,7% mit Hilfe des mikrofluidischen Separationsmoduls separiert (rechts; Zellfärbung: CD34-FITC / CD133-APC).*

**Forschungspartner**

Institut für Bioanalytik GmbH, Göttingen, Deutschland

Medizinische Universität Wien, Österreich

**Fördermittelgeber**

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Projektträger DLR

Die Förderung erfolgte im Rahmen des EUROSTARS-Programms der EU

# Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

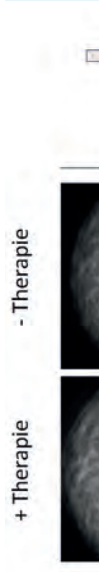
## Kultivierungsmethoden für die Tumorforschung im Hochdurchsatzverfahren

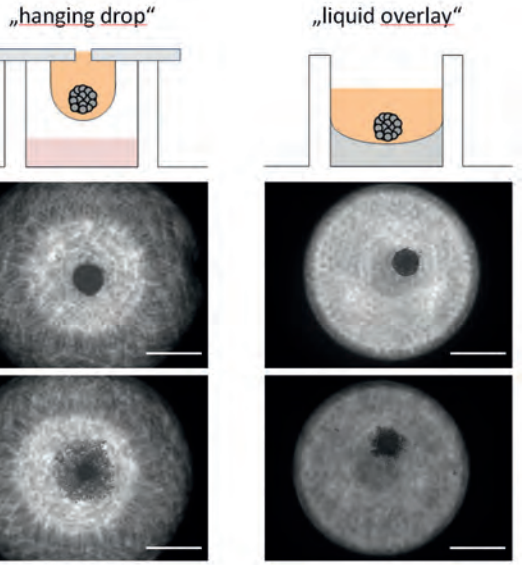
Tumore stellen trotz modernster diagnostischer Verfahren noch immer eine der häufigsten Todesursachen weltweit dar. Grund dafür sind vor allem Resistenzen gegen konventionelle Chemotherapeutika.

Ein Ziel des EU-Projektes CAM-PaC ist es – speziell für das Pankreaskarzinom – neue Angriffspunkte für effektivere Therapien zu identifizieren. Vielversprechende Ziele stellen vor allem Gene innerhalb der Tumorzellen dar, die die Chemotherapeutikaresistenz oder die wachstumsfördernde Interaktion zu weiteren Zelltypen innerhalb eines Tumors vermitteln.

Um aus der Vielzahl von möglichen Genen die entscheidenden Kandidaten zu identifizieren, werden am iba automatisierbare *in vitro* Kultivierungsmethoden entwickelt, um im Hochdurchsatz und mit hoher statistischer Sicherheit analysieren zu können, ob ein bestimmtes Gen zur Resistenz oder zur Interaktion mit weiteren Zelltypen beiträgt.

Dies geschieht ebenfalls automatisiert über die Analyse der Zellvitalität nach Behandlung mit Chemotherapeutika sowie des Phänotyps der Kulturen in Abhängigkeit der Präsenz von weiteren Zelltypen. Eine Besonderheit der *in vitro*-Kultivierungsmethoden ist es, dass die Tumorzellen als 3D-Zellverbände kultiviert und charakterisiert werden. Diese repräsentieren den Zustand eines Tumors im Patienten weitaus realistischer als zweidimensionale Zellkulturen (2D-Monolayer) bei klassisch durchgeführten Kultivierungsmethoden. 3D-Zellverbände bilden sich ohne Zugabe weiterer Zusätze, indem die Tumorzellen auf nichtadhäsiven Schichten („liquid overlay“) oder in sogenannten hängenden Tropfen („hanging drop“) kultiviert werden.






*Schematische Darstellung verschiedener automatisierbarer 3D-Kultivierungsmethoden und mikroskopische Aufnahmen von 3D-Zellverbänden ohne und mit Zugabe von Chemotherapeutikum (Messbalken: 500 µm).*

**Forschungspartner**

Philipps Universität Marburg, Deutschland

Queen Mary University London, Großbritannien

PolyGene AG, Rümlang, Schweiz

Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, Deutschland

EPO GmbH - Experimental Pharmacology & Oncology, Berlin-Buch, Deutschland

Mimetas B.V., Leiden, Niederlande

Universita Degli Studi di Verona, Italien

CeGaT GmbH, Tübingen, Deutschland

Universität Ulm, Deutschland

concentris research management GmbH, Fürstenfeldbruck, Deutschland

**Fördermittelgeber**

Europäische Kommission

# Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

## System for Automated Cell Cultivation and Analysis

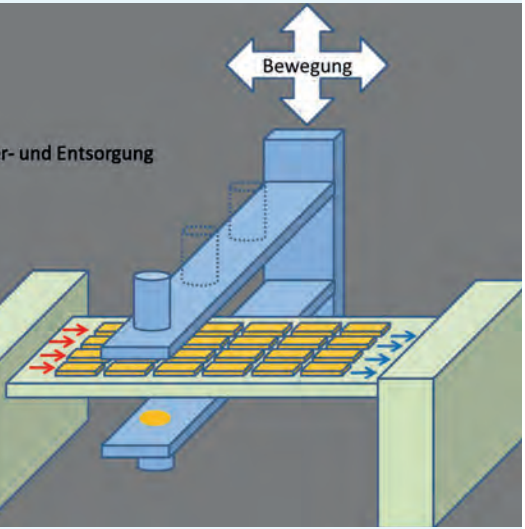
Das Ziel der noch laufenden Forschungs- und Entwicklungsarbeiten besteht in der biomechatronischen Systemintegration eines modularen Zellkultursystems und einer Vielzahl von Sensorsystemen auf Basis von Anorganika (Silicium/Glas/Keramik) und der damit einhergehenden Etablierung eines standardisierten modularen Systems für die routinemäßige Nutzung in den Life Sciences.

Vorzugsweise wird das „SACCA"-System (System for Automated Cell Cultivation and Analysis) für Fragestellungen aus dem Bereich der Histogenese eingesetzt. Wirbeltierzellen erfüllen ihre Funktionen über ihre jeweilige Umgebung, die von Ihnen produzierte extrazelluläre Matrix (ECM). Im Bewegungsapparat zeigt diese ECM eine mechanisch wirksame Textur. Die Erfolge der biomechanisch basierten Behandlungsverfahren für Knochenbrüche (Osteosynthese) belegen den Einfluss mechanischer Größen auf die Ausprägung der ECM, doch ist keines der Modelle zur Knochenentstehung (Osteogenese) bisher in der Lage, für die Therapie planbare Vorhersagen zu liefern.

Für die Überwindung dieses Defizits sind systematische Reiz-Reaktions-Studien an Zellkulturen erforderlich, die

- unter standardisierten Bedingungen
- räumlich unbewegt (Bewegungen provozieren Trägheitskräfte und „verdrehen" aus Sicht der Zellen den Schwerevektor)
- in hoher Parallelisierung
- mit definierten Reizen beaufschlagt werden und
- bildgebend oder spektral analysiert werden können.

Für die systematische Untersuchung der Histogenese muss eine (bisher nicht verfügbare) Arbeitsplattform („Workbench") geschaffen werden, in der eine Matrix dieser Zellkultursysteme („mittlere Schicht") raumfest ver- und entsorgt (Substrate, Strom, Wärme) werden kann, während aus der „oberen" und „unteren" Schicht schwingungsentkoppelt die optische Beobachtung, teilautomatisierte Manipulation und physikochemische Analyse erfolgen kann.




*Schemazeichnung der SACCA – Workbench mit optischen Analyseeinrichtungen.*

**Forschungspartner**

Technische Universität Ilmenau
FG Mikromechanische Systeme, Biomechatronik, Technische Optik, Elektroniktechnologie, Ilmenau

**Fördermittelgeber**

Carl-Zeiss Stiftung

# Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

## 3D Mikro- und Nanostrukturierung photosensitiver Gläser mit Hilfe von NIR[1)]-Femtosekundenlaserstrahlung[2)] für Zellträgerstrukturen in Mikrofluidikchips

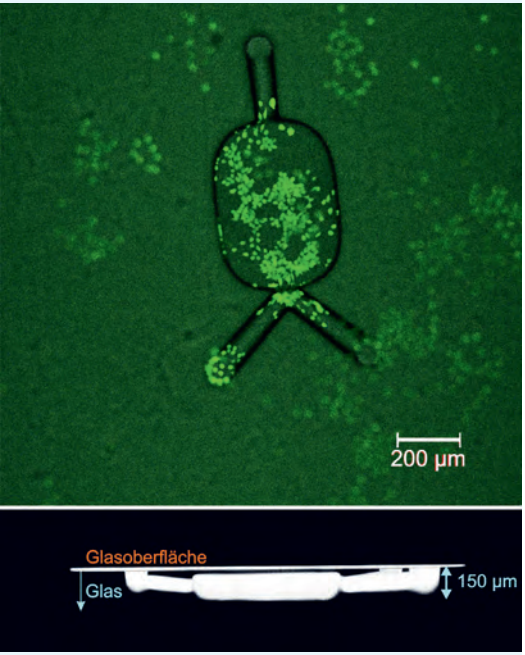
3D-Zellkultivierungshabitate[3)] in mikrofluidischen Strukturen gewinnen immer stärker an Bedeutung. In Kombination mit sensorischen Komponenten kann z.B. eine ressourcenschonende Analyse von Zell- und Gewebeinteraktionen mit Therapeutika (z.B. Chemotherapeutika für die Krebsbehandlung) realisiert werden. Die Voraussetzung sind Zellträgerstrukturen, die eine gewebeadäquate 3D-Zellkultivierung in Kombination mit einem Mikrofluidmanagement erlauben. Das mikrofluidische System dient dazu, die für den Lebenserhalt der Zellen notwendigen Substanzen und die zu untersuchenden Therapeutika zuzuführen.

Die Generierung von entsprechenden Mikrostrukturen direkt in Gläsern stellt eine innovative Umsetzung dieses Konzeptes dar. Eine besonders geeignete Klasse von Gläsern stellen Lithium-Aluminium-Silicatgläser dar, die mittels Photoformverfahren gezielt strukturiert werden können. In dem Projekt wird das Gefüge der Gläser mittels NIR-Femtosekundenlaserstrahlung unter Ausnutzung des Zweiphotoneneffektes im steuerbaren Laserfokus gezielt verändert, so daß mit nachgeschalteter thermischer Behandlung und Ätzung eine selektive Freisetzung von Glaskomponenten möglich ist. Im Ergebnis liegen 3D-Mikrostrukturen innerhalb von Gläsern vor, die mittels mikrofluidischer Zuleitungen mit Medium versorgt werden können. Durch die Anwendung eines frei definierbaren Mikrofluidikmanagements können können z.B. die Interaktionen von 3D-Zellkulturen mit Therapeutika getestet werden.

Der Projektpartner TU Ilmenau untersuchte im Gemeinschaftsprojekt die glaschemischen Grundlagen für die optimale laserprozessierte Mikrobearbeitung. Am iba wurden mittels gepulster Femtosekundenlaserstrahlung die 3D-Mikrostrukturen in Gläsern hergestellt und zellbiologisch validiert.

---

*[1)] Nahes Infrarot; Licht im nicht sichtbaren Bereich von 780 bis 3000 nm*
*[2)] Femstosekunde (fs) = $10^{-15}$ s (millionster Teile eines millionsten Teils einer Millisekunde)*
*[3)] ein durch spezifische abiotische und biotische Faktoren bestimmter Lebensraum von Zellen*




*3D-Mikrostruktur in Photoglas: oben: Zellkultivierung in der Struktur; unten: optischer Schnitt durch ein Photoglas von 500 µm Dicke mit innenliegender Mikrostruktur.*

**Forschungspartner**

Technische Universität Ilmenau,
Fakultät für Maschinenbau,
FG Anorganisch-nichtmetallische Werkstoffe, Ilmenau

**Fördermittelgeber**

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

# Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

## ECM-analoge Zellmatrices für Krebszellnischen auf Basis der Zweiphotonenpolymerisation (2PP)

Neue Daten aus der Krebsforschung belegen, dass die extrazelluläre Gewebematrix (ECM) als biomechanische Stützsubstanz einen großen Einfluss auf die Tumorgenese und die Induktion metastasierender Prozesse besitzt. Bisher ist es noch nicht gelungen, die nativen biomechanischen Eigenschaften der Matrix in artifiziellen 3D-Zellträgerstrukturen (Scaffolds[1]) technisch adäquat nachzubilden.

Im Rahmen des Verbundprojektes „DiaTumor" zur Entwicklung laserphotonischer Verfahren für die Diagnostik der Wechselwirkungen zwischen Tumorzellen und ECM wurden vom iba 3D-Scaffolds auf Basis von Hydrogelen entwickelt, die als Zellnischen für die gewebenahe 3D-Kultivierung von Tumorzellen dienen können. Die notwendige Anpassung der biomechanischen Steifigkeit der Scaffolds an die nativen Eigenschaften von Tumorgeweben wird über ein Toolset hydrogelbasierter Präkursoren[2] erreicht. Mit Hilfe der Zweiphotonenpolymerisation[3] werden diese photoaktivierbaren Stoffgemische polymerisiert, wobei eine frei definierbare 3D-Mikrostruktur generiert werden kann. Je nach Zusammensetzung der Präkursoren kann die Steifigkeit der 3D-Zellmatrices gezielt eingestellt werden. Biomechanische Analysen zeigen, daß die Steifigkeiten denen natürlicher Tumormatrices entsprechen.

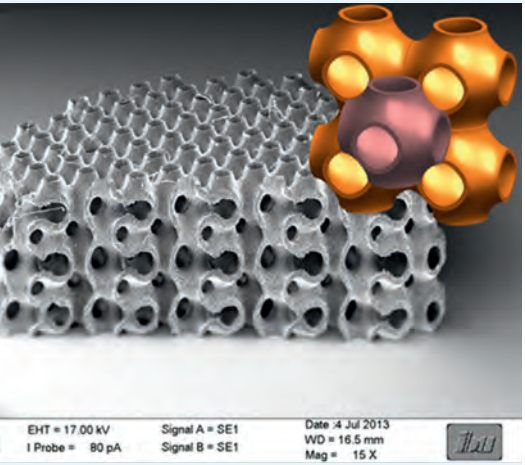
Durch Untersuchungen zur dreidimensionalen *in vitro*-Langzeitkultivierung von Mammakarzinomzellen konnte nachgewiesen werden, daß die Zellen im Gewebeverband tumorspezifische Aktivierungen auf Genebene aufweisen. Zellbewachsene 3D-Tumorzellmatrices stehen somit für die Tumor- und Pharmaforschung zur Verfügung, um neue Therapeutika zu entwickeln, die an der ECM des Tumorgewebes angreifen, damit die frühen Prozesse der Tumorgenese beeinflussen und die Chancen einer frühen Erkennung und erfolgreichen Therapie erhöhen.

---

[1] *Scaffold: Gerüst (engl.); künstliche Struktur zur Unterstützung des Wachstums von Zellen und Gewebe in Biotechnologie und Medizin*

[2] *Als Präkursor (aus lateinisch praecursor ‚Vorläufer') wird in der Chemie oder Biochemie bei einem Syntheseweg ein Molekül bezeichnet, das als Ausgangsprodukt in eine Reaktion eingeht. Aus diesem wird ein oft komplexes und differenziertes Produkt gebildet (Wikipedia). Hier werden speziell entwickelte Hydrogele als Präkursoren verwendet.*

[3] *ein hochpräzises Verfahren, bei dem Laserlicht auf wenige Moleküle einer Flüssigkeit (bestehend aus Monomeren) so gebündelt wird, dass an dieser Stelle eine Polymerisation, d.h. eine chemische Verbindung, und damit eine Aushärtung der Flüssigkeit stattfindet, an anderen Stellen nicht. Damit ist eine gezielte Strukturierung von Scaffolds möglich.*




*Schnitt durch einen 3D-Scaffold auf Basis sich wiederholender Schwarz-P-Einheitszellen. Ihre vorherige Computersimulation ist farbig eingeblendet. (Messbalken: 1 mm).*

**Forschungspartner**

LaVision BioTec GmbH, Bielefeld

Menlo Systems GmbH, Martinsried

Miltenyi Biotec GmBH, Bergisch-Gladbach

Universitätsmedizin Göttingen –
Georg-August-Universität Göttingen

**Fördermittelgeber**

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Projektträger: VDI Technologiezentrum

# Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

## Intelligente Sensorfusion zum Online-Monitoring von Biogasanlagen als Basis für prozesstaugliche Prozessführungsstrategien[1)]

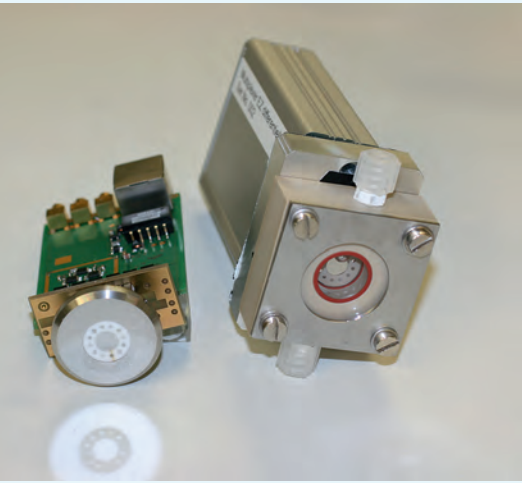
Um Prozessstörungen bei Fermentationsverläufen in Biogasanalage schneller zu erkennen, werden feldtaugliche Online-Analysenmethoden benötigt. Durch die Anwendung einer elektronischen Zunge können z.B. die Anteile flüchtiger organischer Säuren (FOS) mittels impedanzspektroskopischer Messmethoden in Biogasgüllen online erfasst werden. Die elektronische Zunge repräsentiert eine elektrochemische Messmethode und basiert auf einem Multielektrodenarray mit unterschiedlichen Elektrodenmaterialien, einem impedanzspektroskopischen Messsystem und der Anwendung von multivariaten statistischen Datenauswertungen[2)] zur Kalibration und quantitativen Ausgabe der Messergebnisse. Durch Reaktion der FOS mit den einzelnen Elektroden entstehen unterschiedliche Signale, die nachfolgend durch die multivariate Analyse ausgewertet werden können. Somit kann auf die Zusammensetzung des Biogasmediums geschlossen werden. Die Methode ist prinzipiell auf andere Medien übertragbar.

Die Projektpartner verfolgten das Ziel, Messsysteme für das Online-Monitoring von Biogasanlagen zu entwickeln, zu testen und nach erfolgreichen Tests methodentechnisch zu fusionieren.

---

*[1)] Teilprojekt des iba im Rahmen des Forschungsprojekts der genannten Projektpartner: Online-Prozessanalytik qualitätsbeeinflussender Parameter bei der Biogasproduktion durch intelligente Sensorik*

*[2)] Multivariate Statistiken sind eine ganze Familie von statistischen Verfahren für die Analyse der Abhängigkeiten zwischen mehr als zwei Variablen.*



*elektronische Zunge*

**Forschungspartner**

Fraunhofer Institut für Bauphysik (IBP), Valley

Fraunhofer Instituten für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik (IGB), Stuttgart

Fraunhofer Institut für Chemische Technologie (ICT), Karlsruhe

Fraunhofer Institut für Windenergie und Energiesystemtechnik, Kassel

Gas- und Umwelttechnik GmbH (DBI), Leipzig

Pattern Expert (PE), Leipzig

**Fördermittelgeber**

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

# Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

## Entwicklung eines innovativen Messmodules zur Bestimmung der mikrobiellen Inaktivierungsleistung von UV-Hygienisierungsanlagen

UV-Hygienisierungsanlagen realisieren die Entkeimung bzw. Eliminierung von Krankheitserregern im Trinkwasser besonders zuverlässig, ohne dass Chemikalien (Chloridierung) zugeführt werden müssen oder reaktive Oxidationsprodukte (Ozonierung) entstehen. Schwachpunkte dieser Technologie sind die begrenzte Lebensdauer der UV-Strahler und die Reduzierung der UV-Leistung durch Fouling (Verschmutzung, Ablagerungen) und Biofilme. Daher ist eine verlässliche On-line-Funktionskontrolle für ein solches Desinfektionssystem in vielerlei Hinsicht extrem wichtig.

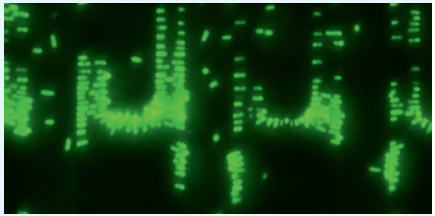
Dazu wurde vom iba ein Messmodul für die Anreicherung und Detektion der Keime in einer UV-Desinfektionsanlage des Projektpartners UST GmbH entwickelt. Zentraler Bestandteil der Untersuchungen waren die Gestaltung der Elektroden, mit welchen die Zellen angereichert und detektiert wurden, die Anpassung der Elektronik an die zu erwartenden Frequenzen und Dynamikbereiche und das spezielle miniaturisierte Messmodul. Letzteres muss die Messsignale zuverlässig auswerten und für den Betreiber darstellen.

Das Alleinstellungsmerkmal dieses Systems ist die smarte Kopplung von Dielektrophorese[1)], Pulsation der Strömung und schneller Impedanzspektroskopie für die Anreicherung und Messung der noch lebenden Keime auf den Elektroden. Die durch die UV-Behandlung geschädigten Keime zeigen ein anderes elektrisches Verhalten und werden daher nicht angereichert und impedimetrisch nicht detektiert. Im Ergebnis dieses Projektes entstand ein optimiertes, computergesteuertes Messmodul mit integrierter Elektronik, welches universell an die verschiedensten Anlagen des Projektpartners angepasst werden kann.

---

*[1)] Die Dielektrophorese verwendet ein inhomogenes elektrisches Feld zur Manipulation von Partikeln/Teilchen, in diesem Fall dient sie zur Anreicherung von Mikroorganismen auf den Elektroden.*

*Ansicht des Messmoduls*



*angereicherte Mikroorganismen auf Elektrodenstruktur*

**Forschungspartner**

UST Umwelt -Systemtechnik GmbH, Geschwenda

GeSIM Gesellschaft für Silizium-Mikrosysteme mbH, Großerkmannsdorf

**Fördermittelgeber**

Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi)

# Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

## Verbesserter Aufschluss von Biogassubstraten durch Ausnutzung des kombinierten Effektes zwischen Schockwelle und hohem elektrischen Feld

Der Biogasprozess läuft in mehreren Stufen ab. Dabei ist die erste Stufe, die Hydrolyse, der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Die Verbesserung bzw. Beschleunigung der Hydrolyse kann somit zur Optimierung des Gesamtprozesses beitragen. Entscheidend ist hier die Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Nährstoffen. Neben dem Aufbrechen von Zellwänden geht es dabei auch um die Zerkleinerung von Konglomeraten und damit eine Vergrößerung der für die Vergärung aktiven Oberfläche.

Dem Projekt lag die Hypothese zugrunde, dass eine kombinierte Behandlung mit Schockwellen und elektrischen Feldern einerseits in der Lage ist, Klumpen aufzubrechen und andererseits Zellwände zu zerstören, was zu einer besseren Verfügbarkeit der Biomasse führt.

Grundlegende Untersuchungen wurden in Laborfermenten durchgeführt, wobei hier eine größere Bandbreite an Behandlungsparametern eingestellt werden konnte. In einer speziell entwickelten Pilotanlage mit zwei konstruktiv identischen Teilen wurde die Vergärung parallel sowohl mit als auch ohne Behandlung durchgeführt, wodurch sich eine direkte Vergleichbarkeit ergab.

Eine Erhöhung der Biogasausbeute zwischen 8 % und 10 % konnte gesichert werden, wobei die Wirkung des elektrischen Feldes gegenüber der Schockwellenbehandlung dominierte.

*Aufbau der Behandlungskammer. Der drehbare Elektrodenträger dient der Vermeidung von Verstopfungen an den Engstellen.*

**Forschungspartner**

Triptiser Edelstahl GmbH, Triptis

GBS Elektronik GmbH, Großerkmannsdorf

**Fördermittelgeber**

Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi)

# Möglichkeiten und Grenzen

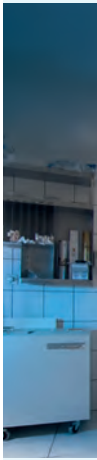
Forschungsausstattung

## Analytische Messtechniken

Das iba verfügt über ein breites Spektrum an chromatographischen und spektroskopischen Methoden und Systemen. Sie umfassen die Photometrie im Wellenlängenbereich von 180 bis 3.200 nm, Atomabsorptions- und Infrarotspektroskopie, Circulardichroismus sowie spektroskopische und abbildende Ellipsometrie.

In den hoch ausgestatteten Elektronikmessräumen können Frequenz- und Zeitbereichsanalysen von DC bis 6 GHz, Netzwerk- und Spektrenanalysatoren und Oszilloskope bis 8 GHz für unterschiedliche Forschungs- und Messaufgaben genutzt werden.

Umfangreich ist auch die Ausstattung mit Impedanzanalysatoren, Potentiostaten und Galvanostaten zur Bestimmung biophysikalischer und elektrochemischer Eigenschaften unterschiedlicher Medien. Dazu gehören die Untersuchung metallischer Werkstoffe unter simulierten biologischen Bedingungen, die Bestimmung von Biomasse und Lebendzellzahl adhärenter und suspendiert wachsender Zellen sowie die Bestimmung des Wassergehaltes in biologischen und anorganischen Medien.



### Chromatographie

- Gaschromatographie
- HPLC
- Gelpermeationschromatographie
- LC-MS/MS

### Spektroskopie

- UV/VIS-NIR-Spektroskopie
- Fluoreszenzspektroskopie
- Infrarotspektroskopie
- Atomabsorptionsspektroskopie
- Circulardichroismus

### elektronische Messtechnik

- Impedanzspektroskopie
- Potentiostat-Galvanostat
- Spektrenanalysatoren
- Netzwerkanalysatoren
- Oszilloskope

### sonstige

- Quarzmikrowaage
- Kontaktwinkel
- Weißlichtinterferometer
- Flowcytometer
- Ellipsometer

## Bioreaktortechnik

Zur Kultivierung von Mikroorganismen und Zellen stehen eine Reihe von Bioreaktoren zur Verfügung. Dazu gehören Rühr- und Membran- Bioreaktoren im Bereich von 100 ml bis 8 l, Bioreaktoren für Suspensions- und adhärente Zellkultivierung und Techniken zur Zellvereinzelung im Nano- und Mikromaßstab.

Ebenso ist eine Zellkultivierung unter dynamisch-mechanischer Stimulation in BOSE-Reaktoren möglich.

Für biotechnische Anwendungen und zur Messtechnik-Entwicklung gibt es Modellreaktoren von 7 bis 30 l für Arbeiten speziell zur Vergärung von Biomasse.

### Rührbioreaktoren

- von 100 ml bis 8 l
- Reaktoren für Suspensions- adhärente Zellkulturen
- Multifermentersysteme

### weitere Bioreaktoren

- Membranbioreaktoren
- Zellvereinzelung im Nano- und Mikrolitermaßstab

### Biogastechnik

- Modellanlage bis 30l
- Biogasmonitoring
- Gärversuche

## Mikroskopische Technik

Im Institut kann auf Durch- und Auflichtmikroskope zurückgegriffen werden, die durch die Ausstattung mit Fluoreszenzlicht, Bildverarbeitungssystemen, Mikromanipulatoren und optischer Pinzette für eine Vielzahl von Aufgabenstellungen nutzbar sind.

Die Oberflächengestalt und –wechselwirkung von Festkörpern im Nanometerbereich kann mit einem Rasterkraftmikroskop bestimmt und somit Adhäsions- und elektrostatische Kräfte an Luft und in Flüssigkeiten gemessen werden.

Das Rasterelektronenmikroskop mit energiedispersivem Röntgenspektrometer wird zur Bestimmung der Morphologie von Festkörperoberflächen und adhärierten biologischen Systemen verwendet. Ebenso können Quantifizierungen der chemischen Zusammensetzung von Festkörpern (Legierungen, Keramiken, Polymere, Komposite) durchgeführt werden.

Neben einem konfokalen Laserscanningmikroskop zu topographischen und morphologischen Oberflächenuntersuchungen verfügt das iba auch über eine hoch ausgestattete Zwei-Photonen-Technik. Damit ist wahlweise Zwei-Photonenmikroskopie, Zwei-Photonenpolymerisation sowie die Zellmanipulation mit Laserimpulsen realisierbar.

### Durchlicht-/ Auflichtmikroskopie

- Hellfeld
- Dunkelfeld
- Fluoreszenz

### Mikroskoptechniken

- Konfokale Laserscanmikroskopie (CLSM)
- Lightsheetmikroskopie (LSFM)
- Rasterelektronenmikroskopie (REM)
- Rasterkraftmikroskopie (AFM)

### Zwei-Photonen-Techniken

- Zweiphotonenmikroskopie (2PLSM)
- Zweiphotonenpolymerisation (2PP)
- Zweiphotonenmanipulation (2PM)

### Mikromanipulation

- Optische Pinzette
- Patch-Clamp-Technik

## Oberflächenbearbeitungen und -funktionalisierungen

In der Institutswerkstatt werden Versuchsaufbauten und Einzelkomponenten gefertigt. Dazu können neben Dreh- und Fräsmaschinen auch Geräte zur Blechbearbeitung und Oberflächenbearbeitung (Sandstrahlen) genutzt werden. Mit der vorhandenen Plasmaanlage sind Oberflächenfunktionalisierungen unterschiedlicher Materialien möglich.

# Deutschland und die Welt

Partner

## Partner DEUTSCHLAND

(Auswahl und soweit in den Forschungsprojekten noch nicht genannt)

-4H- JENA engineering GmbH, Jena

B.Braun Melsungen AG, Melsungen

FhG IGB, Stuttgart

Fördergemeinschaft innovative Medizin, Beichlingen

FSU Jena, Institut für Organische Chemie und und Makromolekulare Chemie u.a.

GeSiM mbH, Großerkmannsdorf

Hahn-Schickard-Gesellschaft (HSG), Villingen-Schwenningen

IBA GmbH, Göttingen

IMMS Ilmenau

Institut für Bioanalytik, Umwelttoxikologie und Biotechnologie GmbH, Halle

IPHT Jena

IRK Dresden Hochfrequenz und Antennen-entwicklung, Dresden

LaVision BioTec GmbH, Bielefeld

Mathys Orthopädie GmbH, Mörsdorf

Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach

Moje Keramik-Implantate GmbH & Co. KG, Petersberg

Polymet Jena e.V., Jena

RoweMedAG – Medical 4 Life, Parchim

Senova GmbH, Weimar

Technische Universität München

Tetra GmbH, Ilmenau

Universität Marburg

Universität Rostock

Universität Ulm

Universitätsmedizin Göttingen

UST Umwelt-Systemtechnik GmbH, Gera

X-FAB Semiconductor Foundries AG, Erfurt

... USA Chile Georgien Israel

## Rest der Welt

Die internationalen Kooperationspartner aus Forschungseinrichtungen und Unternehmen sind so zahlreich, dass wir hier nur die Länder darstellen und auf die Homepage verweisen.

# Netzwerke / Mitgliedschaften

Arbeitsgemeinschaft „Chemische und Biologische Mikrolabortechnik“, Ilmenau

Arbeitskreis Prozessanalytik der GDCH

Cluster elektronische Mess- & Gerätetechnik Thüringen EIMuG

DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e. V.

Deutsche Gesellschaft für Biomaterialien e.V.

Deutsche Gesellschaft für Materialkunde e.V.

European Society for Biomaterials ESB

Fachsektion Biotechnologie und Nanotechnologie der DECHEMA

Forschungsgesellschaft für Messtechnik, Sensorik und Medizintechnik e.V.

Measurement Valley e.V., Göttingen

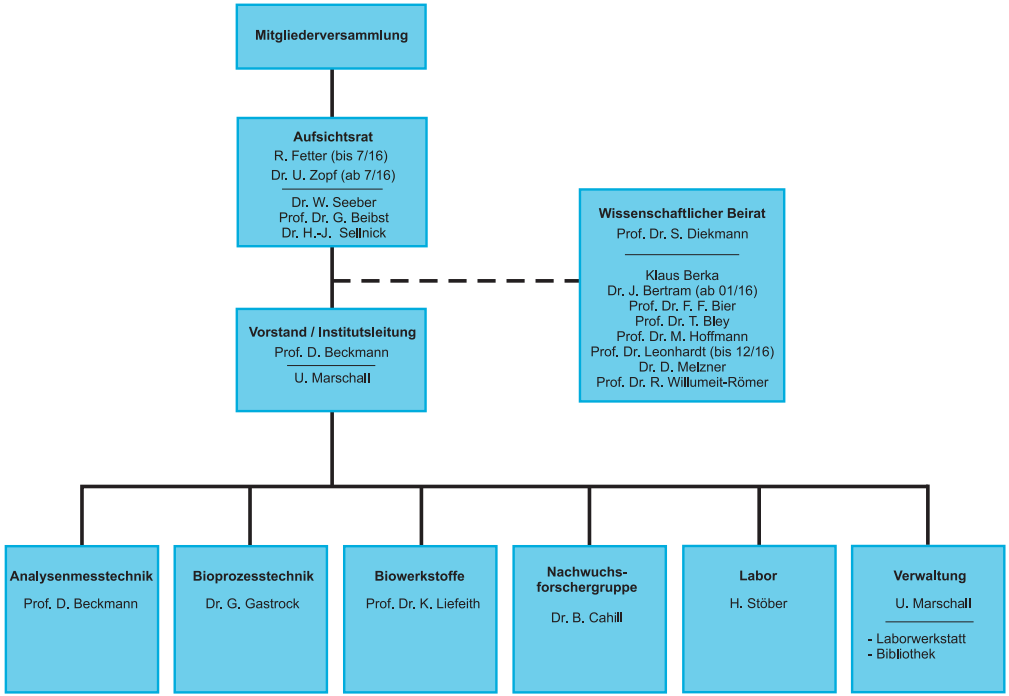
medways e.V., Jena

Mikro-Nanotechnologie-Thüringen e.V.

Thüringer Arbeitsgemeinschaft Biomaterial e.V.

Wirtschaftsforum Eichsfeld e.V.

# Organisation



## Finanzierung des Instituts

### 2015 ▶

| | in T€ |
|---|---|
| **Institutionelle Förderung (Freistaat Thüringen)** | **2.685,5** |
| **Drittmittel** | **1.769,8** |
| **Summe** | **4.455,3** |
| | |
| **Aufgliederung Drittmittel** | |
| BMBF / BMWi | 677,8 |
| Freistaat Thüringen | 402,6 |
| DFG | 108,2 |
| EU | 95,5 |
| Auftragsforschung | 460,9 |
| Sonstige | 24,8 |
| **Summe** | **1.769,8** |

### 2016 ▶

| | |
|---|---|
| **Institutionelle Förderung (Freistaat Thüringen)** | **2.545,3** |
| **Sondermittel Bau** | **223,0** |
| **Drittmittel** | **2.411,0** |
| **Summe** | **5.179,3** |
| **Aufgliederung Drittmittel** | |
| BMBF / BMWi | 779,7 |
| Freistaat Thüringen | 561,8 |
| DFG | 53,3 |
| EU | 282,2 |
| Auftragsforschung | 674,3 |
| Sonstige | 59,7 |
| **Summe** | **2.411,0** |

# Mittendrin

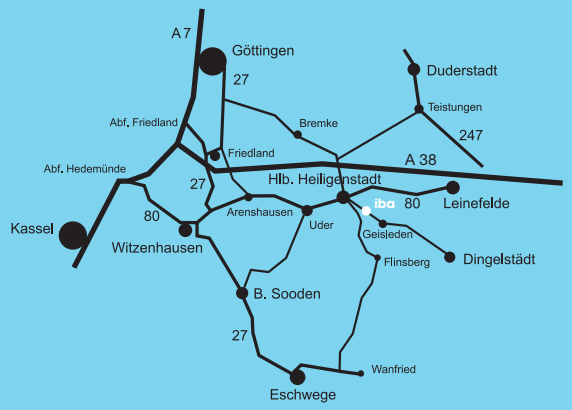
## … vielleicht kennen Sie unseren Standort jetzt etwas besser:

- zwischen Grundlagenforschung, Anwendung und Industrie – mittendrin
- zwischen Biologie, Medizin, Ingenieurwissenschaften und Technik – mittendrin in den Lebenswissenschaften
- zwischen Universitäten, Hochschulen und Forschungseinrichtungen – mittendrin
- zwischen den Zentren von Wissenschaft und Hightech – und doch mittendrin
- nicht gerade im Zentrum Thüringens – aber mittendrin
- aber im geographischen Mittelpunkt Deutschlands … eben mittendrin

Wir hoffen, Sie finden uns jetzt noch besser. Als Partner für Forschung, Entwicklung, und Technologie. Aber auch als erfahrene(r) oder angehende(r) Wissenschaftlerin oder Wissenschaftler, die/der ihren/seinen Platz in der künftigen Arbeitswelt sucht. Oder „nur" wegen Ihres Interesses an unserer Arbeit. Wir freuen uns auf Sie!

**Prof. Dieter Beckmann**
Institutsdirektor

**Dipl.-Oec. Ulrich Marschall**
Admin. Vorstand





Institut für Bioprozess- und Analysenmesstechnik e.V.

D-37308 Heilbad Heiligenstadt
Telefon 03606/671-0
Telefax 03606/671-200
E-Mail iba@iba-heiligenstadt.de

**www.iba-heiligenstadt.de**



**Impressum:**
Fotos: TLZ / Eichsfeld 10.05.16 / Antonia Pfaff (S. 7 Mitte)
www.foto-grimm.de (Titelseite, S. 13, 15, 23, 24, 25, 26, 59, 61)
Text/w. Fotos: Institut für Bioprozess- und Analysemesstechnik e.V.
Gesamtherstellung: Cordier Druck + Medien, Heilbad Heiligenstadt · www.cordier.de