EINBLICKE

2017–2018

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 ... 4–7
Mission und Vision – Profil zeigen ... 8–11
Einheit und Verschiedenheit – Strukturen ... 12–27
Fachbereich Analysenmesstechnik ... 16–17
Fachbereich Bioprozesstechnik ... 18–19
Fachbereich Biowerkstoffe ... 20–21
Nachwuchsforschergruppe ... 22–23
Labor ... 24–25
Laborwerkstatt ... 26–27
Einblicke und Ausblicke – Projektbeispiele ... 28–61
Möglichkeiten und Grenzen – Forschungsausstattung ... 62–65
Deutschland und die Welt – Partner ... 66–69
Organisation / Finanzierung ... 70–71
Organigramm des iba ... 70
Finanzierung des Instituts 2017 und 2018 ... 71
Mittendrin ... 72

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 Prozess der Neuprofilierung und vor allem der Internationalisierung der Forschung mit all seinen Facetten war eine spannende und interessante Herausforderung. Das Forschungsprofil *„Biotechniques at Interfaces“* hat sich als langfristig tragfähig erwiesen. In den letzten Jahren, abschließend 2018, erfolgte weitergehend die Festlegung der Anwendungsrichtung dieses Profils auf das *„Disease Modelling, das Engineering molekularer und zellulärer Verfahren für die personalisierte Medizin“*.

Profilierung und Profilausrichtung konnten 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 Grundfinanzierung des Instituts durch den Freistaat Thüringen insbesondere auch die anspruchsvolle Ausstattung mit Forschungstechnik sowie die Entwicklung und Bereitstellung einer modernen Infrastruktur, die mit der 2016 bis 2018 erfolgten Generalsanierung des Laborgebäudes einen vorläufigen Abschluss fand.

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 mehr als 25 Jahren des Bestehens – das iba konnte 2017 dieses Jubiläum begehen – 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 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. Alle zwei Jahre ist es Gastgeber der Heiligenstädter Kolloquien *„Technische Systeme für die Lebenswissenschaften“* und kann in diesem Rahmen jeweils rund 200 Wissenschaftler aus Forschung und Industrie begrüßen.

Diese Broschüre möchte Ihnen Einblicke in unsere Arbeit geben und greift dabei insbesondere die Jahre 2017 und 2018 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

Neubau der Brücke auf dem Institutsgelände

Abriss eines Altbaus

EFRE
EUROPA FÜR THÜRINGEN
EUROPÄISCHER FONDS FÜR REGIONALE ENTWICKLUNG

Wichtige Ereignisse –

2017–2018

Festkolloquium 25 Jahre iba

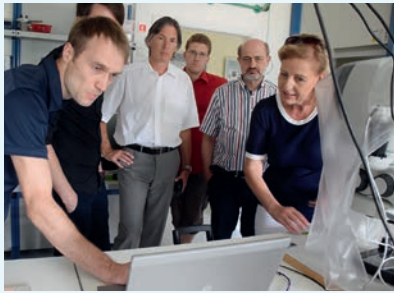
Am 27.04.2017 feierte das iba sein 25-jähriges Bestehen mit einem Festkolloquium. Der Thüringer Minister für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitale Gesellschaft, Wolfgang Tiefensee umriss in seiner Festrede die erfolgreiche Entwicklung des Instituts zu einem anerkannten Standort der anwendungsnahen Forschung in Thüringen und versicherte, dass der Freistaat Thüringen auch in Zukunft durch eine engagierte Förderung die ambitionierten Ziele des Instituts auf dem Life-Science-Bereich unterstützen wird. Weitere Festredner würdigten die hervorragende wissenschaftliche Entwicklung des Instituts und seine Einbindung in die internationale Forschungslandschaft, so Prof. Dr. Stephan Diekmann und Prof. Dr. Thomas Bley.

11. Thüringer Biomaterialkolloquium

Die Tagung fand vom 13. bis 15.03.2018 in Zeulenroda statt und bündelte Thüringer Forschungskompetenzen mit der Expertise von Unternehmen des Freistaates. Das Institut war über die am iba ansässige Thüringer Arbeitsgemeinschaft Biomaterial maßgeblich an der inhaltlichen Fokussierung auf Schwerpunktthemen der Grenzflächenforschung in Thüringen beteiligt. Im Mittelpunkt standen Rapid Prototyping-Technologien und additive Fertigungsverfahren für die Regenerative Medizin sowie Smart Biomaterials mit funktionellen Strukturen und Oberflächen durch die Etablierung sensorischer und aktuatorischer Eigenschaften.

DECHEMA-Fachgruppe „Single-Use-Technologie in der biopharmazeutischen Produktion“

Vom 17. bis 18.04.2018 fand die turnusmäßige Sitzung der DECHEMA-Fachgruppe unter Leitung von Prof. Dr. Dieter Eibl in Heiligenstadt statt. Anforderungen, Entwicklungen und Erfahrungen auf dem Gebiet der biotechnologischen Kultivierung mit ressourcenschonenden, flexiblen und platzsparenden Anlagen für die klein- und mittelvolumige Produktion von Biopharmazeutika wurden vorgestellt und diskutiert.



Abgeordnete des Thüringer Landtages besuchen das iba

Eine Delegation des Koalitionsarbeitskreises „Wirtschaft und Wissenschaft“ unter Leitung von Frau MdL Eleonore Mühlbauer besuchte gemeinsam mit dem Staatssekretär des TMWWDG, Markus Hoppe, das iba und informierte sich über die aktuelle Forschung des iba auf dem Gebiet des Disease Modeling. Die Abgeordneten waren von der Leistungsfähigkeit des Instituts beeindruckt und sicherten die weitere Unterstützung zu.

19. Heiligenstädter Kolloquium „Technische Systeme für die Lebenswissenschaften“ 24.-26.09.2018

Das iba begrüßte über 200 Ingenieure, Mediziner, Biologen, Physiker, Chemiker und Informatiker zur traditionsreichen wissenschaftlichen Tagung in Heiligenstadt. Aktuelle Forschungsthemen mit dem Fokus auf neue Ansätze für medizinische Diagnosen und Therapien wurden von international renommierten Wissenschaftlern vorgestellt und diskutiert. Ein zentrales Thema stellte das Disease Modeling dar. Im Rahmen der Tagung wurden auch erstmals Preise für herausragende Arbeiten von Nachwuchswissenschaftlern im Bereich der MINT-Fächer vergeben. Die von der Stiftung der Kreissparkasse Eichsfeld geförderten Preise „Best Paper Award“ und „Best Thesis Award“ für junge Nachwuchswissenschaftler sollen zur Begabtenförderung im Bereich der Lebenswissenschaften beitragen. Die Preisträger kommen aus ganz Deutschland.

Abschluß der Generalsanierung des Laborgebäudes

Ende 2018 wurde die fast dreijährige Generalsanierung der Labore abgeschlossen. Die umfangreichen Bau- und Modernisierungsmaßnahmen umfassten eine vollständig neue Ausstattung einschließlich der Neugestaltung der Klima- und Lüftungstechnik, der Versorgung mit Reinstgasen für chemische und biologische Reaktionen und ein modernes Alarmierungs- und Notfallsystem. Dem Institut und seinen Mitarbeitern steht damit modernste Infrastruktur und Labortechnik zur Verfügung.

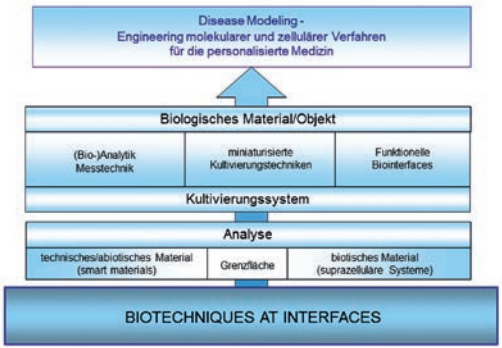
Mission und Vision

Profil zeigen

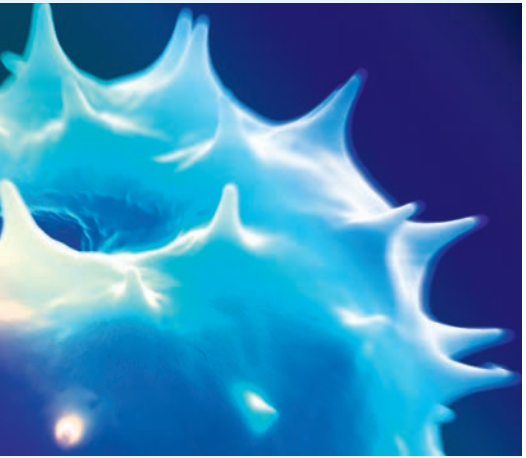
Mit seiner Gründung konnte das iba auf Erfahrungen bei der Entwicklung und Herstellung anspruchsvoller Forschungstechnik für die Biotechnologie aufbauen. In diesem interdisziplinär ausgerichteten Wissensgebiet hatte sich von Anfang an die Erkenntnis durchgesetzt, dass die erfolgreiche Durchführung biotechnologischer Prozesse von der Beherrschung der Wechselwirkungen zwischen dem biotischen System und der abiotischen Umgebung abhängt. Die Tatsache, dass auch in den Lebenswissenschaften Grenzflächenwechselwirkungen zwischen belebter und unbelebter Natur eine herausragende Rolle für den Erfolg des jeweiligen Systems oder Prozesses spielen, ist 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, smarten Materialien und Oberflächen als Testsysteme in den Lebenswissenschaften vor und konzentriert sich mit seinem Forschungsprofil *„Biotechniques at Interfaces“* anwendungsseitig auf das *Disease Modeling* und hier wiederum insbesondere auf das *Engineering molekularer und zellulärer Verfahren für die personalisierte Medizin.*



KOMPETENZEN
der Fachbereiche des Instituts sind

- innovative Systeme zur messtechnischen Analyse und Überwachung von Systemen und Prozessen in den angewandten Lebenswissenschaften, insbesondere zur schnellen, breitbandigen und hochparallelen Bioelektrischen Impedanzspektroskopie für die Untersuchung von Molekülen, Zellen, suprazellulären Systemen und Grenzflächen,
- miniaturisierte und parallelisierte Bioprozesse für Therapie und Diagnostik auf der Basis von 1D – 4D Zellkulturmodellen, ausgeprägt insbesondere in der Mikrofluidik und speziell in der Segmented-Flow-Technik als schnelles, geschlossenes und sicheres HTS-System ohne Verschleppungs- und Verdunstungsprobleme,
- Design und die Charakterisierung von Biointerfaces für die Lebenswissenschaften, insbesondere für Biomedizin und die Bioanalytik, durch Untersuchung und Beherrschung der strukturrelevanten und oberflächenrelevanten Interaktionen an Grenzflächen; zentrales Anliegen ist hier die anwendungsorientierte Bestimmung der Biofunktionalität und Biokompatibilität von Biomaterialien mittels besonderer Analyse-, Strukturierungs- und Funktionalisierungsmöglichkeiten.

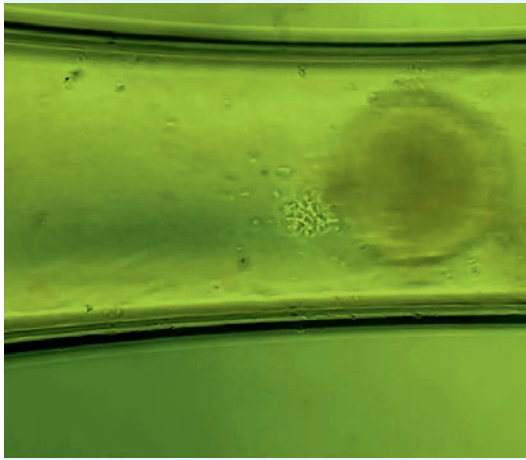
HIG^{h}-Tech-Zentrum Rosenhof

- Fachbereiche
- Nachwuchsforschergruppe
- International Research and Training Groups
  - Doktorandenseminar, Promotionen, Habilitationen
  - forschungsunterstützende Diplom-, Master- und Bachelorarbeiten, Praktika
- Modernste High-Tech-Labors
- Laborwerkstatt

Ergebnisse der Grundlagen- und angewandten Vorlaufforschung fließen unmittelbar in die von einem interdisziplinär zusammengesetzten Forscherteam des iba bearbeiteten Projekte ein. Sie werden zum überwiegenden Teil in Forschungsverbünden mit Industriekooperation durchgeführt.

Neben dem Freistaat Thüringen, der sich durch die Grundfinanzierung mit dem iba identifiziert, sichert vor allem die erfolgreiche Einwerbung eines kontinuierlich hohen Anteils an Drittmitteln von Bund, Land, Förderorganisationen der Wissenschaft und der EU die anwendungsorientierten Forschungsarbeiten des iba. Durch diese stabilen Finanzierungsquellen kann das Institut auch auf modernste Forschungstechnik zurückgreifen, die 2017 und 2018 weiter ergänzt werden konnte (s. Forschungsausstattung).

Parallel zur Forschung ist die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses dem iba ein ebenso wichtiges Anliegen. Sie wird durch Nachwuchsforschergruppen, durch die forschungsunterstützende Betreuung wissenschaftlicher Abschlussarbeiten, durch ein eigenes Doktorandenseminar und in einem gemeinsam mit der TU Ilmenau und der Ernst-Abbe-Hochschule Jena ausgerichteten Mas-



Impedanzmessung an einem Sphäroid in einer mikrofluidischen Kapillare

terstudiengang „Miniaturisierte Biotechnologie“ realisiert.

Neben der Grundlagen- und anwendungsorientierten Forschung ist die Dissemination der Forschungsergebnisse eine weitere satzungsgemäße Aufgabe des iba.

Ein wichtiger Baustein dafür sind die Heiligenstädter Kolloquien. 2018 richtete das iba das 19. Heiligenstädter Kolloquium „Technische Systeme für die Lebenswissenschaften“ aus. Die Heiligenstädter Kolloquien haben Tradition seit 1982 und sind heute ein anerkanntes, nationales Symposium, das alle zwei Jahre 150 – 200 Wissenschaftler aus Forschung und Industrie in Heiligenstadt zusammenführt. Darüber hinaus wurde das Institut in der Vergangenheit auch mit der Austragung renommierter nationaler und internationaler Tagungen betraut (z.B. 7. Deutsches BioSensor Symposium 2011, XVth International Conference on Electrical Bioimpedance (ICEBI) and the Xth Conference on Electrical Impedance Tomography 2013).

Als Mitglied der Thüringer Arbeitsgemeinschaft Biomaterial, dessen Geschäftsstelle am iba angesiedelt ist, richtet das Institut ebenfalls im Zweijahresrhythmus die Thüringer Biomaterialkolloquien im Rahmen der Thüringer Grenz- und Oberflächentage aus. Weiterhin ist das Institut Mitausrichter der „Workshops of Chemical and Biological Micro Laboratory Technology“ der Technischen Universität Ilmenau. Das Institut ist in zahlreichen Netzwerken zwischen Forschung und Industrie assoziiert.

Seit 2016 ist das Institut Partner der Ascenion GmbH. Ascenion ist exklusiver Technologietransferpartner von zahlreichen Forschungsinstituten der Helmholtz- und Leibniz-Gemeinschaft, der Medizinischen Hochschule Hannover und assoziierten Organisationen der translationalen Forschung. Ihr Schwerpunkt liegt im Bereich Life Sciences.

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 2017/18 durch die grundhafte Sanierung des Laborgebäudes die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Fortsetzung der wissenschaftlichen Arbeit geschaffen werden. Mit dem Abschluss der Arbeiten Ende 2018 stehen Labore auf höchstem Standard zur Verfügung.

Einheit und Verschiedenheit

Strukturen

Aufbauend auf der langjährigen Expertise wurde 2017 und 2018 das Forschungskonzept des Instituts fortgeschrieben. Auch künftig fokussiert das iba seine Arbeit auf das Forschungsprofil „Biotechniques at Interfaces“, wird sich jedoch anwendungsseitig im Bereich Lebenswissenschaften noch stärker als bisher auf das Disease Modeling konzentrieren.

Um Erkrankungen grundsätzlich zu verstehen und erfolgreich zu bekämpfen, werden dafür auch unterschiedliche Modelle genutzt, aus verschiedenen Gründen zunehmend zellbasierte Modelle, hier wiederum vor allem 3/4D-Modelle. Bei Beherrschung der entsprechenden Kultivierungs- sowie der analytisch-/diagnostischen Untersuchungsmethoden ermöglichen sie es, Entstehung, Verlauf und Therapie von Erkrankungen unter labormäßigen, standardisierten Bedingungen zu reproduzieren und zu erforschen. Möglich wird damit aber auch die Entwicklung Patienten-angepasster Therapien der personalisierten Medizin.

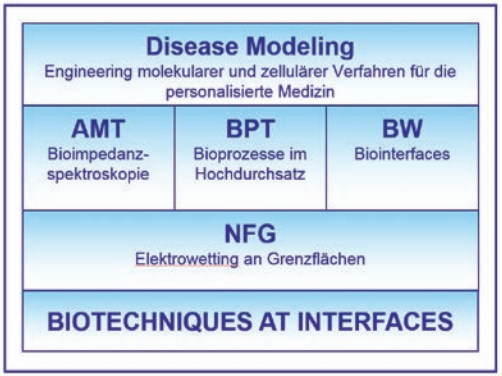
Die Fachbereiche des iba haben dieses, für das Engineering molekularer und zellulärer Verfahren notwendige Know-how seit vielen Jahren in zahlreichen Forschungsprojekten entwickelt. Sie können mit ihrer stark interdisziplinär orientierten Ausrichtung erhebliche Unterstützung für die biowissenschaftliche und medizinische Forschung leisten und werden ihre unterschiedliche Expertise synergetisch in die Umsetzung dieses Konzepts einbringen.

Schwerpunkte dabei sind:

- Die bioelektrische Impedanz-Spektroskopie an Zellen und Geweben mittels elektrischer Felder für die prozesstaugliche In- und Online-Analytik, insbesondere die schnelle (ms), breitbandige (von einigen mHz bis zu 100 GHz) und hochparallele elektrische Impedanzspektroskopie
- Miniaturisierte und parallelisierte Bioprozesse für Therapie und Diagnostik auf der Basis von 1/4 D-Zellkulturmodellen mit Spezialisierung auf die Technologieplattform „pipe based bioreactors“® (pbb) und Well-basierte automatisierte Hochdurchsatzverfahren
- Das Design und die Charakterisierung von Biointerfaces durch Untersuchung und Beherrschung der struktur- und oberflächenrelevanten Interaktionen an Grenzflächen, insbesondere Untersuchungen zur Biokompatibilität und Biofunktionalität von Materialien im biologischen Kontakt sowie Entwicklung und Anwendung smarter Materialien und innovativer Strukturierungsmethoden

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 der 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 sowie 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

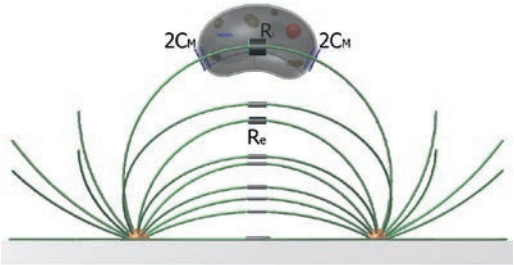
Laborwerkstatt

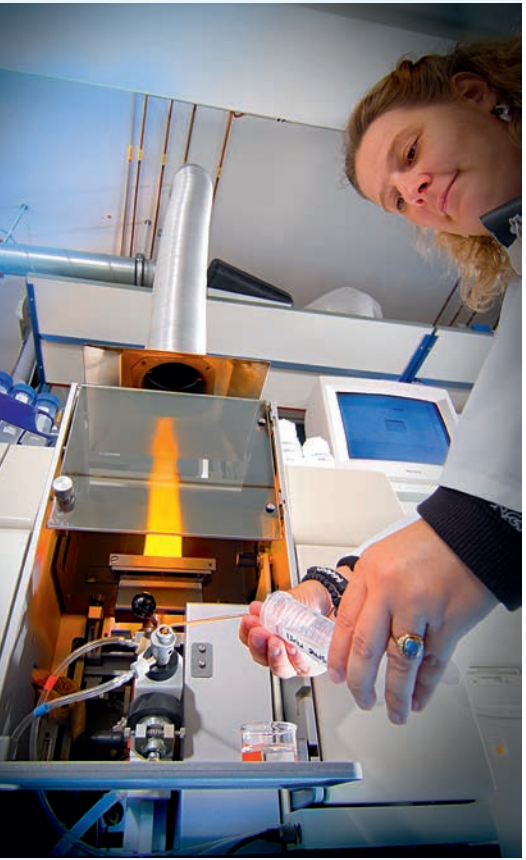
Fachbereich

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. Das betrifft insbesondere auch das Engineering molekularer und zellulärer Verfahren für das Disease Modeling. Im Fachbereich Analysemesstechnik werden traditionell 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.





Auch biologische Objekte, beispielsweise Zellen mit ihrer Membran, besitzen derartige Grenzflächen. Der Schwerpunkt der Bioimpedanzmessung (Bio-EIS) liegt daher im Fachbereich Analysenmesstechnik auf der schnellen, nichtinvasiven Charakterisierung biologischer Materialien mittels breitbandiger elektrischer Impedanzspektroskopie im Frequenzbereich von einigen Millihertz bis zu 100 Gigahertz. Die interdisziplinäre Kompetenz liegt dabei in der Erforschung, Anpassung und Charakterisierung der technischen Messumgebung (Hard- und Software) an die biologisch-medizinische Messaufgabe.

Profilbildende Forschungsarbeiten des Fachbereiches waren in den letzten Jahren:

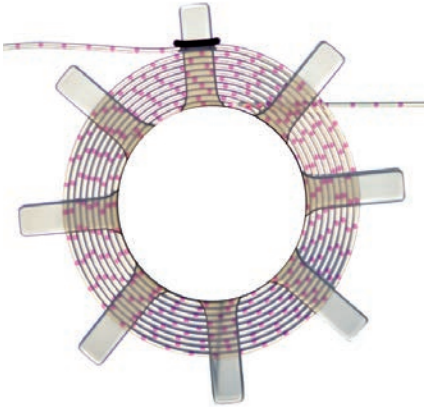
- Messung und Manipulation an biologischem Gewebe (Nerven, Haut) und Zellen (z.B. Vitalität, Konzentration)
- Methodenkopplung zur Untersuchung suprazellulärer Systeme (spezielle Messzellen)
- hochparallele, schnelle Impedanzmessungen, Frequenz- und Zeitbereichsmessung, intelligente Datenauswertung
-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

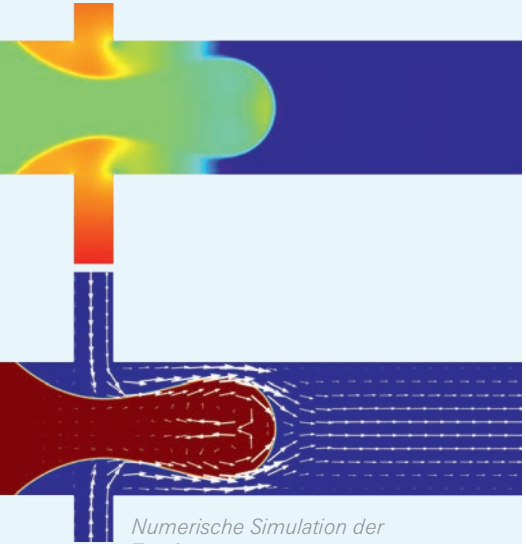
Fachbereich

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 Prototypen.

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 optische wie 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.





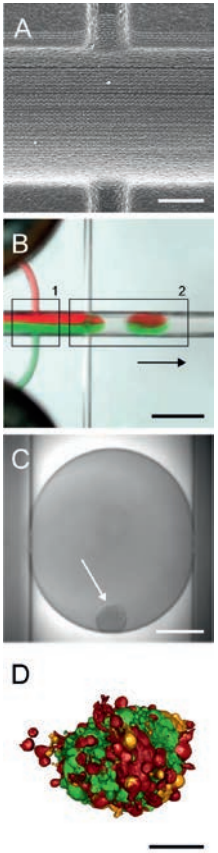
Numerische Simulation der Tropfenerzeugung:

oben: Darstellung der Druckverhältnisse (rot - hoher Druck, blau - niedriger Druck);

unten: Darstellung der Volumenanteile (blau: Öl, rot: Zellkulturmedium) und der Strömungsvektoren (weiße Pfeile).

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 Tumor- und Bindegewebszellen im Hochdurchsatz (personalisierte Medizin, Companion Diagnostics)
- Einfluss der Zell-Zell-Kommunikation auf die Tumorentwicklung am Beispiel von heterozellulären 3D-Zellverbänden (Krankheitsmodelle)
- Isolation, Expansion und Differenzierung von Stammzellen aus bspw. Nabelschnurblut für die klinische Forschung
- Entwicklung von miniaturisierten spektroskopischen und mikroskopischen Analysemethoden
- Verkapselung von Zellen und 3D-Zellverbänden
- Entwicklung und Fertigung mikrofluidischer Chipsysteme (Präzisionsmechanische Fertigung, Plasmabeschichtung, Disposables mittels Spritzguss)

A: *REM-Aufnahme einer mikrostrukturierten Kanaloberfläche im Bereich der Tropfenerzeugungszone (Messbalken 2 mm).*

B: *Fluidisches Modul zur Erzeugung von wässrigen Tropfen in Öl mit unterschiedlicher Zusammensetzung der wässrigen Phase, (1: Mischzone; 2: Tropfenerzeugungszone; rot: z.B. Kulturmedium; grün: Wirkstofflösung; farblos: Öl) (Pfeil symbolisiert die Fließrichtung; Messbalken 300 µm)*

C: *Sphäroid (siehe Pfeil) als Beispiel für eine 3D-Zellkultivierung in der pbb-Plattform (Messbalken 300 µm).*

D: *Aufnahme eines Sphäroids mit Hilfe des Lichtblattmikroskopes aus drei verschiedenen Zelltypen zur Beurteilung der Zelltypverteilung unter Einfluss der Chemotherapie (rot: Pankreastumorzellen, grün: Makrophagen (Immunzellen), orange: Bindegewebszellen; Messbalken 100 µm).*

Fachbereich

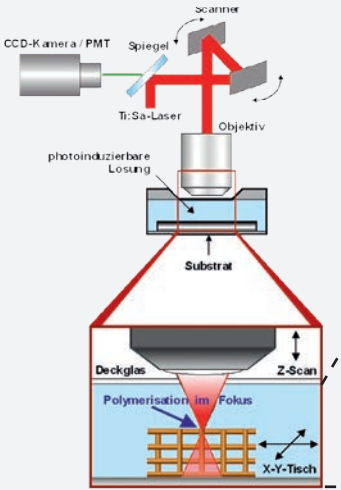
Biowerkstoffe

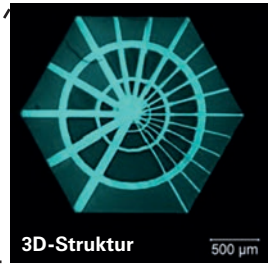
Der Fachbereich Biowerkstoffe konzentriert seine Arbeiten auf die Analyse und die gezielte Beeinflussung des Verhaltens von Biomaterialien im biologischen Umfeld. Zentrales Anliegen ist dabei die anwendungsorientierte Bestimmung und gezielte Beeinflussung der Biofunktionalität und Biokompatibilität von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

Hierbei ist zu beachten, dass entsprechende Fragestellungen zunehmend auf die Verfügbarkeit von Systemen zur 3D-Zellkultivierung auf der Basis von synthetischen und natürlichen Polymeren angewiesen sind. Die Entwicklung und Optimierung derartiger Zellträger durch Matrix Engineering für therapeutische (Tissue Engineering) und diagnostische Zwecke (Disease Modeling), z.B. durch additive Fertigungstechnologien, und die systemische Kopplung mit innovativen Drug-Delivery-Systemen verkörpern die Kernkompetenzen des Fachbereiches und sind essentielle Voraussetzungen für die Etablierung einer „Personalisierten Medizin".

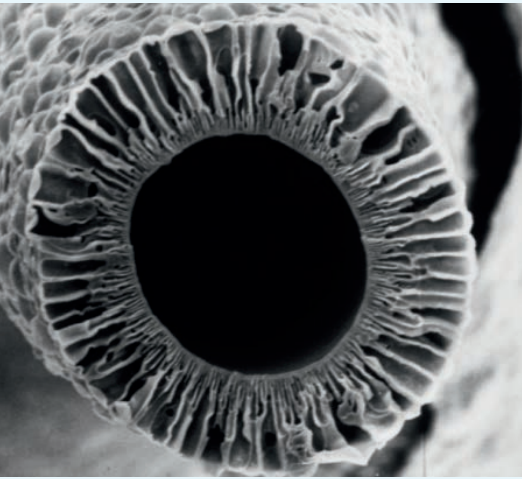
Ergänzt werden diese Arbeitsschwerpunkte durch eine international ausgewiesene Expertise einerseits im Bereich der Bioreaktorentwicklung und der 3D-Chiptechnologien und andererseits im Bereich der numerischen Modellierung und Simulation.

Da sowohl die Eigenschaften des Biomaterials wie auch die des biologischen Zielsystems das Design eines funktionellen Gewebe- oder Organersatzes festlegen, verfügt der Fachbereich Biowerkstoffe über alle notwendigen methodischen und infrastrukturellen Voraussetzungen, um alle relevanten biophysikalischen und biochemischen Materialeigenschaften zu bestimmen und die hierdurch induzierten molekularbiologischen, mikrobiologischen und zellbiologischen Reaktionen normgerecht zu erfassen.



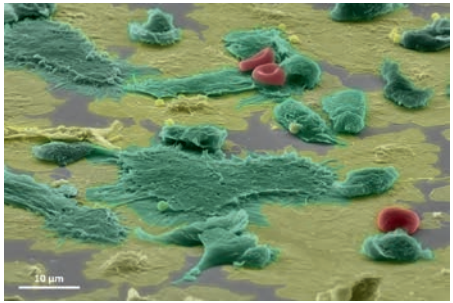


3D-Nano-Lithographie mittels Zweiphotonen-Polymerisation (2PP)



oben: REM-Aufnahme des Querschnitts einer Hohlfaser-Dialysemembran

unten: Dialysehohlfasern konfektioniert in einer Kartusche



Adhärente Blutzellen auf einer Biomaterialbeschichtung nach Kontakt mit Vollblut – REM-Aufnahme (rot: Erythrozyten, gelb: Thrombozyten, grün: Leukozyten)

Profilbildende Forschungsarbeiten des Fachbereiches waren in den letzten Jahren:

- Entwicklung und Anwendung neuer Hydrogele für das „Matrix Engineering“ in der Regenerativen Medizin
- 3D-Nano- und Mikrostrukturierung von biologischen Funktionspolymeren mittels Zweiphotonenpolymerisation (2PP) und Fused Deposition Modeling (FDM)
- Etablierung von ECM-analogen bioaktiven Polyelektrolytmultilayern (PEM) im Layer-by-Layer Verfahren (LbL) für neue Drug-Delivery-Systeme
- Etablierung von membrananalogen Spacersystemen auf Tetraetherlipid-Basis (TEL) und Kopplung mit applikationsspezifischen Funktionsmolekülen
- Entwicklung und Anwendung von Bioreaktor-basierten Kultivierungssystemen zur mikrobiologischen und zellbiologischen in vitro-Prüfung von Biomaterialien sowie für die Etablierung von mikrophysiologischen Gewebe- und Organmodellen
- Nutzung von High Performance Rechnerclustern für die Modellierung und Analyse komplexer biologischer Systeme (Biofilme / Gewebestrukturen)

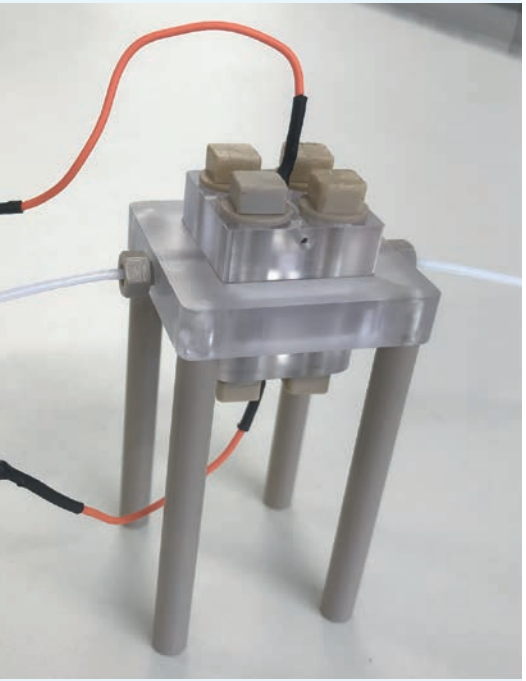
Nachwuchs-forschergruppe

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.

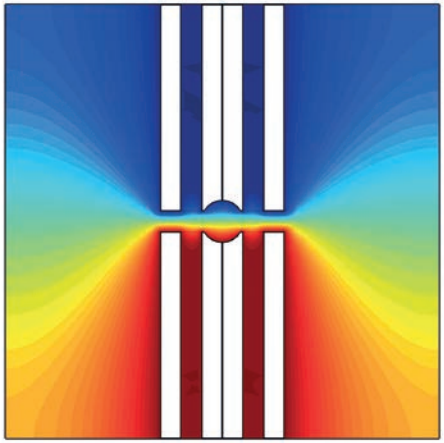
Ein Impedanz-Sensor für die Messung von Tropfen in der mehrphasigen Mikrofluidik wurde realisiert. Der Sensor misst den Einfluss des Zellwachstums auf die elektrischen Eigenschaften der Tropfenmedien. Das Wachstum von Mikroben, die sich in dem begrenzten Raum eines Tropfens befinden, ändert die Leitfähigkeit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

Die Arbeiten der Nachwuchsforschergruppe, geleitet von Dr. Brian Cahill, wurden 2018 planmäßig und erfolgreich beendet. Die Qualifikationen der wissenschaftlichen MitarbeiterInnen wurden abgeschlossen bzw. weitgehend vollendet. Ab 2019 wird eine neue Nachwuchsforschergruppe etabliert.



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 ca. 790 m² Labore und technische Messräume zur Verfügung, die nach umfänglicher Generalsanierung in den Jahren 2016 bis 2018 dem Stand der Technik entsprechen, modern ausgestattet sind und ein Arbeiten auf hohem Niveau ermöglichen.

In den **biologischen Laboratorien** können Arbeiten bis zu einer Sicherheitsstufe 2 nach Gentechnik- und Infektionsschutzgesetz durchgeführt werden. Außerdem stehen für unterschiedliche Anwendungen Bioreaktoren in Größenordnungen von wenigen Milliliter bis 30 Liter zur Verfügung.

Die **chemisch-präparativen Labore** dienen vorwiegend zur Synthetisierung, Aufreinigung und Charakterisierung von Stoffen, die zur Modifizierung und Funktionalisierung von biologischen und technischen Oberflächen benötigt werden.

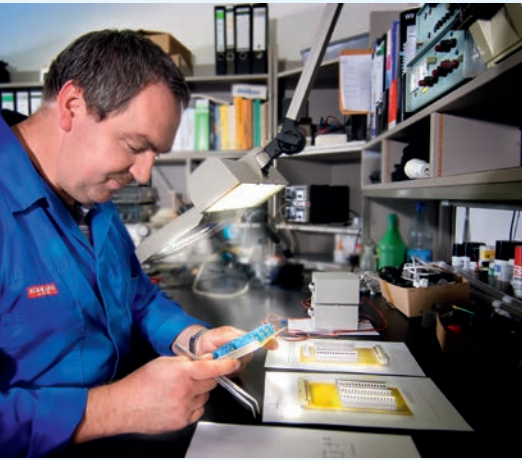
In den **analytischen Messräumen** stehen chromatographische, impedanzspektroskopische, optisch-spektroskopische und elektrochemische Techniken für unterschiedliche Fragestellungen zur Verfügung. Einen breiten Raum nehmen mikroskopische und bildgebende Techniken ein. Dazu zählen Rasterkraft- und Rasterelektronenmikroskopie, Lightsheetmikroskopie, Licht- und Fluoreszenzmikroskopie mit Einrichtungen zur Bewegung und Handhabung von Zellen, konfokale Laserscanningmikroskopie und 2-Photonentechnik. Die Messtechnik zur Bio-Impedanzspektroskopie umfasst eine Reihe kommerzieller Impedanz- und Netzwerkanalysatoren für den Frequenzbereich vom mHz bis zu 60 GHz.

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. Neben mechanischen und feinmechanischen Arbeiten ermöglicht sie die Bereitstellung elektronischer Schaltungen und von Labor- und Versuchsaufbauten für unterschiedlichste Experimente bis hin zur Experimentautomatisierung. 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

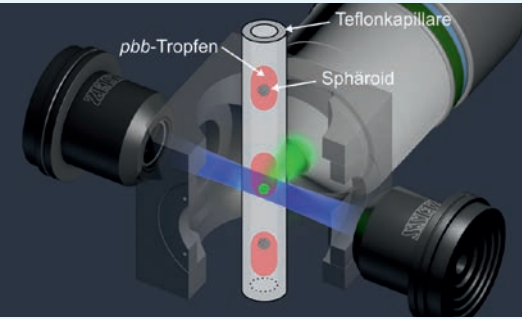
Charakterisierung von dreidimensionalen (3D) Zellverbänden mittels Lichtblattmikroskopie im Hochdurchsatz

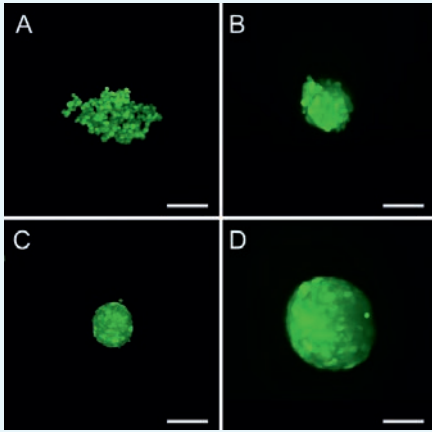
Im iba e.V. werden mithilfe von selbst organisierenden und Scaffold[1)]-basierten 3D-Zellverbänden Gewebe-/Organersatzmodelle für die Diagnostik und die Therapie von Krankheiten erstellt. Einsatz sollen sie im Bereich des „Disease Modelings“ als Ersatz für Tierversuche sowie für die personalisierte Medizin finden. Grundlage dafür ist, dass die Modelle gut charakterisiert und analysiert werden können.

Im Rahmen des Forschungsprojektes „3D-Highlight“ wurde hierfür die tropfenbasierte Technologie des iba e.V., die *„pipe-based bioreactors“ (pbb)*-Technologie mit der Lichtblattmikroskopie[2)] gekoppelt, um automatisiert von vielen 3D-Zellverbänden dreidimensionale Aufnahmen und damit morphologische Analysen machen zu können (Abb. 1). Die *pbb*-Technologie ermöglicht es, 3D-Zellverbände (auch Sphäroide genannt) in Tropfen mit Nährmedium und jeweils durch Öl voneinander getrennt wie in einer Perlschnur aufgereiht in einem Teflonschlauch hin- und herzutransportieren. Der jeweilige Sphäroid wird dabei automatisch in das Lichtblatt des Mikroskops positioniert und Schicht für Schicht abgerastert. D.h., in den verschiedenen Ebenen wird je eine Aufnahme von beiden Seiten des Sphäroids gemacht und diese Bilder zu einem 3D-Bild zusammengesetzt. Hierdurch ist es unter anderem möglich, die Morphologie eines Sphäroids bei seiner Entstehung (Abb. 2) oder auch Tumorsphäroide unter Chemotherapeutikaeinfluss über mehrere Tage zu beobachten.

Zusätzlich können mit der Lichtblattmikroskopie auch größere Objekte, wie z.B. Stammzellen auf einigen mm-großen Scaffold, und hier im Speziellen ihre Differenzierung zu bestimmten Zelltypen unter Einfluss verschiedener Stimuli verfolgt werden. Diese dreidimensionalen mikroskopischen Aufnahmen erfolgen zurzeit manuell. Für die Kultivierung der Zellen über mehrere Tage wurden spezielle Durchflusskammern entwickelt, in denen die Zellen zusätzlich mit Elektroimpedanz charakterisiert werden sollen.

Die im Rahmen des Projektes neu entwickelte automatisierte Mikroskopiermethode wurde patentiert und soll in Zukunft den Einsatz dieser Analytik von 3D-Zellverbänden für die medizinische Forschung verbessern.





Entstehung eines 3D-Zellverbandes (Sphäroids) aus in pbb-kultivierten Zellen und seine Formerfassung durch automatisch erstellte lichtblattmikroskopische Aufnahmen (Maximumintensitätsprojektion): A) direkt nach Erzeugen des Tropfens mit den Zellen; B) bis D) nach 24, 48 bzw. 96 Stunden Kultivierung bei 37 °C (Messbalken 100 µm).

Forschungspartner

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

Fördermittelgeber

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

Förderung im Rahmen der „Richtlinie zur Förderung der Forschung“

oben: Schematische Darstellung der Kopplung zwischen pbb-Technologie und Lichtblattmikroskopie zur seriellen, automatisierten dreidimensionalen Aufnahme von 3D-Zellverbänden (Sphäroiden): Sphäroide werden wie im Fließband in ihrem Tropfen in den Fokus des Lichtblattes (blau) transportiert und durch Veränderung der x-y-z Position sowie die Rotation um die eigene Achse in allen Ebenen mikroskopisch analysiert (Quelle: Carl Zeiss Microscopy GmbH, modifiziert vom iba e.V.).

---

[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.

Einblicke und Ausblicke

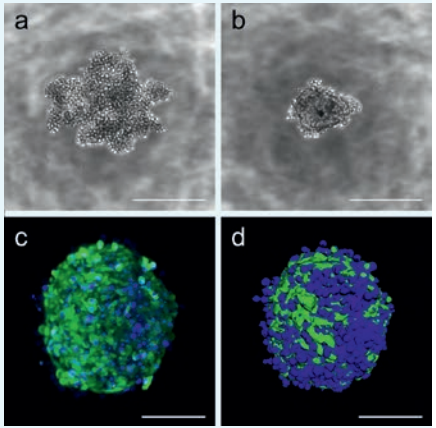
Projektbeispiele

Kultivierungsmethoden für die Tumorforschung im Hochdurchsatzverfahren

Tumorerkrankungen stellen deutschlandweit die zweithäufigste Todesursache dar. Grund dafür ist u.a. die Resistenz gegen konventionelle Chemotherapeutika. Die Entwicklung neuartiger Therapiestrategien zur Lösung dieses Problems stellt die Wissenschaft jedoch vor enorme Herausforderungen: Die Entstehung von Tumoren ist ein mehrstufiger Prozess aus Initiierung, Promotion und Progression. Um alle Phasen nach potentiellen Angriffspunkten für effizientere Therapien zu untersuchen, bräuchte man ein Heer aus Wissenschaftlern und Equipment.

Ein Ziel des EU-Projektes „CAM-PaC" war es deshalb, eine automatisierbare *in vitro* Kultivierungsplattform zu entwickelt, um im Hochdurchsatz und mit hoher statistischer Sicherheit Tumorzellen in allen Phasen ihrer Entwicklung untersuchen zu können. Neben diesem universellen Einsatz ist besonders innovativ, dass die Tumorzellen in einem 3D-Verband kultiviert werden. Dies entspricht mehr dem Zustand eines Tumors im Patienten als die klassisch durchgeführten Analysen in zweidimensionalen Zellkulturen.

Neben Untersuchungen bezüglich der Ausbildung komplexer Kulturen aus einzelnen Tumorzellen (Initiierung) sowie der Identifikation von Zellen, die an der Ausbildung von Chemo-Resistenzen beteiligt sind (Progression), lag ein Hauptaugenmerkt der experimentellen Arbeiten in der Untersuchung des Wachstumsverhalten der Tumorzellen in Präsenz gesunder, körpereigener Zellen, den sogenannten Stromazellen. Die Auswertung der Versuche geschieht ebenfalls automatisiert über die Analyse des Erscheinungsbildes, auch als Phänotyp bezeichnet, der Kulturen. Vielversprechende Ansätze ergeben sich durch die auffälligen morphologischen Unterschiede der Tumorkulturen bei An- und Abwesenheit der Stromazellen (s. Abb.). Dies deutet auf eine umfangreiche Interaktion zwischen beiden Zelltypen hin, die in Zukunft als neues Therapieziel dienen könnte. Untersuchungen hinsichtlich der Lokalisierung der einzelnen Zelltypen mittels Lichtblattfluoreszenzmikroskopie (*Light sheet fluorescence microscopy,* LSFM) sowie Interaktionspartner zwischen ihnen sind Gegenstand der aktuellen Forschung.



Mikroskopische Aufnahmen von 3D-Verbänden aus Tumorzellen ohne (a) und mit Stromazellen (b), Messbalken 500 µm. Darstellung der Verteilung von Tumorzellen (blau) und Stromazellen (grün) innerhalb der 3D-Verbände (c) sowie auf deren Oberfläche (d) mittels LSFM, Messbalken 100 µm.

Forschungspartner

Philipps Universität Marburg, Deutschland

Fundacion Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas Carlos III, Spanien

PolyGene AG, Schweiz

Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, Deutschland

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

Medical Delta Multiplier B.V. Leiden, Niederlande

Universita Degli Studi di Verona, Italien

CeGaT GmbH Tübingen, Deutschland

Universität Ulm, Deutschland

MIMETAS B.V. Leiden, Niederlande

Universität Leiden, Niederlande

Queen Mary University of London, Großbritannien

Deutsches Krebsforschungszentrum Essen, Deutschland

concentris research management GmbH Fürstenfeldbruck, Deutschland

Fördermittelgeber

Europäische Kommission

Einblicke und Ausblicke

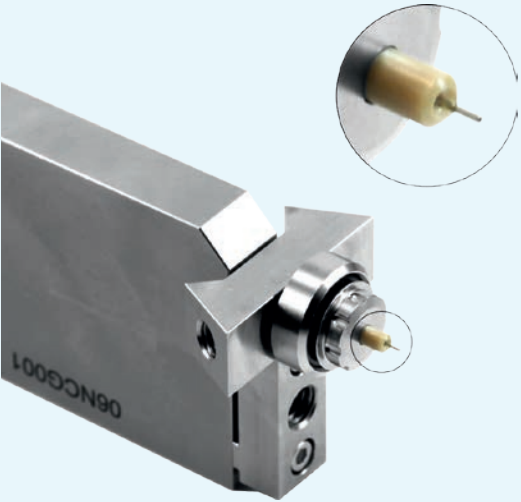
Projektbeispiele

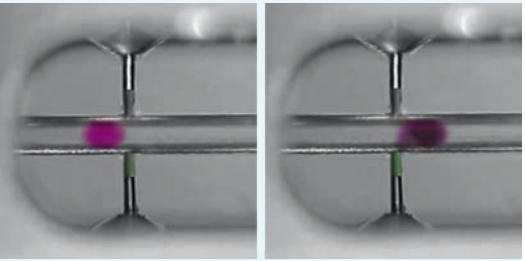
Wirkstoffuntersuchungen zur Entwicklung patientenspezifischer Therapien bei Tumorerkrankungen

Für einen weiteren Fortschritt auf dem Gebiet der Tumorbekämpfung treten zunehmend individualmedizinische Ansätze in den Vordergrund. So werden bei der Identifikation geeigneter Medikamente und deren optimaler Dosierung möglichst alle relevanten patientenspezifischen Merkmale, wie beispielsweise Geschlecht, Alter und allgemein die biologische Divergenz, zukünftig bei Wirkstoffuntersuchungen berücksichtigt. Das Ziel ist hierbei eine möglichst genaue Vorhersage der Wirkung und der Verträglichkeit potenzieller Medikamente an einem patientenorientierten Zell- bzw. Gewebemodell. In den zurückliegenden Jahren haben Untersuchungen von 3D-Zellverbänden (sogenannten Sphäroiden) für die Tumorbekämpfung an Bedeutung gewonnen, da sie durch ihren gewebetypischen Aufbau eine höhere Vergleichbarkeit zu Untersuchungen an natürlichem Gewebe aufweisen. Diese Vorgehensweise ermöglicht eine Erhöhung des Therapieerfolgs und eine Senkung der Kosten im Bereich des Gesundheitswesens.

Ein innovativer Ansatz zur Umsetzung individualmedizinischer Konzepte beruht auf der Anwendung tropfenbasierter mikrofluidischer Verfahren. Bei diesen Verfahren wird eine Probe z.B. ein Nährmedium mit Zellen bzw. Sphäroid in einer mit dieser Probe nicht mischbaren Flüssigkeit (Öl) aufgeteilt. Die hierdurch in Tropfen aufgeteilte Probe kann in Mikrokanälen oder Schläuchen beliebig mit dem Öl transportiert und währenddessen manipuliert und untersucht werden.

Für Wirkstoffuntersuchungen werden im Rahmen des Projektes µSteriCulture Piezoventile mit mikrofluidischen Baugruppen gekoppelt, um automatisiert kleinste Wirkstoffmengen (Medikamente) in die einzelnen strömenden Tropfen (Probe) zu injizieren. Mit solchen Systemen können Tumorzellen effizient auf unterschiedliche Medikamente und deren Konzentrationen getestet werden. Die Reaktion der Zellen bzw. Sphäroide auf die Wirkstoffe und deren Konzentration werden über spezielle Farbstoffe ausgewertet, die ausschließlich von lebenden Zellen in eine fluoreszierende Form umgewandelt werden. Ein geringes Fluoreszenzsignal weist auf wenige aktive Zellen hin, woraus geschlossen werden kann, dass der Wirkstoff die Tumorzellen weitestgehend abgetötet hat und somit für eine Therapie geeignet ist.





Forschungspartner

FKT Formenbau- und Kunststofftechnik GmbH, Triptis

mytron Bio- und Solartechnik GmbH, Heilbad Heiligenstadt

Fördermittelgeber

Thüringer Aufbaubank (TAB),

Förderung von Forschung, Technologie und Innovation (FTI)

Komponenten zur Wirkstoffzugabe:

Oben: Piezoventil (MDV 3010+, VERMES GmbH) zur Wirkstoffzugabe;
Kreis = Detailansicht der Injektionskapillare;

Unten: (links) Tropfen vor und (rechts) nach Zugabe des Wirkstoffs. Die Injektionskapillaren zweier Piezoventile sind in die Seitenkanäle der mikrofluidischen Baugruppe integriert (im Bild oben und unten) und ermöglichen so die Wirkstoffinjektion in die strömenden Tropfen. Um verschiedene Wirkstoffkonzentrationen dazugeben zu können, wird nach einer Wirkstoffzugabe mit unterschiedlichem Volumen so viel Nährmedium über das zweite Ventil hinzugegeben, so dass in Summe stets das gleiche Volumen zum Tropfen addiert wird.

Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

Impedanzspektroskopische Bioanalytik – schnell und hochparallel

In den Lebenswissenschaften, speziell in der Pharmaforschung oder Biotechnologie ist die Kenntnis der Eigenschaften von Mikroorganismen, Zellen und Geweben von grundlegender Bedeutung für die Optimierung und Echtzeitüberwachung von Kulturbedingungen.

Eine einfache und nichtinvasive Methode ist die Impedanzmessung, bei der Informationen über das Objekt in verschiedenen Frequenzbereichen zu finden sind. So wird der Niederfrequenzbereich durch Ionen außerhalb der Zellen beeinflusst. Die Eigenschaften von Membransystemen dominieren die Antwort bis zu einigen MHz während man oberhalb von 300 MHz hauptsächlich Aussagen zur Dichte von Dipolen (z.B. Wasser) bekommt.

Hauptsächlich genutzte Konzepte zur Impedanzmessung basieren auf großen und teuren Messgeräten und eignen sich kaum für eine komplette Integration bis hin zu Einchiplösungen oder hochkanaligen Systemen für einige Euro. Außerdem sind sie in ihrer Messgeschwindigkeit begrenzt, so dass die zur Diskussion stehenden Anwendungen meist auf das Labor oder Spezialaufgaben beschränkt sind. Eingang in Massenanwendungen haben impedimetrische Messsysteme bereits im Konsumbereich wie bei Körperfettwaagen, Fingerprintsensoren oder Blutzuckermesssysteme gefunden.

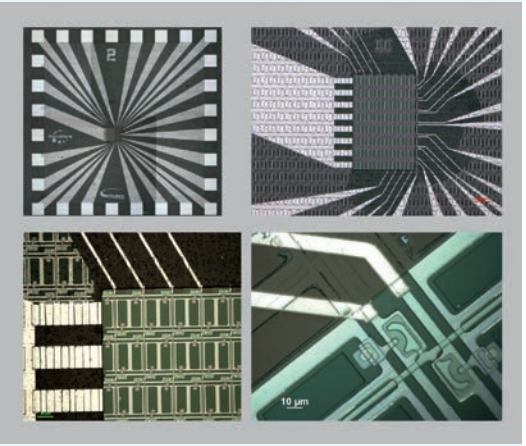
Der Schwerpunkt der Forschergruppe lag auf der Entwicklung der elektrischen Relaxationsspektroskopie als Werkzeug für verschiedene Anwendungen in den Lebenswissenschaften. Es wurden die Grenzen in verschiedene Richtungen ausgelotet und entsprechende Demonstratoren entwickelt, gebaut und getestet.

1. Messgeschwindigkeit am theoretischen Limit

Durch die Kaskadierung von Abtastkondensatoren konnte eine breitbandige Messung (1,6 kHz – 3,3 MHz) innerhalb von 605 μs realisiert werden. Pro Messung mussten 40 Byte übertragen werden, was eine kontinuierliche Überwachung des Objektes, in diesem Fall durch einen Hochspannungspuls manipulierte Kartoffeln als Modellsystem, erlaubte.

2. Rauscharmes, präzises Messsystem

Für Anwendungen im Niederfrequenzbereich zwischen 1 Hz und 10 kHz mit langen Zuleitungen zu den Elektroden ist es besonders wichtig, die Störeinflüsse wie Netzbrummen zu unterdrücken. Dies geschieht mit einem mit 50 Hz synchronisierten Abtastregime. Außerdem werden die Integrationszeiten entsprechend lang gewählt, was praktisch alle transienten Störungen ausblendet und den Dynamikbereich durch eine höhere ADC-Auflösung wesentlich erweitert. Optimiert wurde dieses System für impedimetrische Biosensoren zur Detektion von Schadstoffen in Abwasser.



Chip mit 128 aktiven Elektroden.

A) Übersichtsaufnahme über den Chip.

B) Übersichtsaufnahme über den aktiven Bereich. (Balken = 100 µm)

C) Detail am aktiven Bereich mit eröffneter Polyimidpassivierung.

D) Detail elektrische Kontaktierung der vorhandenen Transistorstrukturen.

3. Messung mit geringstem Hardwareaufwand

Instrumentarien für die Impedanzspektroskopie als Einwegartikel, wie beispielsweise für Teststreifen, sind bisher nicht am Markt. Die partielle Integration einer Sprungantwort, welche mittels Digitalausgang eines Mikrokontrollers erzeugt wurde, kann mittels Aufsummieren der Einzelmessungen am Analogeingang desselben Kontrollers erfolgen. Wegen der relativ geringen Umsetzrate (400 kS/s) wurde pro Periode (1 ms) des Anregungssignals (Rechteckwelle) nur eine Zeitinstanz aufgenommen, wodurch die gesamte Messung 10 Perioden dauerte. Hierbei ist minimal ein Widerstand als zusätzliche Beschaltung erforderlich. In der Praxis wurde jedoch ein Operationsverstärker zur Pufferung des Analogeingangs verwendet. Mit dieser Anordnung wurde die kontinuierliche Überwachung eines Hautareals demonstriert.

4. Hochkanaliges Messsystem

Als Grundlage für ein 10.000-kanaliges Messsystem diente ein vom Institut für Mikroelektronik Stuttgart entwickelter Chip, bei dem jeder der 100 x 100 μm^2 großen, im Quadrat von 1x1 cm^2 angeordneten Elektroden ein Integrator zugeordnet war. Durch partielle Integration des durch die Elektroden fließenden Stroms als Antwort auf einen Spannungssprung und Auslesen der 10.000 Werte konnte ein Abtastpunkt in der Zeit (Zeitinstanz) realisiert werden, was im konkreten Fall etwa 20 ms in Anspruch nahm. Durch Aufnahme von Messwerten zu 10 Zeiten von 1 μs bis 100 μs nach dem Sprung konnte das Impedanzspektrum für das Material zwischen 5 kHz und 500 kHz an allen 10.000 Elektroden bestimmt werden. Dabei dauerte die gesamte Messung weniger als eine Sekunde.

Forschungspartner

Technische Universität Ilmenau

Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik

Fördermittelgeber

Thüringer Aufbaubank aus dem Strukturfond der EU

Einblicke und Ausblicke

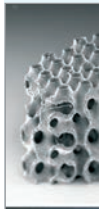
Projektbeispiele

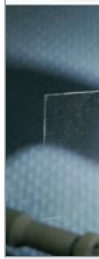
Hydrogelbasierte 3D-Kultivierung von Zellen auf Chips für die Krebsdiagnose

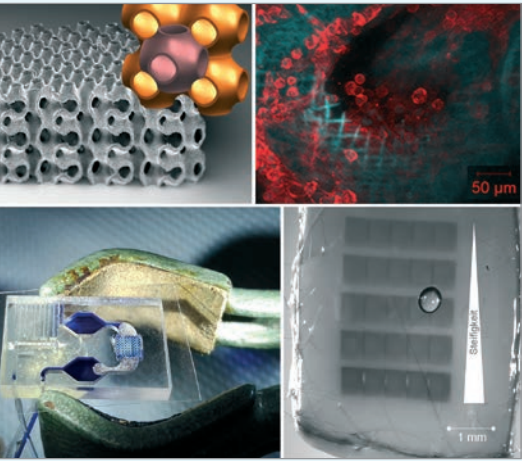
Die dreidimensionale Mikroumgebung von Zellen, die sogenannte Gewebematrix besitzt einen entscheidenden Einfluß auf die Tumorgenese und Metastasierung. Die Motilität von Tumorzellen und damit ihre Invasivität wird insbesondere auch von den mechanischen Eigenschaften der Matrix bestimmt. Ein neues Testverfahren zur Diagnose von Krebsstadien und Strategien einer personalisierten Therapie soll dies berücksichtigen.

Im Rahmen dieses Forschungsvorhabens werden gewebeanaloge 3D-Mikroumgebungen auf Hydrogelbasis entwickelt, deren Steifigkeitseigenschaften durch die Zweiphotonenpolymerisation (2PP) gezielt eingestellt werden können. Als 3D-Scaffolds eingesetzt ermöglichen sie *in vitro*-Testungen unter tumorgewebenahen Bedingungen, um z.B. die beste Wirkstoffkombination zur Unterdrückung der Tumorzellproliferation zu finden. Darüber hinaus bieten Hydrogele mit einstellbaren mechanischen Gradienten die Möglichkeit, krebszellspezifische Reaktionen in Abhängigkeit des Krebsstadiums untersuchen zu können.

Für die automatisierte Kultivierung und Analyse wird ein mikrofluidischer Chip entwickelt. Die zentrale Einheit des Chips besteht aus einem Kultivierungsreservoir, das den zellbewachsenen 3D-Scaffold mit tumorspezifischen Matrixeigenschaften aufnimmt. Mikrofluidische Kanäle gewährleisten die Versorgung der Zellen sowie die Zugabe von Supplementen wie z.B. zu testende Krebstherapeutika. Die Kultivierung unter Einhaltung steriler Kulturbedingungen ist auf mehrere Tage ausgelegt. Die Reaktion der Tumorzellpopulationen wird mit einem Fluoreszenzverfahren *in situ* detektiert. Dafür werden mit einem Photodiodenarray die Intensitäten eines Lebendfluoreszenzfarbstoffs in Abhängigkeit der Zellzahl und Zellaktivität abgegriffen.







Mit der Zweiphotoenenpolymerisation (2PP) generierte Träger für die Kultivierung von Tumorzellen in einem Fluidikchip (von oben links): Hydrogel-basierter 3D-Scaffold, Brustkrebszellen auf einem 3D-Scaffold, Fluidikchip mit integriertem Scaffold und Messreservoiren, 2D-Gradientengel aus Kollagen-Hyaluronsäure mit Arealen unterschiedlicher Steifigkeit (je 5 Systembiologische Analyse komplexer, hierarchisch strukturierter Biosysteme durch High-Performance-Computing Areale). Die mechanischen Steifigkeiten können mit der 2PP-Technik gezielt eingestellt werden.

Forschungspartner

Institut für Mikroelektronik- und Mechatronik-Systeme gGmbH (IMMS)

X-FAB Semiconductor Foundries GmbH

CDA GmbH

avatera*medical* Mechatronics GmbH (Unterauftragnehmer)

Senova GmbH

Fördermittelgeber

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

Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

Entwicklung eines parallelisierten BioMEMS auf LTCC – Basis für die *in vitro*-Testung

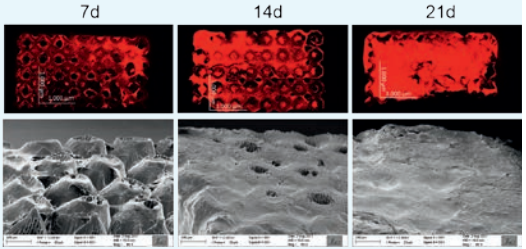
Auf dem Gebiet der *in vitro*-Testung hat sich in den letzten Jahrzehnten ein Paradigmenwechsel von der Verwendung von 2D- hin zu 3D-Zellkulturen vollzogen. Einige plakative Anwendungsfelder für 3D-Zellkulturen sind das Disease Modeling, das Tissue Engineering als Ersatz für geschädigtes Gewebe, die Tumorforschung bzw. der Einsatz komplexer Zellkulturen in der Wirkstoffforschung. Seitdem 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 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
- Fluidikanschlüsse für Medienversorgung/-entsorgung und Wirkstoffapplikation
- Neuartige Mischerstruktur 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 Demonstratorsystem zur Systemintegration von derzeit vier parallelisierten Einzelmodulen mit zentraler Regelung/Steuerung. Der so umgesetzte Systementwurf bietet prinzipiell die Möglichkeit der Erweiterung auf bis zu 12 parallele Kultivierungen.

Die Funktionstestung des Systems erfolgte am Applikationsfall der scaffoldbasierten, osteogenen Differenzierung mesenchymaler Stammzellen. Hierfür bieten die im Fachbereich Biowerkstoffe entwickelten Biomaterialien aus unterschiedlich stark vernetzten Lactid-Caprolacton-Copolymeren sowie die mittels 2-Photonen-Polymerisation hergestellten Designerscaffolds eine ideale Material- und Strukturplattform.

Labordemonstrator zur automatisierten, parallelen Kultivierung dreidimensionaler Zellkulturen



Scaffold mit fluoreszenzgefärbten mesenchymalen Stammzellen (oben) und REM-Aufnahme (unten) mit fortschreitender Kultivierungsdauer

Forschungspartner

avateramedical Mechatronics GmbH, 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

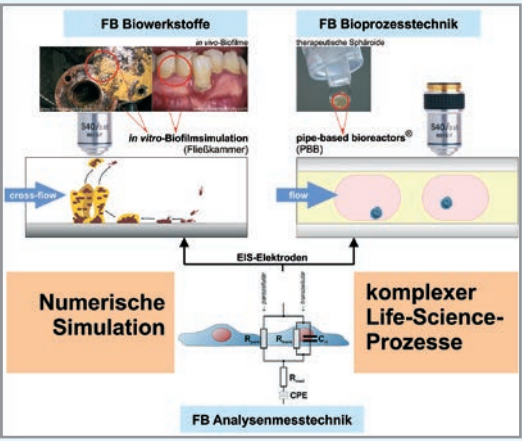
Projektbeispiele

Systembiologische Analyse komplexer, hierarchisch strukturierter Biosysteme durch High-Performance-Computing

Numerische Simulationen erlauben Prozesse oder Ereignisse gezielter vorhersagen, beeinflussen oder optimieren zu können und übernehmen mittlerweile vielfältige Funktionen im F&E-Prozess. Um dem Anspruch an Genauigkeit und Detailtreue bei komplexen Life-Science-Prozessen zu genügen, werden auch Dank der enormen Rechenkapazitäten moderner Computersysteme zunehmend „large-scale"-Simulationen eingesetzt. Der Schlüssel zur Umsetzung liegt im High-Performance-Computing (HPC). Die zentrale Aufgabe besteht dabei, die große Fülle an experimentellen Daten komplexer Life Science-Prozesse in sinnvolle Gesamtzusammenhänge zu bringen (Datenexploration) und im Computer numerische Berechnungsalgorithmen zu entwickeln. Die Modellierung von Lebensprozessen verspricht dabei ein großes Anwendungspotenzial. Durch die Verbindung von Biologie mit der Informatik und den Ingenieurwissenschaften zu einer „Systembiologie" soll es möglich werden, realitätsnahe Modelle physiologischer, komplexer Life-Science-Prozesse zu entwickeln und als in silico-Prognosetools mit hoher Praxisrelevanz einzusetzen.

Im Rahmen des Forschungsprojektes Bio-HPC soll ein leistungsstarkes Rechencluster etabliert werden, das beispielhaft die Möglichkeiten systembiologischer Modellierungsansätze in der Mikrobiologie, der Mikrofluidik und Mikroelektronik aufzeigt:

- Numerische Simulation von Biofilmbildungsprozessen in Abhängigkeit biologischer und materialspezifischer Faktoren
- Fluiddynamische Prozessoptimierung im Zell-Mikroreaktor
- Maximierung der elektrischen Messempfindlichkeit in Mikrokompartimenten durch Modellierung von Feldverteilungen



Schema der inhaltlichen Vernetzung der drei Fachbereiche des iba Heiligenstadt e.V. im Projekt

Forschungspartner

Fachbereiche des Instituts für Bioprozess- und Analysenmesstechnik (iba) e.V.

(FB Biowerkstoffe, FB Bioprozesstechnik, FB Analysenmesstechnik)

Fördermittelgeber

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

Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

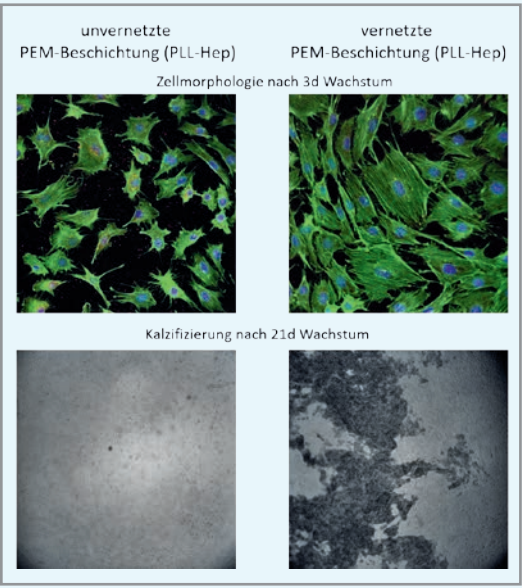
Einfluss der räumlich bzw. zeitlich differenzierten Präsentation multipler Wachstumsfaktoren in biomimetischen Multilayerbeschichtungen von Titanimplantaten auf die periimplantäre Angiogenese und Osteogenese

Die Ausbildung des Kontaktes von Knochenzellen (Osteoblasten, mesenchymalen Stammzellen, Fibroblasten, Endothelzellen) mit der Oberfläche eines Implantats ist von entscheidender Bedeutung für die Integration des Implantats in das umgebende Knochengewebe. Wichtige Faktoren sind unter anderem die Topographie der Oberfläche sowie die Steifigkeit und chemische Beschaffenheit des Materials. Eine weitere und sehr effektive Möglichkeit zur Erhöhung des Integrationspotentials ist Beschichtung mit sogenannten Wachstumsfaktoren. Diese beeinflussen neben dem Wachstum auch die Differenzierung der einzelnen Knochenzelltypen im umgebenden Gewebe und fördern somit die Neubildung des Knochens um das Implantat. Doch trotz intensiver Forschungsaktivitäten in diesem Bereich ist es immer noch unklar wie sich ein Mix aus unterschiedlichen Wachstumsfaktoren auf das Knochenwachstum auswirkt und in welcher Reihenfolge diese freigesetzt werden müssen um eine optimale Einbindung in das Knochengewebe zu gewährleisten.

Das Ziel dieses Projektes besteht daher im Wesentlichen in der Generierung von Polyelektrolyt-Multilayern (PEM) im Layer-by-Layer (LbL)-Verfahren, um über ein Drug Delivery eine zeitlich differenzierte Freisetzung einzelner Wachstumsfaktoren auf Titanimplantaten zu ermöglichen. Die verwendeten Beschichtungen sollten per se sowohl eine hohe Zellkompatibilität als auch eine hohe Bindungskapazität für die Wachstumsfaktoren aufweisen.

Aus diesem Grund wurden als Substratmoleküle (Polyelektrolyte) unterschiedliche Glykosaminglykane (GAGs) und Kollagen als potentielle Beschichtungsmaterialien gewählt, da diese als natürliche Bestandteile der extrazellulären Matrix vorkommen, welche wiederum den Zellen sowohl als Verankerung dient, als auch als Reservoir für verschiedene Wachstumsfaktoren.

Bisher konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von unterschiedlichen Substraten zu unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften der Oberfläche führen und dass diese einen Einfluss auf das Zellwachstum bzw. die Differenzierung haben. Parallel dazu ergaben sich für die unterschiedlichen Substratmoleküle ebenfalls unterschiedliche Bindekapazitäten für einzelne Wachstumsfaktoren. Die weitere Herausforderung besteht nun darin, eine selektive und definierte Release-Kinetik für einen Cytokin-Cocktail zu etablieren, um final eine zeitlich steuerbare Freisetzung bestimmter Wachstumsfaktoren für maximal drei verschiedene Wachstumsfaktoren zu erreichen.



Forschungspartner

Georg-August-Universität Göttingen, UMG

Fördermittelgeber

DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft

MC3T3-Zellen (Osteoblasten) jeweils auf Glas mit einer unvernetzten Polyelektrolytbeschichtung (PEM) aus Poly-L-Lysin und Heparin (PLL-Hep) (Bilder links) und einer mittels EDC-NHS-Chemie vernetzten PEM-Beschichtung aus PLL-Hep (Bilder rechts). In den oberen Bildern ist ein deutlicher Unterschied in der Zellmorphologie erkennbar, bedingt durch eine unterschiedliche Ausbildung von Zell-Oberflächenkontakten. In den unteren Bildern ist die Ablagerung von Knochensubstanz (Kalzifizierung) dargestellt. Während die Zellen auf der linken Seite fast kein Kalziumphosphat bilden, ist die Kalzifizierung auf der rechten Seite deutlich erkennbar (dunkle Flächen im Bild).

Einblicke und Ausblicke

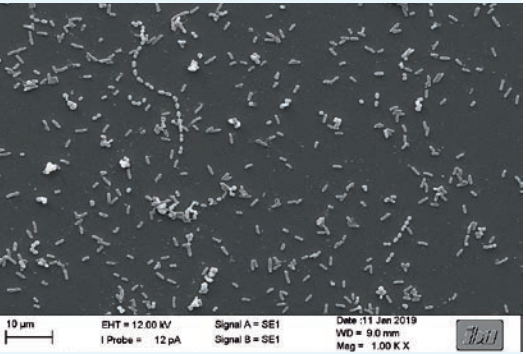
Projektbeispiele

Entwicklung inkrustationshemmender Beschichtungen für Gallengang-Stents

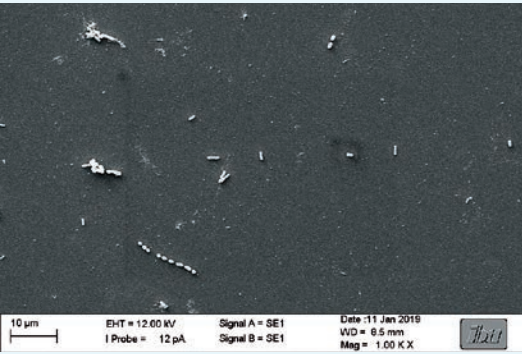
Im Bereich der Gastroenterologie werden bei bösartigen Tumorerkrankungen häufig Stents gesetzt, um so den durch Verengung verminderten Fluss von Gallenflüssigkeit weiterhin gewährleisten zu können. Aufgrund der spezifischen Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit wird bei etablierten Stentmaterialien z.B.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

Im Rahmen der Forschungsarbeiten im Projekt „GastroFreeFlow“ (GFF) wurden spezielle Beschichtungen auf Tetraetherlipid (TEL)-Basis entwickelt, welche die initiale Adhäsion von Mikroorganismen und somit die Keimbildung vermindern. Die archaealen Membranlipide zeichnen sich durch eine besondere Stabilität aus und sind zudem in der Lage, *Self-assembled Monolayer* (SAM) zu bilden. Im Projektverbund konnten hierbei verschiedene Archaeenstämme zur biologischen Produktion dieser TEL kultiviert und hinsichtlich ihrer Fähigkeiten zur Schichtbildung untersucht werden. Im iba Heiligenstadt erfolgte dabei unter anderem die synthetische Modifikation und Funktionalisierung mit antiadhäsiven Funktionalitäten. Ziel war es, durch die Ausbildung einer stabilen Wasserbarriere die Wechselwirkung zwischen Substratoberfläche und Bestandteilen der Gallenflüssigkeiten derart zu minimieren, dass die Inkrustation der Stents signifikant vermindert und somit die Verweilzeit im Patienten entsprechend erhöht werden kann. Eine besondere Herausforderung bestand darin, eine Beschichtungstechnik zu entwickeln, bei der wässrige liposomale Formulierungen eingesetzt werden können.

Die Wirksamkeit wurde dabei in neuen biologischen Tests untersucht, wobei die mikrobiologischen, wie auch chemischen Gegebenheiten im Gallengang realitätsnah simuliert werden. Im Resultat konnte eine Reduktion der adhärierten Mikroorganismen um > 80% erzielt werden.



B33 Glas - REM-Aufnahme eines unbehandelten Referenzmaterials



B33 Glas - REM-Aufnahme eines TEL-Sulfobetain-beschichteten Substrates

Forschungspartner

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

Universität Rostock, Lehrstuhl - Werkstoffe für die Medizintechnik

Center for Life Science Automation – celisca, Rostock

RoweMed AG - Medical 4 Life, Parchim

Fördermittelgeber

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

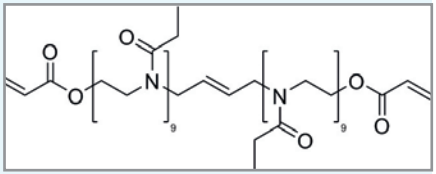
Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

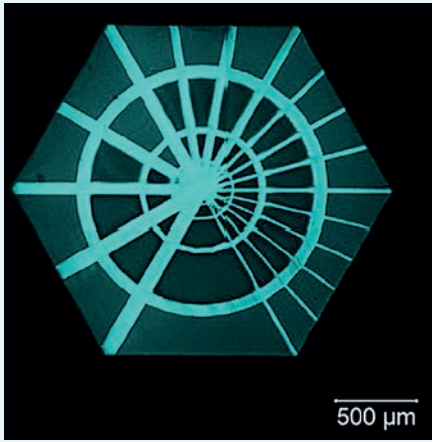
Etablierung einer neuen Hydrogel-Plattform für die Herstellung von Designer-Scaffolds für die regenerative Medizin

In der Regenerativen Medizin und dem Tissue Engineering kommt der dreidimensionalen physiologisch relevanten Umgebung von Zellen eine besondere Bedeutung zu. Mesenchymale Stammzellen (MSCs) besitzen ein hohes Proliferations- und Differenzierungspotential und tragen zur Aufrechterhaltung sowie zur Regeneration des Stütz- und Bindegewebes, wie Knochen, Knorpel, Muskel, Bändern, Sehnen und Fettgewebe bei. MSCs lassen sich kultivieren und *in vitro* in unterschiedliche Zellen und Gewebe ausdifferenzieren. Diese spezifische Differenzierung lässt sich durch Aktivierung bzw. Unterdrückung von Genen aktiv steuern, aber auch die Materialeigenschaften der extrazellulären Matrix (ECM) wie Steifigkeit, Nano- und Mikrostruktur, Adhäsionsvermögen und Abbaubarkeit beeinflussen die Entwicklung der Zellen. Stammzellen reagieren hierbei besonders empfindlich auf ihre unmittelbare Umgebung und ihr Differenzierungspotential wird maßgeblich durch Prozesse der Chemotaxis und Durotaxis beeinflusst. Neben den bekannten Zell-Zell-Interaktionen rücken dabei zunehmend Zell-ECM-Interaktionen in den Mittelpunkt des Interesses. Mit Hilfe der 2-Photonen-Polymerisation (2PP), einem 3D-Nanolithographie-Verfahren, können nun auf der Basis von biokompatiblen Makromonomeren mit Hilfe eines Femtosekundenlasers artifizielle ECM's mit den verschiedensten Gewebeeigenschaften mit einer hohen Ortsauflösung (<100 nm) in einem realen 3D-Strukturierungsprozess hergestellt werden. Die dafür verwendeten Grundmaterialien müssen bestimmte Eigenschaften besitzen, wie z.B. vernetzbare Gruppen und eine exzellente Bioverträglichkeit. Hierfür gibt es diverse Materialien, die jedoch meist empfindliche Nachteile besitzen. Polyoxazoline bilden in diesem Zusammenhang eine vielversprechende Alternative. Sie zeigen eine sehr gute Bioverträglichkeit, sind vergleichbar einfach herzustellen und vielseitig chemisch funktionalisierbar.

Innerhalb des Projektes werden neue Grundmaterialien auf Basis von photosensitiven Polyoxazolinen synthetisiert, die für eine Vernetzung über die 2PP geeignet sind und im weiteren Verlauf die Kopplung von biologischen Funktionsmolekülen erlauben. Diese Materialien werden grundlegend auf ihre Möglichkeiten der Strukturierung zu dreidimensionalen Strukturen mit Hilfe der 2PP untersucht. Zielstellung ist es dabei, dreidimensionale Scaffolds herzustellen, die im Weiteren eine gezielte Zelldifferenzierung in das gewünschte Zielgewebe erlauben. Daraus folgt die Etablierung von geeigneten Besiedelungsprotokollen und die Durchführung von phänotypischen Testsequenzen, die den Differenzierungsstatus der Zellen exakt erfassen und eine sichere Korrelation mit den Materialeigenschaften erlauben.



Strukturformel eines Poly(2-ethyl-2-oxazolin)s mit einer Wiederholeinheit von 18 und vernetzbaren Endgruppen.



CLSM Bild einer 3D-Teststruktur auf Basis von Polyoxazolin in der Spider-Web-Struktur.

Forschungspartner

Friedrich-Schiller-Universität Jena,
Institut für Organische Chemie und
Makromolekulare Chemie

Fördermittelgeber

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Einblicke und Ausblicke

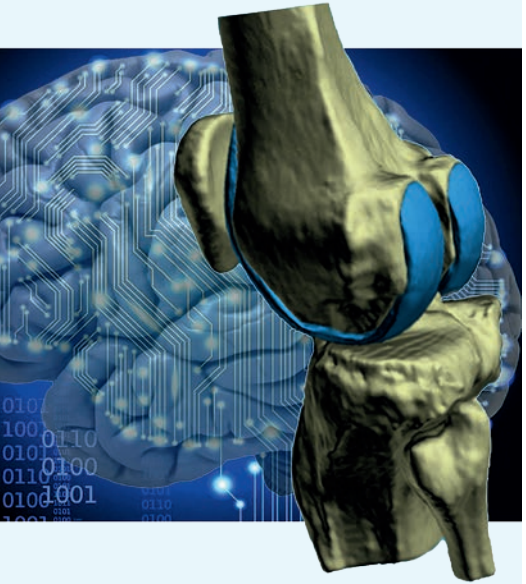
Projektbeispiele

Expertensystem für das Design und die Fertigung von Endoprothesen mittels Electron Beam Melting

Das Ziel des Projektes EXPERT-EB ist es den bislang manuellen und zeitaufwändigen Entwicklungs-, Design- und Herstellungsprozess von lasttragenden Implantaten durch computergestützte, intelligente, automatische Routinen sowie lernfähige neuronale Netze zu ersetzen. Eine solche intelligente Softwareplattform wird im Sinne eines Expertensystems in der Lage sein nahezu selbstständig Implantate mit modernsten Ansprüchen an eine individuelle Patientenversorgung zu entwerfen. Die Automatisierung führt überdies zu einer effizienteren Herstellung von Implantaten und Implantatkomponenten durch additive Fertigungsverfahren wie z.B. dem Electron Beam Melting (EB).

Derartige automatisch generierte Implantate werden zum einen insbesondere die individuellen anatomischen Gegebenheiten des Patienten berücksichtigen, zum anderen soll die aseptische Lockerung infolge des postoperativen Knochenumbaus besonders an lasttragenden Implantaten durch ein biomechanisch optimal ausgelegtes Implantatdesign verringert werden. Die technologischen Vorgaben bzw. die patientenindividuell umzusetzenden Designeigenschaften liefert eine numerische Optimierungsstrategie.

Der Fokus des geplanten Projektes richtet sich somit im Allgemeinen auf die Entwicklung intelligenter Prozesse und Softwarelösungen im Bereich der personalisierten Medizin und die Herstellung patientenindividueller Knieimplantate mittels additiver Fertigung im Speziellen.



Computermodell eines Kniegelenkes mit Implantat

Forschungspartner

Dornheim Medical Images GmbH , Magdeburg

FIT AG, Lupburg

Engelke Engineering Art GmbH, Magdeburg

Technische Universität Dresden

Universitätsklinikum Freiburg

Fördermittelgeber

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

Prozess- und Anlagenentwicklung für photokatalytisch aktive Beschichtungen von komplexen, technischen Oberflächen

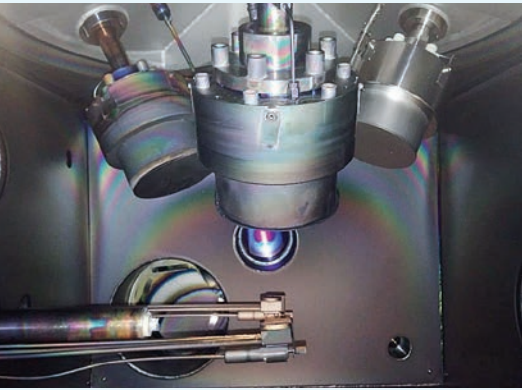
Der photokatalytische Effekt von Titanoxid (TiO_2) in der Anatas- und Rutilphase ist seit der ersten Beschreibung durch Fujishima und Honda 1972 hinlänglich bekannt. Neben der eigentlichen Photokatalyse, mit deren Hilfe sich organische Verunreinigungen bzw. mikrobielle Belastungen direkt und unspezifisch abbauen lassen, ist die photoinduzierte Hydrophilierung der Oberfläche auch für biomedizinische Anwendungen hochinteressant. Das generelle Defizit von Titanoxidbeschichtungen in der Anatasmodifikation ist die ausschließliche Anregung im nahen UV-Licht, was derartige Beschichtungen für Innenraumanwendungen nahezu ausschließt.

Ein weiteres Defizit besteht im grundlegenden Verständnis und Zusammenspiel der Prozesse der photoinduzierten Katalyse und Hydrophilie.

Das technische Ziel des Projektes ProPhotoKat ist die Entwicklung eines Plasmaprozesses zur Abscheidung haftfester, photokatalytisch aktiver TiO_2-Schichten mittels Hochleistungsimpuls-Magnetronsputtern (HiPIMS) in Kombination mit der plasmagestützten Ionenimplantation (Plasma based Ion Implantation - PBII). Die Kombination beider Prozesse soll die Haftfestigkeit der Schicht auf den verschiedensten Substraten bei möglichst geringen Prozesstemperaturen ($< 1.000\,°C$) im Vergleich zum Stand der Technik deutlich erhöhen. Weiterhin soll mittels des Kombinationsprozesses eine gezielte Dotierung von TiO_2 mit Fremdatomen, wie z.B. N, Zn, Ag oder Cu zur Aktivierung des photokatalytischen Effektes durch sichtbares Licht (N) und einer zusätzlichen antibakteriellen Ausrüstung der Oberfläche (Zn, Ag, Cu) erfolgen.

Der Fokus der wissenschaftlichen Zielsetzung liegt auf der Erforschung der Effekte der Photokatalyse und der Photohydrophilierung, wobei durch spezielle Messmethoden eine Trennung beider Effekte möglich werden soll.

Vor diesem Hintergrund entsteht die reale Möglichkeit, eine anwendungsorientierte Balance zwischen photoinduzierter Hydrophilie und photoinduzierter Katalyse technologisch definiert „einzustellen“. Diese Eigenschaftskombination sichert eine branchenspezifische Oberflächenfunktionalität im Hinblick auf anti-adhäsive und/oder anti-mikrobielle Gebrauchseigenschaften sowie eine optimale Biokompatibilität.



Entwickelter Kombinationsreaktor für HiPIMS + PBII (INP Greifswald e.V.)

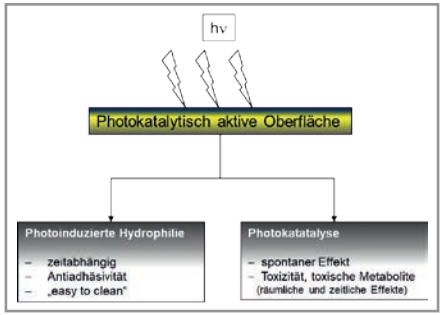
UV-Bestrahlungskammer zur dosis- und zeitgesteuerten UV-A bzw. Vis-Exposition photokatalytisch aktiver Proben

Projektpartner

INP Greifswald e.V.

Fördermittelgeber

Bundesministerium für Wirtschaft (BMWi)

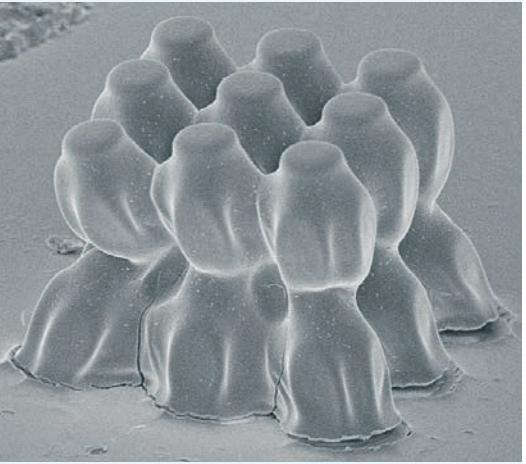


Schema der an der Photokatalyse beteiligten Effekte

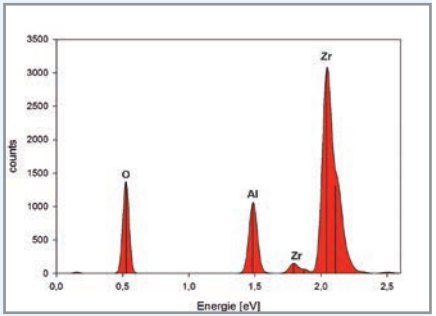
Zweiphotonenpolymerisation (2PP) von keramischen Schlickern

Schon heute werden in vielen Lebensbereichen Prototypen mit 3D-Druckern hergestellt, wobei davon auszugehen ist, dass das Verfahren erst in den kommenden Jahren sein volles wirtschaftliches Potenzial entfalten wird. Bis 2030 wird der weltweite Markt für 3D-Druck-Produkte in der Industrie pro Jahr durchschnittlich zwischen 13 und 23 Prozent auf ein Marktvolumen von 22,6 Milliarden EURO anwachsen, wie eine aktuelle Analyse der Strategieberatung von PwC International zeigt. In der Medizintechnik steigt das 3D-Druck-Marktvolumen von 0,26 Milliarden Euro (Stand: 2015) auf 5,59 Milliarden Euro (2030). Bis 2020 werden die Fortschritte des 3D-Drucks in der Medizintechnik vor allem durch die Neuerfindung existierender Produkte gekennzeichnet sein. Später hängt der Erfolg von Unternehmen mit aussichtsreichen 3D-Druck-Projekten dagegen besonders von der Entwicklung neuartiger Materialien und optimierten Druckverfahren ab.

Ziel des Verbundprojektes war es, die innovative Rapid-Prototyping Technologie der Zwei-Photonen-Polymerisation (2PP) erstmals auch für die Darstellung keramischer 3D-Strukturen und kleiner Bauteile grundlegend zu entwickeln und zu optimieren. Dies setzt einerseits die Erzeugung eines dispersionskeramischen, photovernetzbaren Schlickers, der zur Verarbeitung in der 2PP-Anlage geeignet ist, voraus und fokussiert auf die Auswahl geeigneter Dispersionsadditive und Photoinitiatoren. Im direkten Vergleich sind ein klassisch gemahlener keramischer ATZ-Schlicker (Aluminium verstärktes Zirkon) und eine adäquate Mischung aus keramischen Solen mit unterschiedlichen optischen und rheologischen Eigenschaften erfolgreich prozessiert wurden. Außerdem wurden iterativ 2PP-Schreibparameter getestet und optimiert, so dass neuartige keramische Kleinteile entstehen. Außerdem konnte eine normenkonforme Biokompatibilitätsprüfung (Zielzellenkonzept) an den vorliegenden keramischen 2PP-Strukturen durchgeführt werden, welche keinerlei toxische Effekte/Einflüsse zeigte.



ATZ-Scaffold aus keramischen ATZ-Sol, 2PP-geschrieben mit dreifach periodischen Minimalflächen (3 x 3 x 2). Einheitszelle: 100 µm



EDX-Aufnahme einer 2PP-prozessierten Scaffold-Struktur mit den Hauptkomponenten Zirkon und Aluminium (ATZ-Keramik) und Sauerstoff.

Forschungspartner

Mathys Orthopädietechnik GmbH

avatera*medical* Mechatronics GmbH

Multiphoton Optics GmbH

Fördermittelgeber

Freistaat Thüringen: FKZ: 2015 FE 9117 mit Kofinanzierung durch den Europäischen Fonds für Regionale Entwicklung (EFRE)

Projektträger: TMWWDG (Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitale Gesellschaft)

Einblicke und Ausblicke

Projektbeispiele

Antifoulingkonzepte für Mehrparameter-Analysenmess- und Wasserentkeimungssysteme

Im Bereich der Trinkwasserentkeimung, der Wasser- bzw. Brauchwasseraufbereitung und Abwasserbehandlung, aber auch im Gewässermonitoring spielen Messsysteme zur Erfassung von Standardparametern wie Temperatur, Leitfähigkeit / Salinität, pH, Chlorophyll, pCO_2 und Trübung eine entscheidende Rolle. Beim Verbleib in wässrigen Medien werden Sensorsysteme binnen kurzer Zeit mit einer Bewuchsschicht aus verschiedensten Organismen (Biofilm) bedeckt, was die Funktionsfähigkeit und Zuverlässigkeit des Sensors beeinträchtigt. Die derzeitige Praxis im Umgang mit dem Problem des Foulings/Scalings besteht in dem häufigen Austausch der Sensorkomponenten sowie der Etablierung von wartungs- und kostenaufwändigen mechanischen Reinigungszyklen bzw. dem Einsatz ökologisch bedenklicher, wassergefährdender Chemikalien. Daher besteht das Ziel des Projekts darin, ein hocheffektives aber nichttoxisches Antifoulingkonzept für das Gewässermonitoring auf der Basis von spezifisch funktionalisierten, wasserbarrierebildenden Schichten zu entwickeln und somit den Kundenanforderungen nach nicht wartungsintensiver und doch langzeitstabiler Messtechnik Rechnung zu tragen.

Der Anspruch an die zu entwickelnden Beschichtungen ist einerseits eine effektive Antifoulingwirkung, andererseits eine möglichst geringe Schichtdicke zum Erhalt der jeweiligen Sensorfunktionen. Hierzu werden Tetraetherlipide (TEL) als Immobilisierungsmatrix eingesetzt, welche durch *Self-Assembling* kovalent fixierte Monolayer mit Schichtdicken im Bereich von 4 bis 6 nm ausbildet. Die tatsächliche Antifoulingwirkung wird durch eine Vielzahl neu entwickelter Funktionspolymere gewährleistet, die chemisch an die TEL-basierte Immobilisierungsmatrix gekoppelt werden.

Im Rahmen von *in vitro*-Untersuchungen konnte eine Reduktion der initialen Adhäsion von Mikroorganismen um 60 bis 70% ermittelt werden. Ergebnisse im Rahmen von Feldtests in der Deutschen Bucht zeigen, dass die durch Mikroorganismen bedeckte Oberfläche nach 6-wöchiger Testung um 80 bis teilweise 95 % gegenüber den unbehandelten Substraten gesenkt werden konnte.

Messsonden für Leitfähigkeit, Druck, Strömung und Temperatur auf einem Sensorgestell nach 6-monatigem Einsatz in der Nordsee vor Sylt.
© 4H-Jena Engineering

Forschungspartner

4H-Jena Engineering GmbH – Jena

UV-Technik Speziallampen GmbH - Wolfsberg

FSU Jena, IOMC - Jena Center for Soft Matter

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

Fördermittelgeber

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Einblicke und Ausblicke

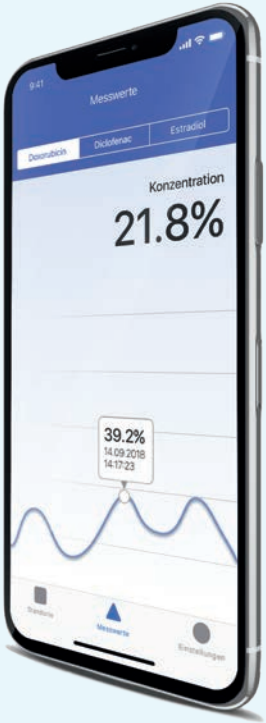
Projektbeispiele

Monitoring von Klärwerksabwässern auf organische Spurenstoffen (Arzneimittel, Antibiotika, Hormone)

In den letzten Jahren ist eine rasante Zunahme der Belastung von Abwässern mit Medikamentenrückständen (z.B. Diclofenac, Estradiol, Sulfamethoxazol) zu beobachten. Die Folge ist eine Reihe unerwünschter, unkalkulierbarer und sogar gesundheitsschädigender Auswirkungen den Menschen und andere Spezies. Bekannte Schlagzeilen aus der Presse sind „Verweiblichung männlicher Fische in Flüssen unterhalb von Kläranlagenausläufen" und „Multiresistente Keime in Badeseen entdeckt".

Daher arbeitet das iba gemeinsam mit Partnern an der Entwicklung einer modularen Gerätelösung, welche die organischen Spurenstoffe automatisiert vor Ort misst und das Ergebnis für die verschiedensten Endgeräte visualisierbar aufbereitet. Dazu werden neuartige Sensoren für Diclofenac und Doxorubicin auf Basis spezifischer Aptamere entwickelt. Aptamere sind kurze einzelsträngige DNA- oder RNA-Oligonukleotide, die einen Analyten anhand ihrer dreidimensionalen Struktur erkennen können. Eine intelligente selbstlernende Software und ein neuartiges Gerätekonzept komplementieren diese Entwicklungen.

Das iba entwickelt in diesem Projekt eine sensitive Referenzanalytik auf der Basis der Chromatografie, eine automatisierte Messanordnung für die Messkartusche für bis zu acht Sensoren und eine innovative Messmethode. Diese nutzt die elektrische Impedanzspektroskopie, mit der die Messwerte in kürzester Zeit errechnet und visualisiert werden können.



Darstellung der Messwerte auf einem Smartphone

Forschungspartner

Micro-Hybrid Electronic GmbH

DOKAtec Elektronik GmbH

we love apps

Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie, Institutsteil Bioanalytik und Bioprozesse (IZI-BB)

Fördermittelgeber

Dieses Projekt wurde durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (BMWi), Projektträger AiF, ZIM-Kooperationsprojekte, gefördert. Fkz.: ZF4019603MD6

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.

optische Spektroskopie

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

Chromatographie

- Säulenchromatographie
- HPLC
- Gelpermeationschromatographie
- LC-MS/MS

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 suspendierte und adhärente Zellkulturen
- Multifermentersysteme

weitere Bioreaktoren

- Membranbioreaktoren
- Zellvereinzelung im Nano- und Mikrolitermaßstab

Biogastechnik

- Modellanlage bis 30 l
- Biogasmonitoring
- Gärversuche

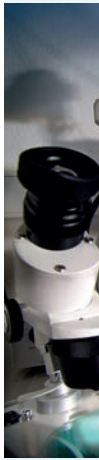
Mikroskopische Technik

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

Zwei-Photonen-Techniken

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

Mikroskoptechniken

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

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.

Mikromanipulation

- Optische Pinzette
- Patch-Clamp-Technik

Deutschland und die Welt

Partner

Partner DEUTSCHLAND 2017/2018

(Auswahl und soweit in den Forschungsprojekten noch nicht genannt)

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Institut für Mikrosystemtechnik – IMTEK

Deutsches Biomasseforschungszentrum gGmbH, Leipzig

Friedrich-Schiller-Universität, Jena*

Georg-August-Universität Göttingen, Göttingen

Hahn-Schickardt-Gesellschaft, Villingen-Schwenningen

IMMS Institut für Mikroelektronik- und Mechatronik-Systeme gGmbH, Ilmenau

Justus-Liebig-Universität, Gießen

Leibniz-Institut für Photonische Technologien, Jena

Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung, Gatersleben

Philipps-Universität Marburg, Marburg

Technische Universität München, München

Universität Bielefeld, Bielefeld

Universität Rostock, Rostock

* bei Universitäten meist mehrere Fakultäten oder Institute

4H-JENA engineering GmbH, Jena

B. Braun Melsungen AG, Melsungen

CO.DON AG, Berlin

FKT Formenbau und Kunststofftechnik GmbH, Triptis

GeSiM mbH, Großerkmannsdorf

IBA GmbH, Göttingen

Institut für Bioanalytik, Umwelttoxikologie und Biotechnologie GmbH, Halle

IRK-Dresden, Ingenieurbüro für Hochfrequenztechnik und Antennenentwicklung, Mohorn

LaVision BioTec GmbH, Bielefeld

Mathys Orthopädietechnik GmbH, Mörsdorf

meidrix biomedicals GmbH, Esslingen

Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach

MOJE Keramik-Implantate GmbH & Co.KG, Petersberg

PreSens Precision Sensing GmbH, Regensburg

RoweMed AG - Medical 4 Life, Parchim

Senova Gesellschaft für Biowissenschaft und Technik mbH, Weimar

Weber Entec GmbH, Waldbronn

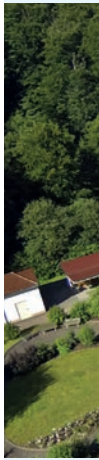
... USA, Vietnam, Südafrika, Kanada

Rest der Welt

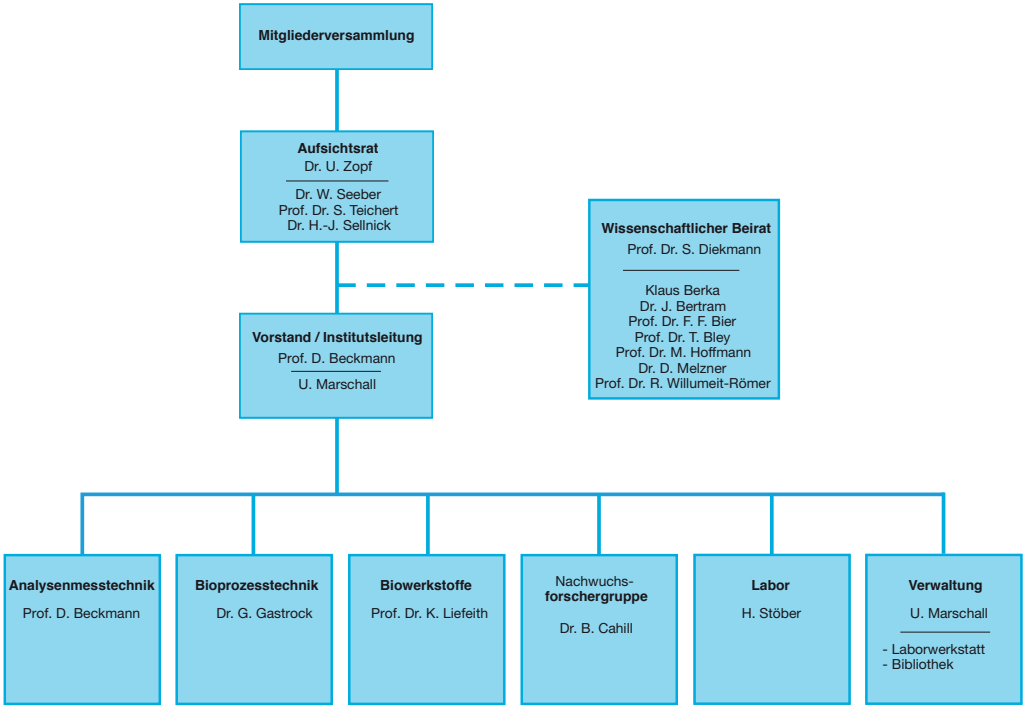
Die internationalen Kooperationspartner aus Forschungseinrichtungen und Unternehmen sind so zahlreich, dass wir hier nur die Länder darstellen und auf die Homepage verweisen.

Netzwerke / Mitgliedschaften

AGENT 3D e.V., Dresden
Arbeitsagemeinschaft „Chemische und Biologische Mikrolabortechnik“, Ilmenau
Arbeitskreis Prozessanalytik der GDCH
Arbeitskreis Single-Use-Technologien in der biopharmazeutischen Produktion
DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Biomaterialien e.V.
Deutsche Gesellschaft für Materialkunde e.V.
Elektronische Mess- und Gerätetechnik Thüringen (ELMUG) eG, Ilmenau
Europäische Forschungsgesellschaft Dünne Schichten e.V. (EFDS), Dresden
European Society for Biomaterials ESB
Fachsektion Biotechnologie und Nanotechnologie der DECHEMA
Fachgruppe Mess- und Sensortechnik der DECHEMA
Forschungskreis der Ernährungsindustrie e.V. (FEI)
InfectoGnostics Forschungscampus Jena e.V., Jena
Informationsdienst Wissenschaft e.V. -idw-, Bayreuth
KompaTech Innovationsforum
Measurement Valley e.V., Göttingen
medways e.V., Jena
Mikro-Nanotechnologie-Thüringen e.V.
RIS3 Thüringen (Regionale Forschungs- und Innovationsstrategie Thüringen, Gesundes Leben und Gesundheitswirtschaft)
Südniedersachsenstiftung, Göttingen
Thüringer Arbeitsgemeinschaft Biomaterial e.V.
Wirtschaftsforum Eichsfeld e.V.



Organisation



Finanzierung des Instituts

2017 ▶

	in T€
Institutionelle Förderung (Freistaat Thüringen)	**3.182,3**
Sondermittel Bau	**820,0**
Drittmittel	**1.959,4**
Summe	**5.961,7**
Aufgliederung Drittmittel	
BMBF / BMWi	520,5
Freistaat Thüringen	1.001,1
Förderorganisationen	214,4
EU	160,1
Auftragsforschung	29,9
Sonstige	33,4
Summe	**1.959,4**

2018 ▶

Institutionelle Förderung (Freistaat Thüringen)	**3.294,9**
Sondermittel Bau	**1.379,5**
Drittmittel	**2.928,2**
Summe	**7.602,6**
Aufgliederung Drittmittel	
BMBF / BMWi	539,8
Freistaat Thüringen	1.291,2
Förderorganisationen	235,0
EU	259,0
Auftragsforschung	574,6
Sonstige	28,6
Summe	**2.928,2**

Mittendrin

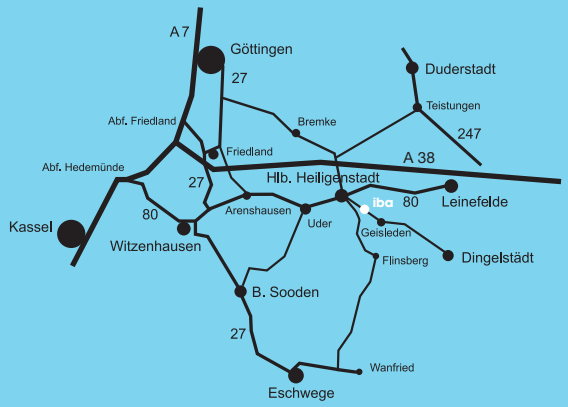
… vielleicht kennen Sie unseren Standort jetzt etwas besser:

- 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: www.foto-grimm.de (Titelseite, S. 13,14,17, 25, 26, 27, 28, 63, 65)
Fotostudio Edler, Heilbad Heiligenstadt (S. 6 links u. Mitte)
Text/w. Fotos: Institut für Bioprozess- und Analysemesstechnik e.V.
Gesamtherstellung: Cordier Druck + Medien, Heilbad Heiligenstadt · www.cordier.de