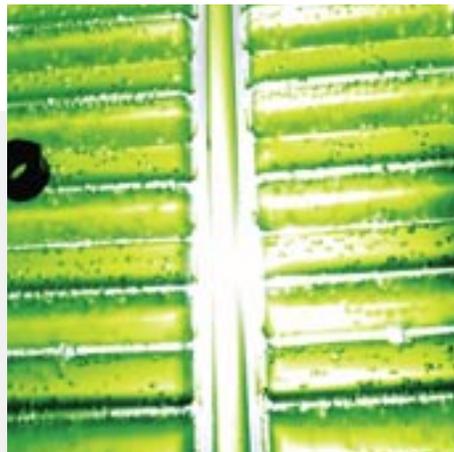




**Fraunhofer** Institut  
Grenzflächen- und  
Bioverfahrenstechnik

# Jahresbericht 2003

# 2003



# Kurzprofil

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

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

www.igb.fraunhofer.de

## Institutsleitung

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

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

### **Molekulare Wirkstoffe für Pharma und Chemie:**

Pharmaproteine, Targetscreening, Diagnostikverfahren, Biochips, Enzymscreening, Fermentation, Downstream Processing.

### **Organoide Zellsysteme:**

Dreidimensionale, organoide Testsysteme, Tissue Engineering und Herstellung von Tissue-Engineering-Produkten nach GMP-Richtlinien, Herstellung klinischer Prüfpräparate für Zell- und Gentherapie.

### **Funktionelle Materialien und Membranen:**

Funktionalisierte Materialien (Polymere, Textilien, etc.), Biomaterialien und biomimetische Grenzflächen, anorganische Membranen und Membranmodule.

### **Bio- und Membranverfahren für Umwelt und erneuerbare Energie:**

Verwertung organischer Abfälle und Biogasgewinnung, Abwasserreinigung und Wassermanagement, biotechnische Umweltsanierung, Stoffproduktion mit Mikroalgen.

Neben der Auftragsforschung bieten wir Ihnen Serviceleistungen in der Analytik, deren Qualität internationalen Standards entspricht. Seit 2000 sind unsere Prüflabors durch die Deutsche Akkreditierungsstelle Chemie (DACH) zertifiziert. In 2003 erhielt das Fraunhofer IGB eine Herstellungserlaubnis für spezielle zelltherapeutische Präparate für Phase I/II-Studien und bietet deren Produktion nach GMP-Richtlinien an.

Für unsere Leistungen steht das Know-how von derzeit 148 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern zur Verfügung. Über 90 Prozent kommen direkt aus dem technischen und wissenschaftlichen Bereich der Biologie, Chemie, Physik und Ingenieurwissenschaften. Die interdisziplinäre Ausrichtung und die Einbindung des Fraunhofer IGB in ausgezeichnete Forschungsnetzwerke sichern unseren Kunden wissenschaftlich fundierte Ergebnisse.

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



Neue  
Technologien  
für Mensch  
und Umwelt

## Jahresbericht 2003

des Fraunhofer-Instituts für  
Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB



# Leitgedanken 2003



Das Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB kann trotz der eher unbefriedigenden allgemeinen Wirtschaftslage für das Jahr 2003 eine grundsätzlich positive und steigende Entwicklung vermelden. Dies mag als Hinweis dafür gelten, dass die Notwendigkeit, Innovation zu betreiben, auch in der Wirtschaft wahrgenommen wird, wobei aufgrund der Einschränkungen des Marktes und des Wirtschaftsklimas nur die besten Forschungs- und Entwicklungspartner zum Zuge kommen. Das Fraunhofer IGB hat die Ziele in mehrfacher Hinsicht erreicht. So konnten wir unseren Industrieanteil um mehr als zehn Prozent gegenüber der Planung erhöhen, wobei insbesondere der Branchenanteil Medizintechnik mit Anwendungen der Nanobiotechnologie reüssierte. Die am Fraunhofer IGB entwickelten Konzepte für neue Ansätze in der Umweltbiotechnologie zeigen auf, dass mit der richtigen Technologie und ökonomisch geeigneten Konzeptionen nicht nur eine Optimierung des Prozessgeschehens, sondern vor allem auch interessante wirtschaftliche Perspektiven eröffnet werden können, so dass Attraktivität und damit ein Sog zum Markt induziert werden konnte.

Im Bereich »Therapeutische Wirkstoffe und Verfahren« sind lange Vorlaufzeiten bis zum Erfolg immanent. Hier konnten zwei Entwicklungen aus dem Fraunhofer IGB erfolgreich platziert werden. Dies bedeutet nicht nur einen Durchbruch für das Institut, sondern wurde auch in der Biotechnologieszene als Signal für eine positive Trendbildung gewertet. Auch bei den Multiple-Sklerose-Patienten hat die Perspektive über das am Fraunhofer IGB entwickelte Interferon-beta der zweiten Generation und seiner Einführung in die klinische Entwicklung zusammen mit einem deutschen Konsortium neue Hoffnung ausgelöst, wie sich aus zahlreichen Anfragen ersehen ließ. Ein weiteres Beispiel für eine erfolgreiche Entwicklung aus dem Fraunhofer IGB im Bereich Biomedizin stellt der positive Abschluss der klinischen Studie und Erreichung der Zulassung für autologe Gelenkknorpeltransplantate dar. Trotz der schwierigen Situation am Venture-Capital-Markt gelang es unserem Kooperationspartner aufgrund der positiven Ergebnisse weiteres Beteiligungskapital einzuwerben, so dass unsere Entwicklung nun in breitem Maße dem Patienten zugute kommen kann. Das Fraunhofer IGB wird Tissue-Engineering-Produkte weiter bearbeiten, zumal eine Genehmigung für GMP-Herstellung klinischer Prüfware und nach Gentechnikgesetz (S2) für unsere Labors vorliegt.

Als ungeheuer interessant, auch unter strategischen Gesichtspunkten, ist die Tatsache zu werten, dass der vorderasiatische, südost- und fernostasiatische Raum zunehmend als Technologiekäufer am Markt auftritt. Besonders beachtenswert ist dabei, dass das Interesse und die Entscheidungsfähigkeit sich sehr stark von der eher zögerlichen Haltung traditioneller westlicher Industrieunternehmen abhebt. Ein erster Projektabschluss konnte von uns bereits getätigt werden. Wir werden diesem Forschungs- und Technologiemarkt mehr Aufmerksamkeit widmen. Dabei kommt den elektronischen Medien und der Notwendigkeit, darin aktuell präsent zu sein, sehr hohe Bedeutung zu.

Der Erfolg des Jahres 2003 erforderte vermehrtes, begeisterndes Engagement unserer Mitarbeiter, das auch wieder im Gewinn von Preisen Anerkennung fand. An dieser Stelle sei den Mitarbeitern des Fraunhofer IGB und unseren Partnern in Wirtschaft, öffentlicher Hand sowie in der institutionellen Forschung, aber auch in den zentralen Strukturen der Fraunhofer-Gesellschaft gedankt.



Prof. Dr. Herwig Brunner

# Inhalt



## **6 Das Institut im Profil**

- 8 Forschung und Entwicklung für Umwelt, Gesundheit und Technik
- 10 Unser Angebot:  
Erforschen – Entwickeln – Bilden – Beraten
- 12 Köpfe und Kompetenzen
- 14 Personal und Finanzen
- 16 Vernetzung
- 18 Kooperation Fraunhofer IGB – Gambro:  
Mit Plasmatechnologie an die Spitze
- 20 Fraunhofer IGB international
- 22 Fraunhofer IGB erschließt  
Weltbank-Projekte für kmU

## **24 Ausgewählte Forschungsergebnisse 2003**

### **72 Patente 2003**

### **76 Namen, Daten, Ereignisse 2003**

- 78 Highlights 2003
- 80 Messen und Veranstaltungen
- 82 Wissenschaftliche Kooperationen
- 83 Fachverbände und Gremien
- 84 Lehrtätigkeiten
- 85 Habilitationen, Dissertationen, Diplom-  
und Studienarbeiten
- 86 Veröffentlichungen
  
- 92 Die Fraunhofer-Gesellschaft
  
- 94 Impressum
- 95 Informationsservice

Wegbeschreibung

Umschlag

## Molekulare Wirkstoffe für Pharma und Chemie 26

- Untersuchungen zur MIF-Expression im Arteriosklerose-Mausmodell 28
- Aufklärung der Infektionsmechanismen von *Candida albicans* 30
- Microarray-Technologie am Fraunhofer IGB 32
- Neue Werkzeuge für die Proteomforschung 34
- Maßgeschneiderte Proteine für Proteomik-Anwendungen 36



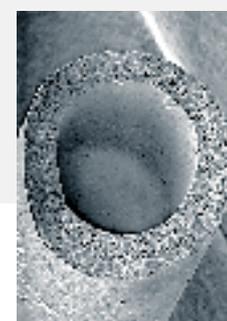
## Organoide Zellsysteme 38

- Dreidimensionales Zellkultursystem zur Untersuchung von Wirkstoffen in der Tumorthherapie 40
- Dreidimensionales Leberzellmodell 42
- Verfahrensentwicklung für Tissue-Engineering-Produkte 44
- Herstellung klinischer Prüfware nach GMP-Richtlinien 46



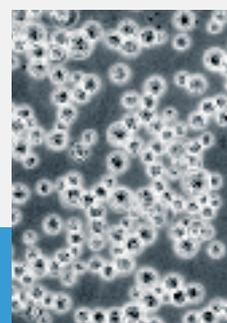
## Funktionelle Materialien und Membranen 48

- Herstellung und Charakterisierung mikrostrukturierter Oberflächen 50
- Neuartige Hohlfasermembranen für die extrakorporale Blutreinigung 52
- Mikroorganismen und Oberflächen 54
- Nanopartikuläre Oberflächen für Protein-Biochips 56
- Surfmere: Intelligente Moleküle zur Herstellung von funktionellen Nanopartikeln 58
- Keramische Kapillarmembranen für die Filtration 60



## Bio- und Membranverfahren für Umwelt und erneuerbare Energie 62

- Klärschlammabbau und Schlammwasserbehandlung im Pilotmaßstab 64
- Anaerobe Abwasserreinigung in der Lebensmittelindustrie 66
- Kostenoptimierte Filtrationstechnik: Anwendungen in der kommunalen Abwasserreinigung 68
- Eicosapentaensäure aus Algen 70







Forschung  
Entwicklung  
Service



**Das Institut im Profil**



Kompetenzen

Vernetzung

Finanzen



# Forschung und Entwicklung für Umwelt, Gesundheit und Technik

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

## Anwendungsorientiert und interdisziplinär

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

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

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

## Kompetenzen und Geschäftsbereiche

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

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

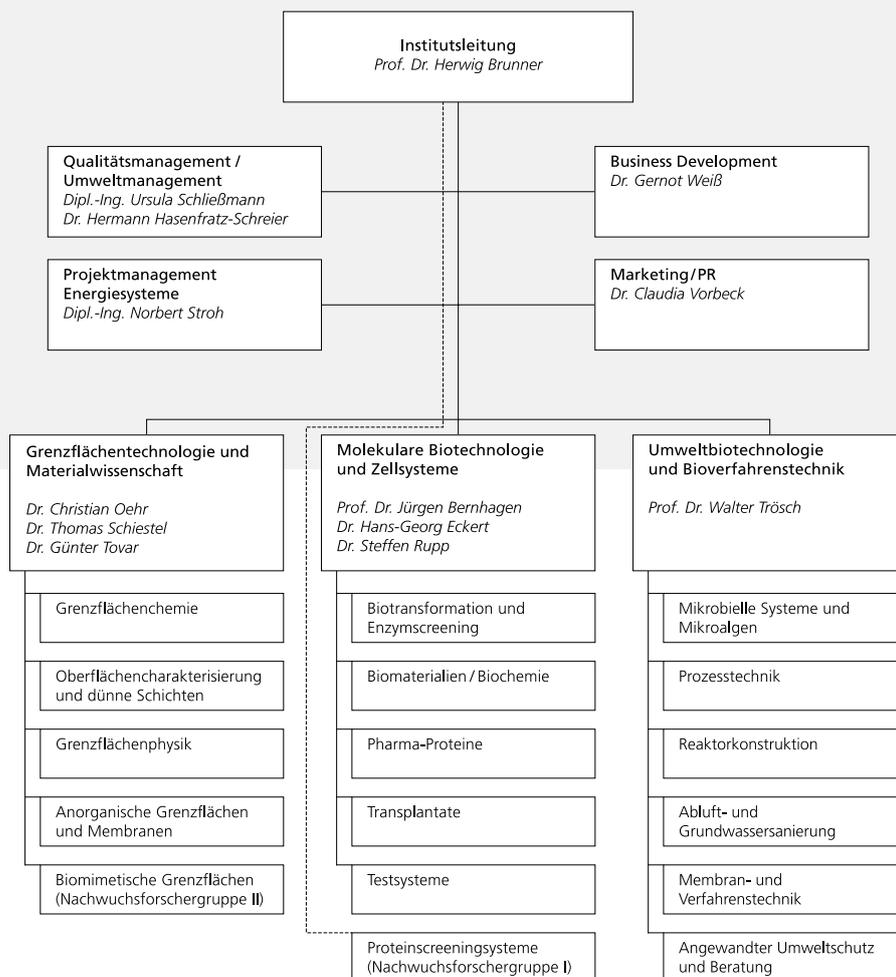
Seit Ende 1998 verstärken zwei Nachwuchsforscherguppen zu den Themen »Proteinscreeningssysteme« und »Biomimetische Grenzflächen« die wissenschaftliche Arbeit am Fraunhofer IGB. Fünf Service-Zentren ergänzen das FuE-Angebot des Fraunhofer IGB (Seite 10).

Unsere Arbeitsschwerpunkte beziehen sich auf vier Geschäftsbereiche:

- **Molekulare Wirkstoffe für Pharma und Chemie**
- **Organoide Zellsysteme**
- **Funktionelle Oberflächen, Materialien und Membranen**
- **Bio- und Membranverfahren für Umwelt und erneuerbare Energie**

## Zielbranchen

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



# Unser Angebot: Erforschen – Entwickeln – Bilden – Beraten

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

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

Wir planen und konstruieren Anlagen: Aufbau von Pilotanlagen am Fraunhofer IGB, Testbetrieb und Erprobung, Betreuung bei der Überführung in die industrielle Nutzung.

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

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

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

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

## Infrastruktur

Den 148 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Fraunhofer IGB stehen mehr als 5000 Quadratmeter Labor-, Technikumsfläche und Büroräume für die Bearbeitung der Forschungsaufträge zur Verfügung. Das Fraunhofer IGB verfügt über ein modernes, vorbildliches zentrales Chemikalien- und Schadstofflager mit überregionaler Bedeutung. Ein zentraler Patent- und EDV-Service mit Anbindung an weltweite Datenbanken recherchiert für interne wie externe Kunden.

## Labor- und Geräteausstattung

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

## Service-Zentren

### GMP-Services:

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

### Physikalisch-chemische Service-Analytik:

Qualitätskontrolle – Lebensmittelanalytik – Spuren-, Rückstands- und Umweltanalytik

### Biochemische und molekularbiologische Analytik:

Dienstleistungen vom Protein zum Gen

### Oberflächenanalytik:

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

### Betriebliche Umweltberatung:

Abfall – Gefahrstoffe – Abwasser – Umweltmanagement

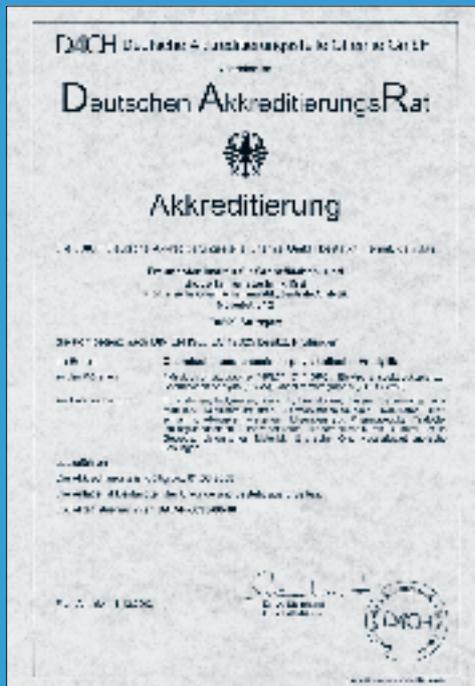
*Für nähere Informationen fordern Sie bitte unsere Service-Broschüren an (Formular Seite 95) oder informieren Sie sich auf unserer Website: [www.igb.fraunhofer.de/www/service](http://www.igb.fraunhofer.de/www/service)*

### Akkreditierung

In wichtigen Referenzlaboratorien des Fraunhofer IGB wurde ein Qualitätsmanagementsystem aufgebaut, um den Bedürfnissen und Interessen unserer Auftraggeber in besonderer Weise Rechnung zu tragen. Gutachter einer international anerkannten Akkreditierungsstelle bewerteten die fachliche Eignung der Mitarbeiter sowie die technische Ausstattung der Laboratorien. Sie bescheinigten uns die Kompetenz, nach DIN EN ISO/IEC 17025 Prüfungen folgender Prüfarten durchzuführen:

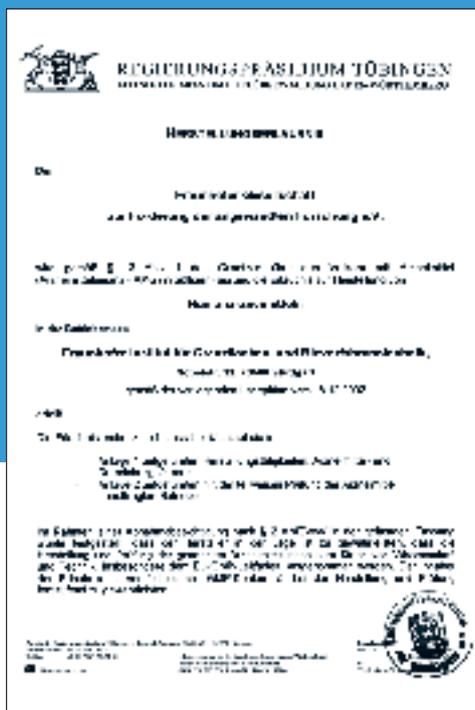
- Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)
- Ionenchromatographie (IC)
- Gelpermeationschromatographie (GPC)
- Gaschromatographie (GC, GC/MS)
- Elektronenspektroskopie zur chemischen Analyse (ESCA)

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



### GMP-Einheit und Herstellungserlaubnis für Zellpräparate

In den letzten Jahren wurde am Fraunhofer IGB eine GMP-Einheit aufgebaut, die alle Voraussetzungen für die Herstellung von Arzneimittelspezialitäten erfüllt. Im Oktober 2003 erteilte uns das zuständige Regierungspräsidium in Tübingen eine Herstellungserlaubnis für aseptisch hergestellte autologe Chondrozyten-Transplantate. Die GMP-Einheit soll im Rahmen von Kooperationen zur Entwicklung und Herstellung klinischer Prüfware von Zell-, Gen- und Tissue-Engineering-Therapeutika genutzt werden (Produktion und Prüfung von Präparaten für klinische Studien Phase I und II im Lohnauftrag).



# Köpfe und Kompetenzen



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



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



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



**Dr. Hans-Georg Eckert**  
Zellsysteme  
Telefon: +49(0)7 11/9 70-41 17  
hans-georg.eckert@igb.fraunhofer.de



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



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



**Dr. Gernot Weiß**  
Business Development, Patentverwaltung,  
Öffentliche Förderung  
Telefon: +49(0)7 11/9 70-40 03  
gernot.weiss@igb.fraunhofer.de



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



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



**Dr. Steffen Rupp**  
Automatisierte Proteinscreeningsysteme  
Telefon: +49(0)7 11 / 9 70-40 45  
steffen.rupp@igb.fraunhofer.de



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

## Beratend



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

### Institutsleitungsausschuss (ILA)

Im Jahr 2003 wurde der Institutsleitungsausschuss (ILA) am Fraunhofer IGB über die Leiter substanzieller Organisationseinheiten hinaus um die Mitarbeiter erweitert, die maßgeblich zur wirtschaftlichen und technologischen Positionierung des Instituts beitragen. Der ILA berät mit der Institutsleitung aktuelle Aufgabenstellungen, die Strategie und Ausrichtung des Instituts betreffen, und wirkt bei der Entscheidungsfindung für die Grundzüge der Forschungs- und Geschäftspolitik des Instituts mit.

#### Mitglieder im Berichtsjahr:

Prof. Dr. Herwig Brunner, Prof. Dr. Jürgen Bernhagen, Dr. Hans-Georg Eckert, Ass. Ulrich Laitenberger, Dr. Christian Oehr, Dipl.-Ing. Norbert Stroh (bis 31.8.2003), Prof. Dr. Walter Trösch, Dr. Uwe Vohrer

#### Ab 1.12.2003 zusätzlich:

Dr. Steffen Rupp, Dr. Thomas Schiestel, Dr. Werner Sternad, Dr. Günter Tovar, Dr. Iris Trick, Dr. Ulrike Vettel

# Personal und Finanzen

## Personal

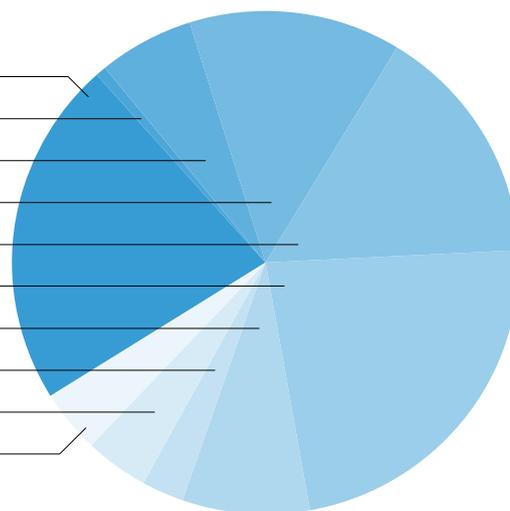
Am 31. Dezember 2003 waren am Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB insgesamt 148 Personen tätig, davon über 90 Prozent im wissenschaftlichen und technischen Bereich. Der Frauenanteil betrug 48 Prozent.

Das Fraunhofer IGB fördert den wissenschaftlichen und studentischen Nachwuchs und ist seit dem Jahr 2000 auch in der Berufsausbildung aktiv. Derzeit bilden wir zwei Chemielaborantinnen und zwei Bürokauffrauen aus.

Personal	Anzahl
Wissenschaftler	33
Doktoranden	1
Studienarbeiter/Diplomanden	9
Student./Wissenschaftl. Hilfskräfte	20
Gastwissenschaftler*	23
Technisches Personal	34
Sonstige Gäste*	12
Auszubildende	4
Verwaltungsmitarbeiter	6
Sekretariate	6
	148

\* inklusive Mitarbeiter des IGVT

22 %	Wissenschaftler
1 %	Doktoranden
6 %	Studienarbeiter / Diplomanden
13 %	Student. / Wissenschaftl. Hilfskräfte
16 %	Gastwissenschaftler*
23 %	Technisches Personal
8 %	Sonstige Gäste*
3 %	Auszubildende
4 %	Verwaltungsmitarbeiter
4 %	Sekretariate



## Haushalt

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

Der Gesamthaushalt umfasst im Berichtsjahr ein Volumen von 9,2 Mio Euro. Auf den Betriebshaushalt entfielen 8,5 Mio Euro, davon 4,3 Mio Euro für den Personalaufwand und 4,2 Mio Euro auf den Sachaufwand, Investitionen wurden in Höhe von 0,7 Mio Euro getätigt.

16 Prozent des Betriebshaushaltes wurden mit der staatlichen Grundfinanzierung gedeckt. 53,6 Prozent der Eigenerträge stammen aus Projekten, die unmittelbar für industrielle Auftraggeber abgewickelt wurden.

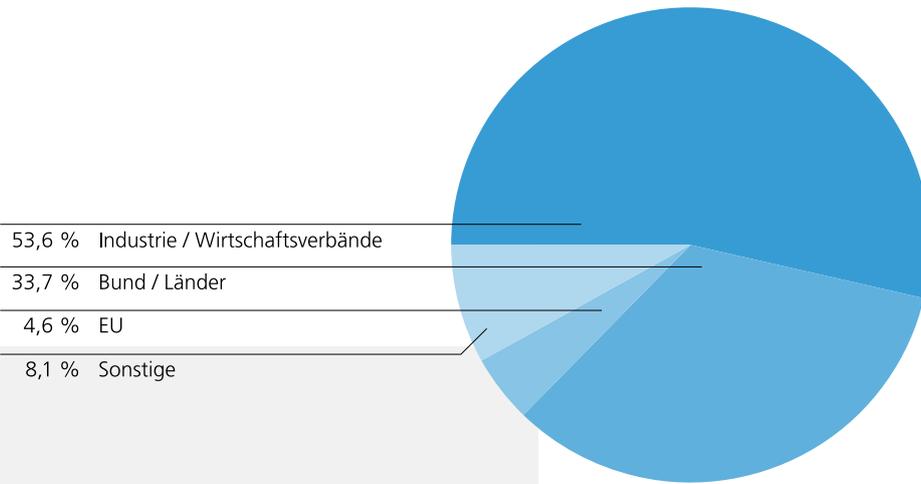


Bild 1: Ertragsherkunft aus Auftragsforschung.

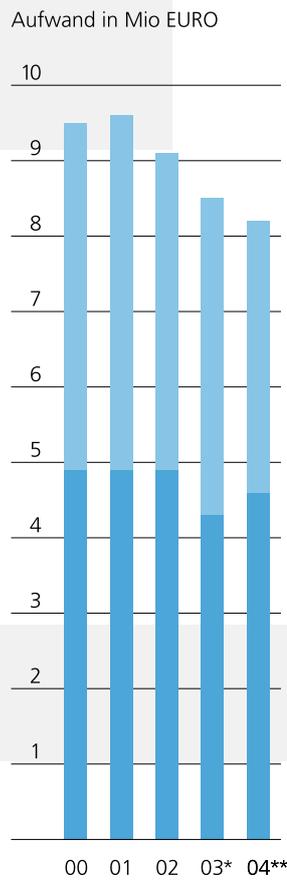


Bild 2: Personal- und Sachaufwand.

■ Personalaufwand  
■ Sachaufwand  
 \* vorläufig  
 \*\* Budget

# Vernetzung mit Wissenschaft, Wirtschaft und öffentlicher Hand

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

## Vernetzung mit Universitäten

Ohne Grundlagenforschung geht es nicht. Daher achtet das Institut darauf, die Kontakte zu den benachbarten Universitäten so eng wie möglich zu halten. Neben der Institutsleitung wurden auch im Jahr 2003 aus dem Fraunhofer IGB Verpflichtungen einer Universitätsprofessur wahrgenommen:

- Prof. Dr. Herwig Brunner, **Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik, Universität Stuttgart**
- Prof. Dr. Jürgen Bernhagen, **Universitätsklinikum der RWTH Aachen**
- Prof. Dr. Walter Trösch, **Apl. Professur für Biotechnologie, Universität Hohenheim**

## Das Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik IGVT

Das Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik (IGVT) an der Fakultät »Maschinenbau« der Universität Stuttgart wird geleitet von Prof. Dr. techn. Herwig Brunner. Es hat zwei Arbeitsgruppen und ist in Räumen des Fraunhofer-Instituts für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB untergebracht. Fraunhofer IGB und IGVT arbeiten in verschiedenen Bereichen eng zusammen. Der Bildungsauftrag des IGVT liegt in der Heranbildung wissenschaftlichen Nachwuchses mit ingenieurwissenschaftlich geprägtem Denken für die Bereiche Biomedizin und Biotechnologie. Dies geschieht im Rahmen des Studiengangs Technische Biologie, des Studiengangs Verfahrenstechnik mit Schwerpunkt Kybernetik und der Vertiefungsfächer Biomedizinische Verfahrenstechnik und Bioverfahrenstechnik.

## Grenzflächenchemie und -technik

Die Arbeitsgruppe Grenzflächenchemie und -technik unter Leitung von Dr. Günter Tovar beschäftigt sich mit der Charakterisierung, Synthese, Aktivierung und Strukturierung von Grenzflächensubstraten:

- Erstellung molekular geprägter Polymermaterialien für Sensoroberflächen
- Emulsionspolymerisation zur Erstellung von Polymerpartikeln
- Synthese molekularer Precursoren für die Oberflächenfunktionalisierung
- Erstellung und Charakterisierung von Self-Assembled Monolayers
- Vorlaufforschung zur Entwicklung von Systemkomponenten für die Mikro- und Nanobiotechnologie

## Biochemie

In der Arbeitsgruppe Biochemie werden Peptide und Proteine auf ihre pharmazeutische Bedeutung hin untersucht. Um ihre molekulare Struktur und deren molekularen Wirkmechanismus aufzuklären, werden sie synthetisch oder gentechnisch, durch Expression in Bakterien oder Eukaryonten, hergestellt und in reiner Form isoliert. Durch die Herstellung site-spezifischer Mutanten werden in Strukturaktivitätsstudien die Relationen zwischen molekularer Struktur und Wirkung definiert. Untersucht werden insbesondere das Cytokin MIF, der Signalfaktor Jab1, die amyloiden Peptide IAPP und A $\beta$  sowie die für das Zellwachstum relevanten Proteine RBD und RaS.

Die untersuchten Biomoleküle sollen einerseits zur gezielten Funktionalisierung von Grenzflächen eingesetzt werden, die wiederum zur Entwicklung von Biosensoren, Screening-Targets/-Chips und zur modellartigen Aufklärung von Bindungseffekten und molekularen Signalereignissen genutzt werden. Zum anderen soll ihr therapeutisches Potenzial erschlossen werden.

## Ansprechpartner

### Prof. Dr. Herwig Brunner

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

### Dr. Günter Tovar

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

## Personalstruktur des IGVT

Wissenschaftler	8
Doktoranden	12
Student./Wissenschaftl. Hilfskräfte	6
Technisches Personal	4
	<b>30</b>

## Das Kuratorium des Fraunhofer IGB

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

Zum Kuratorium des Fraunhofer IGB gehörten im Berichtsjahr folgende Mitglieder:

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

## Wissenschaftlich-Technischer Rat (WTR)

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

Mitglieder sind:

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

# Aus der Praxis

## Kooperation Fraunhofer IGB – Gambro: Mit Plasmatechnologie an die Spitze

**Eine der längsten und fruchtbarsten Partnerschaften zwischen der Industrie und dem Fraunhofer IGB besteht mit der Firma Gambro Dialysatoren GmbH & Co. KG in Hechingen. Grund genug für ein freundschaftliches Gespräch mit dem dortigen Projektleiter, Dr. Markus Storr, über ein aktuelles Projekt (Seite 52).**

**Das Gespräch führte Dr. Gernot Weiß.**

**IGB:** Herr Dr. Storr, Gambro ist als internationales Unternehmen weltweit präsent. Es ist zusammen mit Fresenius und Baxter Weltmarktführer im Bereich der Dialyse. Wenn Gambro weltweit tätig ist, wie kommt es dann, dass Sie sich ausgerechnet das Fraunhofer IGB als Forschungspartner aussuchen? Sie könnten ja genauso gut in den USA forschen lassen!

**Storr:** Das ist eine gute Frage, die ich aber schon konkret beantworten kann. Wir suchten einen Partner, der in der Lage ist, an sich chemisch inerte Membranen zu funktionalisieren, also mit nanoskalierten Funktionsschichten auszustatten...

**IGB:** Es ging um Membranen für extrakorporale Blutreinigungssysteme...

**Storr:** Ja, für diese Problemstellung haben wir eine sehr spezifische Expertise gesucht. Wir haben natürlich eine breit gefächerte Recherche gemacht, was für Methoden da in Frage kommen, – und eine der favorisierten Methoden war die Behandlung mit Gasplasma. Und da war eben das Fraunhofer IGB ... Innerhalb der Plasmatechnologie gibt es gar nicht so viele Institute, die hier gut sind, die auch eine gute Reputation haben. Ich denke, wenn man sich so die Literatur anschaut, ist das Fraunhofer IGB sicherlich mit die erste Adresse. Und dies hat den Ausschlag gegeben, mit unserem spezifischen Problem auf das Fraunhofer IGB zuzukommen.

**IGB:** Welchen Charakter hat die Projektkooperation für Sie? Hat sie eine eher strategische Rolle...?

**Storr:** Oberflächen sind das zentrale Thema für uns, oder besser Grenzflächen von synthetischen Materialien zu physiologischen Lösungen, zu

Blutplasma und auch anderen physiologischen Lösungen. Von daher ist ein Institut im Bereich Grenzflächentechnologie wie das Fraunhofer IGB ein strategischer Partner für uns. Und eine strategische Rolle spielt die Technologie, die das Fraunhofer-Institut für uns entwickelt hat insofern, als die nächste Generation von Membranen für extrakorporale Blutreinigungssysteme mehr können wird als »nur« Moleküle auf Basis vom Größenausschlussverfahren aus dem Blut zu trennen. Diese Membranen sind auch mit Funktionalität, mit einem gewissen Grad von Intelligenz, zusätzlicher Intelligenz, ausgestattet. Eine Basistechnologie, die es uns ermöglicht, diese Membranen innerhalb eines vernünftigen, also eines industriell nutzbaren Prozesses mit solchen Funktionalitäten auszustatten, ist auf jeden Fall von strategischer Bedeutung für unser Unternehmen.

**IGB:** Wie weit sind Sie von der Markteinführung dieser neuen Membran noch entfernt?

**Storr:** Also von der Planung, was realistisch ist, gibt es sicherlich noch einen Zeithorizont von drei bis fünf Jahren, bis es wirklich auch ein erstes, zugelassenes Produkt gibt. Denn auch diese Produkte bedürfen ja eines Zulassungsverfahrens, das auch klinische Tests mit einschließt. So dass wir jetzt noch mehr Labor- bzw. *in-vitro*-Daten benötigen und auch weitere Prozesse entwickeln müssen, bis wir wirklich auch ein industrielles Produkt herstellen können.

**IGB:** In welcher Weise ist das IGB dabei weiterhin beteiligt?

**Storr:** Das Fraunhofer IGB ist jetzt daran beteiligt, uns beim Aufbau der Technologie in unserem Haus zu beraten und zu unterstützen. In diesem Zusammenhang werden auch weiterhin Tests am Fraunhofer IGB mit von uns konstruierten und gefertigten Teilen durchgeführt.

**IGB:** Das heißt also, die Kooperation des IGB mit Ihnen beschränkt sich nicht darauf, das Projekt bloß abzuarbeiten, sondern geht noch viel weiter, indem eine wirkliche Weitergabe des Know-how stattfindet?

**Storr:** Das ist ein wichtiger Punkt. Das Projekt an sich wäre ja für uns nicht von Wert, wenn das

Fraunhofer IGB gezeigt hätte, dass es möglich ist, so etwas zu machen, aber wir nicht die Möglichkeit hätten, das auch weiter zu machen. Das ist ein wichtiger Punkt, dass wir damit auch Know-how importieren in die Firma und dieses dann umsetzen können.

**IGB:** All dies scheint für gute Erfahrungen in der Zusammenarbeit zu sprechen...

**Storr:** ...ja, sehr positive. Einmal daran festgemacht, dass wir mehrere Patente eingereicht haben und dass wir die Technologie jetzt bei uns implementieren können. Wir werden hier eine Anlage aufbauen können aufgrund der Tatsache, dass das Ergebnis so positiv war. Von daher spricht das Ergebnis für sich. Auch was den Dialog angeht, habe ich sehr gute Erfahrungen gemacht. Wir haben wirklich eine intensive Zusammenarbeit, natürlich auch ein bisschen unterstützt durch die räumliche Nähe, da wir uns sehr oft zu Besprechungen treffen können.

**IGB:** Gibt es denn eine Roadmap für die weitere Zusammenarbeit?

**Storr:** Intern haben wir natürlich eine Strategie-Roadmap für unser Entwicklungsportfolio. Kürzlich hatten wir mit dem Fraunhofer IGB ein Treffen, auf dem Projekte vorgestellt wurden, die für uns von Relevanz sind. Wir hatten einen so intensiven Austausch, dass wir auch verschiedene Aktionen initiiert haben. Einige dieser Aktionen sind in Form von Projektanträgen für BMBF-geförderte Projekte angegangen worden.

**IGB:** Was wünschen Sie sich denn für die Zukunft in der Zusammenarbeit?

**Storr (lacht):** Noch mehr gute Ideen und innovative Lösungen für unsere Probleme.

**IGB:** Herr Dr. Storr, ich danke Ihnen für das Gespräch.



**Dr. Markus Storr,** Jahrgang 1964, studierte an der Technischen Universität München Chemie und wurde dort 1994 promoviert. Im selben Jahr trat er in die Gambro Dialysatoren GmbH, Hechingen, ein – zunächst als Leiter für Entwicklungsprojekte im Bereich Hämodialysatoren. Seit 1999 ist er innerhalb der zentralen Forschung bei Gambro für therapeutische Adsorptionsverfahren zuständig.



### Kleine Geschichte von Gambro

**1964:** Holger Crafoord gründet im schwedischen Lund die Firma Gambro, um eine von Professor Nils Alwall erfundene künstliche Einmalnieren industriell herstellen und vermarkten zu können.

**1967:** Die Serienproduktion von künstlichen Nieren und Dialysemaschinen beginnt. Bereits in den 70er-Jahren nimmt ein weiterer Produktionsbetrieb in Deutschland seine Arbeit auf.

**1983:** Gambro ist an der Stockholmer Börse notiert und entwickelt sich konsequent zu einem der weltweit führenden Anbieter in den Bereichen Nierenersatztherapie, Gesundheitsdienstleistung und Blutkomponenten-Technologie.

**1992:** Erwerb der Mehrheit an der amerikanischen REN Corporation, die eine Kette von Dialysekliniken betreibt.

**1996** ist Gambro eine hundertprozentige Tochtergesellschaft der schwedischen Investmentgesellschaft Incentive.

**1997** erfolgt die Übernahme des weltweit drittgrößten Betreibers von Dialysekliniken, des amerikanischen Unternehmens Vivra.

Quelle: [www.gambro.de](http://www.gambro.de)



## Plasma Polymers and Related Materials – COST-Aktion 527

Exzellenznetzwerke, Integrierte Projekte – das sind die spektakulären Instrumente des 6. Europäischen Forschungsrahmenprogramms. Unauffälliger, aber nicht weniger wirkungsvoll sind die so genannten COST-Aktionen. COST steht für »Coopération européenne dans le domaine de la recherche scientifique et technique«, also für die europäische Zusammenarbeit auf dem Gebiet der wissenschaftlichen und technischen Forschung. Insgesamt umfasst COST 33 Mitgliedsstaaten in ganz Europa. Ziel ist die Bündelung nationaler Aktivitäten und deren internationale Vernetzung. Dabei wird die Eigeninitiative der Wissenschaftler groß geschrieben. Denn es sind die Wissenschaftler, die die COST-Aktionen vorschlagen.

Eine der COST-Aktionen im Bereich der Werkstoffe ist die COST-Aktion 527 »Plasma Polymers and Related Materials«, die bereits im März 2002 auf Initiative tschechischer Wissenschaftler ins Leben gerufen wurde und bis zum März 2005 befristet ist. Die Aktivitäten werden durch ein *Management Committee* koordiniert, in dem je zwei Teilnehmer die beteiligten Länder repräsentieren. Den Vorsitz des *Management Committees* hat derzeit Prof. Hynek Biederman von der Universität Prag inne. Zweiter Vorsitzender ist Dr. Christian Oehr vom Fraunhofer IGB. Eine wesentliche Aufgabe des Komitees ist es, in den jeweiligen Ländern über die Aktivitäten der COST-Aktion zu informieren und für eine Teilnahme zu werben. Die Teilnahme erfolgt, indem Interessenten eine Projektskizze einreichen, die dann von Mitgliedern der Aktion nach vorgegebenen Kriterien bewertet wird. Bei positiver Entscheidung wird das vorgeschlagene Projekt einer von insgesamt vier Arbeitsgruppen zugeordnet.

- **Arbeitsgruppe A:** Basic issues of plasma polymerization
- **Arbeitsgruppe B:** Characterization of plasma polymers and surface modification
- **Arbeitsgruppe C:** Deposition of plasma polymer films
- **Arbeitsgruppe D:** Hard coatings and composites

Die internationale Vernetzung, die das Fraunhofer IGB durch die Teilnahme an dieser COST-Aktion erreicht, kommt seinen Kunden zugute. Der

Zugang zu ausländischen Partnern in Wissenschaft und Industrie wird bedeutend erleichtert – in einer Welt zunehmender internationaler Verflechtung ein entscheidender Wettbewerbsvorteil.

### **Ansprechpartner**

**Dr. Christian Oehr**

Telefon: +49 (0) 7 11 / 9 70-41 37

[christian.oehr@igb.fraunhofer.de](mailto:christian.oehr@igb.fraunhofer.de)

### **Purestream:**

#### **Produktion von rekombinanten Proteinen**

Im europäischen Forschungsprojekt Purestream arbeiten Partner aus Forschung und Industrie aus sechs EU-Ländern zusammen. Gegenstand der industrienahen Forschung des Forschungsverbundes ist die Entwicklung eines automatischen Prozesses zur Gewinnung von medizinisch relevanten, rekombinanten Proteinen in Säugerzellen. Die konkrete Aufgabe des Fraunhofer IGB innerhalb des Konsortiums besteht in der Entwicklung eines optischen Biosensors auf Chipbasis für den Nachweis der korrekten Struktur des ausgewählten rekombinanten Glykoproteins. Dieses Projekt wird im Rahmen des CRAFT-Programms (CRAFT Project: QLK3-CT-2002-71343, Work Package Number: WP4) von der EU gefördert.

### **GeneStream:**

#### **Bioinformatik ist der Schlüssel zur modernen Biotechnologie**

GeneStream ist ein EU-gefördertes Kooperationsprojekt (IST-2001-35041) von industriellen und akademischen Partnern aus sechs europäischen Ländern mit dem Fraunhofer IGB als Konsortialführer. Ziel von GeneStream ist es, mit neuen Software-Tools die Datenmengen der Genomik und Proteomik für die pharmazeutische Forschung einzusetzen. Dazu wurde eine neue Computersprache, PROVA, entwickelt, um effizient Anfragen an Datenbanken zu bearbeiten, sowie eine Software-Architektur, welche ein User-Interface für alle Anwendungen vorsieht. Das Projekt hat eine hervorragende Beurteilung durch die EU-Gutachter bekommen: »Die Leistung der Software ist beeindruckend und geht deutlich über den Stand gebräuchlicher Software zur Suche in Literatur-, Protein- oder Gen-Datenbanken hinaus.« Das Programm kann unter [www.gopubmed.net](http://www.gopubmed.net) für die Literatursuche getestet werden.

### **Ansprechpartner**

(für Purestream und Genestream)

**Dr. Steffen Rupp**

Telefon: +49 (0) 7 11 / 9 70-40 45

[steffen.rupp@igb.fraunhofer.de](mailto:steffen.rupp@igb.fraunhofer.de)



## Ghana: Süße Proteine

Im Rahmen des Oda-Kotoamso Community Agroforestry Project (OCAP) zur nachhaltigen Bewirtschaftung ehemaliger Holzeinschlagsgebiete in Ghana, Westafrika, entwickelte das Fraunhofer IGB in Zusammenarbeit mit einer Holz verarbeitenden Firma ein Verfahren zur Gewinnung eines natürlichen Süßstoffs aus Pflanzenmaterial. Der Süßstoff ist unter dem Namen Thaumatin bekannt und wird aus Samenschalen des Katemfe-Strauchs (*Thaumatococcus daniellii*) gewonnen. Ziel des von der Deutschen Investitions- und EntwicklungsgmbH geförderten Projektes ist der Aufbau der Thaumatin-Produktion in Ghana, um für die Landbevölkerung eine Einkommensquelle zu schaffen. Das Fraunhofer IGB entwickelte das komplette Extraktions- und Aufbereitungsverfahren und plante auch die Produktionsanlage. Diese wurde zum Jahreswechsel 2003/2004 nach Ghana überführt und dort aufgebaut.

### Ansprechpartner

Dr. Wolfgang Krischke

Telefon: +49(0)7 11/9 70-42 18

wolfgang.krischke@igb.fraunhofer.de

## Brasilien:

### Dezentrale Wasserver- und -entsorgung

Der III. Internationale Workshop »Alternativas em Tratamento de Água e Esgoto« in 2003, der wiederum gemeinschaftlich von Fraunhofer IGB und UNIMEP (Universidade Metodista de Piracicaba) veranstaltet wurde, behandelte – über die technischen Aspekte hinaus – auch die gesellschaftliche Relevanz des Themas »Wasser« in Brasilien. Indes vertieft sich die Kooperation des Fraunhofer IGB mit den brasilianischen Partnern. Die Mitarbeiter des Fraunhofer IGB beteiligten sich an Veranstaltungen des Consorcio Intermunicipal dos Rios Piracicaba (PCJ) und des Flussgebietskomitees. Die bestehenden Kontakte und Kooperationen werden so über das direkte Einzugsgebiet der Stadt Piracicaba hinaus erweitert und das Modellvorhaben »Dezentrale Wasserver- und -entsorgung«, das für die deutsche Seite vom BMBF mitfinanziert wird, bekannt gemacht. Dies kommt auch den beteiligten Industriepartnern zugute, die sich mit dieser Initiative in Brasilien engagieren.



Lebensader für eine ganze Region – der Piracicaba-Fluss. Brasilianisch-deutsche Kooperation für eine bessere Wasserqualität. Auf dem Foto v. l.: Dr. Amós da Silva Nascimento, UNIMEP, Dr. Werner Sternad, Fraunhofer IGB, Francisco Carlos Castro Lahóz, PCJ, Dr. Iris Trick, Fraunhofer IGB.

### Ansprechpartnerin

Dr. Iris Trick

Telefon: +49(0)7 11/9 70-42 17

iris.trick@igb.fraunhofer.de



Anzucht von jungen Katemfe-Pflanzen unter kontrollierten Bedingungen.

**Bild links:** Früchte des Katemfe-Strauchs.

**Bild Mitte:** Einheimische Arbeitskräfte bearbeiten die Früchte.

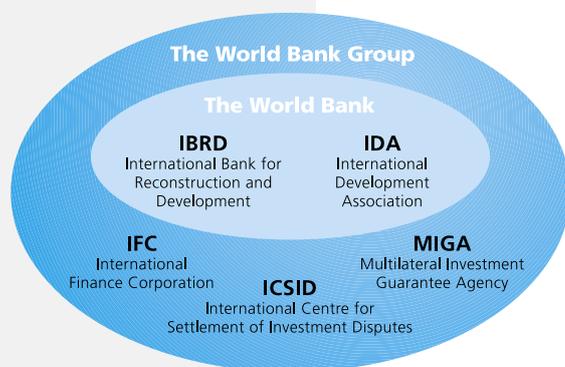
**Bild rechts:** Querschnitt durch eine Frucht mit drei Samen.



# Fraunhofer IGB erschließt Weltbank-Projekte für kleine und mittlere Unternehmen (kmU)

## Projektförderung durch die Weltbank

Die Weltbank-Gruppe (Bild 1) gehört zu den wichtigsten Geldgebern für Projekte in Entwicklungs- und Schwellenländern. Das Volumen aller von der Weltbank bereitgestellten Mittel beträgt derzeit ca. 550 Mrd. US\$. Deutsche Firmen sind mit 4,3 Prozent des Gesamtauftragsvolumens im Vergleich zu anderen Industrienationen unterrepräsentiert. Auftragnehmer in Deutschland sind fast ausschließlich Großunternehmen. Kleine und mittlere Unternehmen (kmU) stehen vor großen Hürden bei der Akquisition von Weltbankprojekten, weil das Vergabeverfahren kompliziert erscheint, die Antragsfristen kurz sind und eine aussichtsreiche Bewerbung die richtigen Kontakte erfordert. Gerade kmU sind bei komplexen Projekten oft nicht in der Lage, die geforderten Leistungen vollständig anzubieten, sondern auf funktionierende Netzwerke angewiesen, in denen sie Synergien zu Partnerunternehmen nutzen, die Kommunikation zwischen produzierenden und beratenden Unternehmen suchen, Konsortien und strategische Allianzen bilden können.



- IBRD:** Kredite an Entwicklungsländer
- IDA:** Zuschüsse und Kredite zu Sonderkonditionen an die ärmsten Länder
- IFC:** Finanzierung von Investitionen des privaten Sektors in Entwicklungsländern
- MIGA:** Garantien gegen nicht kommerzielle Risiken
- ICSID:** Schlichtung von Investmentstreitigkeiten zwischen Empfängerländern und Investoren.

**Bild 1:** Die Weltbank-Gruppe, bestehend aus der Weltbank (IBRD und IDA), sowie den juristisch und finanziell selbstständigen Töchtern IFC, MIGA und ICSID.

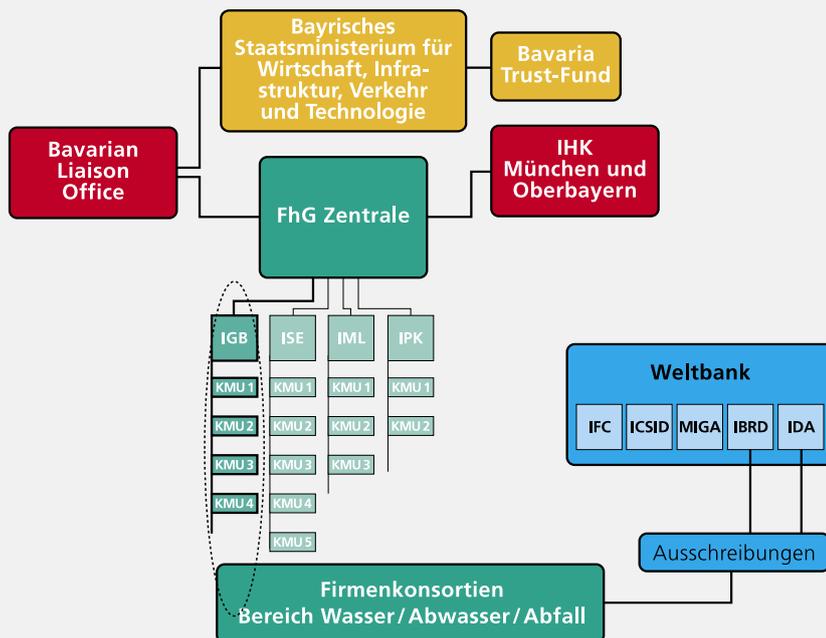
## Fraunhofer Weltbank-Projekt

Für das Bayerische Staatsministerium für Wirtschaft, Infrastruktur, Verkehr und Technologie (StMWIVT) war dies 2002 Anlass, die Fraunhofer-Gesellschaft mit der Bildung solcher Netzwerke zu beauftragen. Das Projekt soll mittelständische Unternehmen in die Lage versetzen, sich allein oder in Konsortien um Weltbankprojekte zu bewerben. Die Organisation liegt bei einem Team aus erfahrenen Mitarbeitern der Fraunhofer-Zentrale und aus vier Fraunhofer-Instituten, die entsprechend ihrer Fachkompetenz vier Themengruppen koordinieren (Bild 2). Den kmU steht die Mitarbeit in diesen, analog zu Sektoren der Weltbank eingeteilten Themengruppen offen. Für die Koordination der Themengruppe »Wasser/Abwasser/Abfall« ist das Fraunhofer IGB zuständig.

## Leistungen des Fraunhofer-Projektteams

Mit Mailing-Aktionen und gezielten Informationsveranstaltungen wurde ein Netzwerk aktiv teilnehmender Unternehmen und staatlicher Institutionen bzw. Initiativen aufgebaut. Das Projektteam hält Kontakt zur Weltbank, Ministerien und bayerischen Repräsentanten bei der Weltbank und in Kreditnehmerländern sowie anderen Beteiligten (z. B. Bundesagentur für Außenwirtschaft BFAI, Bayern International, BAIKUM-Netzwerk, u. a.). Die Themengruppe »Wasser/Abwasser/Abfall« steht in ständiger Verbindung mit der Technologietransferstelle Wasser TTW in Hof und der Bayerischen Ingenieurkammer Bau.

Die interessierten Unternehmen wurden in die Vergabeverfahren der Weltbank eingearbeitet, beispielsweise mit Hilfe eines eigenen Weltbank-Leitfadens. Es wurden Vorschläge für verschiedene Vertragswerke (Geheimhaltungsvereinbarung, Muster-Konsortialverträge) ausgearbeitet. Im Zentrum der Aktivitäten steht die kontinuierliche Verfolgung und Analyse von Ausschreibungen der Weltbank und anderer Förderbanken. Die Koordinatoren der Themengruppen unterstützen die interessierten Unternehmen bei der Zusammenstellung von Firmenkonsortien und suchen aktiv nach zusätzlichen Partnern, falls dies zur Abdeckung der geforderten Leistungen notwendig ist.



**Bild 2:** Projektstruktur:  
Die Projektleitung in der Fraunhofer-Zentrale ist verantwortlich für die finanzielle Abwicklung des Projektes, hält kontinuierlichen Kontakt zum Bayerischen Staatsministerium für Wirtschaft, Infrastruktur, Verkehr und Technologie, der IHK München, dem State of Bavaria Liaison Office in Washington, DC, und anderen staatlichen Organisationen und Initiativen und koordiniert die Arbeit der Themengruppen. Die Themengruppenleiter aus vier Fraunhofer-Instituten reagieren gemeinsam mit den beteiligten Unternehmen, unterstützt von Ministerium und Liaison Office, auf Ausschreibungen der Weltbank.

### Themengruppe »Wasser / Abwasser / Abfall«

Wasser ist ein zentrales Thema – in nahezu allen Entwicklungsländern und ebenso für die Weltbank. Mehr als eine Milliarde Menschen haben keinen Zugang zu sicherem Wasser. Durch mangelnde Hygiene und kontaminiertes Trinkwasser sterben jährlich mehr als drei Millionen Menschen, überwiegend Kinder unter 5 Jahren. Ein erheblicher Teil des Weltbank-Budgets (16 Prozent in den letzten zehn Jahren) fließt daher in Wasser-Projekte. An der Themengruppe beteiligen sich ca. 30 Unternehmen, darunter Ingenieur- und Beratungsbüros, Lieferanten von Anlagen oder Komponenten und Betreiber von Kläranlagen. Als primäre Zielregionen wurden Ost- und Südosteuropa, die Russische Föderation, China, Indonesien, Brasilien, Nord- und Ostafrika identifiziert. Das Fraunhofer IGB verfolgt und analysiert Ausschreibungen und Strategiepapiere der Weltbank und informiert die Unternehmen hierüber. Etwa alle zwei Monate finden Arbeitstreffen statt, in denen weitere Schritte für Bewerbungen diskutiert und gemeinsame Aktionen geplant werden. Die Themengruppe verfolgt drei Strategien zur Erschließung von Projekten, welche von der Weltbank oder anderen Entwicklungsbanken in diesen Ländern finanziert werden:

- Bewerbung auf Weltbank-Ausschreibungen
- Anbahnung neuer Projekte in ausgewählten Zielländern (längerfristig größter Erfolg, aber mehrjähriger Vorlauf)

- Nutzung von Kontakten und Technologie-Entwicklungen des Fraunhofer IGB

### Perspektiven

Von einem Konsortium aus vier Unternehmen wurde eine Expression of Interest (Eoi) eingereicht, weitere Projekte werden intensiv verfolgt und entsprechende Eoi sind geplant.

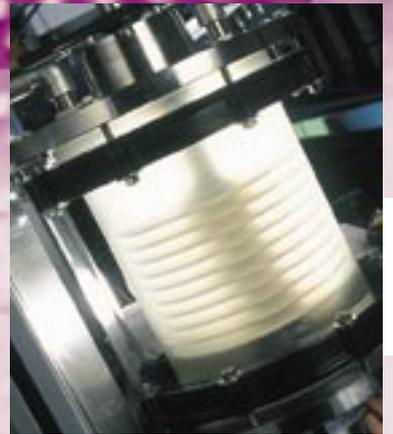
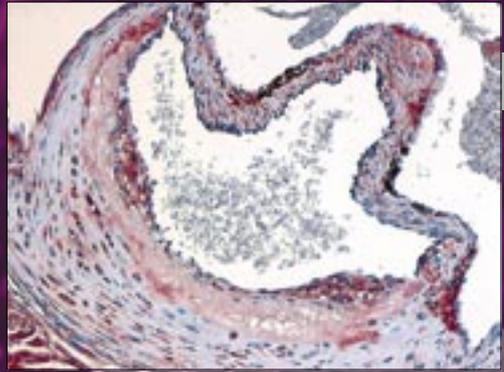
Nach Ablauf der Förderung durch das StMWIVT soll ab 2007 das Projekt selbst tragend weiter geführt werden, finanziert über einen revolvingen Fördertopf aus Provisionszahlungen von Unternehmen, die sich mit Hilfe dieses Projektes erfolgreich um Weltbank-Projekte beworben haben.

Eine Beteiligung weiterer Unternehmen ist jederzeit möglich. Gesucht werden besonders Unternehmen, die bereits Erfahrungen mit Weltbankprojekten haben und als Konsortialführer auftreten können, Lieferanten und Betreiber von Anlagen zur Wasserversorgung und Abwasserreinigung sowie Komponentenanbieter.

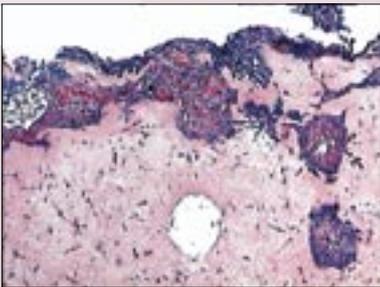
### Ansprechpartner

**Dr. Dieter Bryniok**

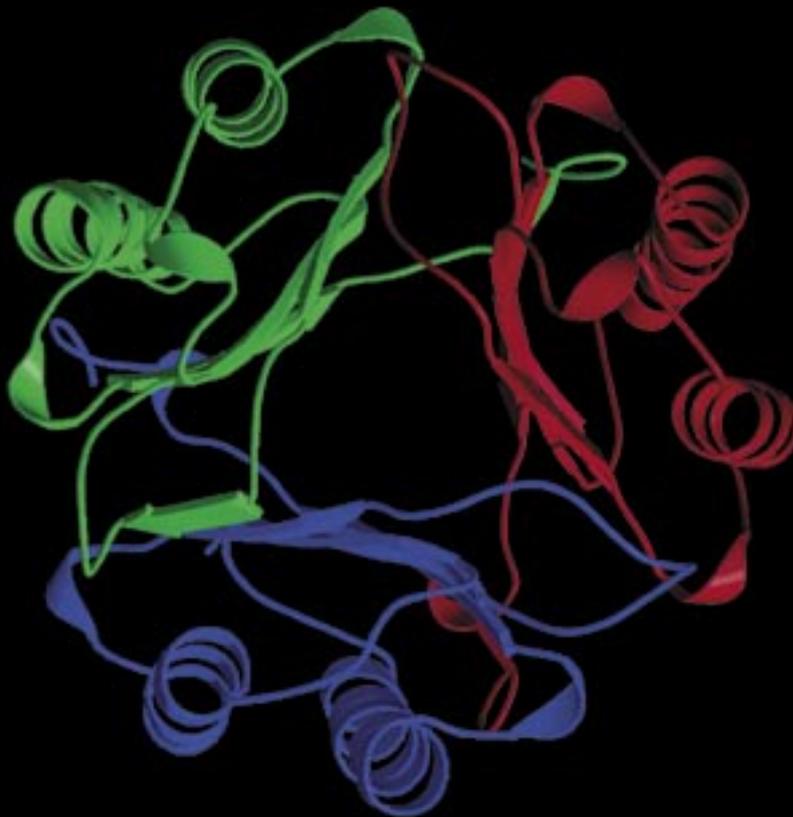
Telefon: +49 (0) 7 11 / 9 70-42 11  
dieter.bryniok@igb.fraunhofer.de



# Ausgewählte Forschungsergebnisse 2003



# Molekulare Wirkstoffe für Pharma und Chemie



## Dienstleistungen

### Pharmaproteine und Microarrays

- Entwicklung von Systemen zum Screening nach Protein-targets (2-D-Gelelektrophorese, DNA-Microarrays) Drug Development
- Entwicklung von Systemen zur rekombinanten Produktion von Proteinen
- Biologische Assays (Antiviralität, entsprechend GLP-Standards)
- Oberflächenentwicklung für Biochips
- Erprobung von DNA-Microarrays

### Enzymscreening

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

- Maßgeschneiderte Herstellung neuer Genbanken für spezielle Anforderungen
- Entwicklung neuer hochdurchsatztauglicher Enzymassays

### Downstream Processing

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

Für das Fraunhofer IGB war 2003 das **Jahr der Interferone**. Auf über 16 Millionen Euro Gesamtvolumen belaufen sich die Verträge, die mit international operierenden Pharmafirmen über die Nutzung von Interferon-Patenten und dem dazugehörigen Transfer von Know-how unterzeichnet wurden. Die Entwicklung neuer Interferon-Varianten an unserem Institut unter der Leitung von Prof. Dr. Bernd Otto, der zum 1. Januar 2003 an die Tierärztliche Hochschule Hannover wechselte, ist damit zu einer beispiellosen Erfolgsgeschichte geworden. Die Einmaligkeit unserer Entwicklungen wurde bereits früh durch wissenschaftliche Auszeichnungen auch auf internationaler Ebene belegt. Ein Alleinstellungsmerkmal wurde durch die Erteilung von Patenten in den USA und Europa erreicht. Die im Laufe des Jahres 2003 mit der Vakzine Projekt Management (VPM) GmbH und Cinnagen Inc. unterzeichneten Verträge sind zugleich Krönung und Abschluss einer langen Ära am Fraunhofer IGB. Wir möchten an dieser Stelle Prof. Otto und seinem Team Dank und Anerkennung aussprechen.

Unser Erfolg ist Ansporn für Höchstleistungen auch auf anderen Gebieten:

- Beim Targetscreening am Beispiel von *Candida albicans* steht die **Entwicklung neuer Antimykotika** im Vordergrund.
- Arbeiten für die Entwicklung von Pharmaproteinen konzentrieren sich auf das **Cytokin MIF** und seine Rezeptoren.
- Bewährte Hilfestellung bietet das Fraunhofer IGB bei der **Erprobung der Anwendbarkeit von Microarrays** hinsichtlich diagnostischer Fragestellungen.
- Bei der Suche nach bislang unbekanntem **technischen Enzymen** wird das Potenzial nur schwer oder gar nicht kultivierbarer Mikroorganismen mittels DNA genutzt, die aus Umweltproben isoliert wird.
- Darüber hinaus stellt das Fraunhofer IGB bei der **Fermentation, dem Downstream Processing und Scaling-Up** eine langjährige, durch zahlreiche Industriekooperationen geprüfte Erfahrung bereit.

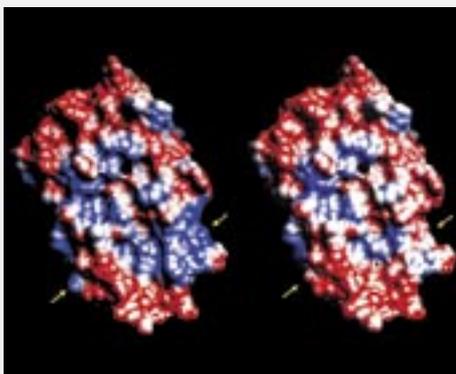
## Ansprechpartner

**Prof. Dr. Herwig Brunner**  
*Institutsleiter und Leiter des Geschäftsbereichs Molekulare Wirkstoffe*  
 Telefon: +49(0)7 11/9 70-4000  
 herwig.brunner@igb.fraunhofer.de

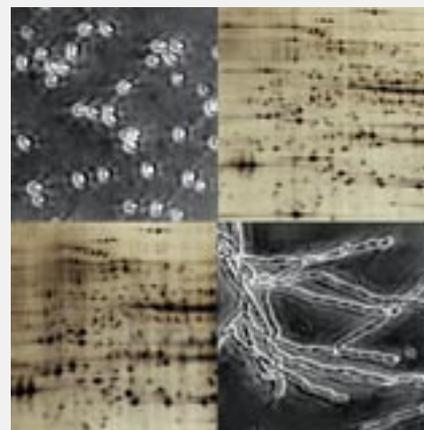
**Prof. Dr. Jürgen Bernhagen**  
*(MIF, Proteine für Proteomscans)*  
 Telefon: +49(0)2 41/8 08 88-40/-41  
 jbernhagen@ukaachen.de

**Dr. Steffen Rupp**  
*(Targetscreening, Microarray-Technologien)*  
 Telefon: +49(0)7 11/9 70-4045  
 steffen.rupp@igb.fraunhofer.de

**Dr. Christiane Buta**  
*(Enzymscreening)*  
 Telefon: +49(0)7 11/9 70-41 45  
 christiane.but@igb.fraunhofer.de



**Bild 1:** Vergleichende Oberflächendarstellung des herkömmlichen Interferon- $\beta$  (Wildtyp, links) und der löslichen Variante mit reduzierter Hydrophobizität (rechts). Hydrophobe Regionen sind blau, hydrophile rot dargestellt. Die Vakzine Projekt Management GmbH will die lösliche Variante des Fraunhofer IGB bis zum Nachweis der klinischen Wirksamkeit weiterentwickeln.



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

# Untersuchungen zur MIF-Expression im Arteriosklerose-Mausmodell

## Aufgabenstellung

*Macrophage migration inhibitory factor* (MIF) ist ein pleiotroper Immunmediator und endokriner Faktor, der ein breites Bildungsort- und Wirkungsspektrum besitzt und eine Vielzahl inflammatorischer sowie einige metabolische Reaktionen reguliert. MIF ist entsprechend ein wichtiger Mediator verschiedener humaner Immun- und Entzündungskrankheiten <sup>1</sup>.

Den Effekt einer Überexpression von MIF bei einer prominenten Herz-Kreislauf-Krankheit mit entzündlicher Genese, der Arteriosklerose, konnten wir im Verlauf der Arteriogenese an humanem Gewebe zeigen <sup>2</sup>. Mit Hilfe eines etablierten Tiermodells für Arteriosklerose sollte deshalb die wichtige Rolle von MIF bei der Arteriosklerose-entstehung ergänzend untersucht und bestätigt werden. Hierzu wurde ein geeignetes Mausmodell ausgewählt. Apolipoprotein-E-defiziente Mäuse (Apo E (-/-)), die hypercholesterolemisch sind und spontan Arteriosklerose entwickeln <sup>3</sup>, sollten nach Behandlung mit Anti-MIF-Antikörpern untersucht werden.

## Vorgehen

In Kooperation mit der Firma Aventis, Frankfurt, wurden männliche C57/BL6 Apo E (-/-)-Mäuse mit einem monoklonalen Anti-MIF-Antikörper behandelt. Kontrolltiere wurden mit einem unspezifischen Kontroll-Antikörper behandelt. Nach 14 Wochen wurden bei der Sektion Serumaliquots, Aorten sowie die Organe schockgefroren und bei -80 °C aufbewahrt.

Die Abteilung »Molekulare Biotechnologie« des Fraunhofer IGB hat in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Biochemie des Instituts für Grenzflächenverfahrenstechnik (IGVT) der Universität Stuttgart, dem Institut für Pathologie der Universität Freiburg (Dr. H. Göbel) und der Abteilung »Biochemie und Moleku-

lare Zellbiologie« des Universitätsklinikums Aachen (Prof. Dr. J. Bernhagen) das Vorkommen und die Verteilung der MIF-Immunreaktivität (Immunfärbung) in den Aorten auf Herzklappenebene untersucht. Serumproben wurden mittels Western-Blot- und ELISA-Technik auf proinflammatorische Zytokine gescreent, um eine Aussage über Inhibition oder Induktion einer Arterioskleroseprogression durch Anti-MIF-Antikörperbehandlung zu ermöglichen.

## Ergebnisse

Die Anti-MIF-Immunfärbung eines Paraffinschnitts auf Herzklappenebene einer unbehandelten Apo E (-/-)-Maus (Bilder 1 und 2) zeigt, dass MIF in allen Zelltypen stark exprimiert wird. Erste quantitative Daten aus den Mäusen, bei denen neutralisierender Anti-MIF-Antikörper eingesetzt wurde, weisen zudem auf eine Reduktion bestimmter inflammatorischer Zytokine wie MIF im Serum hin und lassen auf eine Inhibition des entzündlichen Krankheitsverlaufs schließen.

## Ausblick

Die Untersuchungen sollen neue Erkenntnisse zur Wirkungsweise von MIF in der Arterioskleroseprogression liefern und zur Aufklärung der funktionellen Rolle von MIF bei dieser Krankheit beitragen.

Die hier gewonnenen Erkenntnisse sind von Bedeutung für die Entwicklung von MIF-basierten Therapie- und Diagnosestrategien, die eine MIF-vermittelte Arterioskleroseprogression verhindern könnten.

## Ansprechpartner

**Dr. Anke Burger-Kentischer**

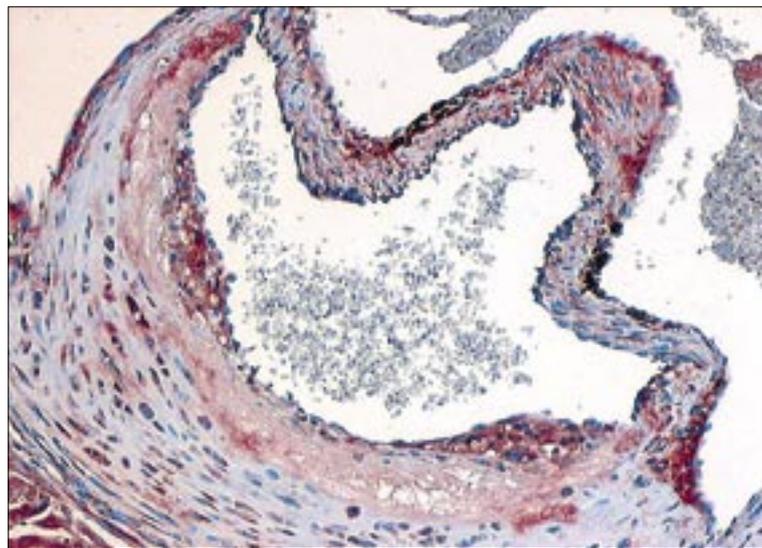
Telefon: +49(0)7 11/970-4023

anke.burger-kentischer@igb.fraunhofer.de

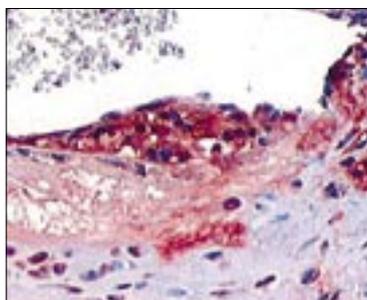
**Prof. Dr. Jürgen Bernhagen**

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

jbernhagen@ukaachen.de



**Bild 1:** MIF-Expression in einer unbehandelten Apo E (-/-)-Maus, Paraffinschnitt auf Herzklappenebene. Die Anti-MIF-Färbung (rot) zeigt, dass MIF in allen Zelltypen stark exprimiert ist; Zellkernfärbung (blau).



**Bild 2:** Ausschnitt der Herzklappe aus Bild 1. MIF-Expression in der Arterie einer unbehandelten Apo E (-/-)-Maus auf Herzklappenebene, Anti-MIF-Färbung (rot) und Zellkernfärbung (blau). MIF ist im Arteriosklerose-Plaques (dunkelrot) besonders stark exprimiert.

## Literatur

- 1 Lue, H., Kleemann, R., Calandra, T., Roger, T., Bernhagen, J.:  
**Macrophage migration inhibitory factor (MIF): Mechanisms of action and role in disease.**  
Microbes & Infect. 4, 449-60 (2002)
- 2 Burger-Kentischer, A., Goebel, H., Seiler, R., Fraedrich, G., Schaefer, H.E., Dimmeler, S., Kleemann, R., Bernhagen, J., Ihling, C.:  
**Expression of macrophage migration inhibitory factor in different stages of human atherosclerosis.**  
Circulation 105, 1561-1566 (2002)
- 3 Claudel, T., Leibowitz, M. D., Fievet, C., Tailleur, A., Wagner, B., Repa, J. J., Torpier, G., Lobaccaro, J.-M., Paterniti, J. R., Mangelsdorf, D. J., Heyman, R. A., Auwerx, J.:  
**Reduction of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice by activation of the retinoid X receptor.**  
PNAS 9, 2610-2615 (2001)

# Aufklärung der Infektionsmechanismen von *Candida albicans*

## Candida als Risiko

*Candida albicans* ist der häufigste humanpathogene Pilz. Bei gesunden Menschen kann *Candida* Haut und Schleimhäute befallen – eine eher unangenehme als gefährliche Infektion. Riskanter wird die Infektion bei Patienten, deren Immunsystem geschwächt ist, beispielsweise nach Organtransplantationen oder einer Chemotherapie bei Krebserkrankungen. Bei systemischen Infektionen in Krankenhäusern ist *C. albicans* vierthäufigster Verursacher: Allein in Deutschland sterben hieran mehrere tausend Menschen im Jahr. Bislang gibt es nur wenige Präparate zur Therapie einer *Candida*-Infektion, die zudem erhebliche Nebenwirkungen nach sich ziehen können oder gegen die schon signifikante Resistenzenentwicklungen beobachtet wurden. Grundlage für die Entwicklung neuer Medikamente ist daher die molekulare Charakterisierung des Infektionsvorganges, d. h. die Suche molekularer Targets.

## Überprüfung der Virulenz

Zur Überprüfung der Virulenz unterschiedlicher *Candida*-Stämme wurden in hausinterner Zusammenarbeit mit der Abteilung »Zellsysteme« *in-vitro*-Zellassays entwickelt. Diese ermöglichen es uns, die Infektion einer Vielzahl humanpathogener Organismen an einem humanen Haut- oder Darmäquivalent nachzubilden (Bild 2). Damit steht ein organoides *in-vitro*-System zur Verfügung, mit dem Tierversuche ergänzt bzw. weitgehend vermieden werden können und das die Wirkstoffsuche vereinfachen kann.

## Targetsuche mittels 2-D-Gelelektrophorese

Wir versuchen, die Infektionsmechanismen von *C. albicans* durch den direkten

Vergleich pathogener und nicht-pathogener Stämme zu identifizieren. Dabei vergleichen wir das Proteom, d. h. alle exprimierten Proteine einer Zelle, von pathogenen klinischen Isolaten und nicht-pathogenen Stämmen mittels 2-D-Gelelektrophorese. Unterschiede im Proteinmuster identifizieren die Proteine, die für die Pathogenität von *C. albicans* relevant sein können. Durch die Entwicklung eines speziellen Verfahrens zur differentiellen Solubilisierung von Proteinen konnten wir die Komplexität des Proteoms so unterteilen, dass die Unterschiede im Proteinmuster zwischen pathogenen und nicht-pathogenen Stämmen besser erkannt werden können.

Es wurden mehrere Proteine isoliert und identifiziert, die ausschließlich in der pathogenen Form von *C. albicans* exprimiert werden. Folglich können sie für die Pathogenität von *C. albicans* verantwortlich sein. Bei einem Teil handelt es sich weder um Proteine, die in nicht-pathogenen Hefen wie z. B. der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* vorkommen, noch um Stoffwechsellzyme. Die Rolle dieser Proteine bei der Pathogenität von *C. albicans* wurde mittels Deletion der für sie kodierenden Gene in *C. albicans* auf *in-vitro*-Zellsystemen und im Tiermodell überprüft. Dabei konnten wir vier Proteine identifizieren, die für die Hyphenbildung von *Candida albicans* notwendig sind. Die Hyphen ermöglichen dem Pilz, in Organe einzuwandern und aus Immunzellen zu entkommen. Die an der Hyphenbildung beteiligten Proteine sind daher für die Pathogenität des Pilzes essenziell und stellen ideale Targets für eine medikamentöse Blockierung dar. Durch den Vergleich dieser Proteine mit menschlichen Proteinen konnten wir ausschließen, dass es im menschlichen Körper ähnliche Proteine gibt. Damit ist gesichert, dass Wirkstoffe, welche die Funktion der Hyphenproteine blockieren, nicht auch körpereigene Proteine angreifen. Die Validierung dieser vier

Proteine wurde mit einem Hugo-Geiger-Preis 2002 ausgezeichnet.

### Zelloberflächenproteine als Targets

Neben dieser umfassenden Vorgehensweise wurden in einem neuartigen experimentellen Ansatz gezielt Zelloberflächenproteine, die für die Interaktion des Pathogens mit dem Wirt potenziell notwendig sind, mittels Affinitätschromatographie isoliert, über MALDI-MS identifiziert und hinsichtlich ihres Beitrags zur Virulenz untersucht. Es konnten mehr als 30 Zelloberflächenproteine isoliert werden, darunter das Enzym Thioredoxin-Peroxidase (Tsa1p, Bild 1). Dieses Enzym spielt eine zentrale Rolle beim Schutz der Zelle gegen oxidativen Stress, wobei die physiologische Funktion von Tsa1p auf der Zelloberfläche Gegenstand aktueller Untersuchungen ist.

### Ausblick

Neben den bereits charakterisierten Proteinen wird die Funktion weiterer potenzieller Virulenzfaktoren untersucht, um sie als Targets für die Medikamentenentwicklung zu validieren.

Dazu werden die für sie codierenden Gene aus dem Genom von *C. albicans* entfernt oder überexprimiert. Die Auswirkungen dieser Mutationen auf die Pathogenität der so entstandenen Stämme werden dann in unserem *in-vitro*-Zellassay getestet. Die hier vorgestellten Technologien werden auch auf weitere Pathogene angewandt.

### Autoren

Kai Sohn, Steffen Rupp

### Ansprechpartner

#### Dr. Steffen Rupp

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

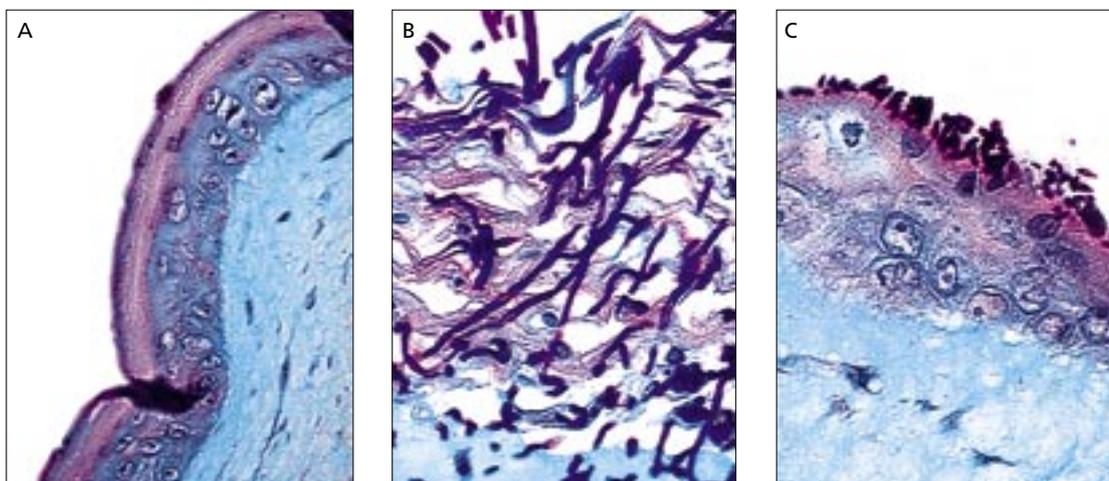
### Referenzen

Urban, C., Sohn, K., Lottspeich, F., Brunner, H., Rupp, S.:  
**Identification of cell surface determinants in *Candida albicans* reveals Tsa1p, a protein differentially localized in the cell.**  
FEBS Lett. 544(1-3), 228-35 (2003)

Dieterich, C., Schandar, M., Noll, M., Johannes, F.-J., Brunner, H., Graeve, T., Rupp S.:  
***In vitro* reconstructed human epithelia reveal contributions of *Candida albicans* EFG1 and CPH1 to adhesion and invasion.**  
Microbiology 148(Pt 2), 497-506 (2002)



**Bild 1:** Oberflächenlokalisierung von Thioredoxin-Peroxidase (Tsa1p) auf Hyphen in *Candida albicans*. Links: GFP-markiertes Tsa1p (grün) befindet sich sowohl im Zytosol als auch auf der Oberfläche der Hyphen. Mitte: Oberflächen-Markierung von Zellwandproteinen (rot) mittels spezifischer Cy3-markierter Antikörper. Rechts: Die Überlagerung des GFP- und des Cy3-Signals verdeutlicht, dass Tsa1p über die gesamte Hyphenoberfläche lokalisiert ist.



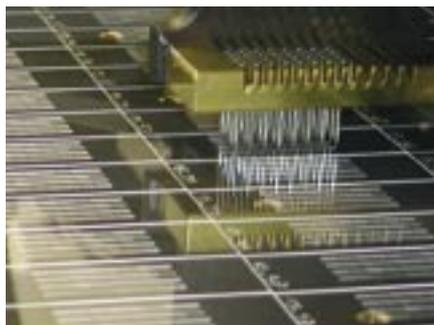
**Bild 2:** Infektion rekonstituierter Haut (A) mit einem klinischen Isolat von *Candida albicans* (B) oder einem nicht virulenten Stamm (C). Das klinische Isolat zerstört die schützende Keratinozytenschicht und dringt nach 48 h in der Hyphenform in das Hautmodell ein und zerstört es. Nicht-virulente *Candida*-Zellen bilden keine Hyphen und sind nicht in der Lage, in das Gewebe einzudringen. Sie sind nur auf der Oberfläche des Hautäquivalents nachzuweisen (C).

Mit der Verfügbarkeit der Sequenzinformation einer Vielzahl von Organismen, einschließlich des Menschen, hat die Microarray-Technologie immer größere Bedeutung erlangt. Die Sequenzinformationen können sowohl für die Diagnostik als auch für die biologisch/medizinische Forschung genutzt werden, um beispielsweise komplexe Regulationsprozesse und andere zelluläre Funktionen darstellen und verstehen zu können.

## Die *Microarray-Facility* am Fraunhofer IGB

In der Abteilung »Genomics – Proteomics – Screening« des Fraunhofer IGB ist die komplette Infrastruktur vorhanden, um solche Untersuchungen unter verschiedenen Fragestellungen zu bearbeiten. Mit Hilfe von Druck-Robotern können hochdichte Microarrays mit 30 000 Positionen und mehr auf einem Standard-Objektträger erstellt werden (Bild 1). Damit können Genom umfassende Untersuchungen auch an komplexen Organismen durchgeführt werden. Das Auslesen der Fluoreszenzsignale auf den hybridisierten Chips erfolgt mittels Laserscanner oder CCD-Kamera. Durch entsprechende Filter können bis zu vier unterschiedliche Wellenlängen-Bereiche und somit unterschiedliche Proben parallel auf einem Array nachgewiesen werden. Für die Herstellung der Biochips verwenden wir – neben kommerziell erhältlichen Oberflächen – auf Nano-

**Bild 1:** Für die Herstellung von Microarrays werden die Gensonden mit Kapillarnadeln im hochdichten Raster auf festen Trägern positioniert.



partikeln basierende Chips. Mit dieser hauseigenen, zum Patent angemeldeten Technologie erreichen wir auf Grund der nicht-planaren, porösen Oberflächen höhere Kopplungsdichten. Zurzeit werden in unserer *Microarray-Facility* eine Reihe unterschiedlicher Projekte bearbeitet.

## DNA-Chips zur Brustkrebsdiagnose

In einem von der Landesstiftung Baden-Württemberg geförderten Projekt entwickeln wir in Zusammenarbeit mit dem Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart sowie den Universitäten Stuttgart und Tübingen einen DNA-Chip zur verbesserten Brustkrebsdiagnose. Dieser Chip enthält ein Set von ca. 200 Genen, welche die Charakterisierung von Mammakarzinomen ermöglichen. Er soll dazu verwendet werden, aussagekräftige Transkriptionsprofile der relevanten Gene zu erstellen, welche den prognostischen und Therapie begleitenden Einsatz in der klinischen Routinediagnostik ermöglichen.

Die Entwicklung erfolgt zunächst an etablierten Brustkrebs-Zelllinien, welche durch die Behandlung mit Antiöstrogenen bzw. Zytokinen stimuliert werden. Zur Validierung werden die Ergebnisse mit unabhängigen Quantifizierungsmethoden – quantitative *real-time PCR* und *RNase protection assay (RPA)* – verglichen. Der validierte Chip wird zur Untersuchung einer größeren Zahl archivierter Tumorpräparate verwendet und dabei weiter für den späteren Einsatz in der klinischen Diagnose optimiert.

## Transkriptionelles *Profiling* eines humanpathogenen Pilzes

Für die genomweite Untersuchung des humanpathogenen Pilzes *Candida albicans* wurde ein PCR-basierter DNA-Microarray mit etwa 7 000 Gensonden

entwickelt. Dieser Chip wird für die Identifizierung von Virulenzfaktoren dieses wichtigen Vertreters humanpathogener Mikroorganismen eingesetzt (Bild 2). In Kooperation mit der Universitätsklinik Erlangen werden Transkriptionsprofile von aus Patienten einer Intensivstation isolierten Stämmen aufgenommen. In dieser klinischen Studie wurden über 90 Isolate aus 30 Patienten genetisch untersucht und charakterisiert <sup>1</sup>. Für die Aufklärung der Infektionsmechanismen verwenden wir humane Haut- oder Darmäquivalente. Diese *in-vitro*-Testsysteme ermöglichen es, Wirt-Pathogen-Interaktionen während einer Infektion zu untersuchen und, unter anderem, potenzielle Wirksubstanzen zu testen.

## Datenanalyse

Zur Analyse der Chip-Experimente verwenden wir das eigens hierfür entwickelte Microarray-Warehouse und -Analyze-system M-CHiPS. Es erlaubt das Filtern und die Qualitätseinschätzung umfang-

reicher transkriptioneller Daten sowie ein einfaches Kombinieren von Datensätzen. Um Genexpressionsmuster identifizieren und in Zusammenhang mit den experimentellen Parametern oder einem klinischen Verlauf stellen zu können, setzen wir als Clusterverfahren die Korrespondenzanalyse ein (Bild 3). Unsere Analysen und Auswertungen erfüllen die internationalen Standards des MGED-Konsortiums ([www.mged.org](http://www.mged.org)).

## Autorin

Nicole Hauser

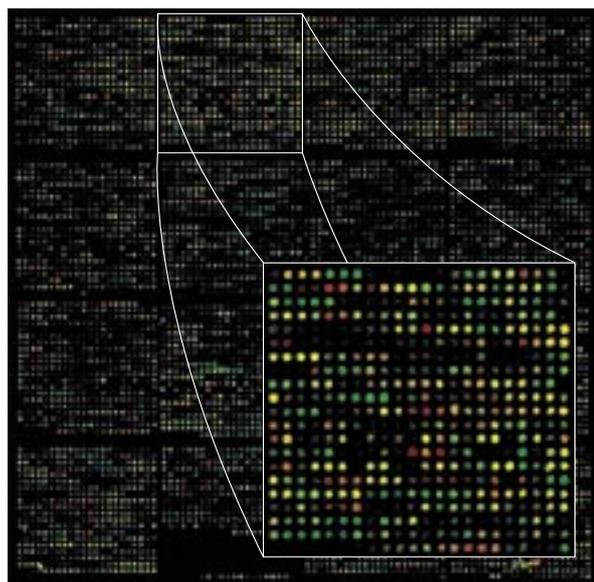
## Ansprechpartner

Dr. Nicole Hauser

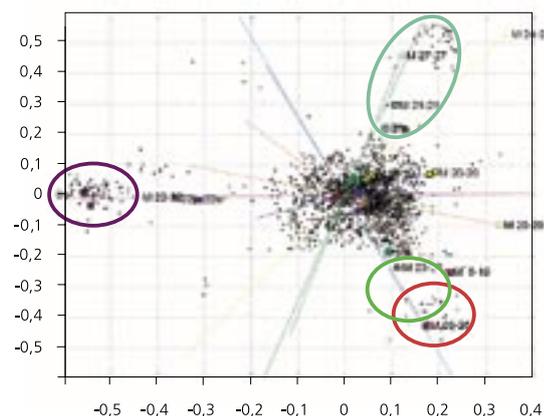
Telefon: +49(0)7 11/970-4044  
nicole.hauser@igb.fraunhofer.de

Dr. Steffen Rupp

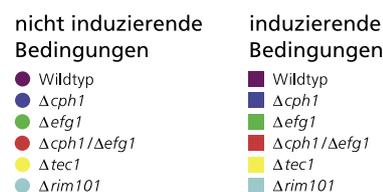
Telefon: +49(0)7 11/970-4045  
steffen.rupp@igb.fraunhofer.de



**Bild 2:** DNA-Microarray zur genomweiten Untersuchung von Transkriptionsprofilen des humanpathogenen Pilzes *Candida albicans*.



**Bild 3:** Clusteranalyse unterschiedlicher *Candida-albicans*-Stämme unter Hyphen induzierenden bzw. nicht induzierenden Wachstumsbedingungen.



## Literatur

- 1 Taylor, B. N., Harrer, T., Pscheidl, E., Schweizer, A., Rollinghoff, M., Schroppel, K.: **Surveillance of nosocomial transmission of *Candida albicans* in an intensive care unit by DNA fingerprinting.** J. Hosp. Infect. 55(4), 283-9 (2003)

## Weitere Anwendungen und Projekte:

- Vergleichende genomische Hybridisierungen (CGH)
- Enzymatische *on-chip*-Reaktionen, z. B. *Primer Extension* zur Detektion von SNPs (single nucleotide polymorphisms)
- Hochspezifische Hybridisierungen zum Nachweis von Punktmutationen oder zur Unterscheidung von stark sequenzhomologen Genen, z. B. innerhalb von Genfamilien

## Auszeichnungen:

Max-Buchner-Fachhochschulpreis 2003: Detektion von Punktmutationen im humanpathogenen Pilz *Candida albicans* mittels DNA-Chip-Technologie (Kathrin Zeller)

## **Schlüsseltechnologie Proteomik**

Eine regulierte, differenzielle Expression von Proteinen ist Voraussetzung dafür, dass sich Zellen an ihre Umgebung anpassen oder spezifische Funktionen innerhalb eines Organismus ausüben können. Das Gesamtexpressionsmuster einer Zelle ist deshalb häufig charakteristisch für einen bestimmten Zelltyp oder reflektiert den physiologischen Zustand, in dem sich die Zelle befindet. Expressionsprofile können so für die Tumordiagnostik, zur Identifizierung krankheitsrelevanter Targets sowie in der Grundlagenforschung herangezogen werden. Bei der Untersuchung von Expressionsmustern haben sich neben verschiedenen DNA-Chiptechnologien insbesondere Methoden der Proteomik etabliert. Im Gegensatz zu den DNA-Chiptechnologien ermöglicht die Proteomik auch die Analyse von posttranslationalen Modifikationen, die für die physiologische Funktion vieler Proteine von entscheidender Bedeutung sind.

## **Die Herausforderung: Sensitive Systeme zur Markierung und Detektion von Proteinen**

Häufigste Methode in der Proteomik ist die hochauflösende, zweidimensionale Gelelektrophorese (2-D-PAGE) komplexer Proteingemische. Dabei werden die Proteine hinsichtlich ihres isoelektrischen Punktes und ihres Molekulargewichtes mit Hilfe von Polyacrylamidgelen aufgetrennt. Für die differenzielle Proteomanalyse werden Proteine verschiedener Extrakte mit unterschiedlichen Farbstoffen markiert, mittels 2-D-PAGE aufgetrennt und anschließend detektiert. Zur kovalenten Markierung von Proteinen finden vor allem Fluoreszenzfarbstoffe Verwendung. Dabei reagieren die Farbstoffe mit bestimmten funktionellen Gruppen innerhalb der Proteine (z. B.  $\text{NH}_2$ - oder SH-Gruppen). Entsprechend ihrer jeweiligen spezifischen Anregungs- und Emissionscharakteristika

lassen sich die Farbstoffe mit Dokumentationssystemen wie z. B. Laser-Scannern detektieren und unterscheiden.

Die Auswahl derzeitiger für die differenzielle Proteomanalyse verfügbarer Fluoreszenzfarbstoffe ist stark eingeschränkt. Weiterhin ist die qualitative und quantitative Auswertung fluoreszenzmarkierter Proteine in 2-D-Gelen mittels Laser-Scannern aufwändig und damit entsprechend teuer. Ziel einer Kooperation zwischen der Firma raytest, Straubenhart, der Firma Dyomics, Jena, und dem Fraunhofer IGB ist daher die Entwicklung alternativer Fluoreszenzfarbstoffe sowie die Entwicklung kostengünstiger und hochauflösender Dokumentationssysteme für den sensitiven Nachweis von Proteinen in 1-D- und 2-D-Gelen.

## **Das System: Neuartige Fluoreszenzfarbstoffe in Verbindung mit hochauflösenden CCD-Kameras**

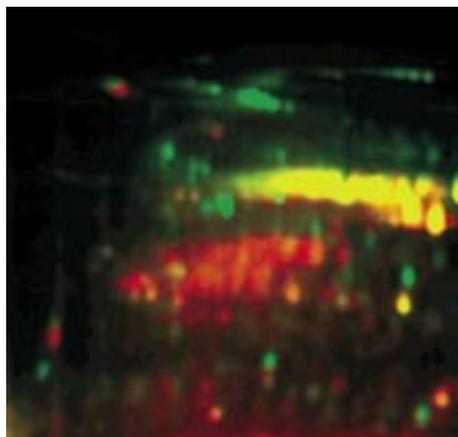
Herzstück eines neu entwickelten Dokumentationssystems der Firma raytest ist eine hochauflösende CCD-Kamera (Bild 1). Sie ist in der Lage, bei hoher Sensitivität Bilder mit einer Auflösung von bis zu 8 Megapixel zu liefern. Fluoreszenzfarbstoffe können sowohl mittels UV-Licht als auch mit verschiedenen, definierten Wellenlängen aus dem sichtbaren Spektralbereich angeregt werden. Der Firma Dyomics ist es gelungen, neuartige Fluoreszenzfarbstoffe, so genannte FlaSH<sup>PRO</sup>-dyes, zur Markierung von Proteinen zu entwickeln. Diese sind sowohl zu dem hochauflösenden Kamerasystem der Firma raytest als auch zu bereits auf den Markt befindlichen Dokumentationssystemen kompatibel (Bild 2). Die Farbstoffe besitzen keine Nettoladung und reagieren spezifisch mit SH-Gruppen von Proteinen. Sie verändern hierdurch die Laufeigenschaften der Proteine in der 2-D-PAGE nicht und eignen sich

somit besonders für die differenzielle Proteomanalyse. Basierend auf den FlaSH<sup>PRO</sup>-Farbstoffen der Firma Dyomics und dem Kamerasystem der Firma raytest konnten wir am Fraunhofer IGB ein Gesamtverfahren zur differenziellen Proteomanalyse (Bild 3) etablieren, bestehend aus Proteinmarkierung, Probenaufbereitung, Separation mittels 2-D-PAGE und anschließender Dokumentation mit dem Kamerasystem von raytest. Das Verfahren nutzt bis zu drei verschiedene FlaSH<sup>PRO</sup>-Fluoreszenzfarbstoffe zur Markierung von Proteinen. Das neu entwickelte System stellt eine wesentlich kostengünstigere Alternative zu bereits existierenden Systemen dar, wobei die Kompatibilität zu etablierten Farbstoff- und Dokumentationssystemen gewahrt bleibt.

**Autor**  
Kai Sohn



**Bild 1:** Hochauflösendes CCD-Kamerasystem der Firma raytest.



**Bild 3:** Das am Fraunhofer IGB entwickelte System zur differenziellen Proteomanalyse wurde mit der Hefe *Candida albicans* getestet. Verschiedene Proteinfraktionen wurden mit FlaSH<sup>PRO</sup>-red (Zytosol) und FlaSH<sup>PRO</sup>-green (post nuclear supernatant, PNS) markiert, anschließend mittels 2-D-PAGE aufgetrennt und mit dem CCD-Kamerasystem der Firma raytest dokumentiert. Rote Spots repräsentieren zytosolische Proteine, grüne Spots Proteine im PNS. Proteine, die in beiden Fraktionen exprimiert werden, sind als gelbe Spots sichtbar.

### Ansprechpartner

**Dr. Kai Sohn**

Telefon: +49(0)7 11/970-4055

kai.sohn@igb.fraunhofer.de

**Dr. Steffen Rupp**

Telefon: +49(0)7 11/970-4045

steffen.rupp@igb.fraunhofer.de

**Bild 2:** FlaSH<sup>PRO</sup>-Farbstoffe der Firma Dyomics zur kovalenten Markierung von Proteinen: FlaSH<sup>PRO</sup>-red, FlaSH<sup>PRO</sup>-green und FlaSH<sup>PRO</sup>-blue (von links).



# Maßgeschneiderte Proteine für Proteomik-Anwendungen

## Funktions-Tags für die Biotechnologie

Viele Fragestellungen in der modernen Biologie sind fast ausschließlich über experimentelle Ansätze zu beantworten, welche den Einsatz rekombinant klonierter Transkripte umfassen. Der Bereitstellung spezifischer Proteine mit maßgeschneiderten Linker- oder Markerfunktionen, so genannte Funktions-Tags, kommt dabei eine immer größere Bedeutung zu. Dies gilt insbesondere für die disziplinübergreifende Forschung in der Grenzflächen- und Nanotechnologie und der Molekularen Biologie, in der solche molekularen Werkzeuge eingesetzt werden.

Ein Arbeitsgebiet der Abteilung »Molekulare Biotechnologie« am Fraunhofer IGB ist die Herstellung solcher maßgeschneiderter, biologisch aktiver Proteine für verschiedenste Anwendungen, insbesondere im genannten nanobiotechnologischen Bereich.

Beispiele aus einem stetig wachsenden Spektrum möglicher Anwendungen sind:

- Protein/Protein-Interaktionen: Identifizierung interagierender Proteine (Coimmunopräzipitationen, Two-Hybrid-Assays)
- Darstellung von Proteinbiochips
- Gewinnung von Antikörpern gegen native Proteine
- Verwendung markierter Proteine (Fusionsproteine) zur Proteinlokalisierung in mammalischen Zellen/Überexpression
- Anwendung von rekombinanten Peptiden und Proteinen in der klinischen Therapie

## Strategisches Vorgehen

Das Vorgehen umfasst eine ausgewählte Klonierungs- und Expressionsstrategie, die sich in folgende Arbeitsschritte untergliedern lässt:

- Strategieplanung
- Datenbankrecherche
- Design des Konstruktes (Fusionsprotein, Auswahl eines geeigneten Tags)
- Auswahl eines geeigneten Expressionssystems (eu- oder prokaryotisch)
- Spezifisches Primerdesign (*loops*, *hairpins*)
- PCR-Amplifikation des »gene of interest«
- Enzymatische Manipulationen
- Ligation/Transformation in das entsprechende Klonierungssystem
- Screenen nach möglichen Mutanten
- Überprüfung der Klonierung über Sequenzierung
- Expression des Target-Proteins
- Induktionsoptimierung
- Zellaufschluss
- Verschiedene Aufreinigungsschritte
- Renaturierung
- Aktivitätsbestimmung
- Immobilisierung (in Zusammenarbeit mit der Nachwuchsforschergruppe Biomimetische Grenzflächen)
- Messungen über MALDI-TOF-MS

## Referenzen

Es wurden beispielsweise folgende Konstrukte erstellt und als native Proteine im Milligramm-Maßstab für die entsprechenden Anwendungen zur Verfügung gestellt:

- Das Cytokin Makrophagen-migrations-inhibierender Faktor (MIF) mit einem N-terminalen Streptactin-Tag (MIF-StrepTag)
- *Enhanced green fluorescent protein / Intein / Chitin binding protein fusion protein* (EGFP-Intein-CBD)
- *Enhanced green fluorescent protein / Intein / 10 x Histidine-tag fusion protein* (EGFP-Intein-HIS)

## Ausblick

Durch die Methoden der Gentechnik ist es möglich, nahezu jedes bekannte Gen aus einem beliebigen Organismus in ein geeignetes Expressionssystem einzubauen, so dass das Protein hergestellt und aufgearbeitet werden kann. Das Fraunhofer IGB ist in der Lage, verschiedenste maßgeschneiderte, rekombinante und native Proteine, insbesondere für Anwendungen in der Nanotechnologie und Proteomik, im Milligramm-Maßstab zu klonieren und synthetisieren.

## Autor

Georg Geiger

## Ansprechpartner

### Dr. Anke Burger-Kentischer

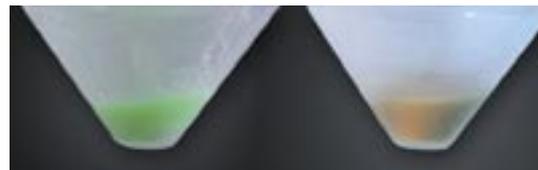
Telefon: +49 (0) 7 11 / 9 70-40 29

anke.burger-kentischer@igb.fraunhofer.de

### Prof. Dr. Jürgen Bernhagen

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

jbernhagen@ukaachen.de

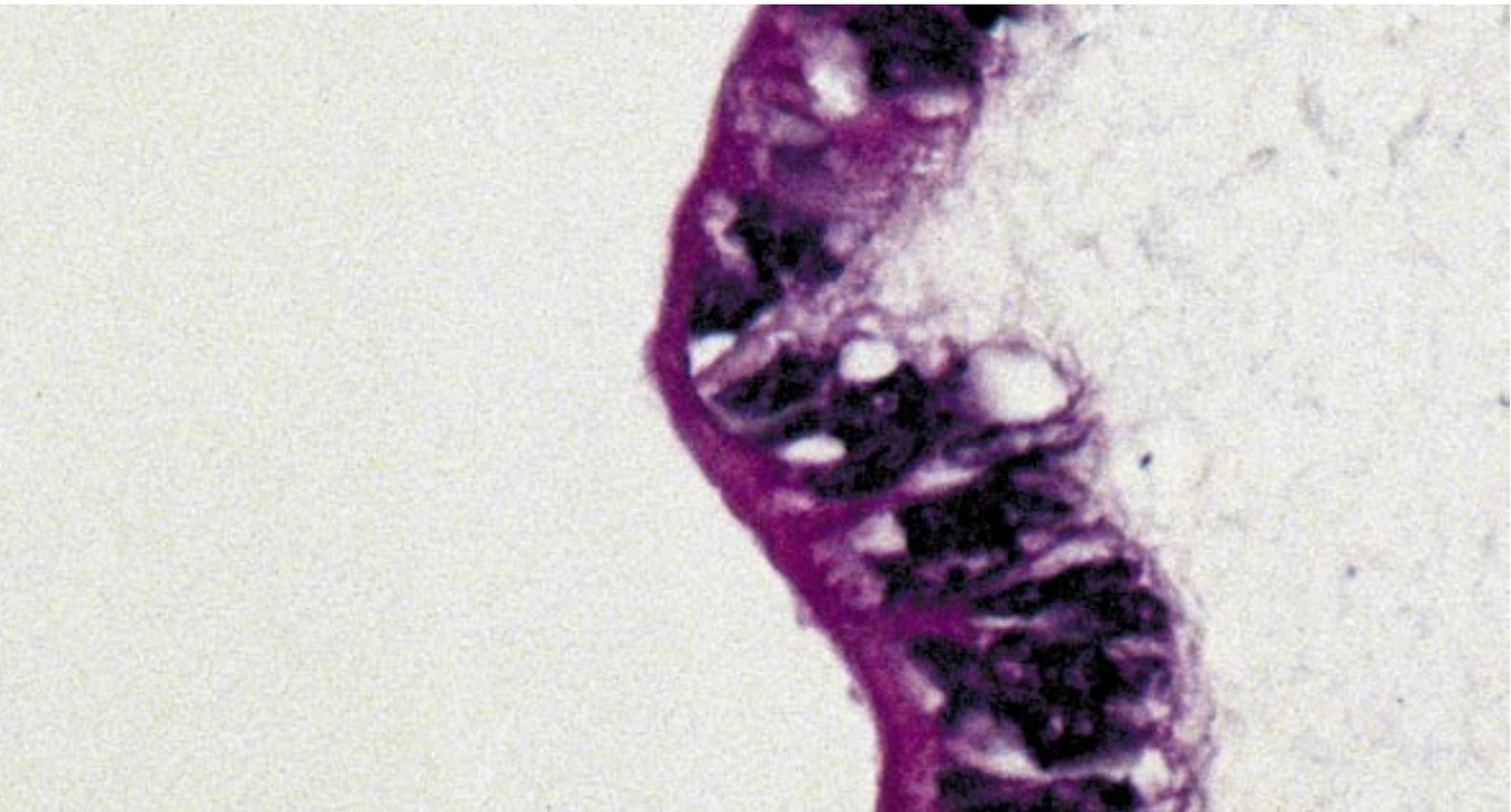


**Bild 1:** EGFP (*Enhanced green fluorescent protein*) induziert in *E. coli*. Links: Durch IPTG (Isopropyl-D-thiogalactosid) induziertes EGFP-Konstrukt in *E.-coli*-Pellets. Rechts: Als Kontrolle nicht-induziertes EGFP-Konstrukt.

**Bild 2:** In der Spur 1 ist ein Proteingrößenmarker aufgetragen, in der Spur 2 ist das Gesamtprotein nach Zellaufschluss (French Press) und SDS-PAGE und anschließender Coomassie-Färbung aller Proteine zu sehen. In der Spur 3 ist das aufgereinigte Zielprotein (EGFP-Intein-HIS und Intein-HIS) aufgetragen.



# Organoide Zellsysteme



## Dienstleistungen

### Maßgeschneiderte organoide Testsysteme

- Zellisolierung aus Primärmaterial
- Zellsortierung relevanter Populationen
- Optimierung der Kultivierungsbedingungen
- Molekular- und zellbiologische Analysen
- Histologie
- Aufbau dreidimensionaler Zellstrukturen
- Etablierung und Validierung des organoiden Testsystems
- Genetische Modifikation der Zellen

### FACS-Service

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

### Verfahrensentwicklung für Tissue-Engineering-Produkte

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

### Herstellung klinischer Prüfware nach GMP-Richtlinien

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

Das Fraunhofer IGB beschäftigt sich seit 1985 mit der Isolierung, Charakterisierung und *in-vitro*-Kultivierung von Primärzellen verschiedener Herkunft. Unter Verwendung einer speziell zu diesem Zweck entwickelten Matrix konnte die Morphogenese von Geweben und Organen in dreidimensionalen Zellkulturen nachgestellt werden.

Auf der Basis dieses Know-hows bietet das Fraunhofer IGB spezifische FuE-Dienstleistungen in folgenden Geschäftsfeldern an:

- **Dreidimensionale Zellkulturmodelle als Testsysteme**

Ein am Fraunhofer IGB entwickeltes dreidimensionales Äquivalent für humane Haut wurde 2000 mit dem Joseph-von-Fraunhofer-Preis ausgezeichnet und in der Zwischenzeit für verschiedene Anwendungen weiterentwickelt. Unsere dreidimensionalen Modelle weisen organspezifische Eigenschaften auf und eignen sich damit hervorragend für die zell- und molekularbiologische Analyse wissenschaftlicher Fragestellungen

sowie für die Evaluierung von pharmazeutischen, kosmetischen oder chemischen Substanzen – auch als Ersatzmethoden für Tierversuche. Wir bieten unseren Kooperationspartnern spezifisch auf die jeweiligen Anforderungen zugeschnittene Zellkultursysteme an.

- **Tissue-Engineering-Produkte und Herstellung nach GMP-Richtlinien**

Für die verfahrenstechnische Entwicklung von Tissue-Engineering-Produkten und deren Herstellung für den Einsatz in klinischen Studien bietet das Fraunhofer IGB vor allem kleinen und mittleren Unternehmen sowie hochspezialisierten Kliniken ohne eigene Infrastruktur die außergewöhnliche Möglichkeit, ihre Forschungs- und Entwicklungsarbeiten bis hin zur Herstellung klinischer Prüfpräparate für Phase I/II-Studien auszulagern. Für dreidimensionale humane Knorpelzellkulturen erhielt das IGB im Jahr 2003 die Herstellungserlaubnis vom zuständigen Regierungspräsidium.

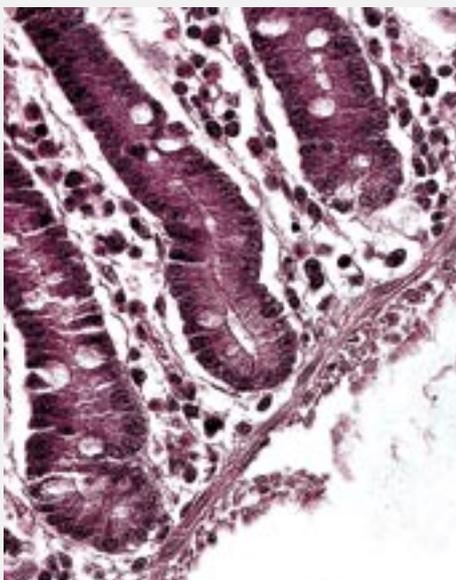
- **Zellprozessierung und Herstellung von Arzneimittelspezialitäten**

Das Fraunhofer IGB ist für die Herstellung von Arzneimittelspezialitäten für Anwendungen in der Zelltherapie und Gentherapie ausgestattet. Dies gilt insbesondere für Vorhaben zur experimentellen und klinischen Zellseparation, zur Herstellung von genetisch modifizierten hämatologischen Transplantaten, zur *in-vitro*-Differenzierung von klinisch attraktiven Zellpopulationen, zur Herstellung von produktionstechnisch oder klinisch anwendbaren Zellbanken und zur Produktion von präklinisch und klinisch einsetzbaren Gentransfervehikeln (insbesondere retroviralen Vektoren).

### **Ansprechpartner**

**Dr. Hans-Georg Eckert**

Telefon: +49(0)7 11/970-41 17/-41 57  
[hans-georg.eckert@igb.fraunhofer.de](mailto:hans-georg.eckert@igb.fraunhofer.de)



**Bild 1:** Dünndarmkrypten (Schwein), histologischer Schnitt (630-fach).



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

**Bild linke Seite:**  
 Histologischer Schnitt durch ein Darmäquivalent.

# Dreidimensionales Zellkultursystem zur Untersuchung von Wirkstoffen in der Tumorthherapie

Am Fraunhofer IGB ist ein humanes, dreidimensionales Vollhautäquivalent entwickelt und als Testsystem etabliert worden, welches nun auf zellulärer Basis erweitert wird. Zum einen sollen zusätzlich Endothelzellen, die zur Angiogenese – der Neubildung von Blutgefäßen – fähig sind, integriert werden. Zum anderen wurde das Modell um Melanomzellen erweitert, die eine solche Neubildung von Blutgefäßen auslösen können.

## **Tumorzellen lösen Neubildung von Blutgefäßen aus**

Die Bildung von Blutgefäßen aus Endothelzellen spielt sich fast ausschließlich pränatal, in der Embryonalentwicklung, ab. Postnatal bildet der Körper nur noch bei wenigen physiologischen Vorgängen, wie z. B. der Implantation von Gewebe, neue Blutgefäße. Die Angiogenese ist aber ganz entscheidend bei der Entstehung vieler Krankheiten, beispielsweise beim Wachstum solider Tumore. Tumorzellen brauchen meistens mehr Energie als Körperzellen, weil sie sich schneller teilen. Den Anschluss an die Blutversorgung schaffen sie sich selbst, indem sie Faktoren ausschütten, die die Neubildung von Gefäßen fördern und damit benachbarte Blutgefäße zum Einwachsen in den Tumor anregen. Gelangen Tumorzellen über diese neuen Gefäße in das zirkulierende Blut, können sie an anderer Stelle Metastasen bilden.

## ***In-vitro*-System zur Untersuchung von Tumor-Therapeutika**

In jüngster Zeit wurden zahlreiche Stimulatoren und Inhibitoren der Angiogenese identifiziert und isoliert. Der klinische Einsatz dieser Stoffe würde neue Möglichkeiten für die Therapie von Krankheiten eröffnen. Große Hoffnung wird vor allem in die Ausschaltung der Blutversorgung von Tumoren durch antiangiogene Substanzen

gesetzt, um so das weitere Wachstum der Tumore zu unterbinden. Um die Wirkung potenzieller Angiogenese-Stimulatoren oder -Inhibitoren zu untersuchen, werden neue *in-vitro*-Systeme benötigt. Die zelluläre Erweiterung des am Fraunhofer IGB entwickelten Vollhautmodells um humane, dermale mikrovaskuläre Endothelzellen und primäre maligne Hautmelanome stellt hierzu die Grundlage. Unser Ziel ist es, das *in-vitro*-Modell möglichst an die *in vivo* durch einen Tumor stimulierte Gefäßneubildung anzunähern. Zudem soll es unter Routinebedingungen hergestellt werden können.

Zunächst wurden hierzu verschiedene Melanomzellen in das dreidimensionale Hautmodell implantiert. In Versuchen konnte gezeigt werden, dass diese Zellen unterschiedlich stark in das Hautmodell eindringen und es durchsetzen (Bild 1). Diese Invasivität ist eine typische Eigenschaft maligner Tumore. Ein weiterer wichtiger Schritt beim Tumorstadium ist die Neubildung von Blutgefäßen durch Tumorzellen. Durch zusätzliche Implantation von mikrovaskulären Endothelzellen in das dreidimensionale Modell sollen die beiden Schritte der Invasion und der Angiogenese *in vitro* nachgebaut werden, ohne dass stimulierende Faktoren zugesetzt werden müssen. Hierfür wurden mikrovaskuläre Endothelzellen aus humaner Haut isoliert, kultiviert und charakterisiert und in ein dreidimensionales Modell implantiert (Bild 2).

## **Ausblick**

Bei der Wirkstoffsuche sind, besonders in der frühen Entwicklungsphase, *in-vitro*-Modelle von großem Nutzen. Mit diesem Angiogenesemodell soll ein System etabliert werden, mit dem es möglich ist, Wirkstoffe zu identifizieren und ihr therapeutisches Potenzial im Hinblick auf die Auswirkung bei der Gefäßneubildung frühzeitig zu quantifizieren.

**Autorin**

Michaela Weimer

**Ansprechpartner**

**Dr. Hans-Georg Eckert**

Telefon: +49(0)7 11/9 70-41 17/-41 57

hans-georg.eckert@igb.fraunhofer.de

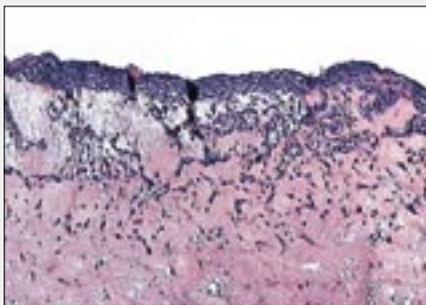
Das Fraunhofer IGB verfügt über eingehende Expertise im Umgang mit folgenden Primärzellkulturen:

- Hämatopoetische Stammzellen (human, porkin, murin)
- Mesenchymale Stammzellen (human, porkin, murin)
- Endothelzellen (human, porkin) der Aorta, der Cornea, der Haut, der Nabelschnur, der Nebenniere
- Epithelzellen (human, porkin) der Blase, der Cornea, der Haut, der Trachea
- Chondrozyten (human, porkin)
- Hepatozyten (human, porkin, murin)
- Keratinozyten (human, porkin)
- Fibroblasten (organspezifisch; human, porkin, murin)

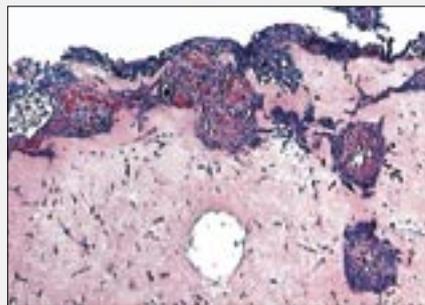
Dreidimensionale organoide Zellkulturmodellsysteme und Anwendungsbeispiele

- **Cornea (human, porkin):** Corneamodell als Alternative zum Draize-Test
- **Darm (porkin):** Darmmodell als Testsystem für Metabolisierungsstudien
- **Haut (human, porkin):** Hautäquivalent als Testsystem für Wundheilungsstudien, zur Untersuchung der Neoangiogenese, als Basis für Substanzscreening-Verfahren
- **Knorpel (human, porkin):** Knorpeläquivalent als Testsystem für Metabolisierungs- und Differenzierungsstudien

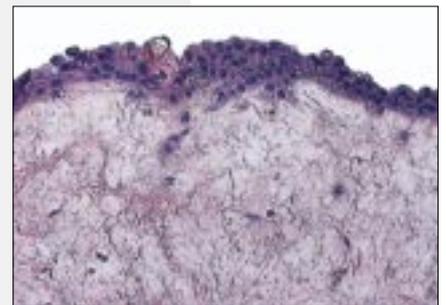
**Bild 1:** Vergleich der Invasivität verschiedener Melanome im dreidimensionalen Hautmodell. Histologischer Schnitt nach 9 Tagen Kultivierungszeit, H/E-Färbung.



**A:** Invasion einzeln verstreuter Melanomzellen (rot).

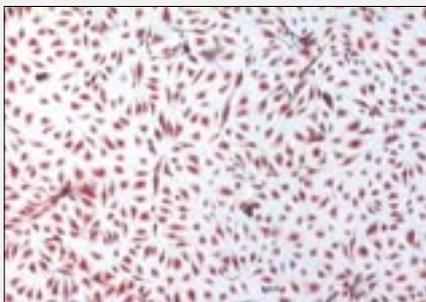


**B:** Bildung von Melanomzellnestern.



**C:** Keine Invasion.

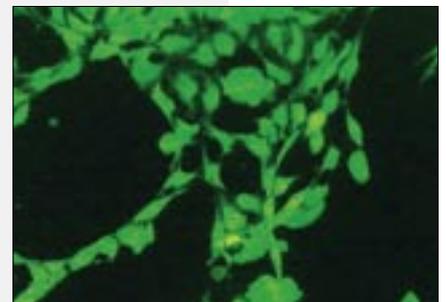
**Bild 2:** Kultivierung von Endothelzellen zur Implantation in das dreidimensionale Hautmodell.



**A:** Reinkultur von mikrovaskulären Endothelzellen der zweiten Passage.



**B:** Endothelzellen der zweiten Passage, Elongation der Zellen und Vakuolenbildung als erster Schritt der Kapillarbildung.



**C:** Humane mikrovaskuläre Endothelzellen (grün) zwei Tage nach Aufbringen auf eine Kollagen-Matrix (Vitalitätsfärbung mit Ethidiumbromid/FDA-Lösung). Es liegt noch kein geschlossener Monolayer vor.

## Lebensnotwendiges Organ

Die Leber spielt eine zentrale Rolle im Stoffwechsel eines Organismus. Sie ist aus einer Vielzahl hochspezialisierter Zellen aufgebaut und übernimmt komplexe, für den gesamten Organismus lebensnotwendige Stoffwechselfunktionen. Eine Erkrankung der Leber durch beispielsweise Krebs, virale Infektionen oder Vergiftungen kann zu akutem Leberversagen führen. Innerhalb kurzer Zeit werden toxische Stoffwechselprodukte im Körper angehäuft. In den meisten Fällen führen diese innerhalb weniger Tage zum Tod des Patienten, wenn kein geeignetes Transplantat gefunden werden kann.

## Ziel: Standardisiertes Leberzellmodell als Testsystem

Am Fraunhofer IGB wurde bereits ein dreidimensionales Leberzellmodell entwickelt, das zunächst als extrakorporales Leberersatzsystem etabliert werden sollte. Das Zellmaterial stammte aus dem Schwein, da dieses im Vergleich zu anderen Spezies physiologisch dem Menschen sehr ähnlich ist.

Neben diesem porkinen Modell gelang es uns, ein murines dreidimensionales Leberzellmodell zu etablieren. Hierzu wurden die Methoden zur Kultivierung und Charakterisierung der Primärzellen der Spezies Maus entsprechend angepasst. Dieses murine Leberzellmodell soll nun vollständig standardisiert werden, so dass beispielsweise experimentelle Ergebnisse vergleichbar, reproduzierbar und übertragbar werden – Voraussetzung für den Methodentransfer und die Zusammenarbeit verschiedener Arbeitsgruppen innerhalb eines Verbundes.

## Dreidimensionales System durch Kollagenmatrix

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

Anhand leberspezifischer Parameter (u. a. Albuminsynthese, Harnstoffsynthese, Lidocainmetabolismus, Ethoxycumarin-Metabolismus) wurde die Funktionalität der Hepatozyten über die Kulturzeit charakterisiert. Im Gegensatz zu den Sandwich-Systemen zeigten zweidimensionale »Monolayer«-Zellkulturen der isolierten Hepatozyten nach wenigen Tagen einen vollständigen Rückgang der Leberfunktionen und damit die Dedifferenzierung der Zellen. Die Möglichkeit zur dreidimensionalen Strukturierung und Bildung von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen der Hepatozyten spielt somit eine herausragende Rolle für die Erhaltung von Form, Polarität und Funktion der Zellen.

## Autorin

Kirstin Linke

## Ansprechpartner

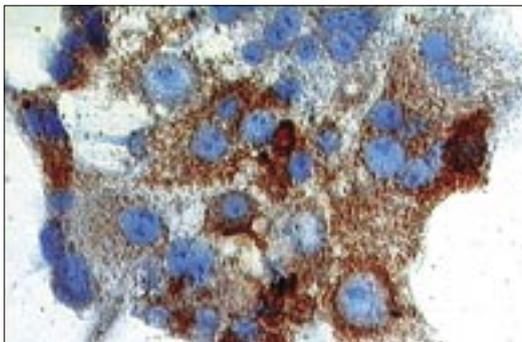
Dr. Hans-Georg Eckert

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

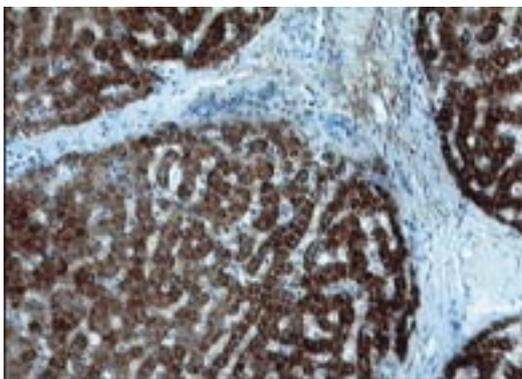
hans-georg.eckert@igb.fraunhofer.de

## Zelllinien, mit denen das Fraunhofer IGB arbeitet:

CaCo (humanes Dickdarmkarzinom)  
 CCRF-CEM (humane T-Zell-Leukämie)  
 HaCaT (humane Keratinozyten)  
 HT 1080 (humanes Fibrosarkom)  
 HeLa (humanes Zervixkarzinom)  
 Hey (humanes Nierenzellkarzinom)  
 L-60 (humane promyeloische Leukämie)  
 HT29 (humanes Dickdarmkarzinom)  
 K 562 (humane chronische Leukämie)  
 KG 1 (humane akute myeloische Leukämie)  
 Lovo (humanes Dickdarmkarzinom)  
 MCF 7 (humanes Mammakarzinom)  
 MelJuso (humanes Melanom)  
 SK-Mel 30 (humanes Melanom)  
 TE 1 (humane erythrozytäre Leukämie)  
 TE 671 (humanes Rhabdomyosarcoma)  
 U 937 (humanes Lymphom)  
 C3H10 T1/2 (murine embryonale Zellen)  
 FDCP-1 (murine Knochenmarkstammzellen)  
 FDCP-Mix cl.A4 (murine Knochenmarkstammzellen)  
 L929 (murine Fibroblasten)  
 MS 5 (murine Stromazellen)  
 NIH 3T3 (murine Fibroblasten)  
 WEHI 3B (murine myeloische Leukämie)



**Bild 1:** Porcine Hepatozyten *in vitro*: Monolayer. Färbung mit dem Anti-Pig-Albumin-Antikörper.



**Bild 2:** Porkines Lebergewebe *in vivo*. Färbung mit dem Anti-human-Hepatozyten-Antikörper.



**Bild 3:** Porcine Hepatozyten *in vitro*: Dreidimensionale »Sandwich«-Struktur mit in eine Kollagenmatrix eingebettete Hepatozyten. H/E-Färbung.

# Verfahrensentwicklung für Tissue-Engineering-Produkte

Tissue Engineering beschreibt eine neue Disziplin in der Biomedizin, die biotechnologische Verfahren für den Einsatz von primären Zellen zur Regeneration von Geweben und Organen nutzt. Gängige Beispiele für Tissue-Engineering-Produkte (TE-Produkte) sind in der Zellkultur gezüchtete Haut- oder Knorpeltransplantate.

## Der Weg zum Produkt

Der Weg zu einem anwendungsreifen TE-Produkt besteht aus zwei Hauptabschnitten: Der erste ist die experimentelle Etablierung und Verifizierung eines Verfahrens, das zum gewünschten Produkt führt, der zweite Abschnitt umfasst die Anpassung dieses Verfahrens an arzneimittelrechtliche Vorgaben. Erst letztere legitimiert den medizinischen Einsatz im Rahmen von klinischen Prüfungen und später in der Patientenversorgung. Der derzeitige Stand der Wissenschaft und Technik beschreibt für den Bereich der TE-Produkte nahezu ausschließlich so genannte patientenspezifische oder – *terminus technicus* – Nichtfertigarzneimittel. Bei der Herstellung solcher Produkte werden einem Patienten oder einem Spender Zellen entnommen und im Labor so aufgearbeitet, dass sie zur Therapie einer spezifischen Erkrankung verwendet werden können. Die Abteilung »Zellsysteme« hat in den letzten Jahren für beide Abschnitte der Verfahrensentwicklung ihre Kompetenz unter Beweis gestellt.

## Verfahrensentwicklung

Die langjährige Erfahrung im Bereich der Isolierung, der Charakterisierung und der *in-vitro*-Kultur von humanen Primärzellen und in der Etablierung dreidimensionaler Zellkulturen weisen das Fraunhofer IGB für den ersten dieser beiden Arbeitsabschnitte als kompetenten Kooperationspartner aus. Hinzu

kommt ein sehr guter Kenntnisstand über Zellkulturmatrixelemente, insbesondere über die Verwendung von Kollagenen. Die wissenschaftliche Entwicklung von *in vitro* gezüchtetem, transplantierfähigem Material schließt aber neben der ausführlich dokumentierten Verfahrensentwicklung auch Untersuchungen zur Biokompatibilität und die Anwendung in einem geeigneten Tiermodell mit ein.

## Good Manufacturing Practice (GMP) und Arzneimittelgesetz (AMG)

Der zweite Abschnitt, die Anpassung eines entwickelten Verfahrens an die aktuellen GMP-Richtlinien, erfordert eine profunde Kenntnis des Arzneimittelgesetzes, insbesondere in Bezug auf die Auslegung der GMP-Richtlinien für den Bereich des Tissue Engineering. Ziel hierbei ist, die so genannte Herstellungserlaubnis nach §13 AMG zu erlangen. Um dieses Ziel zu erreichen, muss das Verfahren stark formalisiert und in hohem Maße dokumentiert werden. So wird ein an sich einfach zu beschreibender Prozess normalerweise von mehreren hundert spezifischen, hierarchisch gegliederten und autorisierten Dokumenten begleitet, die sich insbesondere bei einer späteren Markteinführung des Produktes über die Grenzen Deutschlands hinaus als zwingend erforderlich erweisen.

Die nachfolgend genannten Punkte sind Teil der Vorgehensweise, die eine erfolgreiche Verfahrensentwicklung ausmacht:

- Definition der Eignung und Eingangsprüfung von Ausgangsmaterialien und die vertragliche Bindung und gegebenenfalls Auditierung der dafür vorgesehenen Zulieferer
- Qualifizierung und Validierung der für Herstellung und Prüfung benötigten Gerätschaften und Anlagen

- Teilnahme an Personalschulungsmaßnahmen
- Definition der Herstellungs- und Prüfabläufe durch Standardarbeitsanweisungen und Protokolle und entsprechender über- und untergeordneter Dokumente
- Bestimmung von Spezifikationen, die die Qualität des Produktes ausweisen
- Festlegung von Inprozess- und Endproduktkontrollen
- Gewährleistung der biologischen Sicherheit des Produktes durch ausreichende und nach Stand der Wissenschaft und Technik geeignete Prüfungen
- Definition der Eignung, vertragliche Bindung und Auditierung von externen Prüflaboren
- Abstimmung des Freigabeprozederes
- Ziehen und Lagern von Rückstellmustern
- Validierung des Gesamtprozesses; die Archivierung der Dokumentation und Know-how-Transfer zu einem pharmazeutischen Unternehmer

**Ansprechpartner**

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

**Dr. Hans-Georg Eckert**  
 Telefon: +49(0)7 11/970-41 17/-41 57  
 hans-georg.eckert@igb.fraunhofer.de

**Bild 1:** Sortierung und Separation spezifischer Zellpopulationen aus Geweben und Organen über ein FACS-Vantage.



**Herstellungserlaubnis für Knorpeltransplantate**

Im Jahr 2003 erhielt das Fraunhofer IGB vom Regierungspräsidium in Tübingen eine Herstellungserlaubnis für die Herstellung von Knorpeltransplantaten. Die GMP-Einheit soll im Rahmen von Kooperationen auch zur Herstellung klinischer Prüfware von Zell-, Gen- und Tissue-Engineering-Therapeutika genutzt werden.



**Bild 2:** Gelenkknorpelersatz nach vier Wochen Verweildauer im Minipig.



**Bild 3:** Knorpelzellmatrix ein Jahr nach der Transplantation.

Die Herstellung von Arzneimittelspezialitäten aus den Bereichen des Tissue Engineering, der Zelltherapie und der somatischen Gentherapie ist durch verschiedene gesetzliche Vorgaben und Richtlinien reguliert. Grundsätzlich gelten dabei die GMP-Richtlinien (*Good Manufacturing Practice*), die in der deutschen Rechtsprechung in §54 des Arzneimittelgesetzes (AMG) in Form der Betriebsverordnung niedergelegt sind.

Die im vorhergehenden Kapitel dieses Jahresberichts bereits angesprochene Anpassung eines Herstellungsverfahrens an diese Regularien ist essenzieller Bestandteil jeder Verfahrensentwicklung in den oben genannten biomedizinischen Disziplinen. Sie stellt einen der großen Meilensteine in der Wertschöpfungskette für auf der Basis von lebenden Zellen hergestellten Wirkstoffe und Arzneimittel dar und wird mit dem Erlangen einer Herstellungserlaubnis für das spezifische Arzneimittel abgeschlossen. Die Erteilung der Herstellungserlaubnis markiert den Übergang von der präklinischen in die klinische Forschung, die Produktion des avisierten Therapeutikums für den Einsatz in klinischen Studien zur Arzneimittelprüfung schließt sich an diesen Punkt an.

## Herstellung im Lohnauftrag

In den biomedizinischen Disziplinen ist es durchaus üblich, dass die einzelnen Entwicklungsabschnitte für ein Arzneimittel auf dem Weg zur klinischen Prüfung nicht nur von einer einzelnen Organisationseinheit erarbeitet werden. Das Fraunhofer IGB bietet in diesem Zusammenhang externen Kooperationspartnern die Validierung von Herstellungsverfahren und die Produktion klinischer Prüfpräparate im Pilotmaßstab – auch abgekoppelt von der entsprechenden Verfahrensentwicklung – als separate

Leistung zur Realisierung klinischer Studien an. Nach dem Arzneimittelgesetz agiert das IGB in diesem Kontext als Hersteller im Lohnauftrag.

## Zusätzliche Kompetenzen

Im Bezug auf die im Hause etablierte Technologieplattform für Primärzellkultur besteht durch die langjährige Expertise und eine hervorragende geräte-technische Ausstattung die Möglichkeit, auch verfahrenstechnisch aufwändige Prozessierungen und insbesondere anspruchsvolle Prüfverfahren zu gewährleisten. Dies schließt den Zugang zu den Kompetenzen und Technologien der im Haus ansässigen akkreditierten zentralen Analytik (HPLC, GC-MS/MS, GC, Pyrolyse-GC/MS) und der Abteilungen Genomics, Proteomics, Screening (Chiptechnologie, quantitative PCR) und Grenzflächenverfahrenstechnik (Rasterelektronenmikroskopie, spezialisierte Oberflächenanalytik) mit ein.

## GMP-gerechter Herstellungsbereich

Als etablierte Voraussetzungen steht der Abteilung Zellsysteme ein in sich geschlossener, ca. 150 Quadratmeter umfassender Herstellungsbereich mit getrennten Einheiten für Produktion und Qualitätskontrolle zur Verfügung. Ein so genannter *Site Master File* beschreibt die Räumlichkeiten, die inklusive der Lager vom Aufbau her Laborcharakter haben und nach Gentechniksicherheitsverordnung für Arbeiten der Sicherheitsstufe II ausgewiesen sind. Der Reinraumbereich verfügt über eine adäquat spezifizierte Lüftungstechnik und erlaubt die Realisierung von in Stufen geschleusten Räumen der Reinraumklassen C und B. In letzterem befinden sich zwei Zellkulturarbeitsplätze nach Klassifizierung A in B (US-Nomenklatur: *class 100*).

Die im Herstellungsbereich betriebenen Geräte und Anlagen wurden teil retrospektiv, teils prospektiv qualifiziert und für spezifische Herstellungsprozesse validiert; die Überwachung qualitätsrelevanter Geräteparameter erfolgt computergestützt und schließt die Anbindung an die Gebäudeleittechnik ein. Die Abteilung hält für das genannte Geschäftsfeld ein eingespieltes Team von insgesamt sieben speziell geschulten Mitarbeitern (leitendes Personal mit Sachkunde nach §15 AMG eingeschlossen) vor und betreibt ein über ein Qualitätsmanagementhandbuch definiertes, geeignetes Qualitätssicherungssystem im Sinne des Kapitels 1 des EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel.

### **Ansprechpartner**

**Dr. Hans-Georg Eckert**

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

[hans-georg.eckert@igb.fraunhofer.de](mailto:hans-georg.eckert@igb.fraunhofer.de)

**Bild 1:** Herstellung von Knorpeltransplantat im Reinraum.

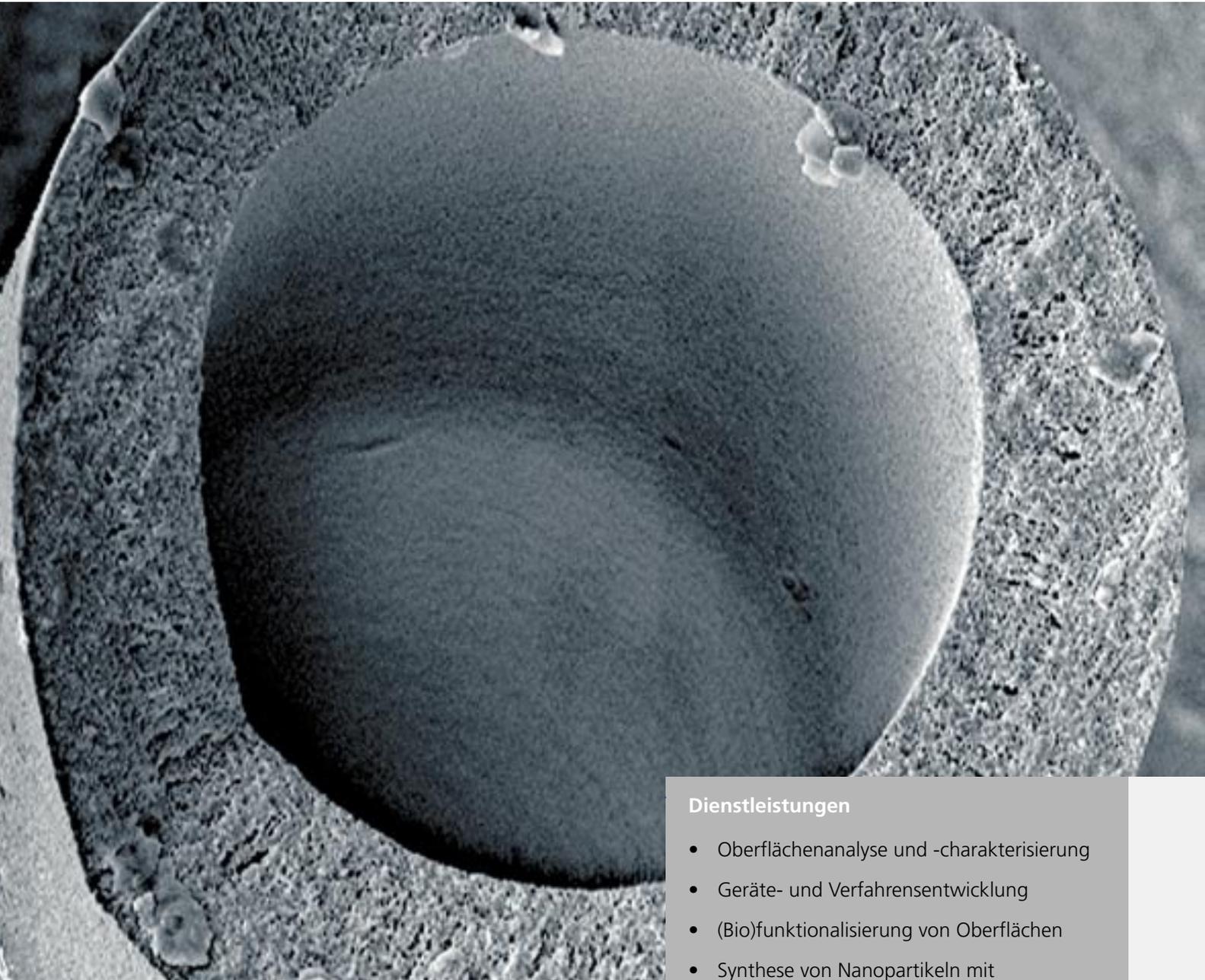


**Bild 3:** Qualifiziertes Personal im GMP-Herstellungsbereich.



**Bild 2:** Flüssigkultur-Brutschrank mit Fluoreszenz-Detektionssystem (Bactec 9210) zur automatisierten Sterilitätsprüfung.

# Funktionelle Materialien und Membranen



## Dienstleistungen

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

In diesem Geschäftsbereich stehen im Mittelpunkt:

- **Grenzflächendominierte Halbzeuge (Membranen, Textilien, Vliese, Folien) mit technisch-funktioneller Ausrüstung (Schichten oder gezielte Modifizierung)**

Anforderungen an industrielle Werkstoffe beziehen sich häufig auf deren Oberfläche bzw. Grenzfläche zu anderen Werkstoffen oder Medien. Dabei sind für den Werkstoff und seine Oberfläche oft verschiedene, scheinbar unvereinbare Eigenschaften gewünscht. Derartige Problemstellungen setzen die eingehende Charakterisierung der Oberflächen und die Beherrschung verschiedener Oberflächenmodifizierungs- und Beschichtungstechniken, beispielsweise mit Plasmatechnik, voraus. Auf dieser Basis werden am Fraunhofer IGB spezifische Lösungen für individuelle Aufgabenstellungen entwickelt.

- **Biomaterialien und biomimetische Grenzflächen**

Wechselwirkungen zwischen biologischen Systemen und Grenzflächen spielen in der Medizintechnik, der

Biotechnologie und Nanobiotechnologie eine wichtige Rolle. Beispielsweise wird die chemische Zusammensetzung von Grenzflächen definiert, um als Ergebnis biokompatible bzw. bioaktive – oder auch bioinerte – Materialien anbieten zu können. Im Fall der biomimetischen Grenzflächen werden Funktionsmaterialien entwickelt, die molekulare Erkennungsreaktionen – orientiert an den Bauprinzipien der Natur – an biologischen Oberflächen nachahmen.

- **Anorganische Membranen und Design neuartiger Membranzmodule**

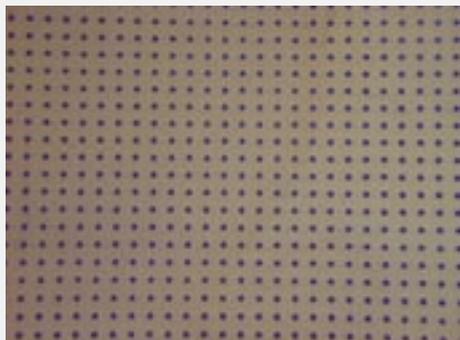
Das Fraunhofer IGB baut auf eine nunmehr über 25-jährige Erfahrung auf dem Gebiet der Membrantechnik auf. Eine besondere Rolle spielen heute die anorganischen Membranen. Die am Fraunhofer IGB entwickelten keramischen Hohlfaser- und Kapillarmembranen können aufgrund ihrer kostengünstigen Herstellung und hohen Packungsdichte in manchen Bereichen als eine starke Konkurrenz zu den noch vorherrschenden Polymermembranen gesehen werden.

## **Ansprechpartner**

**Dr. Christian Oehr**  
(Grenzflächentechnik, Biomaterialien, Nanobiotechnologie)  
Telefon: +49(0)7 11/9 70-41 37  
christian.oehr@igb.fraunhofer.de

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

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



**Bild 1:** Mikrostrukturierte, punktwise mit Carboxylgruppen ausgerüstete Oberfläche.

**Bild 2:** Fluoreszierende Nanopartikel im Mikrometermaßstab auf einem Chip angeordnet, gesehen mit einem Fluoreszenz-Scanner.



# Herstellung und Charakterisierung mikrostrukturierter Oberflächen

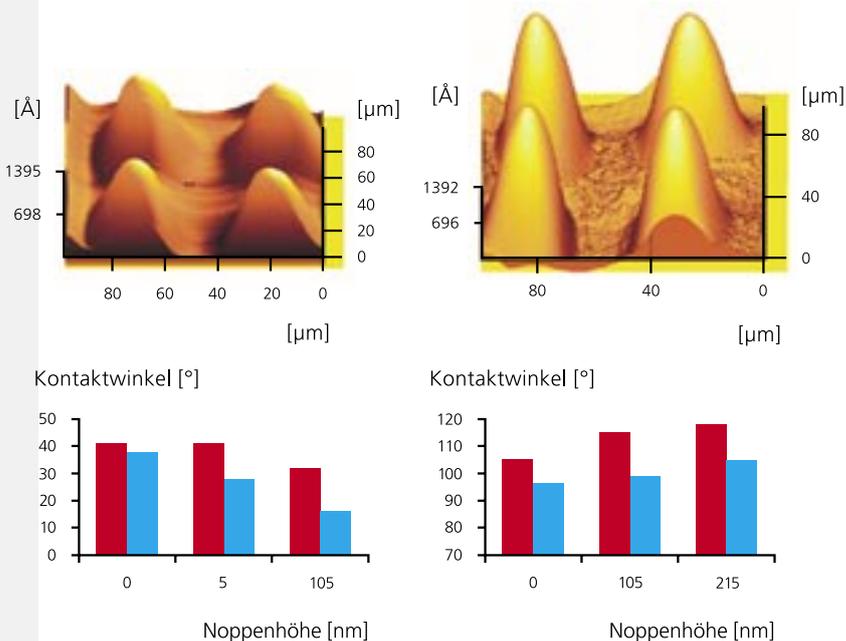
Neben der gezielten Einstellung der chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften von Materialoberflächen rückt zunehmend auch deren lateral definierte Anordnung, die Strukturierung, in den Fokus mikro- und nanobiotechnologischer Forschungs- und Entwicklungsprojekte. Hier bietet die plasmabasierte Funktionalisierung in Kombination mit Maskentechniken ideale Möglichkeiten. Eine Optimierung ist jedoch nur mittels geeigneter analytischer Verfahren möglich.

## Plasmafunktionalisierung

Nachdem die dauerhafte Funktionalisierung für verschiedene Anwendungen bereits zum Stand der Technik im Institut gehört, sind nun auch topographisch modellierte Oberflächen mittels Plasmatechnik möglich. In den rasterkraftmikroskopischen Aufnahmen (Bild 1) ist deutlich eine Noppenstruktur zu erkennen. Über die Verfahrensparameter lässt sich dabei die Höhe der einzelnen Noppen einstellen. Dass solche Strukturen nicht nur für die Grundlagenwissenschaft von Bedeutung sind, sondern auch makroskopische, tech-

nisch nutzbare Effekte zeigen, wird durch Kontaktwinkelmessungen belegt. Wie seit vielen Jahrzehnten bekannt, und neuerlich als so genannter Lotuseffekt bezeichnet, hat die Topographie von Oberflächen einen deutlichen Einfluss auf den Kontaktwinkel, der sich mit aufgesetzten Flüssigkeitstropfen bildet. Liegt die Grenzflächenenergie der Oberfläche oberhalb von ca. 30 mN/m (realer Kontaktwinkel kleiner 90°), dann führt die Rauigkeit zur Kapillaraszension, das heißt der gemessene Kontaktwinkel wird kleiner. Bei Oberflächen mit Grenzflächenenergien unterhalb von ca. 30 mN/m (realer Kontaktwinkel größer 90°) führt die Rauigkeit zur Kapillardepression, der gemessene Kontaktwinkel wird größer (Bild 1). Die mittels Plasmatechnik erzeugten Strukturen führen im Fall der Acrylsäure als Ausgangsverbindung zu einem Material hoher Grenzflächenenergie (hydrophil), im Falle des Hexamethyldisiloxans (HMDSO) zu einer Oberfläche geringerer Grenzflächenenergie (hydrophob). Der Einfluss der Struktur auf den gemessenen Kontaktwinkel ist im unteren Teil von Bild 1 gezeigt. Mit ausgeprägterer Topographie (zunehmende Noppenhöhe) nehmen Kapillaraszension (Acrylsäureschicht, links) und Kapillardepression (HMDSO-Schicht, rechts) zu. Erwartungsgemäß ist der Einfluss der Struktur auf den Rückzugskontaktwinkel im ersten Fall deutlicher als auf den Vorrückkontaktwinkel. Unter Ausnutzung dieser Zusammenhänge können sowohl superhydrophobe als auch superhydrophile Oberflächen generiert werden.

**Bild 1:** AFM-Bilder plasmaabgeschiedener Noppen auf Silizium-Wafer.  
**Links:** Hydrophile Beschichtung mittels Acrylsäure  
**Rechts:** Hydrophobe Beschichtung mittels HMDSO  
 Darunter Kontaktwinkelmessungen in Abhängigkeit der Noppenhöhe.  
**Rote Balken:** Vorrückrandwinkel  
**Blaue Balken:** Rückzugsrandwinkel



## Analytik

Für die Anwendung ist es wünschenswert, dass möglichst geringfügige Änderungen der Oberflächen deutliche Änderungen der Oberflächeneigenschaften erzeugt werden. Zur Entwicklung derartiger Oberflächen sind aber

weitere analytische Techniken erforderlich und müssen gegebenenfalls angepasst werden. Die üblicherweise betriebene Elektronenmikroskopie arbeitet mit Informationstiefen, die im Bereich von einem Mikrometer liegen und für die hier erzeugten Schichten bis ca. 100 nm keine kontrastreiche Abbildung bieten. Durch Reduzierung der Beschleunigungsspannung, wie sie in modernen Feldemissionselektronenmikroskopen möglich ist, lässt sich die Informationstiefe verringern und damit der Kontrast erhöhen (Bild 2). Mit der energiedispersiven Röntgenmikroanalyse lassen sich dann auch die »Acrylatnoppen« auf der Siliziumoberfläche durch ihren Kohlenstoff und Sauerstoffgehalt sichtbar machen, während das Substrat (Silizium) nur zwischen den Noppen zu sehen ist (Bild 3).

ausgewählten Oberflächen- und Dünnschichtanalysetechniken erlaubt somit die Entwicklung von Oberflächen, die sowohl hinsichtlich ihrer Topographie als auch ihrer chemischen Zusammensetzung kontrolliert werden können. Derartige Oberflächen sind nicht nur für die Wechselwirkung mit biologischen Systemen von großem Interesse, beispielsweise für Anwendungen in der Medizintechnik. Darüber hinaus sind sie für alle Anwendungen, bei denen Oberflächen benetzbar sein sollen (*easy-to-clean*, bedruckbar, lackierbar, verklebbar etc.), von hoher Relevanz.

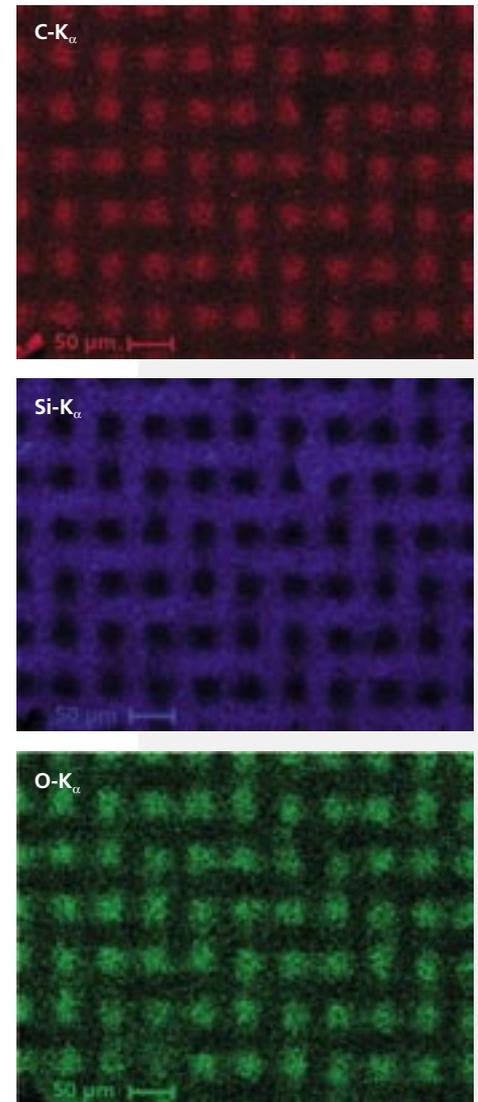
**Ansprechpartner**

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

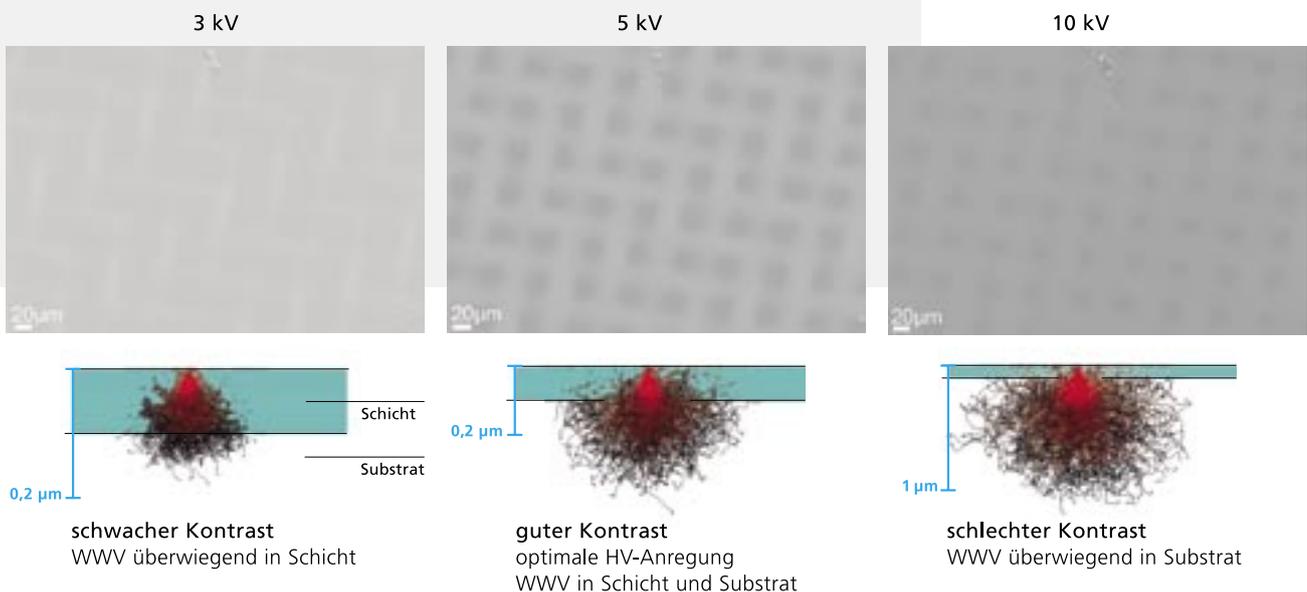
**Anwendungen**

Die Kombination von Dünnschicht-techniken (hier Plasmatechnik) mit

**Bild 3:** EDX-Mapping von C, Si und O auf strukturiert carboxyl-funktionalisiertem Silizium-Wafer, Schichtdicke ca. 100 nm.



**Bild 2:** FE-REM-Aufnahmen in Abhängigkeit der Beschleunigungsspannung. Bei optimierter Beschleunigungsspannung können auch Schichtdicken um ca. 100 nm abgebildet werden. Der untere Teil zeigt die Simulation der Informationstiefe mit steigender Beschleunigungsspannung (WWV=Wechselwirkungsvolumen).



# Neuartige Hohlfasermembranen für die extrakorporale Blutreinigung

Allein in den USA erleiden 500 000 Menschen pro Jahr einen septischen Schock durch eine Blutvergiftung, meist verursacht durch Endotoxine gram-negativer Bakterien. Eine wirkungsvolle Blutreinigung könnte die hohe Sterblichkeitsrate von 40 Prozent erheblich mindern.

## **Blutreinigung ist ein komplexer Prozess**

So genannte therapeutische Apherese-systeme reinigen das Blut, das extrakorporal durch ein Adsorbersystem geleitet wird. Stoffe, die im Krankheitsgeschehen eine wesentliche Rolle spielen wie die Endotoxine beim septischen Schock, werden hierbei entfernt. Die heute in der klinischen Praxis eingesetzten Apherese-systeme verwenden meist nur die Plasmafraktion des extrakorporalen Blutstroms, weil die zellulären Blutbestandteile von der Adsorberoberfläche aktiviert werden würden. Deshalb muss der eigentlichen Blutreinigungseinheit noch eine Plasmaseparationseinheit zur Abtrennung der Blutzellen vorgeschaltet werden. Diese Prozedur erfordert einen hohen apparativen Aufwand und Betreuung mit geschultem Pflegepersonal. Es befinden sich zwar einige einfacher zu handhabende Hämoperfusionssysteme auf dem Markt, bei denen das unfraktionierte Blut direkt die Adsorbermatrix perfundiert. Diese besitzen jedoch eine niedrige Hämokompatibilität, was die Akzeptanz dieses Verfahrens stark einschränkt.

## **Ziel: Blutreinigung in einem Schritt**

In einem vom BMBF innerhalb des Förderprogramms zur Nanobiotechnologie unterstützten Projekt entwickelt das Fraunhofer IGB daher mit der Firma Gambro Dialysatoren GmbH neuartige Hohlfasermembranen für die Blutreinigung. Diese Membranen wechselwirken

mit flüssigen Medien und darin gelösten Bestandteilen sowohl über einen Größenausschluss – für den Rückhalt von Blutzellen – als auch durch eine regioselektive Affinitätsadsorption. Für den Einsatz in der Plasmaapherese soll die Oberfläche der Membran im Lumen blutzellenverträglich hergestellt werden. Die innere Oberfläche der Membran und die Außenseite jedoch sollen chemisch derart modifiziert werden, dass hier die im Blutplasma enthaltenen Endotoxine bevorzugt adsorbiert werden (Bild 1). Mit den daraus gefertigten Hohlfaser-Filtrationsmodulen wird eine gröbenselektive Trennung mit einer chemischen Selektivität kombiniert (*restricted access membrane*) und somit eine effizientere Blutreinigung in einem Schritt möglich.

## **Filtrationsmodul: Größenausschluss kombiniert mit regioselektiver Affinitätsadsorption**

Ein solches Filtrationsmodul besteht aus einem Bündel Hohlfasermembranen, in dem aufgrund einer hochporösen Struktur auf kleinem Raum eine sehr große Oberfläche (ca. 500 m<sup>2</sup>) für die Wechselwirkung mit Blut zur Verfügung steht. Mit dem am Institut entwickelten trockenen plasmachemischen Verfahren werden – gezielt und regioselektiv – nur die innere nanoskalige poröse Membranstruktur und die äußere Membranoberfläche, nicht aber das Lumen, mit einer chemischen Funktionalität ausgerüstet. An diese funktionale Ausrüstung werden dann in einem nachfolgenden nasschemischen Behandlungsschritt die Endotoxin bindenden Adsorber-Substanzen gekoppelt (Bild 2). Die Poren der Membran sind so klein, dass empfindliche Blutzellen sie nicht passieren, also nicht mit der chemisch aktiven Oberfläche in Kontakt kommen können. Bisherige Untersuchungen zeigen, dass ein derart konfektioniertes Membranmodul

gezielt und schnell Gifte aus dem Blut »fischt« (Bild 3). Das Blutbild wird dabei nicht verändert.

**Weitere Vorteile**

Die Kombination zweier Trennprinzipien in einer Membrangeometrie bietet im Vergleich zu granulären Systemen (Microbead-Säulen) eine höhere Effizienz, weil die Wechselwirkung der zu extrahierenden Spezies nicht durch die vergleichsweise langsame Diffusion in die Mikrokanäle von Mikropartikeln bestimmt wird, sondern durch einen Druckgradienten gesteuert werden kann, durch den die Wechselwirkung mit der chemisch affin ausgerüsteten inneren Porenoberfläche stark begünstigt wird.

**Anwendungen**

Die hier gezeigte Funktionsfähigkeit einer regioselektiv modifizierten Hohlfasermembran für die Endotoxin-Blutreinigung ist nur als ein Beispiel für weitere Anwendungen eines neuen Membrantyps anzusehen. Mit einer entsprechenden, aber chemisch anders ausgerüsteten Membran könnten auch schädliche Blutfette (LDL-Cholesterin) oder Autoimmunkrankheiten verursachende Eiweiße aus dem Blut entfernt werden.

Das Anwendungspotenzial ist dabei nicht auf die medizinische Therapie beschränkt. Die regioselektiv modifizierten Membranen können als chemische Nanoreaktoren überall dort eingesetzt werden, wo eine niedermolekulare chemische Struktur aus einem Stofffluss durch spezifische Bindung effizient abzutrennen ist, ohne dass chemisch gleichwertige höhermolekulare Strukturen beeinflusst werden.

**Autor**

Michael Müller

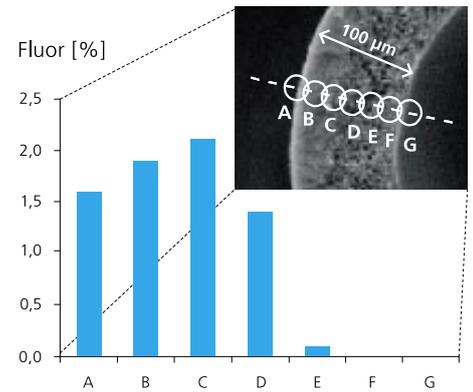
**Ansprechpartner**

**Dr. Michael Müller**

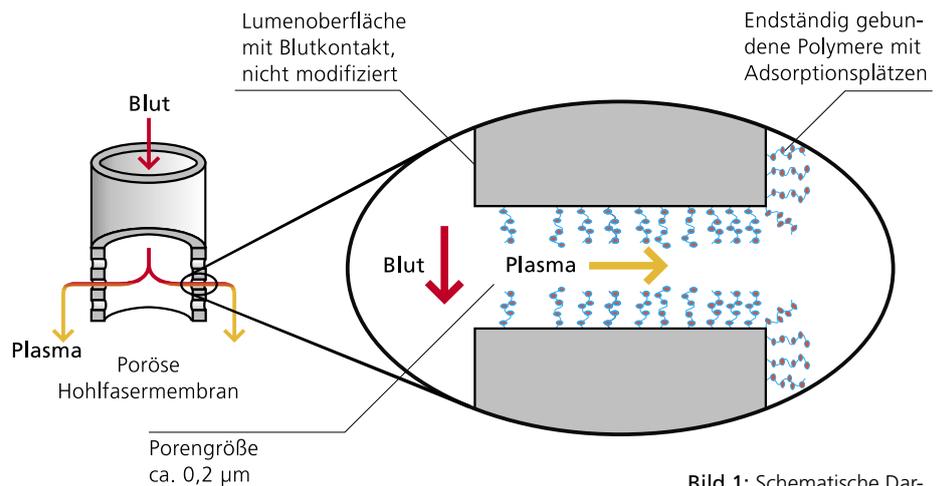
Telefon: +49(0)7 11/970-41 83  
michael.mueller@igb.fraunhofer.de

**Dr. Christian Oehr**

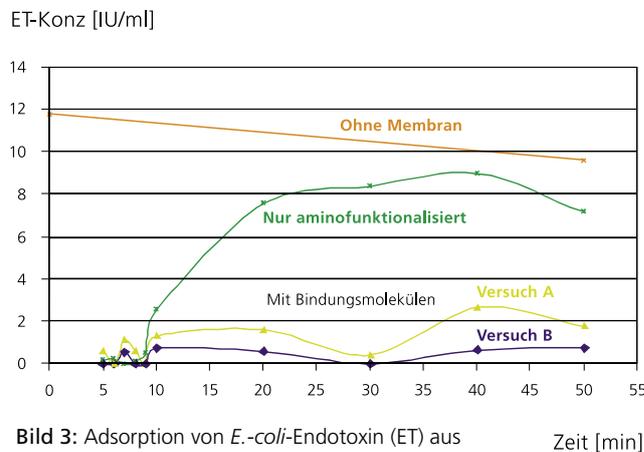
Telefon: +49(0)7 11/970-41 37  
christian.oehr@igb.fraunhofer.de



**Bild 2:** Verteilung der chemischen Funktionalität über den Hohlquerschnitt nach Derivatisierung der oberflächengebundenen Aminogruppen mit Pentafluorphenylalanin, Analyse mit ESCA.



**Bild 1:** Schematische Darstellung der regioselektiven plasmachemischen Oberflächenmodifizierung der Porenoberfläche von Hohlfasermembranen.



**Bild 3:** Adsorption von *E.-coli*-Endotoxin (ET) aus heparinisiertem Blutplasma auf regioselektiv mit Bindungsmolekülen ausgerüsteten Hohlfasermembranmodulen.

## Mikroorganismen – nützlich und schädlich

Mikroorganismen kommen nahezu überall vor. Ihre Bedeutung für den Fortbestand unserer Ökosysteme ist unbestritten (Bild 1). Ihr Stellenwert in der Lebensmitteltechnik oder der Produktion antibiotisch wirksamer Substanzen ist enorm. Auch bei der Herstellung und Anwendung von Enzymen als Biokatalysatoren wird zukünftig ein wachsender Markt erwartet (Bild 2). Bakterien und Pilze tragen andererseits zu erheblichen Schäden und hohen Kosten bei, wenn sie als Verunreinigungen in industriellen Prozessen auftreten, Krankheiten hervorrufen oder technische Probleme verursachen, weil ihr Wachstum Werkstoffe oder Einrichtungen zerstört oder unbrauchbar macht.



**Bild 1:** Mikroorganismen übernehmen in der Natur wichtige Aufgaben in den Stoffkreisläufen.

## Mikroorganismen an Oberflächen – Vorteile und Herausforderungen

Am Fraunhofer IGB werden seit mehreren Jahren Projekte bearbeitet, in denen die Wechselwirkungen zwischen mikrobiellen Zellen und Oberflächen eine Rolle spielen. Das Spektrum reicht dabei von der gezielten Immobilisierung an Trägermaterial bis hin zur Ausrüstung von verschiedenen Werkstoffoberflächen mit antimikrobiell wirksamen Funktionen. Bewertungsmethoden wurden entwickelt und auf unterschiedliche Fragestellungen angepasst. Die mikrobiologischen Bewertungsmethoden eignen sich zur Überprüfung des Hygienestatus von Oberflächen, der aufgrund zunehmender Qualitätsanforderungen in vielen Bereichen eine Rolle spielt, aber auch zur Bewertung antimikrobieller oder photokatalytisch wirksamer Materialoberflächen.



**Bild 2:** Ein Amylase produzierender Mikroorganismus baut Stärke (dunkelblau) ab.

## Antimikrobiell ausgerüstete Oberflächen

Für antimikrobiell ausgerüstete Oberflächen gibt es einen wachsenden Bedarf. In den USA fallen die höchsten Ausgaben im Gesundheitswesen bei bakteriell ausgelösten Zahnerkrankungen an. Die sich im oralen Bereich etablierenden Biofilme sind deshalb besonders gefährlich, weil sie nicht nur Zahnschäden verursachen. Der Zusammenhang zwischen bakterieller Besiedelung von Zahnoberflächen und bakterieller Invasion anderer Organe ist inzwischen aufgeklärt, aber häufig noch nicht in das Bewusstsein von Arzt und Patient eingedrungen.

In einer erfolgreichen Kooperation von Fraunhofer IGB mit dem Fraunhofer-Institut für Silicatforschung ISC konnten innovative, antimikrobiell wirksame Materialien für den Einsatz im Dentalbereich entwickelt werden. Das Fraunhofer IGB stellte die mikrobiologischen Bewertungsmethoden zur Verfügung, um die biologische Wirkung der Materialien belegen zu können.

## Komplexe Fragestellungen verlangen Bündelung von Kompetenzen

Für antimikrobiell wirksame Kunststoffe, ein Schwerpunkt des Fraunhofer-Verbands Polymere Oberflächen POLO, wurden die bestehenden mikrobiologischen Bewertungsverfahren weiterentwickelt, so dass mikrobieller Bewuchs nun, qualitativ und quantitativ, auch auf flachen Formkörpern erfasst werden kann (Bild 3).

Zunehmend machen industrielle Partner, vor allem Hersteller von Materialien, von unserem Angebot Gebrauch und vergeben die mikrobiologische Bewertung ihrer Produkte und Neuentwicklungen an das Fraunhofer IGB. Vorteile ergeben sich u. a. daraus, dass eine interdisziplinäre Zusammenarbeit inner-

halb des Instituts und mit anderen Fraunhofer-Instituten eine enge Verbindung von Materialentwicklung, chemisch-physikalischer und biologischer Überprüfung möglich macht, in die industrielle Partner im Rahmen der Auftragsforschung eingebunden werden. Dabei werden dem jeweiligen Anwendungsfall angepasste Lösungen für komplexe Fragestellungen erarbeitet.

### Ansprechpartnerin

Dr. Iris Trick

Telefon: +49(0)7 11/970-42 17

iris.trick@igb.fraunhofer.de

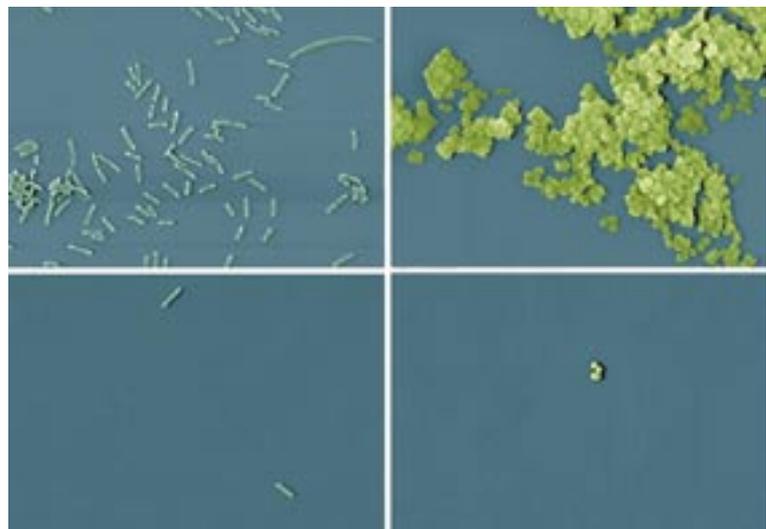
### Mikrobiologische Bewertungsverfahren

Am Fraunhofer IGB stehen verschiedene Prüfverfahren zur Verfügung, die abhängig von der Fragestellung eingesetzt oder untereinander kombiniert werden.

- Methodenentwicklung bei speziellen Anforderungen oder neuen Fragestellungen
- Screening nach wirksamen Substanzen mit Hilfe des Agardiffusionstests als Vorstufe neuer Materialentwicklungen im Sinne eines selektiven Auswahlverfahrens wirksamer Substanzen
- Auswahl und Kultivierung geeigneter Testorganismen (abhängig von Anwendungsbereich des Produktes, auch pathogene Mikroorganismen der Risikogruppe 2) zur Bewertung von Oberflächen
- Qualitative und quantitative Messverfahren mit der Möglichkeit, verschiedene Werkstoffe oder Produkte zu vergleichen
- Verfahren zur Bewertung der Adhäsionseigenschaften und der Biofilmbildung unter statischen und dynamischen Bedingungen
- Oberflächeneigenschaften bei diffundierenden und chemisch gebundenen funktionellen Gruppen
- Verfahren zur Bewertung photokatalytisch aktiver Oberflächen unter definierten Bedingungen
- Optische Bewertung sowie fotografische Darstellung von Biofilmentwicklung an Werkstücken (Bild 4)



**Bild 3:** Quantifizierung antimikrobieller Eigenschaften von Oberflächen: Verschiedene Proben im Vergleich.



20 μm

**Bild 4:** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme unbehandelter (oben) und antimikrobiell ausgerüsteter (unten) Polyethylenoberflächen.

Links: *Escherichia coli*

Rechts: *Micrococcus luteus*

## Protein-Biochips in der Proteomik

Die in der Informationstechnologie längst Standard gewordene Chiptechnologie hat mittlerweile auch in die Biowissenschaften Einzug gehalten und ermöglicht Untersuchungen auf kleinstem Raum bei minimalem Probenbedarf. DNA-Chips sind heute weltweit in Forschungs- und Entwicklungslabors verbreitet. Nun rücken auch Protein-Biochips in den Fokus von Forschung und Anwendung, etwa um Proteomanalysen zielgerichtet durchzuführen oder um Protein-Ligand-Wechselwirkungen schneller zu erfassen. Die Entwicklung variantenreicher Mikroarrays stellt eine technologische Querschnittsaufgabe dar. Dabei gilt es, möglichst viele spezifische Bindestellen auf einer mikrostrukturierten Chipoberfläche zu integrieren, um Proben auf mögliche Bindungspartner zu untersuchen. Die Proteomforschung soll so Informationen über Funktion und Struktur von Proteinen sowie über die molekularen Wechselwirkungen von Proteinen untereinander liefern. Die Entschlüsselung des Proteoms wird zahlreiche Möglichkeiten für die Diagnose und Therapie verschiedener Krankheiten erschließen.

Das Ziel unserer Arbeiten ist es, einen Protein-Biochip kompatibel für die massenspektrometrische Signalauslesung zu gestalten. Gerade die MALDI-TOF-Massenspektrometrie ist in jüngster Zeit ein wichtiges Werkzeug in der Biotechnologie geworden, wenn neben spezifischen Protein-Wechselwirkungen auch Bindungspartner identifiziert werden sollen. Ebenso werden posttranslationale Strukturveränderungen an Proteinen wie Glycosylierung oder Phosphorylierung nachgewiesen.

## Funktionelle Nanopartikel

Eine weitergehende Miniaturisierung der in der Probenvorbereitung eingesetzten partikulären Trägersysteme in den Nanometerbereich vergrößert deren spezifische Oberfläche und erhöht damit die Sensitivität. Der entscheidende Vorteil von Nanopartikeln liegt jedoch darin, dass sie durch ihre Kleinheit mit dem MALDI-Prozess kompatibel sind: Die immobilisierten Proteine müssen für die Analyse nicht etwa von der Partikeloberfläche abgespalten werden, wie bei den sonst üblichen Microbeads. Vielmehr wird die Partikelsuspension direkt auf den MALDI-Probenträger aufgebracht und vermessen. Wir verwenden monodisperse Suspensionen aus beispielsweise 100 nm kleinen Silica-Nanopartikeln. Weiterführend werden über Biokonjugationsreaktionen an den molekular maßgeschneiderten Nanopartikeln Affinitätsrezeptoren für Proteine verankert.

Diese Kopplung gelingt mit den unterschiedlichsten Rezeptoren, beispielsweise mit Streptavidin oder seinem Analogon Strep-Tactin®. An die so biochemisch modifizierte Oberfläche binden nun sehr selektiv und sensitiv Proteine, die mit den passenden Tag-Linkern Biotin bzw. Strep-Tag® ausgestattet sind. In dem in Bild 1 gezeigten speziellen Fall wird ein nanopartikuläres Capture-System vorgestellt, das die Suche nach Wechselwirkungspartnern des rekombinanten humanen »Makrophagen Migration Inhibitions-Faktors« (rhuMIF) ermöglicht. In diesem Fall wird das Strep-Tag®-modifizierte rhuMIF in Suspension an die mit Strep-Tactin® funktionalisierten Nanopartikel angebunden. Die Bindung des Tag-modifizierten Proteins gelingt auch aus komplexen Proteingemischen. Die Nanopartikel können vor oder nach biochemischer Beladung zu Mikrochip-Strukturen verarbeitet werden.

## Mikrostrukturierung und MALDI-Massenspektrometrie

In unserem Beispiel haben wir direkt, das heißt maskenfrei, mikrostrukturiert. Die Oberfläche des Substrates wird dazu vorher durch chemische Verfahren oder mit Hilfe einer Plasmabehandlung aktiviert. Danach wird eine geringe Menge Suspension an definierten Stellen auf der Chipoberfläche aufgebracht, beispielsweise von einem Microarray. Nach dem Verdunsten der flüssigen Phase bleiben die Partikel mikrostrukturiert auf dem ursprünglich homogenen Substrat zurück. Auf diese Weise können beliebige Muster aus runden, ca. 150 µm großen Punkten auf einer ebenen Oberfläche erstellt werden.

Das Massenspektrum (Bild 2 rechts) zeigt, dass auf Nanopartikeln gebundenes rhuMIF auch dann noch nachweisbar ist, wenn die Nanopartikel-schicht mikrostrukturiert aufgetragen wird (Bild 2 links). Die unspezifische Proteinanhaftung ist dabei weitgehend unterdrückt.

## Ausblick

Entsprechend dem präsentierten Capture-System können auf der Basis von biochemisch modifizierten Partikeln verschiedenste Fängermoleküle mikrostrukturiert auf dem Chip immobilisiert werden. Im Kontakt mit biologischen Proben binden vorhandene Wechselwirkungspartner der Fängermoleküle spezifisch an den Chip. Die Chipauswertung kann dann mit Hilfe modernster ortsaufgelöster MALDI-Massenspektrometrie erfolgen.

## Autoren

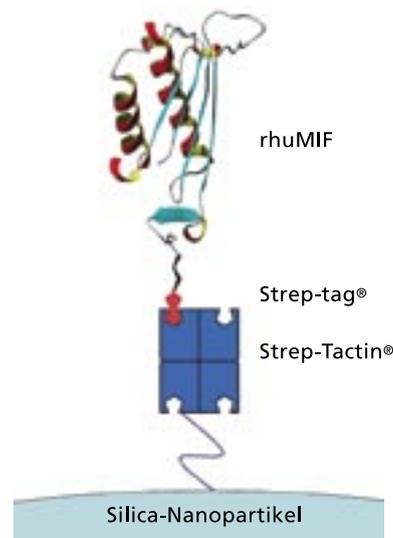
Achim Weber, Günter Tovar

## Ansprechpartner

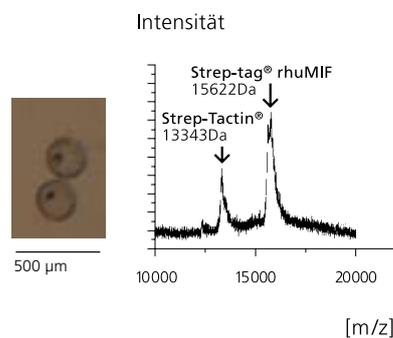
Dr. Günter Tovar

Telefon: +49 (0) 7 11 / 9 70-41 09

guenter.tovar@igb.fraunhofer.de



**Bild 1:** Schematischer Aufbau der modifizierten Silica-Nanopartikel. Auf einer mit Aminogruppen versehenen Silica-Nanopartikeloberfläche wird das Linker-Protein Strep-Tactin® verankert. Dieses wiederum »fischt« nach Tag-modifizierten Proteinen. Das Prinzip ist hier am Beispiel von Strep-Tag®-modifiziertem rekombinantem humanem Makrophage Migration Inhibitory Factor (rhuMIF) gezeigt.



**Bild 2:** Links: Mit Hilfe eines Microarrays mikrostrukturierte Nanopartikelschicht mit zwei Spots von ca. 150 µm Durchmesser. Rechts: Massenspektrum der mikrostrukturierten Nanopartikelschicht. Detektiert wurden das Strep-Tactin®-Monomer und an Strep-Tactin® gebundenes rhuMIF.

# Surfmere: Intelligente Moleküle zur Herstellung von funktionellen Nanopartikeln

Durch die ansteigende Bedeutung der Erforschung von Protein-Gesamtheiten (Proteomik) wächst auch der Bedarf an Werkzeugen zur Protein-Analyse. Eine wichtige Rolle kommt dabei Partikelsystemen zu, mit denen Proteine getrennt, angereichert und analysiert werden können. Speziell Nanopartikel bieten durch ihre große Oberfläche und schnelle Diffusion in Flüssigkeiten ein breites Spektrum an Anwendungsmöglichkeiten.

## Vereinfachte Herstellung mit »Surfmeren«

Die Herstellung von Nanopartikeln auf der Basis herkömmlicher Technologien bringt entscheidende Nachteile mit sich: Die Synthesen sind mehrstufig und somit aufwändig; die Partikeloberfläche lässt sich nur schwer an unterschiedliche Proteine anpassen.

Die Nachwuchsforschergruppe »Biometrische Grenzflächen« des Fraunhofer IGB entwickelte deshalb mittels neuartiger Synthese- und Polymerisationstechniken neue multifunktionale Moleküle für die einfache Herstellung von funktionellen Polymer-Nanopartikeln (Bild 1). Diese »intelligenten« multifunktionalen Moleküle sind polymerisierbare Tenside mit Befähigung zur Selbstorganisation. Zusätzlich tragen die Moleküle eine funktionelle Gruppe (z. B. Aktivester-Funktion) für Biokonjugationsreaktionen. Ihr Name »Surfmer« wird abgeleitet aus den Begriffen Surf-actant (englisch für Tensid) und Monomer. Die Surfmeren werden durch Polymerisation auf der Oberfläche von Nanopartikeln gebunden und stellen damit – in einem Verfahrensschritt – eine Funktion bereit, mit der Proteine, aber auch Farbstoffe und Modifikatoren immobilisiert werden können (Bild 2).

## Vorteil: Modularer Aufbau

Die Surfmeren werden modular aufgebaut und sind daher einfach adaptierbar und kompatibel zu gestalten, um mit verschiedenen Stoffen wie Methylmethacrylat (Plexiglas®-Grundbaustein), Styrol oder weiteren technisch bedeutsamen Monomeren umgesetzt zu werden (Bild 3).

## Anwendungen und Ausblick

Unser Ziel ist es, in den nächsten Jahren mit unserem Surfmer-Konzept noch intelligentere Materialien herzustellen, indem wir Surfmer-Nanopartikel entwickeln, welche eine schaltbare Freisetzung der immobilisierten Moleküle erlauben. Daraus sollen maßgeschneiderte Controlled-Release-Systeme entstehen, die über einen Schaltimpuls von außen gesteuert werden können, beispielsweise durch Elektrizität, Magnetismus, Wärme oder Licht. Partikelgebundene Wirkstoffe könnten so durch nicht-invasive Bedingungen gezielt in bestimmten Regionen des Körpers freigesetzt werden.

Auf dem Wege zur Realisierung unserer Vision eines intelligenten Wirkstoff-Carriers stehen mit der Entwicklung von maßgeschneiderten Trägersystemen für die Proteomforschung attraktive Zwischenziele.

## Autor

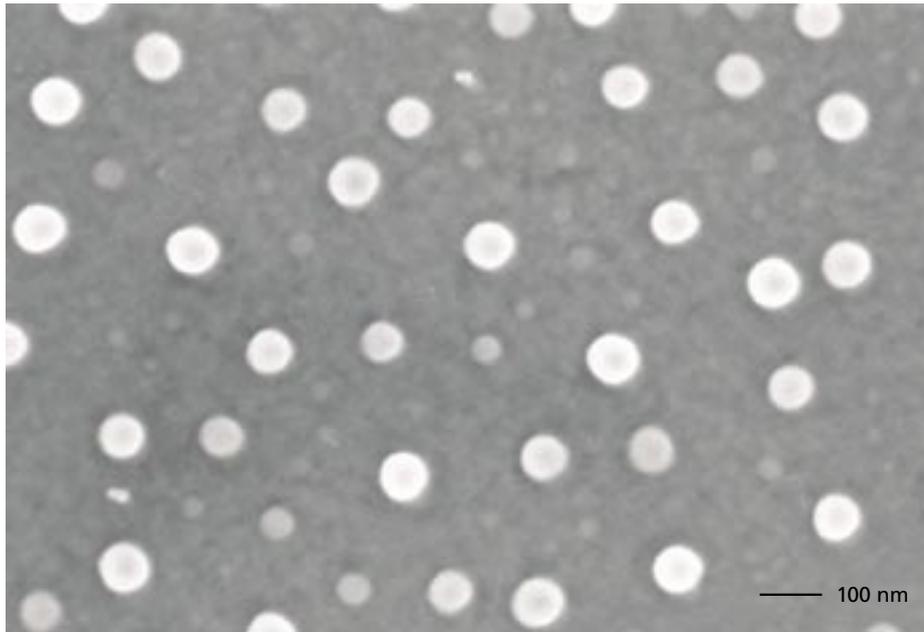
Marc Herold

## Ansprechpartner

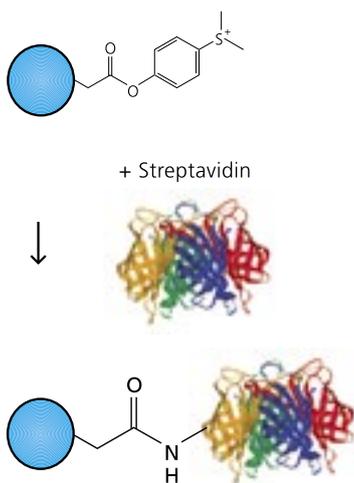
Dr. Günter Tovar

Telefon: +49(0)7 11/970-41 09

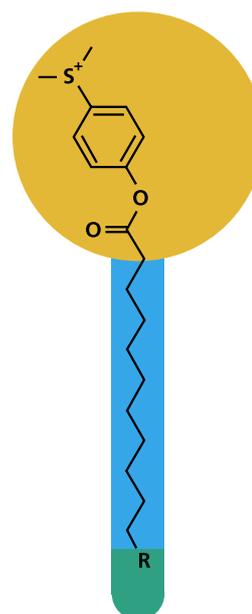
guenter.tovar@igb.fraunhofer.de



**Bild 1:** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von funktionellen Nanopartikeln. Die kugelförmigen Partikel bestehen aus einem Kunststoff, der durch gemeinsame Polymerisation von Surfmern und Styren hergestellt wurde. Der eingefügte Maßstab besitzt eine Länge von 100 nm (1 nm ist der millionste Teil eines mm).



**Bild 2:** Schematische Darstellung der Immobilisierung von Proteinen auf Aktivestern. Die Aktivestergruppen der Partikel (blau) reagieren dabei mit den Proteinen. Durch die entstehende Amid-Funktion werden die Proteine immobilisiert. Bei der im Schema dargestellten Protein-Struktur handelt es sich um Streptavidin. Dieses Protein kann mit bestimmten kleineren Molekülen stabile Komplexe bilden und wird in der Biotechnologie häufig eingesetzt.



**Bild 3:** Grundstruktur der modularen Surfmere. Der ionische Teil des Surfmers besteht aus einer Sulfonium-Verbindung (orange unterlegt), die gleichzeitig zur Immobilisierung von Proteinen dient. Der blau unterlegte Teil des Moleküls bildet den hydrophoben Teil des Surfmers. Der hydrophobe Teil der Struktur wird durch den polymerisierbaren Rest (R) abgeschlossen. Als polymerisierbare Einheit wurden unter anderem Acrylamid- und Methacrylamid-Gruppen eingesetzt.

## Kommerziell verfügbare Keramikmembranen

Keramische Materialien weisen im Allgemeinen eine sehr gute chemische, thermische und mechanische Stabilität auf. Deshalb werden keramische Membranen vielfach zur Filtration von Flüssigkeiten in der Lebensmittelindustrie, der chemischen und pharmazeutischen Industrie und in der Bioverfahrenstechnik eingesetzt. Keramische Membranen sind in verschiedenen Geometrien erhältlich, z. B. als Platten, Rotations-scheiben, Röhren oder Multikanal-elemente. Diese kommerziell verfügbaren Membranen sind allerdings relativ schwer und ihre Herstellung ist kosten-aufwändig. Die Flächendichte der Elemente liegt vielfach weit unter  $1\,000\text{ m}^2/\text{m}^3$ .

In vielerlei Hinsicht stellt die Hohlfaser (Außendurchmesser  $< 0,5\text{ mm}$ ) bzw. Kapillare (Außendurchmesser  $> 0,5\text{ mm}$ ) die optimale Membrangeometrie dar. Sie besitzt im Verhältnis zum Volumen eine sehr große Oberfläche bei gleichzeitig niedrigem Materialbedarf. Mit ihr können daher ebenso leichte wie kompakte Module mit großen Membran-flächen realisiert werden. Polymere Hohlfasermembranen werden z. B. als Massenprodukt in der künstlichen Niere eingesetzt. Keramische Hohlfaser- oder Kapillarmembranen sind noch nicht am Markt verfügbar, obwohl absehbar ist, dass diese zu attraktiveren Kosten als die heutigen Keramikmembranen gefertigt werden können.

## Kostengünstiges Produktionsverfahren

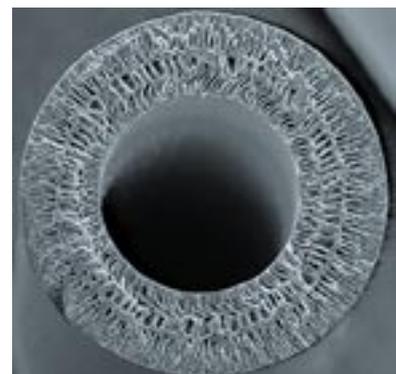
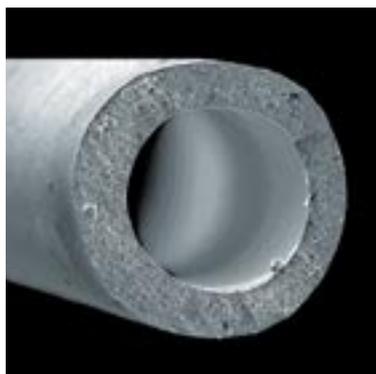
Das Fraunhofer IGB hat ein Kosten spa-rendes Verfahren für die kontinuierliche Produktion von keramischen Kapillar-membranen entwickelt. Keramische Pulver werden in einem organischen System dispergiert und die so gewonnene Spinnmasse durch einen Phasenin-versionsprozess geformt. So werden Kapil-laren aus Oxid-, Nitrid- und Carbidkera-mik oder auch aus Metallen einfach verfügbar. Die Membraneigenschaften können durch die Spinnmassenzusam-mensetzung, die Verfahrensparameter beim Spinnen und die Wahl der Tempe-ratur bei der anschließenden Sinterung gezielt eingestellt werden.

## $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ -Kapillarmembranen

Mit diesem Verfahren werden am Fraunhofer IGB Kapillaren aus  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$  mit Außendurchmessern von  $0,5$  bis  $2\text{ mm}$  und Wandstärken von  $0,05$  bis  $0,2\text{ mm}$  hergestellt. Dabei kann die Porengröße zwischen  $0,2$  und  $1\text{ }\mu\text{m}$  und die Porosität zwischen  $25$  und  $70$  Prozent variiert werden. Die Kapillaren zeigen dabei eine enge Porengrößen-verteilung. Ihre mechanische Stabilität ist gut, mit Biegebruchspannungen (Dreipunkt-Biegebruchtest) bis zu  $125\text{ MPa}$ . Diese Eigenschaften machen die Kapillaren zu einem hervorragenden Basismaterial für Kompositmembranen, die durch das Aufbringen selektiver

**Bild 1 (links):** Keramische Kapillarmembran, Lyocell-Spinnverfahren.

**Bild 2 (rechts):** Keramische Kapillarmembran, Polymer-spinnverfahren.



Schichten auf den  $\alpha$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Träger hergestellt werden. Die Bilder 1 und 2 zeigen rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen unterschiedlicher Kapillaren.

### Ansprechpartner

**Dr. Thomas Schiestel**

Telefon: +49(0)7 11/970-41 64

thomas.schiestel@igb.fraunhofer.de

### Keramische Kapillarmembranmodule

Module mit  $\alpha$ - $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Kapillarmembranen ohne Beschichtung, d. h. Mikrofiltrationsmembranen, können direkt zur Filtration von Lösungen, Emulsionen oder heterogenen Flüssigkeiten eingesetzt werden. Bild 3 zeigt ein 0,15 m<sup>2</sup> großes Modul für Mikrofiltrationsanwendungen. Ein solches Modul ist bis 200 °C einsetzbar und druckstabil bis 8 bar (Feed). Die Permeabilität für Wasser beträgt 1 700 l/m<sup>2</sup>·h·bar. Ein solches Modul ist über Edelstahl-Anschlussstücke einfach in einen Prozess integrierbar.

### Anwendungen und Perspektiven

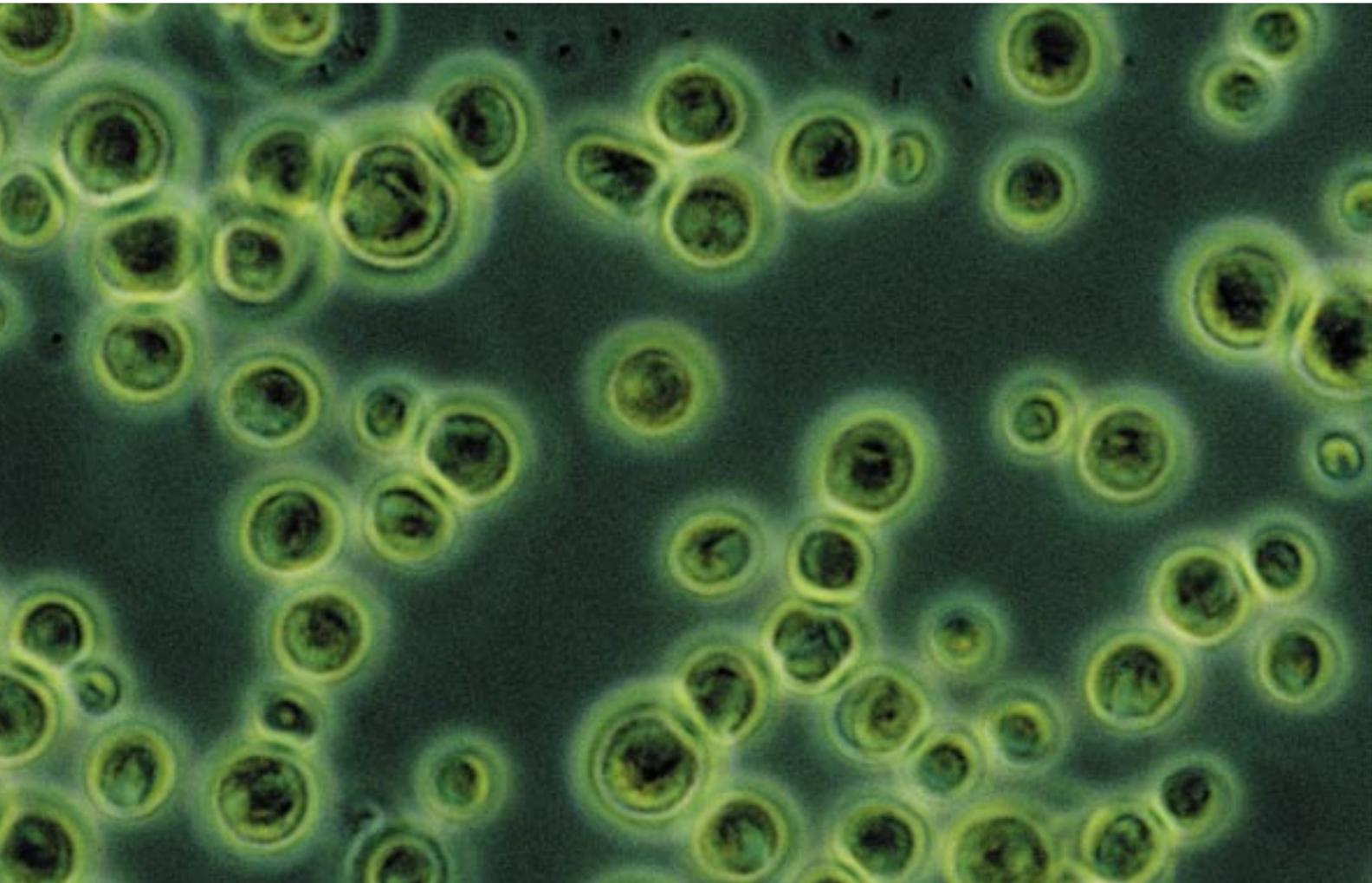
Keramische Kapillarmembranen, die am Fraunhofer IGB hergestellt werden, verbinden die Vorteile keramischer Werkstoffe mit hohen Flächendichten bei gleichzeitig erheblich reduziertem Gewicht. Die Module eignen sich für die Mikrofiltration von aggressiven Medien oder für die Anwendung bei höheren Temperaturen, bei denen Polymermembranen nicht genügen.

Die Membranen können leicht durch eine Oberflächenmodifikation für andere Trennbereiche angepasst werden (Ultra-, Nanofiltration). Die Einsatzbereiche reichen von den Life Sciences bis zu Hochtemperaturanwendungen in der chemischen Industrie. So bieten sich die Membranen auch als Träger von Katalysatoren für die verschiedensten Anwendungen in der chemischen Synthese oder der katalytischen Gasreinigung, beispielsweise in der Automobilindustrie, an.



**Bild 3:** Vollkeramisches Modul aus  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Kapillaren (ca. 0,15 m<sup>2</sup> Membranfläche).

# Bio- und Membranverfahren für Umwelt und erneuerbare Energie



## Dienstleistungen

- Produktion von Massenchemikalien und Energie aus Rest- und Abfallstoffen, Umsetzung in den technischen Maßstab mit verfahrenstechnisch optimierten Bioreaktoren
- Moderne Methoden der Abwasserreinigung, Entwicklung von Reaktorsystemen in Modulbauweise, Erprobungsmöglichkeiten (halbtechnisch)
- Kostengünstige Optimierung bestehender Kläranlagen durch Systemanalyse und spezifische Auslegung
- Entwicklung mikrobieller Systeme zum Abbau umwelt- und gesundheitsgefährdender Stoffe
- Verfahrensentwicklung zum Einsatz biologischer Abbauleistungen für die Behandlung von Sonderabfällen und zur Reinigung von Boden, Wasser und Luft
- Bewertung der Umwelrelevanz und der biologischen Abbaubarkeit von organisch-chemischen Verbindungen und deren Folgeprodukten
- Anaerobe und aerobe Abbautests

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

- **Umwandlung von organischen Rest- zu Wertstoffen**

Biologische Verfahren lassen sich ökologisch und ökonomisch vorteilhaft für das stoffliche Recycling von Abwasser- und Abfallströmen einsetzen, wobei die Nutzung anaerober Mikroorganismen im Mittelpunkt steht. Die bekannteste Form des stofflichen Recyclings aus organischen Naturabfallstoffen ist die Gewinnung von Biogas, z. B. aus Klärschlamm oder Biomüll. Das stoffliche Recycling umfasst auch Ammonium und Phosphatsalze.

- **Abwasserreinigung und Wasser- management für Industrie und Kommunen**

Wichtige Impulse für den Bereich Wassermanagement kommen durch

die Anpassung kommunaler Kläranlagen an die Anforderungen der EU-Trinkwasser- und Abwasserrichtlinie, die bis 2005 umgesetzt werden soll. Für die Abwasser produzierende Industrie führt vor allem die Einführung strengerer Umweltrichtlinien zu steigendem Druck. Das Fraunhofer IGB hält nicht nur eine breite Palette von Leistungen für Kläranlagenbetreiber bereit, sondern bietet auch innovative Lösungen für ein zukunftsträchtiges kommunales Wassermanagement in Neubaugebieten.

- **Biotechnische Umweltsanierung (Bioremediation)**

Wissenschaftlern am Fraunhofer IGB gelang es, Bakterien anzureichern und zu isolieren, die in der Lage sind, Fremdstoffe wie CKW, hochtoxische Schadstoffe wie Formaldehyd, Cyanid oder biologisch kaum verfügbare, wasserunlösliche Stoffe (z. B. PAK) biologisch abzubauen oder zu unschädlichen Substanzen zu metabolisieren. Die speziellen Kenntnisse zur Eliminierung persistenter Stoffe aus Grundwasser und Boden sind mittlerweile auch Grundlage für die Eliminierung von Pharmaka und endokriner Stoffen aus Abwasser.

- **Gewinnung von Wertstoffen und Energie aus Mikroalgen**

Algen produzieren Vitamine und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Farbstoffe und pharmazeutische Wirkstoffe; ihre Biomasse kann zudem energetisch genutzt werden. Zum Wachsen benötigen sie nur Sonnenlicht, Mineralstoffe, Kohlendioxid und Wasser. Algenrohstoffe sind daher eine nachhaltige Alternative zu Produkten auf tierischer oder Erdölbasis. Das Fraunhofer IGB entwickelte einen speziellen Reaktor zur wirtschaftlichen Kultivierung von Mikroalgen, mit dem nun verschiedene Algen als Wertstofflieferanten gezüchtet werden.

**Ansprechpartner**

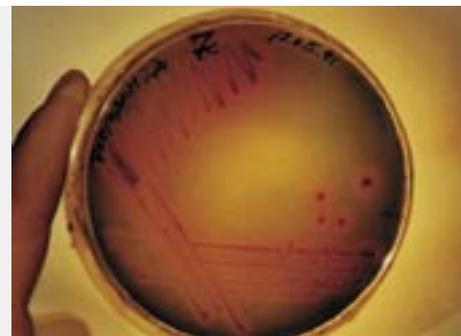
**Prof. Dr. Walter Trösch**

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



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

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



**Bild 3:** Ein neuartiger Bakterienstamm wächst mit dem Cyanokomplex Berliner Blau als alleiniger Eisenquelle, erkennbar an der Entfärbung des Agars.

**Bild linke Seite:** Mikroalge *Chlorella vulgaris*, lichtmikroskopische Aufnahme.

# Klärschlammabbau und Schlammwasserbehandlung im Pilotmaßstab

## Stand der Technik

Der am weitesten verbreitete Entsorgungsweg für Klärschlamm ist die Vergärung. Nach der Vergärung wird der Klärschlamm zur weiteren Entsorgung entwässert. Dabei fällt Schlammwasser mit Ammoniumkonzentrationen im Bereich von 1 bis 2 g/l an. Im Vergleich dazu liegt die Ammoniumkonzentration im Kläranlagenzulauf im Milligrammbereich bei z. B. 30 mg/l. Zur Entfernung der Stickstoffbelastung muss das Schlammwasser bisher in die Abwasserreinigung geleitet werden, wo Ammonium zu Nitrat nitrifiziert und dann Nitrat zu molekularem Stickstoff denitrifiziert wird. Um die Abwasserreinigung hinsichtlich der Stickstoffentfernung nicht zu überlasten, kann das Schlammwasser nur in geringen Volumenströmen zudosiert werden. Nur so ist gewährleistet, dass die Stickstoffgrenzwerte im Ablauf nicht überschritten werden.

## Stand des Wissens

Wird das Schlammwasser bereits während des Vergärungsprozesses durch Mikrofiltration entfernt, ergeben sich folgende Vorteile, wie wir am Fraunhofer IGB nachweisen konnten:

1. Durch Entfernen des Schlammwassers wird die Schlammkonzentration in der Vergärung erhöht. Daraus resultiert eine Erhöhung des Abbaugrades. Dass der Abbaugrad mit steigender Schlammkonzentration ansteigt, war schon aus Untersuchungen zur Hochlastfaulung bekannt<sup>1,2</sup>. Durch Abzug von Schlammwasser im zweistufigen Vergärungsprozess konnte sowohl in Stufe 1 als auch in Stufe 2 einer Technikumsanlage der Abbaugrad erhöht werden (Bild 1). Dadurch sinkt die zur weiteren Entsorgung verbleibende Restschlammmenge und die hieraus resultierenden Kosten werden reduziert.
2. Aufgrund der Mikrofiltration erhält man ein Schlammwasser, das frei von

Partikeln und Mikroorganismen ist. Durch den höheren Abbaugrad kann die Ammoniumkonzentration im Schlammwasser weiter ansteigen. Aufgrund des vergleichsweise kleinen Volumenstroms (weniger als 1 Prozent des gesamten Kläranlagenzulaufs) und der hohen Ammoniumkonzentration kann das Schlammwasser in einer Stripppkolonne eingesetzt werden. Dabei wird die Ammoniumkonzentration im Schlammwasser reduziert und Ammonium als Wertstoff (Dünger) gewonnen.

## Ausgangssituation

Die Schlammfäulung des Abwasserzweckverbandes Heidelberg wurde unter wissenschaftlicher Anleitung des Fraunhofer IGB um eine vorgeschaltete Hochlastfäulung (Stufe 1) erweitert und in Betrieb genommen. In der Hochlastfäulung liegt der Abbau bei 45-50 Prozent der zugeführten organischen Inhaltsstoffe des Klärschlammes<sup>2</sup>. Aufgrund dieses hohen Abbaugrades ist die Schlammkonzentration in der Stufe 2 deshalb vergleichsweise niedrig (organische Trockensubstanz von 22-24 g/l). Durch Einsatz einer Mikrofiltration in Stufe 2 könnte die Schlammkonzentration hier jedoch erhöht werden. Dadurch kann der Abbaugrad gesteigert und die Ammoniumkonzentration im Schlammwasser durch Strippping reduziert werden. Das aufwändige Rückführen des Schlammwassers in die Abwasserreinigung zur Nitrifikation und Denitrifikation entfiel dann.

## Pilotobjekt Kläranlage Heidelberg

Um gesicherte Auslegungsdaten zu ermitteln, wurde eine Pilotanlage zum Klärschlammabbau mit Mikrofiltration und Ammoniumgewinnung aus dem Schlammwasser geplant und als Bypass zur Stufe 2 in die Schlammfäulung des Abwasserzweckverbandes Heidelberg



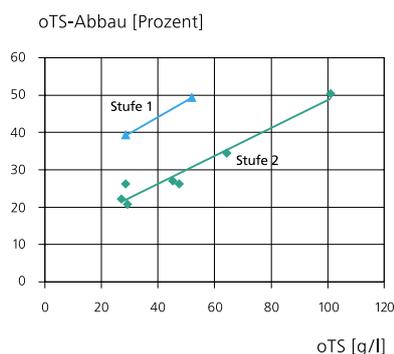
**Bild 3:** Pilotanlage im Aufbau: Schlaufenreaktor zur Vergärung von Klärschlamm.

integriert (Bild 2). Die Anlage besteht aus einem Schlaufenreaktor mit einem Volumen von 3,5 m<sup>3</sup> (Bild 3), in dem der Klärschlammabbau stattfindet. Aus dem Reaktor wird mit Hilfe eines Rotationsscheibenfilters Schlammwasser entfernt. Der aufkonzentrierte Schlamm wird in den Reaktor zurückgeleitet, das Schlammwasser wird zur Entfernung des Ammonium in einem Zwischenbehälter gesammelt. In einer sich anschließenden Strippanlage wird Ammonium aus dem Schlammwasser entfernt und mit Hilfe eines Wäschers aus der Abluft als Wertstoff gewonnen. Die gesamte Pilotanlage ist schematisch in Bild 4 dargestellt. Die Anlage wurde geplant, konstruiert und gebaut und ging im Januar 2004 in Betrieb.

Folgende Vorteile sind durch den neuartigen Betrieb mit Schlammwasserentfernung und Ammoniumrückgewinnung zu erwarten:

1. Höherer Abbaugrad in Stufe 2
2. Reduktion der zu entsorgenden Restschlammmenge
3. Gewinn von Ammonium als Wertstoff (Dünger)
4. Die Nitrifikation und Denitrifikation der Stickstofffracht aus dem Schlammwasser entfällt. So können im Einzelfall der kostenintensive Ausbau und die Erweiterung von Reinigungsbecken zur Stickstoffentfernung vermieden werden.

**Autorin**  
Brigitte Kempter-Regel



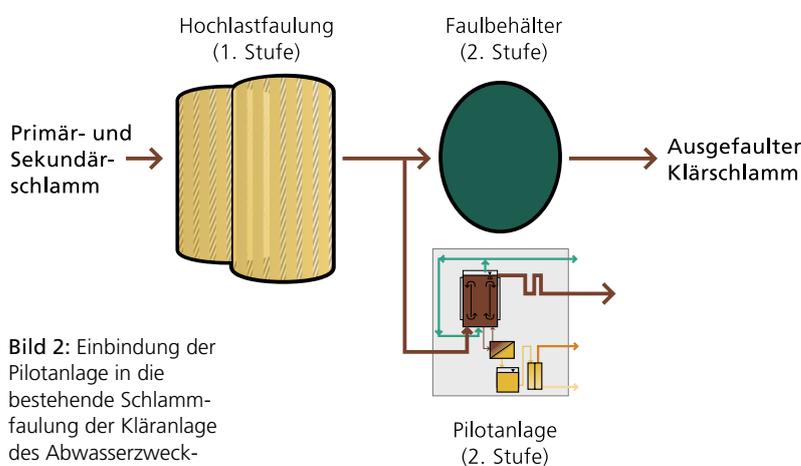
### Ansprechpartner

**Dr. Brigitte Kempter-Regel**  
Telefon: +49(0)7 11/970-41 11  
brigitte.kempter-regel@igb.fraunhofer.de

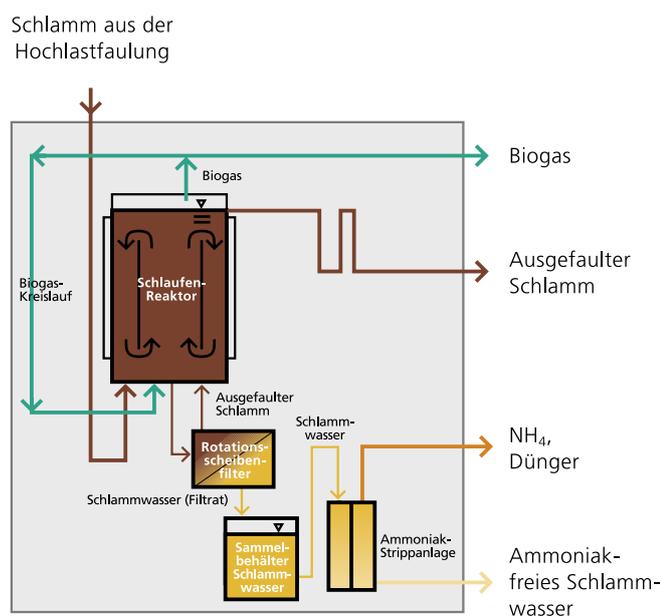
**Prof. Dr. Walter Trösch**  
Telefon: +49(0)7 11/970-42 20  
walter.troesch@igb.fraunhofer.de

### Literatur

- 1 Kempter, B., Schmid-Staiger, U., Trösch, W. (2000): **Verbesserter Abbau von kommunalen Klärschlämmen in einer zweistufigen Hochlast-Vergärungsanlage.** KA Wasserwirtschaft Abwasser Abfall, 9/2000
- 2 Kempter-Regel, B., Oehlke, M., Weber, J., Trösch, W. (2003): **Integration einer Hochlastfaulung in die herkömmliche Technik: Erste Bilanzierungsergebnisse der Schlammfaulung in Heidelberg.** KA Wasserwirtschaft Abwasser Abfall, 11/2003.



**Bild 2:** Einbindung der Pilotanlage in die bestehende Schlammfaulung der Kläranlage des Abwasserzweckverbands Heidelberg.



**Bild 1:** oTS-Abbau als Funktion der oTS-Konzentration: Steigerung des Abbaus mit steigender oTS-Konzentration durch Abzug von Schlammwasser mittels Mikrofiltration in Stufe 1 und in Stufe 2 (oTS: organische Trockensubstanz).

# Anaerobe Abwasserreinigung in der Lebensmittelindustrie

Viele größere Betriebe in der Lebensmittelindustrie verfügen wegen des hohen CSB-Aufkommens ihrer Abwässer über eine eigene biologische Kläranlage, die meistens traditionell aerob betrieben wird. Diese Anlagen erfordern oft einen hohen Energieeinsatz zur Belüftung und Durchmischung. Zudem erzeugen sie als Endprodukte Kohlendioxid und große Mengen Klärschlamm, der heutzutage kostenintensiv (50-90 Euro pro Tonne) entsorgt werden muss.

Eine Alternative, die diese Nachteile vermeidet, bietet der Einsatz von moderner Anaerobtechnik. Hierbei wird energetisch nutzbares Biogas gebildet und das Schlammaufkommen um den Faktor zehn reduziert.

## Rückhaltung der Biomasse

In einem Forschungsprojekt mit einem namhaften Unternehmen der Milch verarbeitenden Industrie als Partner wurde die Eignung von zwei anaeroben Hochleistungsverfahren als Alternative zur bestehenden aeroben Abwasserreinigung untersucht: die anaerobe Abwasserreinigung in einem Festbettreaktor und in einem Membranfilterreaktor.

Charakteristisch für die anaerobe Umsetzung ist der geringe Zuwachs von Biomasse, da der Großteil der in den Abwasserkomponenten enthaltenen Energie in das Endprodukt Methan übergeht und damit nicht zur Biomassebildung zur Verfügung steht. Zudem sollte im vorliegenden Fall der Prozess der Abwasserreinigung bei Umgebungstemperatur stattfinden, was vor allem im Winter die Umsatzraten und die Biomassebildung weiter verringert. Damit hohe Umsätze erreicht werden können, muss die Biomasse daher im Reaktor zurückgehalten und aufkonzentriert werden. Dies kann auf zweierlei Arten erfolgen: durch Immobilisierung der Biomasse auf einem Trägermaterial,

z. B. in einem Festbettreaktor, oder durch mechanische Rückhaltung, z. B. durch Filtration in einem Membranfilterreaktor.

## Festbettreaktor mit periodischer Umwälzung

Der Festbettreaktor (Bild 1) enthält zur Rückhaltung der Biomasse eine mineralische Schüttung (Festbett). Die Abwasserinhaltsstoffe werden während der Passage durch das Bett von der hierauf immobilisierten Biomasse umgesetzt, es liegt also eine Rohrreaktorcharakteristik vor. Durch den allmählichen Zuwachs an Biomasse kommt es jedoch normalerweise zum Verblocken der Schüttung und zur Kanalbildung, was im Lauf der Zeit den Umsatz verringert. Im vorliegenden Fall kann durch ein zentrales Förderrohr und die besondere Ausformung des Reaktors das Festbett periodisch umgewälzt werden und damit wieder von überschüssiger Biomasse befreit werden. Der Umsatz kann so über lange Zeiträume konstant gehalten werden.

## Membranfilterreaktor

Der Membranfilterreaktor (Bild 2) ist ein vollständig über einen Gaskreislauf durchmischter Reaktor. Hieran ist ein neuartiger Rotationsscheibenfilter angekoppelt, der die Biomasse zurückhält und ein biomassefreies Permeat als Hauptablaufstrom produziert. Der Rotationsscheibenfilter ist ein am Fraunhofer IGB entwickeltes, kontinuierlich betreibbares, energieoptimiertes Filtrationsgerät mit keramischer Trennfläche und langen Filterstandzeiten. Durch den zusätzlichen Abzug einer geringen Menge des Reaktorinhalts kann die Biomassekonzentration im System konstant gehalten werden.

## Ergebnisse des Testbetriebs

Der Versuchsbetrieb der beiden Reaktoren im Technikumsmaßstab hat gezeigt, dass die Umsatzraten wesentlich höher sind als bei der beim Industriepartner in Betrieb befindlichen aeroben Anlage. Diese weist eine Abwasserverweilzeit von 6 Tagen auf bei einer Raumbelastung von 0,5 kg CSB/m<sup>3</sup>·d (CSB = chemischer Sauerstoffbedarf). Mit unseren anaeroben Versuchsanlagen wurde eine Raumbelastung von etwa 4 kg CSB/m<sup>3</sup>·d bei einer Flüssigkeitsverweilzeit von ca. 12 Stunden erreicht, wobei der CSB-Abbau größer als 80 Prozent war. Die Gasproduktionsrate beträgt etwa 0,4 l Biogas/g CSB. Durch die energetische Nutzung des Biogases über Kraft-Wärme-Kopplung haben derartige Anlagen in der Regel eine positive Energiebilanz, verbunden mit den Kosteneinsparungen, die sich aus dem drastisch verminderten Schlamm-aufkommen ergeben.

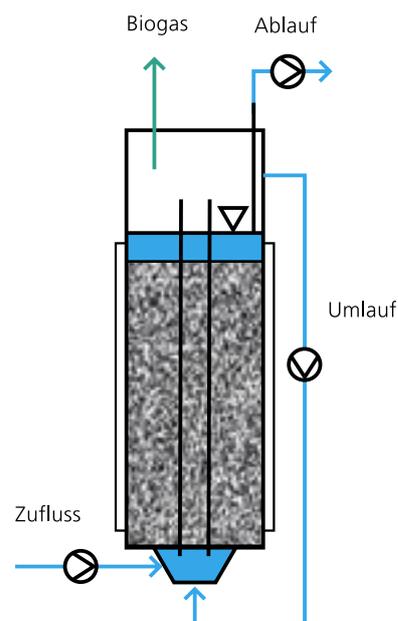
Welches der beiden untersuchten Anlagenkonzepte sich für den vorgesehenen Anwendungsfall am geeignetsten erweist, wird durch einen abschließenden Vergleich der jeweiligen Investitions- und Betriebskosten unter Berücksichtigung der lokalen Gegebenheiten ermittelt. Insbesondere bei Umbauarbeiten oder Kapazitätserweiterungen bietet sich der Umstieg auf das leistungsfähigere Anaerobverfahren an.

**Autor**  
Wolfgang Krischke

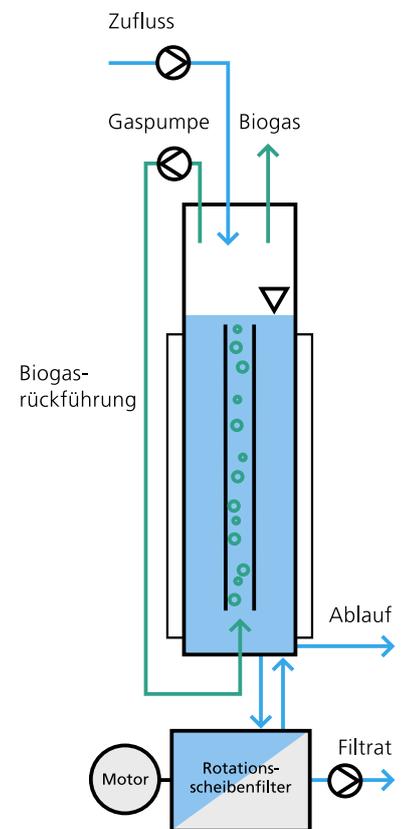
## Ansprechpartner

**Dr. Wolfgang Krischke**  
Telefon: +49(0)7 11/970-42 18  
wolfgang.krischke@igb.fraunhofer.de

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



**Bild 1:** Schemazeichnung des Festbettumlaufreaktors.



**Bild 2:** Schemazeichnung des Membranfilterreaktors mit Rotationsscheibenfilter.

# Kostenoptimierte Filtrationstechnik: Anwendungen in der kommunalen Abwasserreinigung

In den letzten Jahren konnte eine intensive Entwicklung von Membranbelebungsverfahren für den Einsatz in der kommunalen Klärtechnik beobachtet werden. Man verspricht sich davon viele Vorteile gegenüber der Sedimentation wie eine deutliche Verbesserung der Qualität des Kläranlagenablaufs sowie die Erhöhung der Biomassekonzentration in der Belebung.

Am Fraunhofer IGB wird in einem vom BMBF geförderten Forschungsprojekt ein neuartiger dynamischer Filter, der Rotationsscheibenfilter, für den Einsatz in verschiedenen Bereichen der Abwasserreinigung untersucht und optimiert.

## Rotationsscheibenfilter (RSF)

Beim RSF handelt es sich um einen dynamischen Membranfilter. Bild 1 zeigt eine Prinzipskizze und Bild 2 ein Foto des RSF. Er besteht aus einem zylindrischen Gehäuse, in dem ein Stapel von keramischen Membranscheiben auf einer rotierenden Hohlwelle befestigt ist. Keramisches Material zeichnet sich durch hohe Filtratflüsse und vor allem durch sehr lange Standzeiten aus. Durch Anlegen eines geringen Überdrucks von 0,2 bis 1,5 bar passiert das Filtrat die Trennschicht auf der Membranscheibe von außen nach innen und wird über die Hohlwelle abgezogen. Die Deckschichtkontrolle erfolgt beim RSF durch das erzeugte Zentrifugalkraftfeld.

Nach einer durch umfangreiche Experimente gestützten Entwicklung zeichnet sich der RSF dadurch aus, dass er gegenüber Verstopfungen und Verzopfungen besonders robust ist. An vier Beispielen ist die besondere Eignung des RSF für die Filtration in der Abwasserreinigung dargestellt.

## Filtration in der Schlammfäulung

Die Aufkonzentrierung des Schlammes durch Mikrofiltration führt zu erheblichen Vorteilen. Neben der Verlängerung der Feststoffverweilzeit erreicht man eine Aufkonzentrierung der aktiven Biomasse und dadurch eine Steigerung des Umsatzes und der Biogasmenge. Die Faulschlammmenge wird reduziert und ist wegen des weitergehenden Abbaus der Organik besser entwässerbar. Zusätzlich entsteht ein partikelfreies Filtrat (Faulwasser), das sich sehr gut zur Entfernung und Nutzung des dabei in erhöhter Konzentration vorliegenden Ammoniums bzw. auch des Phosphors eignet. Dies kann durch Strippping oder durch Fällung als Magnesium-Ammonium-Phosphat (MAP) geschehen. Durch Einsparungen bei der Schlamm Entsorgung und bei Flockungshilfsmitteln sowie die Erlöse des zusätzlichen Biogases konnte die Wirtschaftlichkeit dieses Prozesses an Beispielen nachgewiesen werden.

Bild 3 zeigt beispielhaft Ergebnisse der Filtration von Faulschlamm. Dargestellt ist der spezifische Filtratfluss nach 180 Minuten Versuchszeit als Funktion des transmembranen Drucks und der Drehzahl. Man erkennt, dass für eine bestimmte Drehzahl der spezifische Filtratfluss zunächst mit dem transmembranen Druck ansteigt, bis ein Gleichgewicht zwischen dem antransportierten Feststoff und dem auf den rotierenden Scheiben abfließenden Feststoff erreicht ist. Mit steigenden Drehzahlen erhält man höhere spezifische Filtratflüsse.

## Filtration von Belebtschlamm

Mit dem RSF wurde Belebtschlamm von mehreren kommunalen Kläranlagen filtriert. Zusätzlich wurde er über viele Monate als Filtrationsstufe von Membranbelebungsanlagen im Technikumsmaßstab betrieben. Dabei konnten in

Abhängigkeit von Drehzahl und Transmembrandruck spezifische Flüsse von 20-35 l/(m<sup>2</sup>·h) erreicht werden. Es zeigte sich, dass er gegenüber Verstopfungen und Verzopfungen besonders robust ist und somit ohne mechanische Vorreinigung mit Feinstrechen zuverlässig arbeitet. Die benötigten Reinigungsintervalle liegen im Bereich von mehreren Monaten und können mit alkalischen oder sauren handelsüblichen Reinigern durchgeführt werden.

### Ansprechpartner

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

### Filtration von Rohwasser

Bei Filtrationen eines lediglich mechanisch (durch Grobrechen und Sandfang) vorgereinigten Zuflusses zu einer Kläranlage konnten wiederum sehr hohe Flüsse von mehr als 20 l/(m<sup>2</sup>·h) erzielt werden. Der Temperatureinfluss stellte sich als gering heraus. Die Aufkonzentrierung im Konzentrat war mit einem CSB (chemischer Sauerstoffbedarf) von bis über 25 000 mg/l sehr hoch.

### Filtration von Schwarzwasser

In einer Wohnsiedlung mit Saugtoiletten und Vakuumkanalisation wurde ein RSF über viele Monate zur direkten Filtration von Schwarzwasser (Toilettenabwasser mit sehr geringem Spülwasseranteil) eingesetzt. Es wurden Experimente zur Untersuchung der Standzeit unter Variation der Aufkonzentrierung und des Filtratflusses durchgeführt.

Der RSF war bei geeigneten Filtratflüssen von über 20 l/(m<sup>2</sup>·h) ohne Rückspülung und chemische Reinigung kontinuierlich über viele Wochen betreibbar. Bei batchweise durchgeführten Experimenten wurde das Ausgangsvolumen auf bis zu 10 Prozent reduziert. Dabei ist der Grad der Aufkonzentrierung vom gewählten Filtratfluss abhängig. Aus fäkal-bakteriologischer Sicht ist das Filtrat unbedenklich.

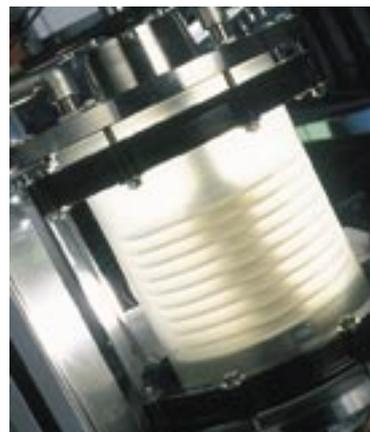


Bild 2: Foto des Rotations-scheibenfilters.

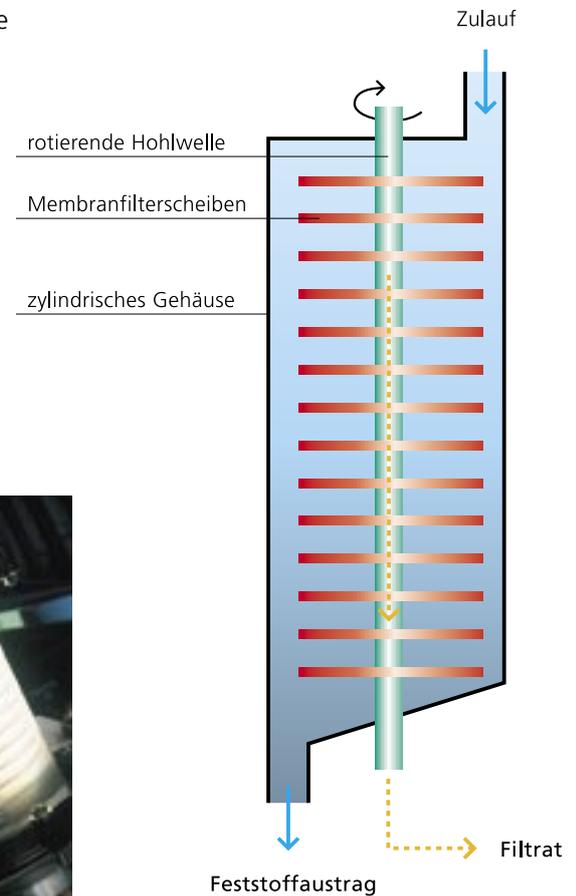


Bild 1: Schema des Rotations-scheibenfilters.

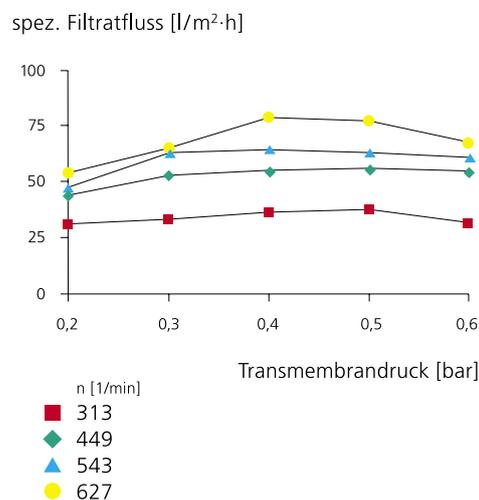
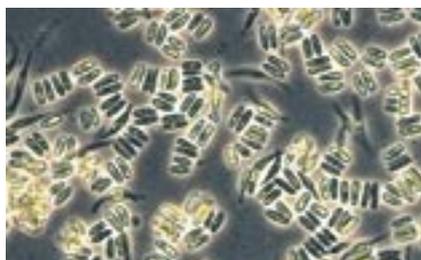


Bild 3: Spezifischer Filtratfluss im RSF bei Variation des transmembranen Drucks und der Drehzahl (n) bei Filtration von Faulschlamm nach 180 Minuten Versuchszeit.

## Essenzieller Nahrungsbestandteil Eicosapentaensäure

Eicosapentaensäure (20:5, EPA) gehört zur Klasse der Omega-3-Fettsäuren. Es handelt sich hierbei um stark ungesättigte Fettsäuren mit einer speziellen Positionierung der ersten Doppelbindung. Viele Organismen können Omega-3-Fettsäuren nicht synthetisieren, sie sind essenziell. Auch beim Menschen müssen sie in der Kindesentwicklung zugeführt werden.

Die Omega-3-Fettsäuren dienen als Vorstufe für wichtige Gewebshormone. Ein Mangel an Omega-3-Fettsäuren führt zu einem erhöhten Risiko für Zivilisationskrankheiten wie Herzinfarkt und Schlaganfall <sup>1</sup>. Eine anti-oxidative und damit vor Krebs schützende Wirkung der Omega-3-Fettsäuren wird zusätzlich diskutiert. Die Hauptquelle für EPA in der Ernährung ist Fischöl mariner Kaltwasserfische. Geringer Fischverzehr führt zu einer Unterversorgung in breiten Bevölkerungsschichten. Zur industriellen Herstellung der Omega-3-Fettsäuren wird ebenfalls auf Fischöl zurückgegriffen. Nachteile hierbei sind der als schlecht empfundene Geschmack und die Anhäufung toxischer Schwermetalle, insbesondere Quecksilber, aus der Umwelt <sup>2</sup>. Daher wird intensiv nach anderen Quellen für die technische Produktion von EPA gesucht.



**Bild 1:** Mikroskopische Aufnahme von *Phaeodactylum tricornutum* (Vergrößerung 400-fach).

## *Phaeodactylum* als EPA-Produzent

Die marine Mikroalge *Phaeodactylum tricornutum* UTEX 640 vereint alle wichtigen Kriterien für einen industriell nutzbaren EPA-Produzenten: Schnelles Wachstum, hoher EPA-Gehalt, Fehlen antagonistisch wirkender Substanzen wie Docosahexaensäure (22:6, DHA) und eine rein photo-autotrophe Produktion, nur mit Sonnenlicht als Energie- und Kohlendioxid als Kohlenstoff-Quelle.

*Phaeodactylum tricornutum* wird in einem speziell am Fraunhofer IGB entwickelten Photobioreaktor <sup>3</sup>, dem *Flat Panel Airlift* (FPA)-Reaktor, kultiviert. Der FPA-Reaktor zeichnet sich durch eine optimale Lichtversorgung aller Algenzellen infolge einer gezielten Strömungsführung aus. Die Herstellung aus zwei tiefgezogenen PVC-Halbschalen garantiert niedrige Produktionskosten.

Unter Laborbedingungen wurden alle relevanten Betriebsparameter und insbesondere Mediumsbestandteile detailliert untersucht. Als optimal erwiesen sich Harnstoff als Stickstoffquelle, eine mittlere Begasungsrate von 0,66 vvm (volume per volume per minute) und eine relativ niedrige Kohlendioxidkonzentration von 1,25 Prozent (v/v). Durch diese dem Organismus angepasste Betriebsweise werden bereits bei 1 000  $\mu\text{E}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$  (E=Einstein, halbe Sonnenlichtstärke) Produktivitäten von 2,35 Gramm Trockensubstanz pro Liter und Tag erzielt. Die Biomassekonzentration im Reaktor steigt bis auf 26 Gramm Trockensubstanz pro Liter an. Bei mittleren Lichtintensitäten werden bis zu 10,6 Prozent der einfallenden Lichtenergie in Biomasse umgewandelt. Dies sind 35 Prozent des theoretisch möglichen Maximalwertes.

## EPA-Produktion im Freiland

Von Anfang Mai bis Ende Oktober wurden parallel zehn Produktionsreaktoren im Freiland (Institutsgelände Stuttgart) betrieben. Die modulare Bauweise ermöglicht ein separates Ansteuern jedes einzelnen Reaktors, wodurch die Prozessführung schnell und effizient an Freilandbedingungen angepasst werden konnte. Im Jahresmittel wurden bei einer Nord-Süd-Ausrichtung (Reaktorflachseiten nach Norden und Süden gerichtet) und 80 cm Abstand zwischen den einzelnen Reaktoren Produktivitäten von 530 mg Trockensubstanz pro Liter und Tag erzielt. Im Juni, bei guten Witterungsbedingungen, lagen diese Werte nochmals um knapp 40 Prozent höher und erreichten 730 mg Trockensubstanz pro Liter und Tag. Der EPA-Gehalt liegt im Labor und Freiland konstant bei 5 Prozent der Gesamtbio-trockenmasse. Hieraus resultieren EPA-Produktivitäten in der Größenordnung von 27 mg EPA pro Liter und Tag im Jahresdurchschnitt. Ein EPA-Anteil von 30 Prozent an den Gesamtfettsäuren vereinfacht den Aufreinigungsprozess.



Bild 3: FPA-Reaktoren der Freiland-Produktionsanlage auf dem Institutsgelände in Stuttgart.

## Ausblick

Hohe Wachstumsraten, ein hoher EPA-Gehalt und niedrige Investitionskosten für den Reaktor liefern die Voraussetzung zur industriellen photo-autotrophen Produktion von Omega-3-Fettsäuren mittels Mikroalgen.

### Autor

Andreas Meiser

### Ansprechpartner

**Dr. Ulrike Schmid-Staiger**

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

ulrike.schmid-staiger@igb.fraunhofer.de

**Prof. Dr. Walter Trösch**

Telefon: +49(0)7 11/970-42 20

walter.troesch@igb.fraunhofer.de

## Literatur

- 1 Simopoulos, A. P.: **Summary of the NATO advanced research workshop on dietary omega 3 and omega 6 fatty acids. biological effects and nutritional essentiality.** J. Nutrition 119: 521-528 (1986)
- 2 Boswell K.D.B., Gladue R.M., Prima B., Kyle D.J.: **SCO production by fermentative microalgae.** In: Kyle D.J., Ratledge C. (eds) Industrial Applications of Single Cell Oils, American Oil Chemists' Society. Champaign, pp 274-286 (1992)
- 3 Degen, J., Uebele, A., Retze, A., Schmid-Staiger, U., Trösch, W.: **A novel airlift photobioreactor with baffles for improved light utilization through the flashing light effect.** J. Biotechnology 29, 89-94 (2001)

Biomasse-Produktivitäten [mg·l<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>]

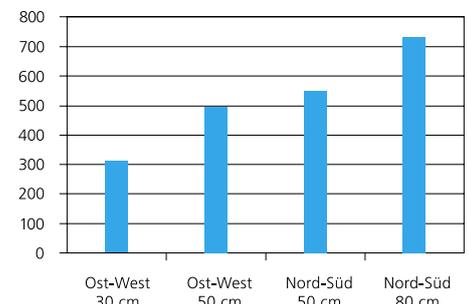


Bild 2: Biomasse-Produktivitäten von *Phaeodactylum tricorutum* im Juni unter Freilandbedingungen bei verschiedenen Reaktorausrichtungen und -abständen.



Bild 4: Freiland-Produktionsanlage mit zehn FPA-Reaktoren auf dem Institutsgelände in Stuttgart.

## Patente 2003

CA 2,096,532

US 09/674,655

AU 746005

US 64333868

US 6474628

DE 19919441

E 10112863

## Verfahren zum biologischen Reinigen von Abwasser

EP 081 302 B1

Prioritätsdatum: 3. April 1996

Erfinder: Walter Trösch

Auszug aus der Europäischen Patentschrift

»Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Abwasserbehandlung, und zwar insbesondere der Behandlung kommunaler und industrieller Abwässer. (...) Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die biologische Abwasserreinigung, insbesondere die von kommunalen und industriellen Abwässern, so zu modifizieren, dass Platz sparende Aggregate verwendet werden können, welche sich in der Nähe der Abwasserentstehungsquellen installieren lassen, während gleichzeitig die Energiebilanz des Gesamtverfahrens so günstig wie möglich ausfällt. (...) Entgegen bisheriger Praxis können Klärschlämme bei sehr kurzer Verweildauer zu sehr hohem Ausfallgrad abgebaut werden, womit sie automatisch auch stabilisiert sind. Kleinere Reaktoren bei hoher volumetrischer Gasproduktion führen zu (...) erhöhter Nettoenergieabgabe. Stehen die Nettoenergie erzeugenden Reaktoren (...) in der Nähe der Ballungsräume, ist über eine effiziente Kraft-Wärme-Kopplung« eine weitere Erhöhung der Nettoenergieabgabe möglich. Ein weiterer Vorteil ist, »dass die gesamte

Abwasserreinigung aufgrund der erfindungsgemäßen Maßnahmen in vollständig geschlossenen Systemen abläuft, einen nur geringen Raumbedarf hat, so dass die Abwasserbehandlung innerstädtisch installiert werden kann (was wiederum zu Einsparungen bei der Verlegung des Kanalnetzes führt), hygienisch unbedenklich ist, so dass der Vorfluter nicht oder nur minimal mit Keimen belastet wird, darüber hinaus flexibel ist und aufskaliert werden kann, so dass sie sich auch für sehr unterschiedliche Bedarfsmengen eignet.«

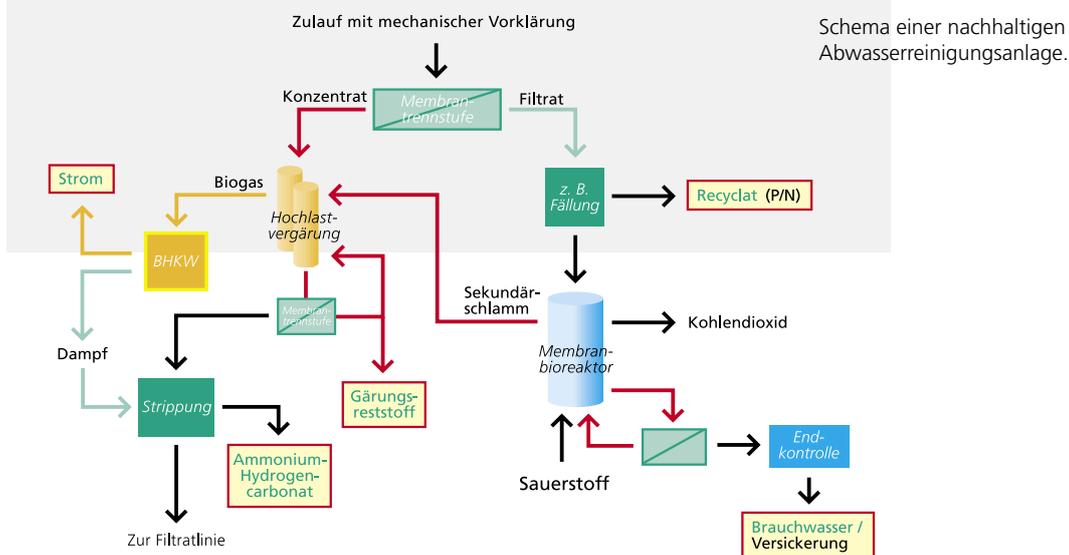
*Eine Entwicklung aus unserer Abteilung »Umweltbiotechnologie und Bioverfahrenstechnik«*

### Ansprechpartner

Prof. Dr. Walter Trösch

Telefon: +49 (0) 7 11 / 9 70-42 20

walter.troesch@igb.fraunhofer.de



### **Herstellung von tubulären Brennstoffzellen, Brennstoffzellenmodulen, Grundelementen und Ionenaustauschermembranen**

EP 1 166 382 B1

Prioritätsdatum: 6. März 1999

Erfinder: Thomas Höfler, Norbert Stroh

Auszug aus der Europäischen Patentschrift

»Die vorliegende Erfindung betrifft einen tubulären Verbund aus einem Elektronen leitenden und einem Ionen leitenden Material zur Herstellung von tubulären Brennstoffzellenelementen, Brennstoffzellenmodulen und Ionenaustauschermembranen sowie Verfahren zu deren Herstellung.« Gegenüber dem Stand der Technik werden »Verbesserungen erreicht, wie beispielsweise die Erhöhung der Leistungsdichte, die erleichterte Stoffzufuhr und Energieabfuhr, die niedrigeren Betriebstemperaturen durch den dünneren Elektrolyten, niedrigere Gehäusetemperaturen durch deaktivierte Enden, eine rationelle und kostengünstigere Fertigung sowie eine variable Strömungsführung im Außenraum.«

*Eine Entwicklung unserer Abteilung  
»Membran- und Energiesysteme«*

#### **Ansprechpartner**

Dipl.-Ing. Norbert Stroh

Telefon: +49(0)7 11/9 70-41 20

norbert.stroh@igb.fraunhofer.de



Einzelne Kapillar-Brennstoffzellen, die zu Modulen zusammengesetzt werden können.

### **Photobioreaktor mit verbessertem Lichteintrag durch Oberflächenvergrößerung, Wellenlängenschieber oder Lichteintrag**

US 6,509,188 B1

Prioritätsdatum: 13. April 1999

Erfinder: Walter Trösch, Ulrike Schmid-Staiger,

Armin Zastrow, Alexander Retze, Franz Brucker

Auszug aus der PCT-Anmeldung

Die Erfindung betrifft einen neuen Photobioreaktor zur Kultivierung von Mikroalgen mit wirtschaftlich interessanten Inhaltsstoffen. »Die Wirtschaftlichkeit der durch Mikroalgen produzierten Stoffe wird zunächst durch die Produktivität der ausgesuchten Algenspezies bestimmt, jedoch nur, wenn gleichzeitig ein hoher Umwandlungsgrad von solarer Strahlungsenergie in die gewünschte Biomasseform erreicht wird und der energetische Aufwand und die Kosten für Herstellung, Installation und Betrieb der Anlage äußerst gering gehalten wird. Hohe Biomasseproduktivität ist ein Problem der optimalen Lichtverteilung pro Volumen. Die Absorption von Licht durch Algen führt zu starker Lichtabnahme bei zunehmender Reaktorschichtdicke durch eine gegenseitige Selbstbeschattung der Algen. (...) Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, einen Photobioreaktor bereitzustellen, bei dem die zur Verfügung stehende Solarstrahlung so eingekoppelt wird und verteilt werden kann, dass alle Mikroalgen ortsunabhängig eine gleich hohe Photosyntheseaktivität aufweisen.

Gegenstand der Erfindung ist ein Photobioreaktor, welcher einen Reaktorraum aufweist, der eine Oberflächenvergrößerung größer als die geradflächige umhüllende Fläche eines Volumens besitzt. Diese Oberflächenvergrößerung führt zu einer besseren räumlichen Verteilung des Lichts über den Reaktorquerschnitt und damit zu einer Optimierung der Lichtintensität im gesamten Reaktor im Vergleich zu aus dem Stand der Technik bekannten Photobioreaktoren.«

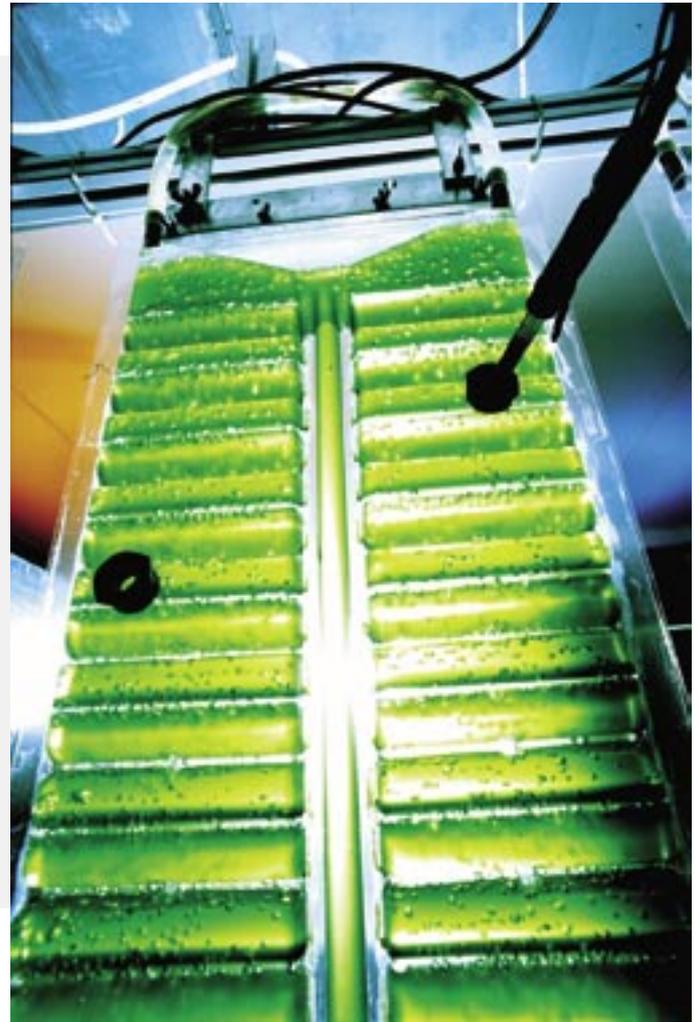
*Eine Entwicklung aus unserer Abteilung »Umweltbiotechnologie und Bioverfahrenstechnik«*

#### **Ansprechpartner**

**Prof. Dr. Walter Trösch**

Telefon: +49(0)7 11/9 70-42 20

walter.troesch@igb.fraunhofer.de



Neuartiger Photobioreaktor zur Kultivierung von Mikroalgen. Durch gezielte Strömungsführung werden die Algen optimal mit Licht versorgt.



Veranstaltungen  
Messen  
Preise



**Namen, Daten,  
Ereignisse 2003**

Kooperationen  
Vorschau 2004  
Veröffentlichungen

## **BMBF-Preis für Präsentation von neuen Mikrochip-Oberflächen an Kirsten Borchers und Achim Weber**

Für die Erforschung von Protein-Wechselwirkungen werden zunehmend Biochips eingesetzt. Auf Trägern aus Glas, Silizium oder Kunststoff werden Hunderte oder Tausende von Sonden fixiert, an die nach Auftragen einer Probe spezifisch Wechselwirkungspartner binden. Am Fraunhofer IGB entsteht ein neuartiger Proteinchip, auf dessen Oberfläche aus Silizium Protein-funktionalisierte Nanopartikel fixiert sind. Nach Kontakt mit einer Probe binden die passenden Proteine an die Nanopartikel-Sonden. Die Chips können dann direkt mit Hilfe modernster Massenspektrometrie, der MALDI-TOF-MS, analysiert werden. Beim 1. BMBF-Statusseminar des Förderungsschwerpunkts »Neue effiziente Verfahren für die funktionelle Proteomanalyse« vom 12. bis 14. Mai in Bad Honnef erhielten Kirsten Borchers und Dr. Achim Weber aus der IGB-Arbeitsgruppe »Biomimetische Grenzflächen« bzw. der IGVT-Arbeitsgruppe »Grenzflächenchemie«, beide unter Leitung von Dr. Günter Tovar, für die Präsentation ihres Beitrags »Mikrochip-Oberflächen für die Affinitäts-MALDI-TOF-Massenspektrometrie« den ersten Preis.

## **Max-Buchner-Fachhochschulpreis an Kathrin Zeller für die Erprobung des Nachweises von Punktmutationen des Pilzes *Candida albicans* mittels Resistenz-Chip**

Resistente Krankheitserreger sorgen in Krankenhäusern zunehmend für Probleme. Einer der häufigsten infektiösen Keime ist der humanpathogene Pilz *Candida albicans*. Häufig sind Punktmutationen auf dem ERG11-Gen des Pilzes für die Ausbildung von Resistenzen gegenüber Antimykotika verantwortlich. In der Nachwuchsforschergruppe »Proteinscreeningsysteme« unter Leitung

von Dr. Steffen Rupp hat Kathrin Zeller in ihrer preisgekrönten Diplomarbeit mit Hilfe der DNA-Chip-Technologie ein Testsystem erprobt, mit dem – auf Basis der so genannten Allel-spezifischen *Primer Extension* – solch einzeln mutierte DNA-Basen identifiziert werden können. Dabei werden die DNA-Fragmente des ERG11-Gens als Sonden auf einem Chip verankert. Die freien Enden dieser Sonden unterscheiden sich und repräsentieren so die Basenvariationen, durch die sich eine Mutante vom ursprünglichen Wildtyp unterscheidet. Mit dem Chip kann somit festgestellt werden, ob eine Probe mit von Patienten isolierten *Candida*-Stämmen Resistenzen aufweist oder nicht. Kathrin Zeller, Absolventin der Europa Fachhochschule Fresenius in Idstein, bekam den von der DECHEMA ausgelobten Max-Buchner-Preis am 25. Juli 2003 bei der Diplomfeier der Fachhochschule überreicht.

## **Hugo-Geiger-Preis 2003 an Sven Knecht für Nanopartikel-Biochips**

Die Suche nach neuen Pharmaka ist ein zentrales Thema der Life Sciences. Dazu muss eine große Anzahl proteinhaltiger Proben untersucht werden. Zu diesem Screening eignen sich Biochips mit mikrostrukturierter Oberfläche, die spezifische Bindeeigenschaften aufweisen. Je weiter die Proteomik, also die Untersuchung der Proteine von Organismen, voranschreitet, desto differenziertere Biochip-Sensoren werden benötigt. Biosensoren können – ausgerüstet mit den entsprechenden Fängerproteinen – zudem sicher und schnell Bakterien oder Gifte erkennen und in der Diagnostik und Analytik eingesetzt werden. In seiner Diplomarbeit untersuchte der Stuttgarter Verfahreningenieur Sven Knecht, wie durch eine neuartige Kombination nanotechnologischer Methoden mit Mikrostrukturierungstechniken Biochips künftig als hochempfindliche

Sven Knecht bei der Preisverleihung des Hugo-Geiger-Preises 2003.



Nanopartikel-Monoschicht-Arrays gefertigt werden können. Biochips sollen eine möglichst große Anzahl hochspezifischer Bindungsstellen auf ihrer Oberfläche integrieren. In seiner Arbeit in der Nachwuchsforschergruppe »Biometrische Grenzflächen« des Fraunhofer IGB brachte Sven Knecht biochemisch funktionalisierte Nanopartikelschichten auf Glas-, Silizium- oder Gold-Trägern auf. Um eine mikrostrukturierte Anlagerung der Partikel auf den Chipoberflächen zu erreichen, wurden die Trägermaterialien beispielsweise photolithographisch vorbehandelt. Auch mittels Mikrokontaktstempelverfahren oder robotergesteuerten Mikroarrayern übertrug der Forscher gezielt Nanopartikel als Mikrostruktur. Im Rahmen der Fraunhofer-Jahrestagung »Fest der Forschung« am 22. Oktober 2003 in Duisburg wurde Sven Knecht für seine Diplomarbeit »Mikrostrukturierte Anlagerung biofunktionalisierter Nanopartikel mittels Photolithographie, Mikrokontaktstempeln und Mikroarrayern auf Glas-, Silizium- und Goldoberflächen« mit dem dritten Hugo-Geiger-Preis ausgezeichnet.

Der Hugo-Geiger-Preis für den wissenschaftlichen Nachwuchs wird seit dem 50-jährigen Jubiläum der Fraunhofer-Gesellschaft 1998 von der Bayerischen Staatsregierung gestiftet. Mit ihm werden hervorragende und anwendungsorientierte Diplomarbeiten oder Dissertationen auf dem Gebiet der Biowissenschaften (Life Sciences) ausgezeichnet. Kriterien der Beurteilung sind wissenschaftliche Qualität, wirtschaftliche Relevanz, Neuartigkeit und Interdisziplinarität der Ansätze. Der Namensgeber, Staatssekretär Hugo Geiger, war Schirmherr bei der Gründungsveranstaltung der Fraunhofer-Gesellschaft am 26. März 1949.

### **Girls' Day 2003: Mädchen schnuppern Wissenschaft**

Der bundesweite vom BMBF geförderte »Girls' Day« am 8. Mai 2003 bot Schülerinnen ab der zehnten Klasse Einblicke in die Arbeitswelt der Wissenschaft und Forschung. Zum Fraunhofer-Institutszentrum in Stuttgart kamen 110 Schülerinnen. Am Fraunhofer IGB lernten rund 15 Mädchen die Arbeitswelt Biolabor kennen.

Im molekularbiologischen Labor von Dr. Christiane Buta machten die Schülerinnen mit Hilfe der Gelelektrophorese Erbgut, die DNA, sichtbar. Hierzu mussten sie Gele gießen und sie dann per Pipette mit DNA aus Freiland-Bakterien beladen. Nachdem die Schülerinnen das Gel gefärbt hatten, konnten sie sehen, wie sich die DNA-Stränge der Größe nach ordnen, wenn das Gel unter Strom gesetzt wird.

IGB-Wissenschaftlerin Dr. Nicole Hauser führte die Schülerinnen in die Technologie der Biochips ein und erläuterte ihnen am Beispiel von DNA-Chips deren Funktionsweise. Im Mittelpunkt stand dabei die Möglichkeit, mittels DNA-Chips Brustkrebs zu diagnostizieren. Den Mädchen wurde anschaulich dargestellt, wie sich Gene in den Tumorzellen im Vergleich zum gesunden Gewebe verhalten und welche Rückschlüsse auf die Krebstherapie sich daraus ziehen lassen.

Die Mehrheit der Mädchen, welche bereits auch in den vergangenen zwei Jahren am bundesweiten »Mädchen-Zukunftstag« teilgenommen hatten, lobten den Girls' Day bei Fraunhofer. Über 75 Prozent der Schülerinnen vergaben ein »sehr gut«, der Rest ein »gut«. Auch wenn der Großteil der Schülerinnen noch keine konkrete Berufsvorstellungen hat, äußerten einige, sie hätten durch den Girls' Day einen neuen Wunschberuf gefunden.



Interessierte Schülerinnen werden in die Arbeitswelt Labor – hier in die Technik der Gelelektrophorese – eingeführt.





## **Präsentation auf Messen und Ausstellungskongressen**

2nd International Symposium on  
Molecular Diagnostics and Skin  
Gene Therapy

27. -29. März 2003, Düsseldorf

ACHEMA 2003

27. Internationaler  
Ausstellungskongress für  
Chemische Technik, Umweltschutz  
und Biotechnologie

Fraunhofer-Gemeinschaftsstand mit  
Teilnahme des Fraunhofer-Verbunds  
Life Sciences VLS,

19. -24. Mai 2003, Frankfurt am Main

Innovationsbörse Gesundheits-  
technologien »Neue Produkte  
und Verfahren«

22. Mai 2003, Stuttgart

International Symposium  
»Strategies for Organ Repair«

1. -2. Juli 2003, Erlangen

18th European Conference on  
Biomaterial including Young  
Scientists' Forum (ESB)

1. -4. Oktober 2003, Stuttgart

BioTechnica 2003

Internationale Fachmesse  
für Biotechnologie

Fraunhofer-Gemeinschaftsstand mit  
Teilnahme des Fraunhofer-Verbunds  
Life Sciences VLS

7. -9. Oktober 2003, Hannover

1st World Congress on  
Regenerative Medicine

22.-24. Oktober 2003, Leipzig

parts2clean

Internationale Fachmesse für  
Industrielle Teilereinigung und  
Teiletrocknung

Gemeinschaftsstand der Fraunhofer-  
Allianz Reinigungstechnik

28. -30. Oktober 2003, Friedrichshafen

International Converting  
Exhibition ICE 2003

Fachtagung »Oberflächen-  
behandlung von Kunststoffen  
– Neuentwicklungen und Trends«  
18. -20. November 2003, München

## **Veranstaltungen mit Beteiligung des Fraunhofer IGB**

8. Kolloquium zur kommunalen  
Abwasser- und Abfallbehandlung  
»Technologie mit Zukunft«

10. April 2003, Stuttgart

III. Internationaler Workshop  
»Alternativas em Tratamento de  
Água e Esgoto«

18. November 2003, Piracicaba,  
Brasilien

## **Messen 2004**

### **MEDTEC 2004**

#### **Messe und Konferenz**

Fraunhofer-Gemeinschaftsstand mit Teilnahme des Fraunhofer-Verbunds Life Sciences VLS  
9. - 11. März 2004, Stuttgart

### **TechnoPharm 2004**

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

### **K 2004**

#### **Internationale Messe Kunststoff und Kautschuk**

Fraunhofer-Gemeinschaftsstand mit Teilnahme des Fraunhofer-Themenverbunds Polymere Oberflächen (POLO)  
20. - 27. Oktober 2004, Düsseldorf

### **parts2clean**

#### **Internationale Fachmesse für Industrielle Teilereinigung und Teiletrocknung**

Gemeinschaftsstand der Fraunhofer-Allianz Reinigungstechnik  
26. - 28. Oktober 2004, Friedrichshafen

## **Veranstaltungen mit Beteiligung des Fraunhofer IGB 2004**

### **10. Kolloquium »Trends in der Membrantechnik: Keramische Membranen«**

Termin wird noch bekannt gegeben, Stuttgart

### **Intensiv-Seminar »1x1 der Nanotechnologie« gemeinsam mit dem Materials and Surfaces Training Institute MSTI:**

**»Oberflächen und Materialien durch den Einsatz von Nanotechnologie optimieren«**

29. - 30. Januar 2004, Würzburg

1. - 2. April, Köln

24. - 25. Juni 2004, Stuttgart

21. - 22. September 2004, Dresden

### **9. Kolloquium zur kommunalen Abwasser- und Abfallbehandlung »Technologie mit Zukunft«**

1. April 2004, Stuttgart

### **ESBES 5**

**European Symposium on Biochemical Engineering Science** der European Federation of Biotechnology und der Universität Stuttgart

8. - 11. September 2004, Stuttgart

### **International Conference**

**»Regenerative Biology Meeting«** der BioRegio STERN

11. - 13. November 2004, Stuttgart

Änderungen vorbehalten.

**Aktuelle Infos unter [www.igb.fraunhofer.de](http://www.igb.fraunhofer.de)**

# Wissenschaftliche Kooperationen

## Mit Fraunhofer-Instituten

Fraunhofer-Verbund Life Sciences VLS, Institutsverbund der Institute IBMT (Biomedizinische Technik, St. Ingbert), IGB, IME (Molekularbiologie und Angewandte Ökologie, Schmalleberg) und ITEM (Toxikologie und Experimentelle Medizin, Hannover)

Fraunhofer-Themenverbund Polymere Oberflächen (POLO), gemeinsam mit den Fraunhofer-Instituten FEP (Elektronenstrahl- und Plasmatechnik, Dresden), IAP (Angewandte Polymerforschung, Golm), IFAM (Fertigungstechnik und Angewandte Materialforschung, Bremen), IPA, ISC (Silikatforschung, Würzburg) und IVV

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

Fraunhofer-Allianz Reinigungstechnik, gemeinsam mit den Fraunhofer-Instituten ICT, FEP (Elektronenstrahl- und Plasmatechnik, Dresden), ILT (Lasertechnik, Aachen), IPK, IPA, IST (Schicht- und Oberflächentechnik, Braunschweig) und IWS (Werkstoff- und Strahltechnik, Dresden)

Wirtschaftsorientierte Strategische Allianz (WISA) »Entwicklung und Applikation neuer Photokatalysatoren«, gemeinsam mit den Fraunhofer-Instituten ICT, FEP (Elektronenstrahl- und Plasmatechnik, Dresden), IME (Molekularbiologie und Angewandte Ökologie, Schmalleberg), ISC (Silikatforschung, Würzburg), ISE und IST (Schicht- und Oberflächentechnik, Braunschweig)

Fraunhofer-Institut für Bauphysik IBP, Stuttgart

Fraunhofer-Institut für Chemische Technologie ICT, Pfinztal

Fraunhofer-Institut für Materialfluss und Logistik IML, Dortmund

Fraunhofer-Institut für Physikalische Messtechnik IPM, Freiburg

Fraunhofer-Institut für Produktionsanlagen und Konstruktionstechnik IPK, Berlin

Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA, Stuttgart

Fraunhofer-Institut für Solare Energiesysteme ISE, Freiburg

Fraunhofer-Institut für Systemtechnik und Innovationsforschung ISI, Karlsruhe

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

Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung IVV, Freising

Fraunhofer-Institut für Zuverlässigkeit und Mikrointegration IZM, Berlin

Fraunhofer-Technologie-Entwicklungsgruppe TEG, Stuttgart

## Mit Hochschulen

Charles University, Prag, Tschechische Republik

Eindhoven University of Technology, Niederlande

Escola de Engenharia de Piracicaba (EEP), Brasilien

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

Katholieke Universiteit Leuven, Belgien

Ludwig Institute for Cancer Research, Stockholm, Schweden

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

Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule RWTH, Aachen

Stanford University, USA

Technische Universität Darmstadt

Technische Universität Hamburg-Harburg

Tierärztliche Hochschule Hannover

Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), Brasilien

Universität Gießen

Universität Greifswald

Universität Hannover

Universität Hohenheim

Universität Kiel

Universität Nürnberg-Erlangen

Universität Paderborn

Universität Stuttgart

Universität Tübingen

Universität Wien, Österreich

Universität Würzburg

University of Amsterdam, Niederlande

University of Bari, Italien

University of Kent, UK

University of Milano-Bicocca, Italien

University of Toulouse, Frankreich

## Mit anderen Forschungseinrichtungen

ARC (Austrian Research Center) Seibersdorf Research GmbH, Österreich

Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung (BAM), Berlin

Dalian Institute of Chemical Physics, Dalian, China

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Deutsches Zentrum für Biomaterialien und Organersatz, Stuttgart-Tübingen

European Molecular Biology Laboratory EMBL, Heidelberg

IFREMER, Nantes, Frankreich

Institut für Textilchemie und Fasertechnik ITCF, Denkendorf

Institut für Textil- und Verfahrenstechnik ITV, Denkendorf

Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried

Max-Planck-Institut für Festkörperforschung, Stuttgart

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

Max-Planck-Institut für Metallforschung, Stuttgart

Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund

Max-Planck-Institut für Polymerforschung, Mainz

NMI Naturwissenschaftlich-Medizinisches Institut an der Universität Tübingen, Reutlingen

Umweltforschungszentrum UFZ, Leipzig

Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA, USA

## Mit Kliniken

Blutspendezentrale, Katharinenhospital, Stuttgart

Charité, Berlin

Katharinenhospital, Stuttgart

Klinikum der Universität München

Klinikum Ludwigsburg

Marienhospital, Stuttgart

Olgahospital, Stuttgart

Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart

Universitätsklinikum Düsseldorf

Universitätsklinikum Tübingen

Universitätsklinikum der RWTH Aachen

# Mitarbeit in Fachverbänden und Gremien

Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik APV e. V.,  
Fachgruppe »Pharmazeutische Biotechnologie«, Mitglied

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

Bayern Kapital Risikobeteiligungsgesellschaft,  
Beteiligungsausschuss  
Biotechnologie

BIOPRO Baden-Württemberg GmbH,  
Aufsichtsrat (Stellvertreter)

BioRegio STERN Management Gesellschaft Stuttgart,  
Beirat

BioRegio Stuttgart/Neckar-Alb, Bioprofile,  
Vorsitz Evaluierungskommission

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

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

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

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

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

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

Europäische Union EU,  
Gutachter im 6. Forschungsrahmenprogramm

European Academics Science Advisory Council EASAC,  
Biotechnology Strategy Group,  
Mitglied

Förderprogramm zur Angewandten Klinischen Förderung (AKF), Tübingen,  
Beirat

FuE-Verbund »Sensorik«, Universität Bremen,  
Beirat

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

Gesellschaft für Verfahrenstechnik und Chemieingenieurwesen (GVC),  
Ausschuss Grenzflächen

Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition (VSP, Utrecht, Tokyo),  
Editorial Board

Life Science Center, Esslingen,  
Beirat

Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen in Reutlingen (NMI),  
Kuratorium der Stiftung für Naturwissenschaftliche und Medizinische Forschung,  
Stellvertretender Vorsitz

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

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

»Plasma and Polymers«, Kluwer Academic Publishers,  
Editorial Board

Technologieförderung Reutlingen-Tübingen GmbH,  
Aufsichtsrat

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

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

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

Verein zur Förderung der Biotechnologie, Tübingen,  
Vorstandsmitglied

# Lehrtätigkeiten

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

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

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

Brunner, H.  
Teilbeitrag der Vorlesung  
»Moderne industrielle  
Bioverfahren«,  
Universität Hohenheim

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

Brunner, J., Tovar, G.  
»Medizinische  
Verfahrenstechnik«,  
Universität Stuttgart

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

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

Rupp, S.  
Beiträge zum biochemischen  
Grundpraktikum  
Universität Stuttgart

Sternad, W.  
»Automatisierungstechnik«,  
Universität Hohenheim

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

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

## Habilitationsschrift

Rupp, S.  
**Morphogenese und Virulenz bei Hefen**  
Universität Stuttgart

## Doktorarbeiten

Brändlin, I.  
**Molekulare Mechanismen der PKC $\alpha$ -Aktivierung**  
Universität Stuttgart

Nguyen, M. T.  
**Elucidation of thiol-protein oxidoreductase activity of the cytokine macrophage migration inhibitory factor (MIF) by biochemical redox and site-specific mutagenesis analysis**  
Universität Stuttgart

## Diplomarbeiten

Blum, M.  
**Kultivierung porciner Dünndarm-Epithelzellen in einem organoiden Kultursystem**  
Universität Stuttgart

Dieter, S.  
**Rekonstitution der YNK1- und YIR37-Deletionsmutanten von *Candida albicans***  
Universität Stuttgart

Klump, K.  
**Beiträge zur Optimierung des Prozesses zur Gewinnung von Bacteriorhodopsin aus *Halobacterium salinarum***  
Fachhochschule Mannheim

Schwenk, J.  
**Neue Ansätze zur Identifizierung potentieller Virulenzfaktoren in *Candida albicans***  
Universität Stuttgart

Seitz, U.  
**Untersuchungen zur Abhängigkeit des Wachstums von *Haematococcus pluvialis* von der Lichtintensität und der Begasungsrate**  
Fachhochschule Mannheim

Senftleben, D.  
**Metallmembranen zur Wasserstoffabtrennung**  
Universität Kiel

Spork, C.  
**Reaktionstechnische Untersuchungen zum anaeroben Abbau synthetischer kommunaler Abwässer im Festbett-Umlaufreaktor**  
Fachhochschule Gießen-Friedberg

Teifel, S.  
**DNA-Mikroarraytechnologie in der Krebsdiagnostik: Etablierung eines Testarrays am Beispiel des Mammakarzinoms**  
Universität Hohenheim

## Studienarbeiten

Ellwanger, K.  
**Analyse und Identifikation kovalent verknüpfter Zellwandproteine von *Candida albicans***  
Universität Stuttgart

Gose, T.  
**Präparation von Oberflächen für die Herstellung von DNA-Chips und MALDI-TOF-MS auslesbaren Protein-Arrays**  
Universität Stuttgart

Ledermann, M.  
**Techniken zur Mikrostrukturierung: Photolithografie & Mikrokontaktstempeln**  
Universität Stuttgart

Wieland, A.  
**Isolation und Aufreinigung der Dihydroliponamid-Dehydrogenase aus Katzenhai**  
Universität Stuttgart

## Beiträge in Büchern, Berichte

Hegemann, D., Brunner, H.,  
Oehr, C. (2003)

### Plasma treatment of polymers for surface and adhesion improvement.

In: Ionizing Radiation and Polymers, Proceedings of the 5th International Symposium on Ionizing Radiation and Polymers (IRaP 2002), Seiten 281-286, M. R. Wertheimer (Ed.), North-Holland Elsevier, ISSN 0168-583X

Hegemann, D., Brunner, H.,  
Oehr, C. (2003)

### Evaluation of deposition conditions to design plasma coatings like SiO<sub>x</sub> and a-C:H on polymers.

In: Plasma Surface Engineering, Seiten 253-260; G. Bräuer, D. Cameron, K.-T. Rie, K. Bewilogua, C. Oehr, K. Reichel, A. Ricard, R. Suchentrunk (Eds); Elsevier B.V., Proceedings of the Eighth Int. Conference on Plasma Surface Engineering, Garmisch-Partenkirchen, Germany, Sept. 9-13, 2002, reprinted from Surface and Coatings Techn., Vols. 174-175

Oehr, C. (2003)

### Biokompatible und antibakterielle Beschichtungen auf polymeren Werkstoffen.

In: Oberflächen und Schichten – Funktionsträger für Technik, Medizin, Ästhetik. 25. Ulmer Gespräch, Seiten 70-74; DGO, VDI (Hrsg.); Eugen G. Leuze Verlag, Bad Saulgau, ISBN 3-87480-190-X

Oehr, C. (2003)

### Plasma surface modification of polymers for biomedical use.

In: Ionizing Radiation and Polymers, Proceedings of the 5th International Symposium on Ionizing Radiation and Polymers (IRaP 2002), Seiten 40-47, M. R. Wertheimer (Ed.), North-Holland Elsevier, ISSN 0168-583X

Sciarratta, V., Vohrer, U.,  
Hegemann, D., Müller, M., Oehr, C. (2003)

### Plasma functionalization of polypropylene with acrylic acid.

In: Plasma Surface Engineering, Seiten 805-810; G. Bräuer, D. Cameron, K.-T. Rie, K. Bewilogua, C. Oehr, K. Reichel, A. Ricard, R. Suchentrunk (Eds); Elsevier B.V., Proceedings of the Eighth Int. Conference on Plasma Surface Engineering, Garmisch-Partenkirchen, Germany, Sept. 9-13, 2002, reprinted from Surface and Coatings Techn., Vols. 174-175

Thome, J., Holländer, A., Jaeger, W.,  
Trick, I., Oehr, C. (2003)

### Ultrathin antibacterial polyammonium coatings on polymer surfaces.

In: Plasma Surface Engineering, Seiten 584-587; G. Bräuer, D. Cameron, K.-T. Rie, K. Bewilogua, C. Oehr, K. Reichel, A. Ricard, R. Suchentrunk (Eds); Elsevier B.V., Proceedings of the Eighth Int. Conference on Plasma Surface Engineering, Garmisch-Partenkirchen, Germany, Sept. 9-13, 2002, reprinted from Surface and Coatings Techn., Vols. 174-175

Weber, A., Knecht, S., Schiestel, T.,  
Brunner, H., Tovar, G. E. M. (2003)

### Bioaktive Mikroarrays durch mikrostrukturierte Anlagerung von funktionellen Nanopartikeln.

In: 11. Heiligenstädter Kolloquium »Technische Systeme für Biotechnologie und Umwelt« 11, Seiten 57-64, D. Beckmann, M. Meister (Hrsg.), ISBN 3-00-011287-1

## Beiträge in Fachzeitschriften

Feth, M. P., Weber, A., Merkle, R., Reinöhl, U., Bertagnolli, H. (2003)  
**Investigation of the crystallisation behaviour of lead titanate (PT), lead zirconate (PZ) and lead zirconate titanate (PZT) by EXAFS-spectroscopy and X-Ray diffraction,**  
J. Sol-Gel Science Technology 27: 193-204

Flad, T., Schiestel, T., Brunner, H., Tolson, J., Ouyang, Q., Pawelec, G., Müller, G. A., Müller, C. A., Tovar, G. E. M., Beck, H. (2003)  
**Development of an MHC-class I peptide selection assay combining nanoparticle technology and MALDI mass spectrometry,**  
Journal of Immunological Methods 283: 205-213

Flieger, O., Engling, A., Bucala, R., Lue, H., Nickel, W., Bernhagen, J. (2003)  
**Regulated secretion of macrophage migration inhibitory factor is mediated by a non-classical pathway involving an ABC transporter,**  
FEBS Letters 551: 78-86

Hauser, N. C., Teifel, S., Buck, M., Fellenberg, K., Wajant, H., Rupp, S., Knabbe, C. (2003)  
**DNA-Chip for diagnostic purposes in breast cancer,**  
Clin. Chem. and Lab. Med. 41(10): A97

Hauser, N., Weber, A., Tovar, G., Rupp, S. (2003)  
**Nanopartikel-Biochips zur Untersuchung von *C. albicans*,**  
Biospektrum 9: 710-712

Hermann, R., Lehmann, M., Büchs, J. (2003)  
**Characterization of gas-liquid mass transfer phenomena in microtiter plates,**  
Biotechnology and Bioengineering 81: 178-186

Herold, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M. (2003)  
**Polymer nanoparticles with activated-ester surface by using functional surfmers,**  
Macromolecular Chemistry and Physics 204: 770-778

Kempter-Regel, B., Oehlke, M., Weber, J., Trösch, W. (2003)  
**Integration einer Hochlast-faulung in die herkömmliche Technik: Erste Bilanzierungsergebnisse der Schlammfäulung in Heidelberg,**  
KA Wasserwirtschaft Abwasser Abfall 11: 1447-1453

Lehmann, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M. (2003)  
**Molekular geprägte Nanopartikel als selektive Phase in Kompositmembranen: Hydrodynamik und Stofftrennung in nanoskaligen Schüttungen,**  
Chemie Ingenieur Technik 75 (1-2): 149-153

Lüer, L., Egelhaaf, H.-J., Oelkrug, D., Winter, G., Hanack, M., Weber, A., Bertagnolli, H. (2003)  
**Oxygen diffusion in alkyl-substituted titaniumoxo phthalocyanine films,**  
Synthetic Materials 138: 305-310

Müller, M., Sciaratta, V., Oehr, C. (2003)  
**Plasmachemische Mikrostrukturierung von polymeren Oberflächen für Pharmazie und medizinische Diagnostik,**  
Vakuum in Forschung und Praxis 1: 19-22

Nguyen, M. T., Lue, H., Kleemann, R., Thiele, M., Tolle, G., Finkelmeier, D., Wagner, E., Braun, A., Bernhagen, J. (2003)  
**The cytokine macrophage migration inhibitory factor reduces pro-oxidative stress-induced apoptosis,**  
J. Immunol. 170: 3337-47

Pan, X. L., Stroh, N., Brunner, H., Xiong, G. X., Sheng, S. S. (2003)  
**Pd/ceramic hollow fibers for H<sub>2</sub> separation,**  
Separation and Purification Technology 32: 265-270

Rottmann, M., Dieter, S., Brunner, H., Rupp, S. (2003)  
**A screen in *S. cerevisiae* identified CaMCM1, an essential gene in *C. albicans* crucial for morphogenesis,**  
Mol. Microbiol. 47: 943-59

Sohn, K., Urban, C., Brunner, H., Rupp, S. (2003)  
***EFG1* is a major regulator of cell wall dynamics in *Candida albicans* as revealed by DNA microarrays,**  
Mol. Microbiol. 47: 89-102

Tovar, G. E. M. (2003)  
**Positionsbestimmungen: Grenzflächen und der Blick aufs Ganze,**  
Nachrichten aus der Chemie 51(09): 929

Tovar, G. E. M., Gruber, C., Kräuter, I. (2003)  
**Molecularly imprinted polymer nanospheres as fully synthetic affinity receptors,**  
Topics in Current Chemistry: Colloid Chemistry II, 125-144

Weber, A., Borchers, K., Tovar, G. E. M. (2003)  
**Nanopartikeläre Oberflächen für die Protein-Biochip-MALDI-Massenspektrometrie,**  
Laborwelt 4: 20-21

Weber, A., Knecht, S., Brunner, H., Tovar, G. E. M. (2003)  
**Modularer Aufbau von Biochips durch mikrostrukturierte Abscheidung von funktionellen Nanopartikeln,**  
Chemie Ingenieur Technik 75: 437-441

Weimer, M., Fritz, S., v. Seydlitz-Kurzbach, J., Bittner, M., Brunner, H., Goppelt, A., Eckert, H.-G. (2003)  
**Ein humanes *In-vitro*-Hautmodell für Wundheilungsstudien,**  
Zeitschrift für Wundheilung 1: 24

Zipper, H., Buta, C., Lämmle, K., Brunner, H., Bernhagen, J., Vitzthum, F. (2003)  
**Mechanisms underlying the impact of humic acids on DNA quantification by SYBR Green I and consequences for the analysis of soils and aquatic sediments,**  
Nucleic Acids Res. 31: e39, Erratum in: Nucleic Acids Res. 2003: 31(10):e58

**Poster**

Borchers, K., Weber, A., Schiestel, T., Schmucker, J., Gose, T., Tovar, G.  
**Mikrochip-Oberflächen für die Affinitäts-MALDI-TOF-Massenspektrometrie**,  
 1. BMBF Statusseminar »Neue effiziente Verfahren für die funktionelle Proteomanalyse«, 12.-14. Mai 2003, Bad Honnef

Dieterich, C., Schandar, M., Johannes, F.-J., Brunner, H., Eckert, H.-G., Rupp, S.  
**In vitro reconstructed human epithelia reveal contributions of *C. albicans* EFG1 and CPH1 to adhesion and invasion**,  
 XXI International Conference on Yeast Genetics and Molecular Biology, 7.-12. Juli 2003, Göteborg, Schweden

Hauser, N. C., Teifel, S., Buck, M., Fellenberg, K., Wajant, H., Rupp, S., Knabbe, C.  
**DNA-Chip for diagnostic purposes in breast cancer**,  
 Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 8.-10. Oktober 2003, Aachen

Hegemann, D., Oehr, C.  
**Plasmaabscheidung siloxan-basierter Hydrophobschichten**,  
 BFPT 2003, 10.-11. März 2003, Ilmenau

Hegemann, D., Brunner, H., Oehr, C.  
**RF plasma deposition on SiO<sub>x</sub> and a-C:H as barrier coatings on polymers**,  
 ISPC16 Symposium, 23.-27. Juni 2003, Taormina, Italien

Lehmann, M., Brunner, H., Tovar, G.  
**High specific separation in life sciences: New composite membranes with molecularly imprinted nanospheres as selective phase**,  
 9. Aachener Membran-Kolloquium, 18.-20. März 2003, Aachen

Müller, M., Oehr, C., Storr, M.  
**Regioselective plasmachemical modification of hollow fiber membranes for applications in medical therapy**,  
 APP Spring Meeting »Biomedical Aspects of Plasma Physics«, 23.-26. Februar 2003, Bad Honnef

Müller, M., Oehr, C., Krause, B., Storr, M., Schiestel, T.  
**Monofunktionalisierte Hohl-fasermembranen für die extra-korporale Blutreinigung**,  
 1. BMBF-Symposium Nanobio-technologie, 7.-8. Oktober 2003, Hannover

Rottmann, M., Dukalska, M., Dieter, S., Brunner, H., Rupp, S.  
**A screen in *S. cerevisiae* identified CaMCM1 an essential gene in *C. albicans* crucial for morphogenesis**,  
 XXI International Conference on Yeast Genetics and Molecular Biology, 7.-12. Juli 2003, Göteborg, Schweden

Schiestel, T., Grunwald, I., Bryde, S., Hammer, A., Scheurich, P., Pfizenmaier, K., Brunner, H., Tovar, G. E. M.  
**Zytokin-funktionalisierte Nanopartikel mit zellanalogen Signaleigenschaften für die Diagnose und Therapie – NANOCYTES**,  
 1. BMBF-Symposium Nanobio-technologie, 7.-8. Oktober 2003, Hannover

Schmid-Staiger, U.  
**Umweltgerechte Produktion von Lebensmittelzusatzstoffen durch Mikroalgen – Nachhaltigkeitsaspekte**,  
 Workshop »Nachhaltigkeit biotechnologischer Prozesse und Produkte«, 3.-4. November 2003, Frankfurt am Main

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

**Innovative microchip-surfaces for affinity-MALDI mass spectrometry in proteomics**,  
 Bioanalytical Quantum Steps – Justus Liebig Anniversary Symposium, 12.-15. Mai 2003, Rauschholzhausen

Sciarratta, V., Hegemann, D., Müller, M., Vohrer, U., Oehr, C.  
**Transfer of plasma results to different reactors and substrates**,  
 ISPC16 Symposium, 23.-27. Juni 2003, Taormina, Italien

Senftleben, D., Dinges, N., Stroh, N., Pan, X., Schiestel, T.  
**Palladiummembranen für die Wasserstoffreinigung**,  
 DECHEMA/GVC-Jahrestagung, 16.-18. September 2003, Mannheim

Sohn, K., Schwenk, J., Lechner, J., Brunner, H., Rupp, S.  
**Identification of covalently-linked proteins in the cell wall of *C. albicans***,  
 Human Fungal Pathogens EuroConference on Host Pathogen Interactions, 3.-8. September 2003, Giens, Frankreich

Tovar, G. E. M., Schmucker, J., Borchers, K., Schiestel, T., Weber, A., Flad, T., Spengler, B., Brunner, H.  
**Nanopartikelschichten als sensorische Oberflächen für die Affinitäts-MALDI-TOF-Massenspektrometrie**,  
 Bunsentagung, 29.-31. Mai 2003, Kiel

Tovar, G. E. M., Weber, A., Schiestel, T., Brunner, H.  
**Bioaktive Mikroarrays durch mikroskopische Anlagerung von funktionellen Nanopartikeln**,  
 Bunsentagung, 29.-31. Mai 2003, Kiel

Urban, C., Sohn, K., Lottspeich, F., Brunner, H., Rupp, S.  
**Identification of cell surface determinants in *Candida albicans***,  
 XXI International Conference on Yeast Genetics and Molecular Biology, 7.-12. Juli 2003, Göteborg, Schweden

Urban, C., Sohn, K., Lottspeich, F., Brunner, H., Rupp, S.  
**Identification of cell surface determinants in *Candida albicans* reveals Tsa1p, a protein differentially localized in the cell**,  
 Human Fungal Pathogens EuroConference on Host Pathogen Interactions, 3.-8. September 2003, Giens, Frankreich

## Vorträge

Borchers, K., Flad, T., Kirsch, D.  
**I-SCAN: Charakterisierung des Immunoms renaler Karzinome**, 1. BMBF Statusseminar »Neue effiziente Verfahren für die funktionelle Proteomanalyse«, 12.-14. Mai 2003, Bad Honnef

Brunner, H., Tovar, G., Oehr, C.  
**Biofunctionalisation of surfaces and polymers**, 1st International Congress on Bio-Nanointerface, 19.-24. Mai 2003, Tokyo, Japan

Brunner, H., Oehr, C., Stroh, N.  
**Bioprocess engineering with recombinant micro-organisms and membrane technologies**, Seminars in Process Engineering, 3. Juni 2003, ETH Zürich, Schweiz

Brunner, H., Schmidt-Staiger, U., Trösch, W.  
**Nutzung des biosynthetischen Potenzials von Mikroalgen als Energieträger und Wertstoffproduzent**, 8th Augustusburg Conference of Advanced Science, 11.-13. September 2003, Augustusburg

Brunner, H.  
**Technological outlook/ Technological hot spots**, DEWB-Technologie-Konferenz »Optische Technologien als Schnittstelle zu Life Sciences«, 6.-7. November 2003, Jena

Bryniok, D.  
**Die neue Lösemittelverordnung – Herausforderung und Chancen für den Mittelstand**, Workshop der IHK Nord-Westfalen, 20. Mai 2003, Münster

Bryniok, D.  
**Die neue Lösemittelverordnung – Herausforderung und Chancen für den Mittelstand**, Workshop des Kölner Bezirksvereins »Umwelttechnik und Verfahrenstechnik« des VDI, 7. August 2003, Köln

Bryniok, D.  
**Erschließung von Weltbankprojekten für Unternehmenskonsortien**, Kooperationsforum »Wasser/ Abwasser« von Bayern Innovativ, 5. November 2003, München

Bryniok, D.  
**Branchennetzwerke bilden – Das Beispiel Abwasser/Wasser und Solarenergie**, Forum Fakt Finding – »Wie können Unternehmen die Projekt- und Beschaffungspotentiale von Entwicklungsbanken besser nutzen?«, Veranstaltung der IHK Region Stuttgart, 9. Dezember 2003, Stuttgart

Dieterich, C., Schandar, M., Johannes, F.-J., Brunner, H., Eckert, H.-G., Rupp, S.  
**In vitro reconstructed human epithelia reveal contributions of *C. albicans* EFG1 and CPH1 to adhesion and invasion**, XXI International Conference on Yeast Genetics and Molecular Biology, 7.-12. Juli 2003, Göteborg, Schweden

Eckert, H.-G.  
**Process engineering for gene therapy products**, Gene Therapy Initiative in the 6th Framework Program of the European Union, 10.-11. Januar 2003, Lund, Schweden

Eckert, H.-G.  
**Entwicklung und Bereitstellung eines Modellsystems für die Kultur primärer Hepatozyten**, Antragsworkshop zum BMBF-Forschungsprojekt »Systembiologie«, 16. Januar 2003, Jena

Eckert, H.-G.  
**Standardization of 3D-hepatocyte cell culture**, Antragsworkshop zum BMBF-Forschungsprojekt »Systembiologie«, 21.-22. Januar 2003, Rostock

Eckert, H.-G.  
**Three dimensional cell culture model system for primary hepatocytes**, Antragsworkshop zum BMBF-Forschungsprojekt »Systembiologie«, 18. Februar 2003, Rostock

Eckert, H.-G.  
**Verfahrensentwicklung für Tissue Engineering-Produkte**, Innovationsbörse Gesundheitstechnologien »Neue Produkte und Verfahren«, 22. Mai 2003, Haus der Wirtschaft, Stuttgart

Eckert, H.-G., Vettel, U., Brunner, H.  
**Good Manufacturing Practices (GMP) in Regenerative Medicine**, 1st World Congress on Regenerative Medicine, 22.-24. Oktober 2003, Leipzig

Hauser, N., Rottman, M., Weber, A., Steitz, B., Schiestel, T., Brunner, H., Tovar, G., Rupp, S.  
**Nanopartikel-Monolayer zur verbesserten Chip-basierten Detektion von SNPs und Expressionsänderungen in human-pathogenen Pilzen**, DECHEMA-Statusseminar Chiptechnologien, 24.-25. Februar 2003, Frankfurt am Main

Hauser, N.  
**Microarray analysis on human diseases and pathogens: Developments on surface modification and data evaluation**, 2nd Array User Meeting, 14.-16. Mai 2003, RZPD, Heidelberg

Hegemann, D., Oehr, C.  
**Plasmabeschichtung von polymeren Werkstoffen zur Verbesserung von Benetzbarkeit und Haftung**, 18. Stuttgarter Kunststoffkolloquium, 19.-20. März 2003, Stuttgart

Herold, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M.  
**Aktivester Surfmerer – Intelligente Moleküle zur Herstellung neuer Polymernanopartikel für die Biokonjugation**, 18. Stuttgarter Kunststoffkolloquium, 19.-20. März 2003, Stuttgart

Herold, M., Weber, A., Dettling, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M.  
**Molecularly imprinted nanospheres – characterization and use in separation techniques**, MIP-Symposium, 3. Oktober 2003, Dortmund

Kempter-Regel, B.  
**Maßnahmen zur Klärschlammreduktion**, 8. Kolloquium zur kommunalen Abwasser- und Abfallbehandlung »Technologie mit Zukunft«, 10. April 2003, Stuttgart

Lehmann, M., Brunner, H., Tovar, G.  
**Downstream processing: New composite membranes for highly specific separation of amino acids**, 21. DECHEMA-Jahrestagung der Biotechnologen, 2.-4. April 2003, München

Lehmann, M., Brunner, H., Tovar, G. E. M.  
**Highly selective separations in life sciences with new composite membranes**, 5th Meeting Network Young Membranes, 1.-3. Oktober 2003, Barcelona, Spanien

Lotz, H., Hauser, N., Schiestel, T., Rottmann, M., Weber, A., Seitz, B., Brunner, H., Tovar, G., Rupp, S.  
**Einsatz der DNA-Mikroarray-Technik zur Untersuchung von *Candida albicans***, 37. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V., 4. September 2003, Heidelberg

Müller, M., Oehr, C., Krause, B., Storr, M., Schiestel, T.  
**Monofunktionalisierte Hohlfasermembranen für die extrakorporale Blutreinigung**, 1. BMBF-Symposium Nanobio-technologie, 7.-8. Oktober 2003, Hannover

Müller, M., Oehr, C., Storr, M.  
**Regioselective plasmachemical modification of hollow fiber membranes for applications in medical therapy**, CIP 2003, 29. Juni - 3. Juli 2003, Antibes, Frankreich

Oehr, C.  
**Plasmapolymerisation funktioneller Schichten auf polymeren Werkstoffen**, BFPT 2003, 10.-11. März 2003, Ilmenau

Oehr, C.  
**Biokompatible und antibakterielle Beschichtungen auf polymeren Wertstoffen**, 25. Ulmer Gespräch »Oberflächen und Schichten – Funktionsträger für Technik, Medizin, Ästhetik«, 8.-9. Mai 2003, Ulm

- Oehr, C.  
**Plasma surface modification of polymers for biomedical use**, European Vacuum Congress »Surfaces Meet Life Sciences«, 23.-26. Juni 2003, Berlin
- Oehr, C., Hegemann, D., Müller, M.  
**RF plasma treatment on the inside of small functional devices for biomedical application**, ISPC16 Symposium, 23.-27. Juni 2003, Taormina, Italien
- Oehr, C.  
**Surface modification of polymers by plasma techniques for biomedical use**, Dipartimento di Fisica »G. Occhialini« and INFM, Università degli Studi di Milano-Bicocca, 12. September 2003, Mailand, Italien
- Oehr, C.  
**Anti-microbial surfaces – strategies and trends**, Technical Conference at the Int. Converting Exhibition ICE 2003 »Surface Treatment of Polymers – New Developments and Trends«, 18. November 2003, München
- Oehr, C.  
**Surface modification of polymers by plasma techniques for biomedical use**, 15. Dezember 2003, National Institute of Laser, Plasma and Radiation Physics, Low Temperature Plasma Physics Laboratory Magurele-Bucharest, Rumänien
- Rupp, S.  
**Regulation of cell wall dynamics in *Candida albicans* using microarray technologies**, Statusworkshop Fachgruppe Eukarionte Krankheitserreger der DGHM, 14.-15. Februar 2003, Erlangen
- Rupp, S.  
**Genowide approaches to identify virulence mechanisms in *C. albicans***, Seminar der Abteilung Molekulare Genetik, 17. März 2003, Universität Wien, Österreich
- Rupp, S.  
**Dr. Jekyll und Mr. Hyde: Die Morphogenese von Hefen zum Pathogen**, Biochemisches Kolloquium, 23. Juni 2003, Universität Stuttgart
- Rupp, S.  
**Functional genomics of the human pathogen *Candida albicans***, 11th European Congress on Biotechnology, 24.-29. August 2003, Basel, Schweiz
- Schmid-Staiger, U.  
**Umweltgerechte Produktion von Lebensmittelzusatzstoffen durch Mikroalgen – Nachhaltigkeitsaspekte**, Workshop »Nachhaltigkeit biotechnologischer Prozesse und Produkte«, 3.-4. November 2003, Frankfurt am Main
- Sohn, K., Hauser, N., Fellenberg, K., Haas, S., Urban, K., Selle, T., Bader, J., Morschhaeuser, H., Brunner, H., Rupp, S.  
**DNA-Microarrays to identify virulence factors in *Candida albicans***, VAAM-Jahrestagung, 24. März 2003, Berlin
- Sternad, W.  
**Kostenoptimierte Filtrationstechnik: Anwendungen in der kommunalen Abwasserreinigung**, 8. Kolloquium zur kommunalen Abwasser- und Abfallbehandlung »Technologie mit Zukunft«, 10. April 2003, Stuttgart
- Sternad, W.  
**Kostenoptimierte Filtrationstechnik: Anwendungen in der kommunalen Abwasserreinigung**, 1. Internationaler Lindauer Abwassertag, 21.-22. Oktober 2003, Lindau
- Sternad, W.  
**Abwasserreinigung in Deutschland und Brasilien**, III. Internationaler Workshop »Alternativas em Tratamento de Água e Esgoto«, 18. November 2003, Piracicaba, Brasilien
- Sternad, W.  
**Schwermetallentfernung über Bio-Reaktoren**, 13. Deutsches Kühlschmierstoffforum, 2.-3. Dezember 2003, Bad Nauheim
- Storr, M., Krause, B., Göhl, H., Müller, M., Bernhagen, J.  
**Methods for extracorporeal removal of bacterial LPS and inflammatory mediators by convection and adsorption**, ESAO Congress 2003, 3.-6. September 2003, Aachen
- Stroh, N.  
**Kapillarmembranen als Träger selektiver Schichten**, Arbeitskreis Keramische Membranen, 15. Mai 2003, Freiberg in Sachsen
- Stroh, N.  
**Pd/ceramic hollow fibers in hydrogen production and separation for fuel cells**, Treffpunkt Brennstoffzelle, KIBZ, 20. Mai 2003, Stuttgart
- Tovar, G., Schiestel, T., Herold, M., Weber, A., Gruber, C., Brunner, H.  
**Design by chemistry: Tailoring nanoparticle surfaces for biomedical use**, 3rd NanoMed, Medical Applications of Nanotechnology, 17.-18. Februar 2003, Berlin
- Tovar, G. E. M.  
**Biomimetic surfaces**, RIKEN Institutes, 24. Februar 2003, Wako-shi, Japan
- Tovar, G. E. M.  
**Chemical tailoring of nanoparticle surfaces for biomedical use**, nano tech 2003 + Future, 26.-28. Februar 2003, Tokyo, Japan
- Tovar, G. E. M., Gruber, C., Dettling, M., Sezgin, S., Lehmann, M., Weber, A., Brunner, H.  
**Molecularly imprinted polymer nanospheres as fully synthetic receptors for biosensoric applications in solution and at surfaces**, 3. Biosensor Symposium, 31. März - 2. April 2003, Potsdam
- Tovar, G., Gruber, C., Dettling, M., Sezgin, S., Lehmann, M., Weber, A., Brunner, H.  
**Molekular geprägte Nanopartikel – Neue nanoskalige synthetische Affinitätsrezeptoren**, 18. Stuttgarter Kunststoffkolloquium, 19.-20. März 2003, Stuttgart
- Tovar, G. E. M., Gruber, C., Dettling, M., Sezgin, S., Lehmann, M., Weber, A., Brunner, H.  
**Molekular geprägte Nanopartikel als biomimetische Affinitätsrezeptoren für die Sensorik von Biomolekülen**, Bunsentagung, 29.-31. Mai 2003, Kiel
- Tovar, G. E. M.  
**NANOCYTES® Cytokine-functionalized nanoparticles bearing cell-analogous signalling properties for use in analytics, diagnostics and therapy**, Biotechnica, 7.-9. Oktober 2003, Hannover
- Tovar, G. E. M., Gruber, C., Dettling, M., Sezgin, S., Lehmann, M., Weber, A., Brunner, H.  
**Molecularly imprinted polymer nanospheres for biosensoric applications**, 8th International Symposium on Polymer designs for BioSeparation an Nanobiotechnology, 27.-29. November 2003, Compiègne, Frankreich
- Tovar, G. E. M.  
**One-stage synthesis of MIP nanospheres**, 2003 MRS Fall Meeting, 1.-5. Dezember 2003, Boston, USA
- Trick, I.  
**Wasser und Energie**, III. Internationaler Workshop »Alternativas em Tratamento de Água e Esgoto«, 18. November 2003, Piracicaba, Brasilien
- Trösch, W.  
**Das »abflussfreie« Wohngebiet**, Veranstaltung der Planungsgruppe Städtebau Göppingen, 25. März 2003, Ludwigsburg
- Trösch, W.  
**Das »abflussfreie« Wohngebiet**, Veranstaltung der Planungsgruppe Städtebau Göppingen, 2. April 2003, Donau-Eschingen

- Trösch, W.  
**Das »abflussfreie« Wohngebiet,**  
 Veranstaltung der Planungsgruppe  
 Städtebau Göppingen,  
 3. April 2003, Karlsruhe
- Trösch, W.  
**Urban waste water treatment  
 for reuse,**  
 ACHEMA 27. Internationaler  
 Ausstellungskongress für Chemische  
 Technik, Umweltschutz und  
 Biotechnologie, 19.-24. Mai 2003,  
 Frankfurt am Main
- Trösch, W.  
**Zukunftsgerichtete Umweltbio-  
 verfahrenstechnik,**  
 CBI-Kolloquium der Universität  
 Erlangen, 5. Juni 2003, Erlangen
- Trösch, W.  
**Flat plate airlift photobioreactor  
 for algal mass production,**  
 5. European Workshop »Bio-  
 technology of Microalgae«, 23.-24.  
 Juni 2003, Bergholz-Rehbrücke
- Urban, C., Sohn, K., Lottspeich, F.,  
 Brunner, H., Rupp, S.  
**Identification of cell surface  
 determinants in *Candida  
 albicans*,**  
 XXI International Conference on  
 Yeast Genetics and Molecular  
 Biology, 7.-12. Juli 2003, Göteborg,  
 Schweden
- Vettel, U., Schandar, M., Brunner, H.,  
 Eckert, H.-G.  
**Tissue Engineering-Arzneimittel  
 – GMP-gerecht hergestellt (Ein  
 Erfahrungsbericht),**  
 Interne Fachausschuss-Sitzung  
 des GVC-Fachausschusses  
 »Bioverfahrenstechnik« und des  
 DECHEMA-Ausschusses »Technik  
 biologischer Prozesse«,  
 26.-28. Mai 2003, Bad Dürkheim
- Vohrer, U., Hegemann, D.  
**Reinigung und Vorbehandlung  
 vor der Beschichtung,**  
 OTTI-Kolleg 9. Fachforum  
 »Reinigung und Vorbehandlung vor  
 der Beschichtung«, 25.-26. Februar  
 2003, Würzburg
- Vohrer, U.  
**Chemical Imaging mit XPS, AES,  
 REM/EDX und IR,**  
 7. Arbeitstreffen der  
 Arbeitsgemeinschaft Oberflächen-  
 und Strukturanalyse (ARGOS),  
 10. April 2003, Stuttgart
- Vohrer, U.  
**Plasmatechnologien in der  
 Textilveredelung,**  
 SVTC-Churfürstentkurs 2003,  
 12.-13. September 2003,  
 Unterwasser, Schweiz
- Vohrer, U.  
**Kontroll- und Prüfverfahren zur  
 Bewertung der Reinheit und  
 Hygiene,**  
 Workshop »Trends & Alternativen  
 der Reinigung für ein umfassendes  
 Qualitätsmanagement in der  
 Lebensmittelbranche« auf der  
 Anuga-Messe, 14. Oktober 2003,  
 Köln
- Vohrer, U.  
**Nano-Analytik – Spurensuche  
 auf Materialoberflächen,**  
 EFDS-Workshop »Reinigung in der  
 Nano-Oberflächentechnik«,  
 18. November 2003, Dresden
- Weber, A., Herold, M., Brunner, H.,  
 Tovar, G.  
**Bindungsstudie an nanoskaligen  
 Polymerkügelchen für die Bio-  
 konjugation mittels Isothermer  
 Titrationskalorimetrie,**  
 15. Ulm-Freiberger Kalorimetrietage,  
 19.-21. März 2003, Freiberg/  
 Sachsen
- Weimer, M.  
**Dreidimensionales Haut-  
 äquivalent als Testsystem,**  
 Institut für Pharmazie, 16. Dezember  
 2003, Freie Universität zu Berlin

# Die Fraunhofer-Gesellschaft

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

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

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

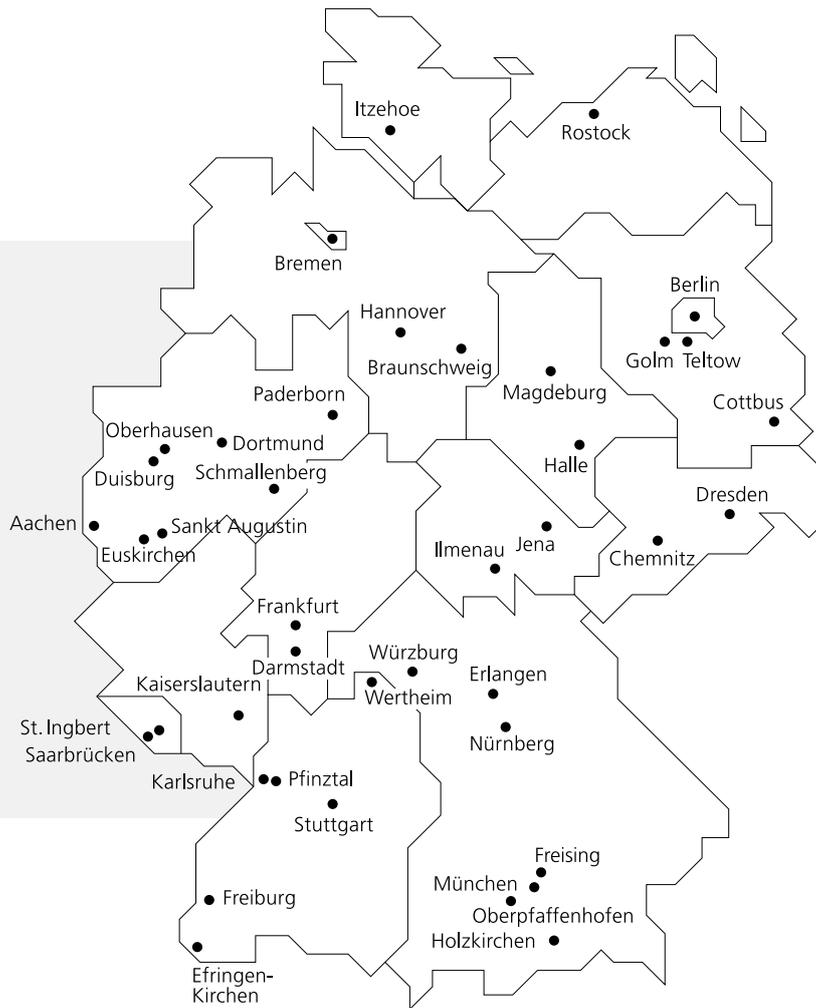
Die Fraunhofer-Gesellschaft betreibt derzeit rund 80 Forschungseinrichtungen, davon 58 Institute, an über 40 Standorten in ganz Deutschland. Rund 12 700 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, überwiegend mit natur- oder ingenieurwissenschaftlicher Ausbildung, bearbeiten das jährliche Forschungsvolumen von über 1 Milliarde Euro. Davon fallen mehr als 900 Millionen Euro auf den Leistungsbereich Vertragsforschung. Für rund zwei Drittel dieses Leistungsbereichs erwirtschaftet die Fraunhofer-Gesellschaft Erträge aus Aufträgen der Industrie und öffentlich finanzierten Forschungsprojekten. Ein Drittel wird von Bund und Ländern beigesteuert, um damit den Instituten die Möglichkeit zu geben, Problemlösungen vorzubereiten, die in fünf oder zehn Jahren für Wirtschaft und Gesellschaft aktuell werden.

Niederlassungen in Europa, in den USA und in Asien sorgen für Kontakt zu den wichtigsten gegenwärtigen und zukünftigen Wissenschafts- und Wirtschaftsräumen.

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



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



Standorte der Forschungseinrichtungen.

# Impressum

## **Herausgeber**

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

Stuttgart, Februar 2004

## **Redaktion**

Dr. Claudia Vorbeck (verantwortlich)  
Dr. Gernot Weiß

## **Layout, DTP, Produktion**

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

## **Fotos**

### **Bernd Müller, Augsburg:**

Mikrostrukturierte Folie, Titel, Seite 24  
Portrait Prof. Brunner, Seite 2

### **Volker Steger, München:**

Ausschnitt Photobioreaktor, Titel  
Meniskus mit Fraunhofer-IGB-Logo, Seite 4  
Rotationsscheibenfilter, Seite 24 und 67  
FACS-Vantage, Seite 45  
GMP-Personal, Seite 47  
Reinraum, Brutschrank, Seite 47  
Faultürme Kläranlage Leonberg, Seite 63  
Photobioreaktor, Seite 75

### **Dr. Iris Trick (privat):**

Herbstlaub, Seite 54

## **Ansprechpartnerin**

Dr. Claudia Vorbeck  
Telefon: +49(0)7 11/9 70-40 31  
info@igb.fraunhofer.de

**Alle Rechte vorbehalten.**

**Nachdruck nur mit Genehmigung  
des Fraunhofer IGB.**

Hätten Sie gern weiteres Infomaterial zu unserer Forschung und Entwicklung oder zu unseren Dienstleistungen? Wir informieren Sie gern! Bitte markieren Sie auf diesem Blatt die entsprechenden Felder und senden Sie es per Fax oder per Post an:

## Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB

Marketing, Presse, PR

**Dr. Claudia Vorbeck**

Nobelstraße 12  
70569 Stuttgart

Telefon: +49(0)7 11/9 70-40 31

Fax: +49(0)7 11/9 70-42 00

info@igb.fraunhofer.de

www.igb.fraunhofer.de

## Periodika und Broschüren

- ⌞ Jahresbericht 2003  
Fraunhofer IGB
- ⌞ Biennial Report 2002/2003  
Fraunhofer IGB
- ⌞ Jahresbericht 2002  
Fraunhofer IGB
- ⌞ Faltblatt  
Arbeitsgebiete und  
Ansprechpartner
- ⌞ Broschüre  
Spezielle Service-Analytik
- ⌞ Broschüre  
Oberflächenanalytik und  
-charakterisierung
- ⌞ Broschüre  
Biochemische und molekular-  
biologische Analytik

## Produktblätter zu den Themen

### Molekulare Wirkstoffe für Pharma und Chemie

- ⌞ Therapeutische Wirkstoffe und  
Verfahren
- ⌞ Diagnostik, Microarray-Technologien
- ⌞ Enzymscreening

### Organoide Zellsysteme

- ⌞ Dreidimensionale Zellkulturen  
als Testsystem
- ⌞ Tissue Engineering für den  
Organersatz
- ⌞ GMP-Services: Herstellung  
klinischer Prüfpräparate

### Funktionelle Materialien und Membranen

- ⌞ Oberflächenmodifizierung  
und -analytik
- ⌞ Biomaterialien, Biomimetische  
Grenzflächen
- ⌞ Anorganische Grenzflächen und  
Membranen, Membranmodule

### Bio- und Membranverfahren für Umwelt und erneuerbare Energie

- ⌞ Umwandlung von Abfall- zu  
Wertstoffen
- ⌞ Wasseraufbereitung und  
Wassermanagement
- ⌞ Biotechnische Umweltsanierung
- ⌞ Wertstoffe aus Mikroalgen

## Absender/in

---

Name, Vorname, Titel

---

Firma

---

Abteilung

---

Straße

---

PLZ, Ort

---

Telefon

---

Telefax

---

E-Mail

# Wie Sie uns finden

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

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

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



1

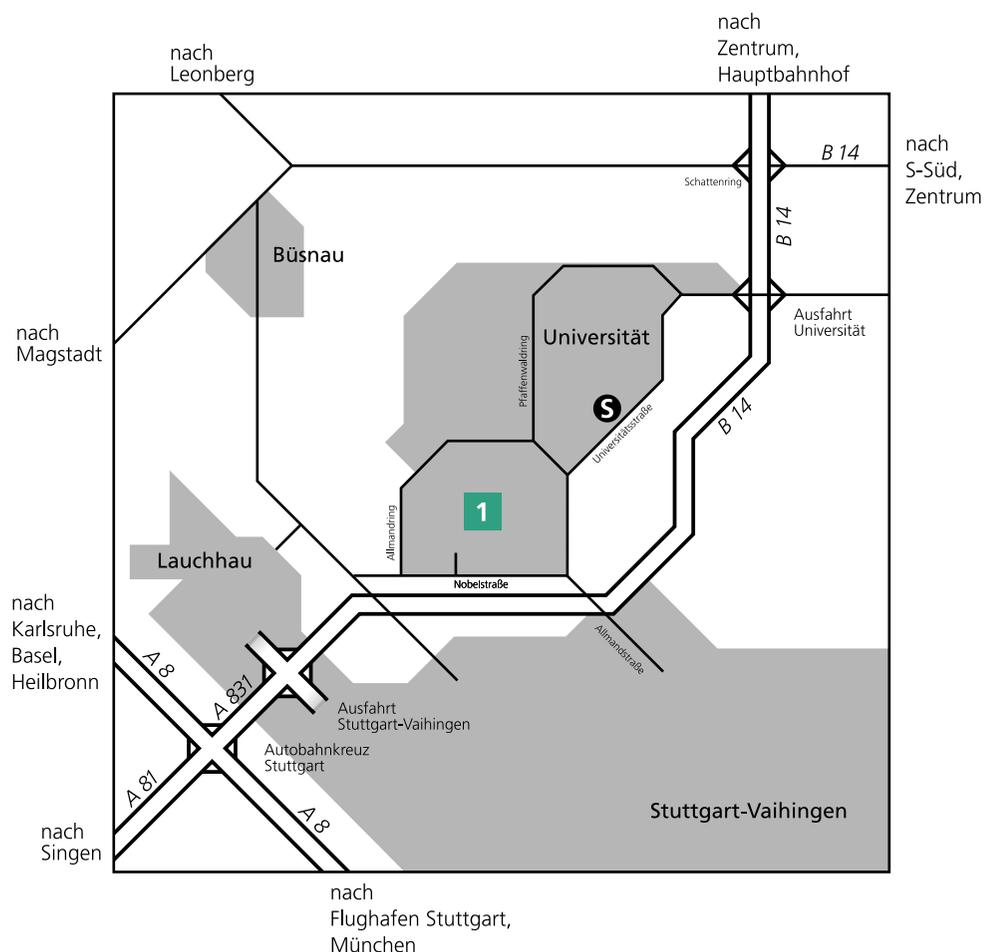
**Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB**  
Nobelstraße 12  
70569 Stuttgart

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

www.igb.fraunhofer.de

## Institutsleitung

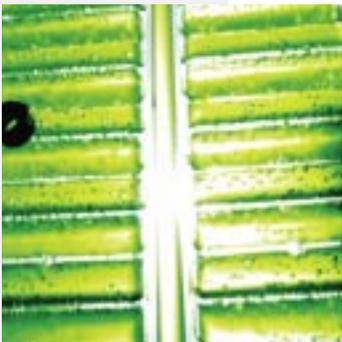
**Prof. Dr. Herwig Brunner**  
Telefon: +49(0)7 11/970-4000  
herwig.brunner@igb.fraunhofer.de



# 2003



Mit Hilfe einer Maske können Folien im Plasma strukturiert beschichtet werden. Hier wurde eine Fluorpolymerfolie, an der Wasser normalerweise abperlt, in einem regelmäßigen Muster hydrophilisiert, so dass an den dem Plasma ausgesetzten Strukturen nun Wassertropfen haften. Polymere Folien oder Membranen können so auch spezifisch mit Carboxyl- oder Aminogruppen mikrostrukturiert funktionalisiert werden. Sie eignen sich dann als selektive Bindungsflächen für Biochips in Diagnostik und Medizin.



Photobioreaktor zur wirtschaftlichen Kultivierung von Mikroalgen. Durch eine gezielte Strömungsführung und geringe Schichtdicke des Reaktors werden die Algenzellen optimal mit Licht versorgt. Zudem sorgen statische Mischer dafür, dass die Algen in definierten Zyklen an die Reaktoroberfläche – zum Licht – transportiert werden. Dies ist wichtig, wenn die Algenkulturen hohe Zelldichten erreichen. Der Flachplatten-Airlift-Bioreaktor wurde 2003 patentiert.



Hyphe des humanpathogenen Pilzes *Candida albicans*. Die Hyphen ermöglichen dem Pilz, in Organe einzudringen oder der Immunantwort des Wirtes zu entkommen. Für diese fluoreszenzmikroskopische Aufnahme wurden die Zellwandproteine mit einem fluoreszierenden Protein markiert. Am Fraunhofer IGB wird untersucht, inwiefern auf den Hyphen lokalisierte Oberflächenproteine für die Infektionsmechanismen des Pilzes von Bedeutung sind.