



Kompetenzplattform Bioengineering

Fachhochschule Aachen und Fachhochschule Bonn-Rhein-Sieg

Bericht 2003/2004

Impressum

Zwischenbericht der Kompetenzplattform Bioengineering (2003/2004)

Herausgeber:

Kompetenzplattform Bioengineering
Fachhochschule Aachen
Fachhochschule Bonn–Rhein–Sieg
www.biomedtech.de

Redaktion:

I. G. Tremmel
G. M. Artmann
M. J. Schöning
(Fachhochschule Aachen, Abt. Jülich, Ginsterweg 1, D-52428 Jülich)

Auszüge aus diesem Heft dürfen ohne weitere Genehmigung wiedergegeben werden, vorausgesetzt, dass bei der Veröffentlichung die Kompetenzplattform Bioengineering genannt wird. Um ein Belegexemplar wird gebeten. Alle übrigen Rechte bleiben vorbehalten.

Die Redaktion übernimmt keine Garantie für die Richtigkeit der einzelnen Angaben. Verantwortlich für den Inhalt sind die jeweiligen Autoren.

Dezember 2004

Vorwort

Nunmehr eineinhalb Jahre nachdem die Kompetenzplattform Bioengineering gegründet wurde ist es Zeit für eine Bilanz. Die richtige Mischung zu finden zwischen fachlicher Breite und ihrer Interdisziplinären Nutzung zur Lösung drängender gesellschaftlicher und wissenschaftlicher Problem einerseits und der konzentrierten Stärkung von Kernkompetenzen andererseits ist eine besondere Herausforderung. Dieser Herausforderung stellt sich die Kompetenzplattform Bioengineering — und zwar mit großem Erfolg!

Neben einer Vielzahl an Fachpublikationen wurde von Mitgliedern der Kompetenzplattform auch das ausgesprochen erfolgreiche "International Symposium on Cellular Engineering & Nanosensors" im Rahmen der 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE organisiert. Daneben wurde eine Firma aus einem der Mitgliederlabore ausgegründet und zahlreiche Patente angemeldet.

Hier haben sich offensichtlich die geeigneten Wissenschaftler zusammen gefunden, um zusammen zu arbeiten. Dieser Zwischenbericht legt davon Zeugnis ab. Der Tenor dieses Berichtes liegt auf dem schönen deutschen Wort –success-. Ich danke allen, die zur Kompetenzplattform beigetragen haben, nicht nur den KÖPFEN, sondern auch den vielen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen in den Laboren, den eigentlichen Umsetzern der großen Idee KOPF. Wir danken auch unseren Sponsoren vom Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein–Westfalen. KOPF ist Ihre Idee und unser Werk.

Ihr
G.M. Artmann

(Prof. Dr. rer. nat., habil. G. M. Artmann,
Sprecher der Kompetenzplattform Bioengineering)



Inhaltsverzeichnis

Zielsetzung der Kompetenzplattform	1
Forschungsprojekte	2
Biophysik	3
Das Labor Zellbiophysik	3
Bioverfahren — Zellkulturtechnik	6
Siliziumbasierte Chemo- und Biosensorik	6
Biometrie	9
Beispiele für die Entwicklung neuer statistischer Methoden	9
Bioinformatik	11
Habitus-Bestimmung von Wirkstoff- und Rezeptor-Molekülen	11
Bioorganik	13
Chirale Moleküle — Bausteine für die Wirkstoffsynthese	13
Polymerchemie	15
Thermosensitive, magnetisierbare Partikel	15
Clinical Research	18
Pharmakogenetik des Diabetes-Typ II	18
Chemo- und Biosensorik	21
Zuverlässig wie ein Vampir — Der Knoblauchsensoren	21
Biomechanik	24
Optimierung — Anpassung an mechanische Belastungen	24
Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik	27
Test zur Bestimmung der Toxizität beim Menschen: SWITCH	27
Wissenschaftliche Beiträge	29
Publikationen	29
Bücher und Buchbeiträge	39
Patente	40
Tagungen	41
Seminare	50
Seminarreihe Wintersemester 2004/2005	50

Seminarreihe Sommersemester 2004	51
Monatsmeeting	52
Messen + Öffentlichkeitsarbeit	52
Preise + Highlights	53
Mitarbeiter in den beteiligten Arbeitsgruppen	53
Lehre und Ausbildung	56
Studiengänge	57
Studiengänge an der Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich	57
Studiengänge an der Fachhochschule Bonn–Rhein–Sieg	57
Abschlussarbeiten und Dissertationen	58
Dissertationen	58
Laufende Abschlussarbeiten	59
Fertiggestellte Abschlussarbeiten 2004	60
Fertiggestellte Abschlussarbeiten 2003	64

Zielsetzung der Kompetenzplattform

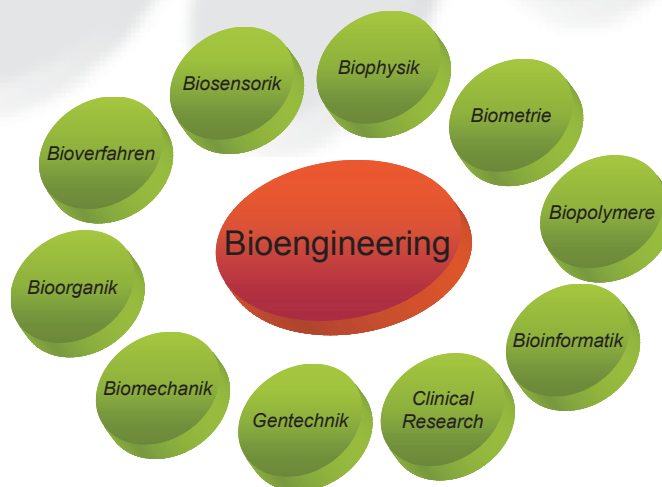
Die Biowissenschaften und daran angrenzende Disziplinen, wie z.B. die "Life Sciences" oder die Nanotechnologie, entwickeln sich weltweit zu einem der wichtigsten Innovationsbereiche im 21. Jahrhundert. Dies spiegelt sich auch wider in der Gründung der vom Land Nordrhein–Westfalen geförderten Kompetenzplattform Bioengineering der beiden Fachhochschulen Aachen und Bonn–Rhein–Sieg.

Bioengineering ist die Anwendung von Prinzipien der Ingenieur- und Naturwissenschaften auf Gewebe, Zellen und Moleküle. Eng verwandt mit dem Bioengineering ist die Biotechnologie, die sich mit der Umsetzung biologischer Kenntnisse für industrielle Verfahren beschäftigt. Beide Bereiche finden vielfältige Anwendung in Medizin, Naturwissenschaften und Technik.

Bioengineering als Querschnittswissenschaft erfordert ein hohes Maß an interdisziplinärer und transdisziplinärer Zusammenarbeit, da im Rahmen von Bioengineering Aspekte der Biologie, Physik und Chemie sowie der Ingenieurwissenschaften miteinander verschmelzen. Zur synergistischen Vernetzung der bereits etablierten Kompetenzen an den beiden Fachhochschulen Aachen und Bonn–Rhein–Sieg wurde auf Initiative von zehn Professoren die Kompetenzplattform Bioengineering gegründet.

Die Zusammenarbeit der Wissenschaftler innerhalb der Kompetenzplattform Bioengineering soll diese Disziplin weiter stärken:

- Durch die Bündelung vorhandener Kompetenzen wird die nationale und internationale Wettbewerbsfähigkeit der beteiligten Wissenschaftler erhöht.
- Die strukturelle Vereinigung zu einer Kompetenzplattform soll ein Zentrum schaffen, das ein attraktiver und wissenschaftlich starker Partner für die Industrie sowie die umliegenden Hochschulen ist.
- Wissenschaftliche Synergieeffekte werden durch die Bündelung von Know-how erreicht.
- Die Infrastruktur wird durch die Nutzung gemeinsamer Ressourcen der Partner entscheidend verbessert.



Die zehn Kernkompetenzen der Kompetenzplattform Bioengineering.

Neben der Bündelung der Kompetenzen der beteiligten Mitglieder soll die Kompetenzplattform Bioengineering also eine effiziente Plattform für wissenschaftliche Aktivitäten auf Landes- und Bundesebene aufbauen. Insbesondere sollen durch Kooperationen mit dem Forschungszentrum Jülich und der regionalen Wirtschaft deutliche Zeichen der Schwerpunkt- und nachhaltigen Profilbildung sowohl für die Region als auch für das Land Nordrhein-Westfalen gesetzt werden.

Bereits jetzt nehmen die Standorte Jülich und Bonn innerhalb der vom BMBF geförderten "Bio-Region Rheinland" eine herausgehobene Position in der Biotechnologie Nordrhein-Westfalens ein, gekennzeichnet durch eine einmalige Bündelung von Forschung, Umsetzung durch junge Biotechnologiefirmen und Entwicklung eines modernen Lehrangebotes an den beteiligten Hochschulen. Die eingerichtete Kompetenzplattform soll somit nicht nur die Qualität von Forschung und Entwicklung, sondern auch die Aktualität der Lehre steigern.

Die Fachhochschulen Aachen, Abteilung Jülich, und Bonn-Rhein-Sieg haben parallel zur Forschung ein entsprechendes Lehrangebot, unter anderem in mehreren "Master of Science"-Studiengängen, zu bieten. Die Lehrinhalte können durch das Einbinden in die Kompetenzplattform laufend an die aktuellen Erkenntnisse in der Forschung angepasst werden. Dies ermöglicht es, den Studierenden eine auf die sich ändernden Anforderungsprofile des Arbeitsmarktes zugeschnittene Ausbildung zu bieten.

Forschungsprojekte

Biophysik (Prof. Dr. rer. nat. habil. G. M. Artmann)



Prof. Dr. rer.
nat. habil.

G. M. Artmann

Das Warten auf ein Spenderorgan ist oft die letzte Hoffnung für Patienten, deren Herz, Leber oder Niere versagen. Brandopfer benötigen bei großflächigen Verbrennungen Ersatz für die verbrannten Hautpartien, um überleben zu können. Wir sehen, riechen, hören, schmecken und fühlen mit Hilfe unserer Organe. "Das Leben beginnt auf alle Fälle in einer Zelle", hat Heinz Erhardt gedichtet, und auf dem Zusammenspiel der Zellen beruht unser ganzes Leben. Sie formen unsere Organe und sind für ihre vielfältigen Funktionen verantwortlich. Jede Zelle ist eine komplexe biologische Fabrik und doch nur etwa einen hundertstel Millimeter groß. Auf dem Gebiet der Zellforschung liegen die Hoffnungen der Mediziner, in naher Zukunft vielleicht Organe künstlich züchten zu können und den Betroffenen bei Organversagen schneller und effektiver helfen zu können. Die Forschergruppe um Prof. G. M. Artmann im Labor für Zellbiophysik und Cellular Engineering nähert sich der Zellforschung aus biophysikalischer Sicht und mit den Mitteln der Ingenieurwissenschaft.

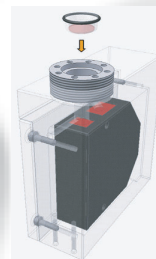
Das Labor Zellbiophysik

Wichtige Erfolge sind auf dem Gebiet der biophysikalischen Zellforschung in den letzten Jahren an der Abteilung Jülich der FH Aachen erzielt worden. Im dortigen Forschungsschwerpunkt "Cellular Engineering" wird unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. habil. Gerhard M. Artmann Zellforschung betrieben. Die Themen des zehnköpfigen internationalen und multidisziplinären Wissenschaftlerteams reichen von zellbiophysikalischer Grundlagenforschung bis zur Entwicklung von Verfahren der Zell- und Gewebeforschung. Einige der Fragen, an denen zur Zeit gearbeitet wird lauten: Welches ist der molekulare Mechanismus dafür, dass rote Blutzellen genau ein halbes Grad unterhalb der Körpertemperatur schlagartig ihre Passagefähigkeit durch engste Kapillaren vervielfachen (Abbildung 1)?

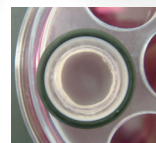


Abbildung 1, Links: Schematischer Schnitt durch eine rote Blutzelle (Durchmesser 8 µm). Rechts: Die gleiche Zelle beim Eintritt in eine Mikrokapillare (Innendurchmesser 1,2 µm) bei 36°C. Schon bei 37°C würde diese Zelle die Pipette passieren.

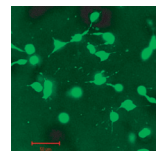
Wie kann man Zellkräfte in extrem dünnen Zellschichten messen (Abbildung 2)?



Schematische Darstellung des Tissue Tension Analysers (Prototyp Zellkraftanalyse). Die Verformung der Messmembran wird per Laser vermessen und softwaretechnisch ausgewertet.



Hautäquivalent (Fibroblasten in Kollagen) innerhalb der CELLDROM 1610, bestehend aus einem, mit einer dünnen Silikonmembran versiegelten Zylinder.



Aufnahme (konfokale Lasermikroskopie) von 3T3 Fibroblasten innerhalb einer Kollagenmatrix. Die Zellen wurden mit fluoreszierendem Farbstoff behandelt und konnten sich anschließend 48 h in der Kollagenmatrix reorganisieren und wachsen.

Abbildung 2: Tissue Tension Analyser: Prinzip. Die Unterseite eines Zylinders wird mit einer Membran bespannt. Von Innen werden auf der Membran Zellen gezüchtet. Diese Zellen verstimmen die Schwingfrequenz der Membran. Daraus werden die mechanischen Eigenschaften gemessen.

Kann die Kraft von Herzmuskelzellen medikamentös verbessert werden? Welche Substanzen können dies wie gut? Und wie viele Tierversuche in der pharmazeutischen Industrie könnten ersetzt werden, wenn die Zellkraftmessung gelingt? Das Wissenschaftlerteam um Professor Artmann erforscht außerdem, welche Kräfte die Zellen des Bindegewebes ausüben, wenn sie z.B. mit Thrombin zur Kontraktion gebracht werden. Sie simulieren damit Vorgänge im Körper während der Wundheilung.

Die Gruppe geht weiterhin der Frage nach, wie sich die Fähigkeit von Gefäßwandzellen ändert, den Transport großer Moleküle zwischen Blut und Gewebe zu regeln, wenn diese einem hohen Blutzuckerspiegel (Diabetes) oder aggressiven Molekülresten ausgesetzt werden (Abbildung 3).



Abbildung 3: Der im Assistentenprogramm des Landes NRW geförderte Doktorand Jürgen Trzewik, Absolvent der Physikalischen Technik/Biomedizinische Technik der FH Aachen, stellt auf dem BMBF-Stand der Hannovermesse 2003 einen Permeabilitätsanalysator aus. Das automatisch arbeitende Gerät mißt unter anderem die Durchlässigkeit für Makromoleküle durch die Gefäßwände. Starke Anwendungen gibt es im Bereich der Hirnforschung (Blut-Hirn-Schranke).

Nicht zuletzt wird gemeinsam mit der Charité Berlin an einem Verfahren zur Herstellung und Bewertung künstlichen Blutes gearbeitet. Künstliche rote Blutzellen werden dabei auf der Basis einer Polyelektrolytschichttechnik hergestellt und mit Sauerstofftransportmolekülen gefüllt (Abbildung 4). Das Problem langer Wartezeiten oder Engpässe in der Blutversorgung in Krankenhäusern würde sich so in Zukunft teilweise lösen lassen. In künstlich hergestelltem Blut- oder Organersatz liegen die Hoffnungen der Mediziner.

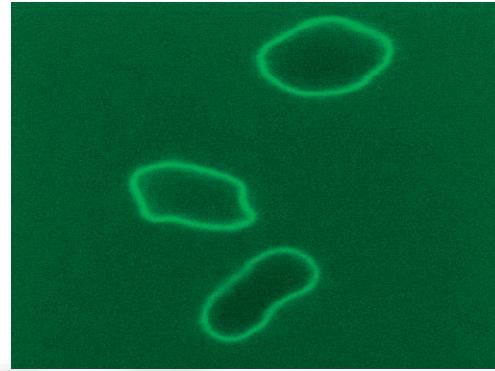


Abbildung 4: Schnitt durch drei Mikrokapseln (Durchmesser 8 μm). Die Kapselwände werden durch Fluoreszenzfarbstoff sichtbar gemacht. Im Bild sind die Kapseln noch hohl.

Einzelprojektbeispiel Zellkraftmessplatz:

Ziel des Projektes war es, Kräfte von Zellverbänden *in vitro* nach erfolgter chemischer oder elektrischer Stimulation routinemäßig zu messen und eine entsprechendes Gerät zu entwickeln. Der Zellkraftmessplatz konnte erstmalig zur quantitativen *in vitro* Analyse von zellulären Kräften in unterschiedlichen Gewebeverbänden verwendet werden. Das entwickelte System zeigte z.B. bei der Evaluierung der mechanischen Eigenschaften gezüchteten Hautäquivalenten seine Stärken. Im Gegensatz zu den (teuren) mechanischen Zellstimulationssystemen der Firma "Flexerzell" (USA) ist dieses Verfahren zugleich zu mechanischer Stimulation und zur anschließenden Zellkraftmessung geeignet. Außerdem ist es in biomechanischer Hinsicht besser definiert. Die Einfachheit des Prinzips erlaubt es auch, den Preis bei kommerziellem Vertrieb in vernünftigen Grenzen zu halten. Das Messverfahren erweist sich im Versuch als äußerst robust und wenig störanfällig. Es ließe sich mit geringem Aufwand zu einem Hochdurchsatzverfahren aufbauen, womit in kürzester Zeit eine Vielzahl von Medikamenten analysiert werden könnten. In wissenschaftlicher Hinsicht wurden das Zellkraftanalysesystem und die damit gewonnen Versuchsreihen publiziert, auf Messen ausgestellt und auf mehreren internationalen Kongressen vorgestellt. Das Verfahren ist Gegenstand eines beantragten großen BMBF-Verbundprogrammes mit zwei Hochschul- und zwei Industriepartnern.

Laufende Drittmittelprojekte und Forschungsaktivitäten assoziiert mit KOPF:

- MSWF/NRW-Projekt (Ass.-Programm) "Kraftinduktion und -quantifizierung an Mono- und Multilayern erregbarer Zellen",
- BMBF-Projekt "Pharmamikrocontainer mit designgesteuerter Permeabilität als Transporter für ausgewählte Pharmaka"
(in Kooperation mit der Charité, Berlin),
- BMBF-Projekt "Escherichia Coli Infektion und Zellschädigungen — Wie perfekt wirken Antibiotika?"
(in Kooperation mit der Dokuz Eylül University in Izmir, Dept. Cell Biophysics, Biochemistry, Microbiology and Experimental Animal Center, Prof. Dr. Mine Yücesoy (Microbiology Dept.)),
- BMBF-Projekt "Künstliche rote Blutzellen"
(in Kooperation mit der Charité, Berlin),
- DAAD-Projekt "Innovatec, DAAD"
(in Kooperation mit der Dokuz Eylül University in Izmir),
- BMBF-Projekt "Entwicklung einer für die Routine geeigneten Apparatur zur Messung zellulärer Kräfte in Zellmonolayern",
- BMBF-Projekt "Entwicklung einer Apparatur zur Messung der Permeabilität an Zellmonolayern".

Bioverfahren — Zellkulturtechnik (Prof. Dr. rer. nat. M. Biselli)



Prof. Dr. rer. nat.
M. Biselli

Das Labor für Zellkulturtechnik führt Entwicklungsarbeiten auf dem Gebiet der Gewinnung von Pharmaproteinen mittels Fermentation von Säugerzellkulturen durch. Zentraler Gegenstand dabei ist die Bioverfahrensoptimierung der Kulturprozesse. Pharmazeutische Proteine wie monoklonale Antikörper, Wachstumsfaktoren oder Hormone (wie z.B. Insulin, Blutgerinnungsfaktor VIII, therapeutische Antikörper gegen Brustkrebs und andere Krebsarten) stellen heute die bedeutendste Produktklasse der modernen Biotechnologie dar. Über 50 therapeutische Proteine sind bereits auf dem Markt, weitere 500 werden im Rahmen von klinischen Studien zur Zeit untersucht. Der Weltmarkt solcher Proteine beträgt mittlerweile über 50 Mrd. US-Dollar. Einfachere Proteine wie z.B. Insulin, werden mit gentechnisch veränderten (rekombinanten) Bakterien, wie z.B. *E. coli*, hergestellt. Komplexere Proteine, die zusätzlich zur Aminosäurestruktur noch Zuckerstrukturen beinhalten (sog. glykosylierte Proteine), können nur mit höheren Organismen erfolgreich hergestellt werden. Dabei spielt die Kultivierung von Säugerzellen die absolut dominierende Rolle. Mit Hilfe gentechnisch veränderter Hamsterzellen oder Mauszellen können solche Proteine mittels Zellkulturfermentation hergestellt werden. Diese Produkte sind allerdings sehr teuer, typischerweise ca. einige Tausend Euro pro Gramm, darauf aufbauende Therapien kosten oft einige 10.000 Euro pro Patient und Jahr. Daher kommt der technischen und damit auch wirtschaftlichen Optimierung der Kulturprozesse eine entscheidende Bedeutung zu.

Siliziumbasierte Chemo- und Biosensorik

Fachhochschulinterne Kooperation der Fachhochschule Aachen, Abt. Jülich (Prof. M. Biselli, Prof. M. J. Schöning und Prof. H. J. Ackermann) im Rahmen des vom Ministerium NRW genehmigten gleichnamigen Forschungsschwerpunktes.

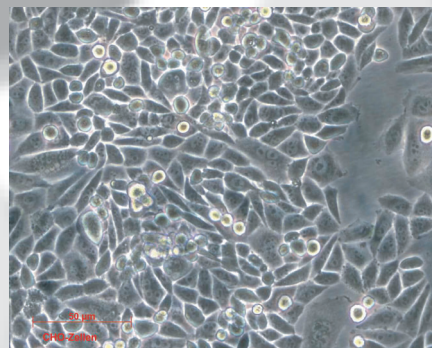


Abbildung 1: Hamsterzellen (CHO) in einer Kulturschale.

Teilprojekt: Optimierung von Fed-Batch-Prozessen durch Anwendung von Biosensoren

Im Rahmen des NRW-Forschungs- und Entwicklungsschwerpunktes "Siliziumbasierte Chemo- und Biosensorik" (gemeinsam mit Prof. Dr. Schöning (Leiter des FSP) und Prof. Dr. Ackermann) wird die Applikation biochemischer Sensoren an biotechnologische Prozesse untersucht (Abbildungen 1 und 2). Als konkretes Prozessbeispiel dient im Rahmen dieses Projektes die Gewinnung von monoklonalen Antikörpern durch Kultivierung von Hybridomazellen.

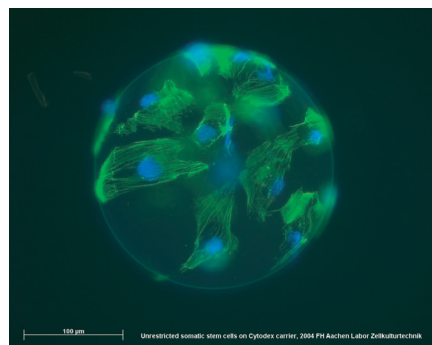


Abbildung 2: Säugerzellen auf Mikroträgern (Fluoreszenzfärbung).

Im Einzelnen geht es um die Ankopplung einer, auf einem Biosensor basierenden, Online-Glutaminanalytik an die Zellkulturfermentation und deren Einsatz zur Durchführung von so genannten "Fed-Batch" Fermentationen im geschlossenen Regelkreis (siehe Abbildungen 3 und 4). Dabei werden die Online-Messdaten genutzt, um mit Hilfe eines Messdatenerfassungsprogramms und entsprechender Regelstrategien eine gezielte Fütterung der Fermentation mit Nährmedium so durchzuführen, dass Limitierungen im Verlauf der Kultur verhindert werden.

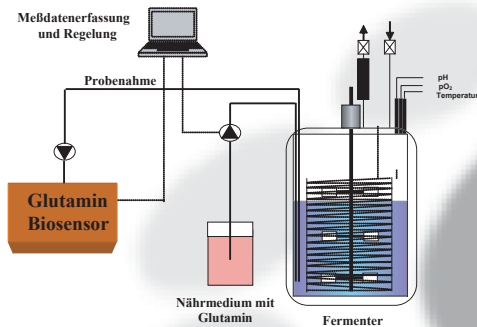


Abbildung 3: Anlagenfließbild zur Zellkulturfermentation mit Online-Glutaminanalytik.

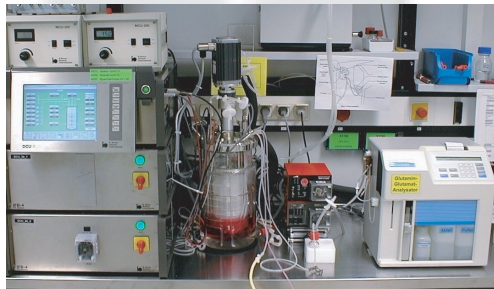


Abbildung 4: Experimenteller Aufbau.

Durch Entwicklung optimierter Fütterungsstrategien im Rahmen der Batch-Fermentation wird

zum Einen die Verlängerung der Kulturdauer und zum Anderen eine Erhöhung der Antikörperkonzentration (d.h. der Ausbeute des Prozesses) erzielt. In Abbildung 5 sind exemplarisch die Daten mit einem optimierten "Fed-Batch"-Medium, basierend auf dem Basalmedium DMEM-Ham F12, dargestellt. Dieses Medium ist ergänzt um insbesondere Aminosäuren, entsprechend ihren relativen Verbrauchsraten. Die Abbildung zeigt den Vergleich einer klassischen Batch-Kultur (nicht gefüttert) mit einer, nach Auftreten von Medienlimitierungen, gefütterten "Fed-Batch"-Kultur.

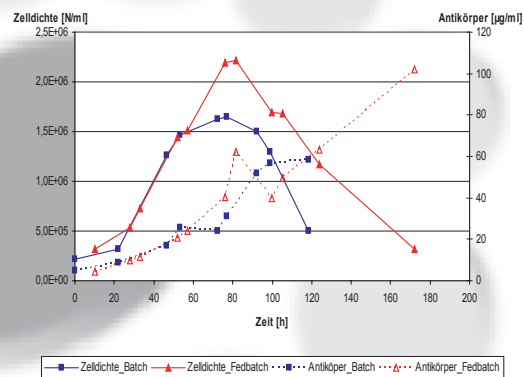


Abbildung 5: Vergleich Fed-Batch und Batch-Kultivierung: Verlauf von Zelldichte und Antikörperkonzentration über die Kulturzeit.

Abbildung 5 verdeutlicht, dass durch eine gezielt gesteuerte Zufütterung sowohl die Kulturdauer (von ca. 120 auf 180 Stunden) als auch die maximal erreichte Zellzahl (von ursprünglich $1.6E+06$ N/ml auf $2.3E+06$ N/ml) bzw. insbesondere die Antikörperkonzentration (von ursprünglich $60 \mu\text{g/ml}$ auf $100 \mu\text{g/ml}$) deutlich erhöht werden konnten. Da es sich letztlich um einen Produktionsprozess zur Gewinnung von Antikörpern handelt, ist die beinahe Verdopplung der Antikörperkonzentration ein signifikanter Fortschritt.

Laufende Drittmittelprojekte und Forschungsaktivitäten assoziiert mit KOPF:

- "Evaluation eines Systems zur Online-Messung von Sauerstofftransferraten bei Zellkulturen" (in Kooperation mit HiTec Zang, Herzogenrath),
- BMBF-Projekt (BioChance-Plus) "Neuartiges Anzucht- und Screeningsystem für Zellkulturen" (in Kooperation mit HiTec Zang, Herzogenrath),
- NRW-Forschungsschwerpunkt "Siliziumbasierte Chemo- und Biosensorik" (fachhochschulinterne Kooperation Prof. Schöning / Prof. Ackermann),
- "Entwicklung eines Fermenters zur Optimierung pflanzlicher Kulturen" (in Kooperation mit dem Institut für molekulare Physiologie und Biotechnologie der Pflanzen, Uni. Bonn (Prof. Dr. H. Schnabl)).

Biometrie (Prof. Dr. rer. nat. G. Dikta)



Prof. Dr. rer. nat.
G. Dikta

In der Biometrie werden statistische und mathematische Verfahren speziell auf Fragestellungen der Biologie und Medizin hin betrachtet und angewandt. Der Forschungsschwerpunkt liegt in der Mathematischen Statistik. Hier werden neue Verfahren und Methoden der Datenanalyse entwickelt, die sich häufig aus speziellen Fragestellungen im Rahmen medizinischer, biologischer oder ingenieurwissenschaftlicher Experimente ergeben. Die entwickelten Methoden werden mathematisch untersucht. Diese Untersuchungen führen schließlich zu objektiven Kriterien für den Anwender, d.h. das Datenmaterial bzw. die zugrunde liegenden Experimente können objektiv beurteilt werden.

Zwei Beispiele für die Entwicklung neuer statistischer Methoden zur Auswertung von Messdaten

Lebensdaueranalyse unter hochzensierten Daten

In Studien zur Lebensdauer ergeben sich, bedingt durch die Zeitbegrenzung der Untersuchung, am Ende der Studie in der Regel Untersuchungseinheiten, die noch funktionsfähig sind, d.h. deren Lebensdauer nicht ermittelt werden konnte. Solche Daten nennt man zensiert. Andere Untersuchungseinheiten sind während der Studie ausgefallen, d.h. hier wurde die tatsächliche Lebensdauer ermittelt. Zur Analyse solchen Datenmaterials, das sich also aus zensierten und vollständigen Beobachtungen zusammensetzt, wurde eine Methode entwickelt, die, unter recht geringen Voraussetzungen, zu effizienteren Schätzungen im Rahmen der Analyse führt, als das bislang möglich war (Kaplan–Meier Schätzer). Zu dieser Methode wurden die zur statistischen Analyse notwendigen Gesetze mathematisch bewiesen.

Die entwickelte Methode ist insbesondere zum Einsatz bei hochzensierten Daten geeignet, d.h. bei Untersuchungen mit sehr vielen zensierten Daten. Beachtet man, dass hochzensierte Daten insbesondere dann auftreten, wenn eine lange Lebensdauer vorliegt und/oder die Beobachtungsdauer nur kurz ist, so kann man davon ausgehen, dass, bedingt durch den technischen und medizinischen Fortschritt (Erhöhung der Lebensdauer) und durch Einsparungen (Verkürzung der Beobachtungsdauer), zukünftig immer häufiger solche hochzensierten Datensätze als Ergebnis von Le-

bensdaueranalysen auftreten werden. Mit der entwickelten Methode wird diesen zukünftigen Bedürfnissen Rechnung getragen.

In Abbildung 1 wird das herkömmliche Verfahren mit dem neuen Verfahren zur Schätzung der Verteilungsfunktion auf der Basis simulierter Daten miteinander verglichen. Jeweils in rot wird die Schätzung dargestellt und in blau die wahre Kurve. Letztere ist in diesem Fall bekannt, da die Daten aus einer Computersimulation stammen. Deutlich ist aus den beiden Schätzungen die höhere Genauigkeit des neuen Verfahrens erkennbar.

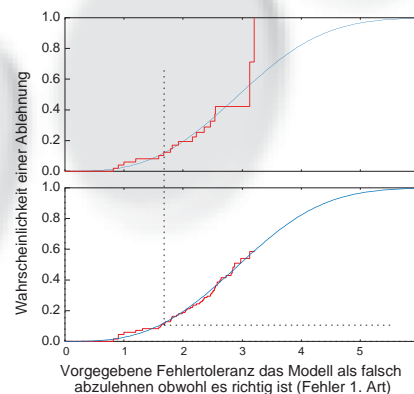


Abbildung 1: Oben: Kaplan–Meier Schätzer, unten: neues Verfahren.

Modelldiagnose von binären Regressionsmodellen

Binäre Daten sind Daten, die nur zwei Werte annehmen können. Sie werden oft unter binären Regressionsmodell–Annahmen analysiert. Typische Experimente, die im Rahmen von solchen

binären Regressions-Modellen analysiert werden, sind z.B. Dosis-Wirkungsversuche. Bei der Analyse der erhobenen Daten in solchen Experimenten nimmt man an, dass z.B. die Wahrscheinlichkeit des Heilungserfolgs einer Krankheit mit der Verabreichung einer bestimmten Dosis eines Medikaments in einem bestimmten Zusammenhang steht. Natürlich ist eine Analyse der experimentell erhobenen Daten nur dann sinnvoll, wenn die getroffene Modellannahme, der angenommene Zusammenhang zwischen Heilerfolg und Dosis, auch den wahren Gegebenheiten entspricht. Um dieses überprüfen zu können, wurde eine weitreichend einsetzbare Methode entwickelt und mathematisch verifiziert.

Bei der Modelldiagnose wird untersucht ob ein Modell falsch ist, also die gemessenen Werte nicht beschreiben kann. Dabei wird ein erlaubter Fehler vorgegeben, d.h. eine erlaubte Wahrscheinlichkeit dafür, dass das Modell als falsch diagnostiziert wird obwohl es richtig ist (Fehler 1. Art). Durch diese Vorgabe wird sichergestellt, dass die Wahrscheinlichkeit einer Ablehnung des vermuteten Modells durch den Test, obwohl die Vermutung richtig ist, höchstens dem vorgegebenen Fehler entspricht. In Abbildung 2 wird das neue Verfahren (rote Kurve) mit einem bekannten Verfahren (schwarze Kurve) auf der Basis von simulierten Datensätzen miteinander verglichen. Es wird jeweils die Wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit eines erlaubten, vorgegebenen Fehlers angegeben,

dass das angenommene falsch gewählte Modell vom jeweiligen Verfahren auch als falsch erkannt wird. Man ist also an einer hohen Ablehnungswahrscheinlichkeit interessiert. Aus der Abbildung ist deutlich die größere Effizienz des neuen Verfahrens erkennbar. Das neue Verfahren führt mit großer Sicherheit (kleiner erlaubter Fehler, Werte weiter links auf der x-Achse) bereits eher zu einer Ablehnung des falsch gewählten Modells als das bekannte Verfahren. Dies ist erkennbar daran, dass die rote Kurve oberhalb der schwarzen verläuft. Die Winkelhalbierende (blaue Kurve) zeigt den theoretischen Verlauf der Ablehnungswahrscheinlichkeit für den Fall, dass das Modell richtig ist und die gemessenen Werte korrekt beschreibt.

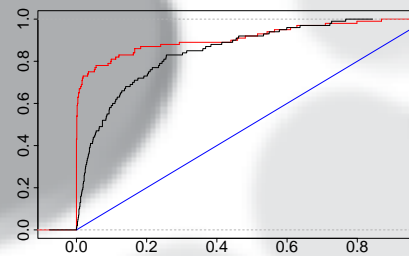


Abbildung 2: Ablehnungswahrscheinlichkeiten bei falsch angenommenem Modell bzgl. vorgegebenen Fehler.

Laufende Drittmittelprojekte und Forschungsaktivitäten assoziiert mit KOPF:

- Projekt "Time series methods to forecast patent filings" (in Kooperation mit dem Europäischen Patentamt).

Bioinformatik (Prof. Dr. rer. nat. W. Heiden)



Prof. Dr. rer. nat.
W. Heiden

Das Labor für Hypermedia-Systeme und Sensualisierung befasst sich mit verschiedenen Aspekten der Repräsentation, Auswertung und Aufbereitung von Informationen. Einen wesentlichen Aspekt stellen dabei Visualisierung und Analyse von biomolekularen Systemen sowie naturwissenschaftlichen Messergebnissen dar. In mehreren — häufig interdisziplinären — Projekten auf diversen Ebenen der Ausbildung und mit verschiedenen Kooperationspartnern werden Lehre und Forschung integriert. Dazu zählen die Entwicklung neuer Visualisierungstechnologien ebenso, wie wissenschaftliche Untersuchungen von molekularen Struktur-Wirkungs-Beziehungen und künstlerische Ansätze zur multimedialen Repräsentation von genetischen Massendaten in visuellen und akustischen Hypermediasystemen, wie auch zu deren Interpretation auf der Basis innovativer semantischer Modelle. Die Auswertung von bio- bzw. chemosensorischen Messdaten mit Hilfe von Methoden aus dem Bereich künstlicher Intelligenz stellt ein neues Betätigungsfeld dar, initiiert durch die Kooperation mit der FH Aachen.

Habitus-Bestimmung von Wirkstoff- und Rezeptor-Molekülen

Kooperation der Fachhochschule Bonn-Rhein-Sieg (Prof. W. Heiden) und des Instituts für Pharmazeutische Chemie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn (Prof. Wiese).

Partnerfindung bei Proteinen

Proteine nehmen eine Schlüsselrolle in praktisch allen biologischen Prozessen ein. Sie übernehmen als Enzyme eine wichtige Funktion in der Katalyse biochemischer Reaktionen, als Transporter von kleinen Molekülen und Ionen, als Komponenten zur koordinierten Bewegung und als Antikörper im Immunsystem. Ihre Funktionsweise beruht in vielen Fällen auf der Fähigkeit, Reaktionspartner wie Substrate und Wirkstoffe spezifisch zu erkennen.

Besonders im Hinblick auf die Optimierung pharmazeutisch relevanter Moleküle spielt die Ähnlichkeitsanalyse eine wesentliche Rolle. Um die Wirksamkeit eines Wirkstoffs vorhersagen zu können, gilt es verschiedene physikochemische Eigenschaften wie Elektrostatik, Lipophilie, H-Brücken oder sterische Wechselwirkungen in komplexem Zusammenwirken zu berücksichtigen. Dies gilt sowohl in Bezug auf Substrat und zugehörige Rezeptorregion des jeweiligen Proteins als auch für einen Vergleich verwandter Wirkstoffe.

Habitus eines Moleküls

Für derartige Ähnlichkeitsanalysen wurden verschiedene Methoden zur Definition molekularer Deskriptoren vorgeschlagen. In einem aktuellen Projekt wird ein neuer Ansatz auf der Basis unscharfer Logik (fuzzy logic) verfolgt.

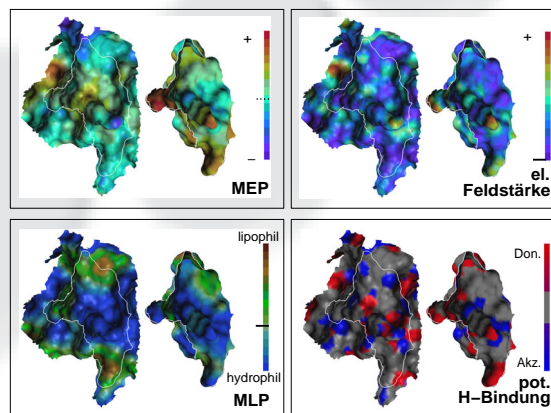


Abbildung 1: Lokale Oberflächeneigenschaften von Proteinen und deren Relevanz für spezifische molekulare Erkennung am Beispiel der Kontaktregionen von Rinder-Trypsin und dessen Inhibitor. Komplementarität von elektrostatischem Potenzial (MEP) und H-Brücken-Bildungsfähigkeit sowie Analogie von Sterik (Form), Feldstärke und Lipophilie-Potenzial (MLP) tragen zur spezifischen Erkennung bei.

Die Verwendung von Linguistischen Variablen zur Beschreibung von Molekülen bzw. Rezeptorre-

gionen als Gesamtheit (vergleichbar der Bestimmung biologischer Arten anhand des Habitus — d.h. der Gesamterscheinung — statt über einzelne Merkmale) soll es ermöglichen, eine komplex konfigurierbare und zugleich einfache Beschreibung von Molekülen unter Berücksichtigung der für die molekulare Erkennung relevanten Eigenschaften zu leisten.

Im aktuellen Projekt werden linguistische Variablen zur Klassifizierung lokal variabler physikochemischer Eigenschaften (Abbildung 1) von Moleküloberflächen wie auch ganzer Moleküle entwickelt und deren Nutzbarkeit zur Vorhersage von Wirksamkeiten getestet.

Laufende Drittmittelprojekte und Forschungsaktivitäten assoziiert mit KOPF:

- NRW-Trafo-Projekt "Synko-Square" / Forschungsprojekt Immersion Square (in Kooperation mit Square Vision AG),
- Forschungsprojekt "Virtual Tongue" (in Kooperation mit dem Labor Chemo- und Biosensorik (Prof. M. J. Schöning), FH Aachen),
- Forschungsprojekt "I-Gene" (in Kooperation mit Karsten K. Panzer PerZan und Forschungszentrum Jülich GmbH),
- Forschungsprojekt "Molekül-Habitus" (in Kooperation mit der Universität Bonn und Tripos Inc.).

Bioorganik (Prof. Dr. rer. nat. G. E. Jeromin)



Prof. Dr. rer. nat.
G. E. Jeromin

Die Bioorganische Chemie ist ein Teilgebiet der organischen Chemie. Sie beschäftigt sich mit der Anwendung der Methoden der Organischen Chemie auf biologische Systeme. Dies können beispielsweise organisch-chemische Veränderungen an Biomolekülen sein, aber auch der Einsatz von Biomolekülen, ganzen Zellen oder Organismen für die organische Synthese, was man Biotransformationen nennt. Das Bioorganische Labor der Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich, befasst sich schon seit längerer Zeit mit Biotransformationen. Das Ziel der Forschungsarbeiten ist es, einfache enzymatische Verfahren zu finden, um chirale Bausteine herzustellen, die sonst nur sehr schwierig auf anderem Wege zugänglich sind. Besonderer Wert wird dabei auf Anwendungsbezogenheit und Umsetzbarkeit gelegt, was bedeutet, dass nur mit Enzymen gearbeitet wird, die auch kommerziell verfügbar sind.

Chirale Moleküle — Bausteine für die moderne Wirkstoffsynthese

Bild und Spiegelbild

So wie sich die linke Hand von der rechten nur dadurch unterscheidet, dass die eine das Spiegelbild der anderen ist, unterscheiden sich chirale Moleküle lediglich durch ihr Spiegelbild. Ein jedem bekanntes aber nicht bewusstes Beispiel ist die Milchsäure, die im Yoghurt und anderen sauren Milchprodukten vorkommt. Die $L-(+)$ -Milchsäure, die natürliche Form ist die biologisch wertvolle, ihr Spiegelbild, die $D-(-)$ -Milchsäure, die weniger wertvolle, für Babys sogar schädliche Form (Abbildung 1).

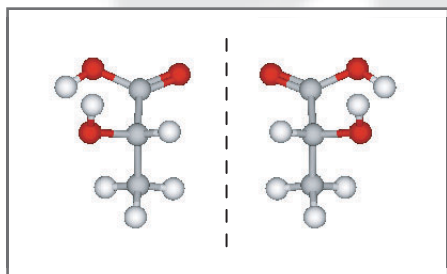


Abbildung 1: Links: $L-(+)$ -Milchsäure, natürliche Fleischmilchsäure, rechts: $D-(-)$ -Milchsäure, schädlich für Babys.

Man sieht hier deutlich, dass Bild und Spiegelbild unterschiedliche biologische Eigenschaften haben können. Dies kann erhebliche Konsequenzen auf

die Wirksamkeit, beispielsweise eines Arzneimittels, haben, wenn dieses chiral ist. Ein besonders tragisches Beispiel stellt das Contergan® dar, bei dem nur das Spiegelbild, die katastrophalen missbildungserzeugenden Wirkungen hatte und das andere nicht. Demzufolge müssen seit diesem Ereignis Bild und Spiegelbild eines neuen Arzneimittels genau auf Wirkung und Nebenwirkung untersucht werden. Von den weltweit 100 umsatzstärksten Arzneimitteln sind 50 Prozent chiral.

Einfache und kostengünstige Synthesen durch die Verwendung von Enzymen als Katalysatoren

Der Verkaufswert der chiralen Medikamente betrug 1997 43 Milliarden Dollar, er ist ständig steigend. Aber nicht nur im Pharmabereich, auch im Pflanzenschutz werden zunehmend chirale Wirkstoffe eingesetzt, was die Wirksamkeit erhöht und gleichzeitig die Auftragsmenge erniedrigt. Ein neueres Beispiel ist das Outlook, das im Getreideanbau in den USA eingesetzt wird, und das ein chirales Molekül darstellt. Es folgt daraus, dass die Anforderungen an die Chemie, einfache und kostengünstige Synthesen für chirale Bausteine zu finden, die für diese Arzneimittel und Pflanzenschutzmittel benötigt werden, in den letzten zehn Jahren immer mehr gestiegen sind. In diesem Zusammenhang ist der Einsatz von Enzymen als Katalysatoren für die Synthesen von chiralen Bausteinen in den letzten Jahren extrem stark beforscht worden. Sie haben bereits Einzug in die industrielle Produktion gefunden. Der Vorteil der Enzyme als Katalysatoren gegenüber herkömmli-

chen chemischen Katalysatoren ist der, dass Enzyme extrem spezifisch sind, und unter milden und umweltfreundlichen Bedingungen arbeiten ("grüne Katalyse").

Unser Labor für Bioorganische Chemie war bei dieser Entwicklung dabei und konnte eigene Beiträge zu diesem Thema leisten, wie die Entwick-

lung von Verfahren zur Herstellung von chiralen Fettalkoholen, chiralen Mandelsäuren u.a.m. Darüber hinaus wurde von uns in diesem Zusammenhang gemeinsam mit Prof. M. Stellberg (FH-Aachen) speziell für den Einsatz bei Biotransformationen ein neues Rührsystem entwickelt (fishclip®), das jetzt im Handel erhältlich ist.

Laufende Drittmittelprojekte und Forschungsaktivitäten assoziiert mit KOPF:

- "Entwicklung eines Verfahrens zur enzymatischen Trennung von chiralen Alkoholen mit Hilfe von Aminosäureestern"
(in Kooperation mit der Universität Bonn/Jena),
- "Trennung von 2-Octanon/(R)-2-Octanol"
(in Kooperation mit Jülich Fine chemicals),
- "Enzymatische Trennung von chiralen Cyclopropandicarbonsäureestern"
(in Kooperation mit Jülich Fine chemicals),
- "NADPH Cofactorregenerierung"
(in Kooperation mit Jülich Fine chemicals),
- "Enzymatische Enantiomeren-Trennung von chiralen Arylcarbonsäuren, insbesondere NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) wie Ibuprofen und Naproxen",
- "Neue magnetisierbare Nanoträgermaterialien für Enzyme und deren Verwendung"
(in Kooperation mit Prof. T. Mang, FH Aachen),
- "Enzymatische Trennung von prochiralen Dicarbonsäureestern".

Polymerchemie (Prof. Dr. rer. nat. T. Mang)



Prof. Dr. rer. nat.

T. Mang

Im Laboratorium für Makromolekulare Chemie und Kunststofftechnologie der Fachhochschule Aachen bestehen umfangreiche Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten, die u.a. zur Gründung eines Institutes für Angewandte Polymerchemie führten. Als Akteur im Kunststoffinnovationszentrum Aachen und Teil der vom BMBF ins Leben gerufenen Kompetenznetze, hat sich hier in den vergangenen Jahren eine Reihe von Forschungsfeldern etabliert. Neben der Entwicklung thermosensitiver, magnetisierbarer Hydrogelpartikel im biomedizinischen Bereich stehen insbesondere die Entwicklung weitestgehend untoxischer Abdichtmaterialien gegen drückendes Wasser, die Entwicklung von Recyclingverfahren von Kunststoffen sowie die Entwicklung wässriger Kunststoffdispersionen im Nanopartikelbereich nach dem Hochdruckpolymerisationsverfahren im Mittelpunkt.

Thermosensitive, magnetisierbare Hydrogelpartikel für den Medikamententransport im menschlichen Körper

Eine Kooperation der Fachhochschule Aachen (Prof. T. Mang), der MagnaMedics GmbH, Aachen, und der Klinik für Radiologische Diagnostik der Universitätskliniken der RWTH, Aachen.

Das Prinzip

Zur Herstellung von thermosensitiven, magnetisierbaren Partikeln wird ein Eisenkern in ein thermosensitives Gel eingebracht. Die thermosensitive bzw. thermoreversible Eigenschaft des gebildenden Polymers erlaubt einen abrupten Übergang vom gequollenen zum geschrumpften Gel und umgekehrt. Ist in das Gel eine Substanz, z.B. ein Medikament eingebettet, kann dieser Übergang, wie in Abbildung 1 gezeigt, als Auslöser für die kontrollierte Freigabe, der Substanz bzw. des Medikaments genutzt werden.

Für den Einsatz in der Medizin sind Partikel in der Größenordnung von Nanometern herzustellen. Der magnetische Kern hilft dabei die Partikel im Körper bzw. in den Blutgefäßen mit Hilfe eines Magnetfeldes steuerbar zu machen. Die Nanopartikel werden in den Körper injiziert und zum Ort der Behandlung gesteuert. Sind die Partikel am Ort der Behandlung angelangt, werden sie durch ein von außen angelegtes Magnetfeld in der Nähe der kranken Zellen aufgeheizt (Abbildung 2). Als

Folge schrumpfen die Partikel und der Wirkstoff wird freigegeben.

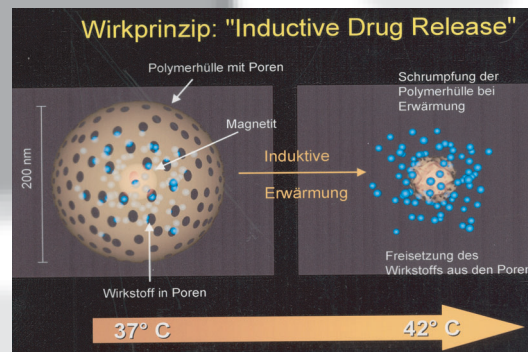


Abbildung 1: Durch Temperaturerhöhung geschrumpfte Partikel setzen Substanz frei (Abb.: Dr. Müller-Schulte, MagnaMedics GmbH, Aachen, mit freundlicher Genehmigung).

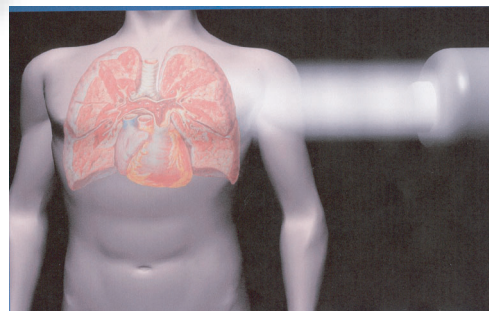


Abbildung 2: Lokalisierung und Aufheizung durch ein von Außen angelegtes Magnetfeld.

Der Vorteil gegenüber den herkömmlichen Therapien, z.B. zur Behandlung von Tumoren, ist der

lokale Einsatz der Medikamente und somit die geringere Nebenwirkung für den Patienten. Für die Injektion in den menschliche Körper sollte die Toxizität des Systems von Polymer und Vernetzer in ihrer eingehenden Verbindung gering sein.

Das System aus Polymer und Vernetzer — die Gelhülle

Durch Fortschritte in der Polymerchemie finden künstliche Gele ein immer breiter werdendes Anwendungsgebiet. Sie treten als Zwischenprodukt bei der Polymerherstellung (Gummi, Plastik, Leim oder Membrane) auf, werden als Superabsorber, Werkstoff oder Separationsmedium in der Biochemie (Gelelektrophorese, Gelchromatographie, etc.) verwendet. Ein besonderes Interesse gilt dabei den Hydrogelen, die Wasser als Lösungsmittel enthalten. Diese bieten sich besonders zum Einsatz in der Medizin und Biotechnologie an. Beispiele sind der Einsatz von Poly-(HEMA)-Gel für weiche Kontaktlinsen oder die Verwendung von Poly(acrylamid)-Gelen als Speicher und Transportmedium für Medikamente.

Cellulosemoleküle, an denen die OH-Gruppen durch verschiedene Reste zu Celluloseethern reagieren, sind gesundheitlich unbedenklich. Gleichzeitig weisen sie ein thermosensitives Quellverhalten auf. Hydroxypropylcellulose (HPC, Abbildung 3) besitzt eine "Untere kritische Lösungstemperatur (UKLT)" von $44 \pm 2^\circ\text{C}$ und damit einen sehr engen Übergangsbereich von gequollenem zu geschrumpftem Gel.

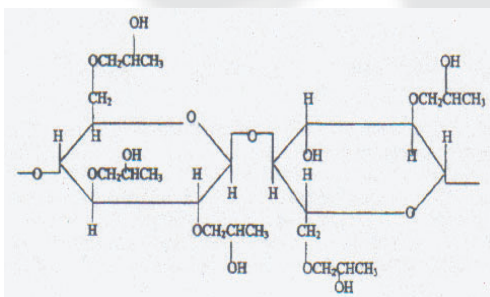


Abbildung 3: Struktur von Hydroxypropylcellulose.

Die Vernetzung mit Divinylsulfon (DVS) ist bekannt. Durch die hohe Toxizität (Gefahrensymbol: T+) ist DVS für die Anwendung im Labor

und Organismus nicht gut geeignet. Ein Vernetzer auf Isocyanatbasis, wobei bei der Reaktion eine Urethanbindung entsteht, löst das Problem der gesundheitlichen Unbedenklichkeit.

Reversible thermosensitive Reaktion des Systems: Die Eigenschaft der Thermosensitivität des neuen Systems wurde durch Quellversuche untersucht. Abbildung 4 zeigt Gele, die durch mehrere Zyklen von Erwärmen und Abkühlen geschrumpft und wieder gequollen sind.

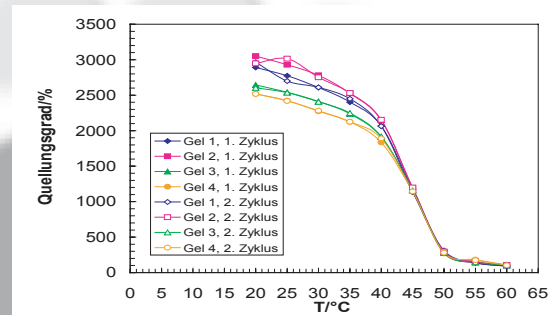


Abbildung 4: Thermosensitivität des Quellungsgrads der Gele.

Variation des Vernetzergrades: Das Quell- bzw. Schrumpfungsverhalten der Gele ist abhängig von der Vernetzerkonzentration. Bei steigender Vernetzerkonzentration sinkt der Quellgrad, wie in Abbildung 5 dargestellt.

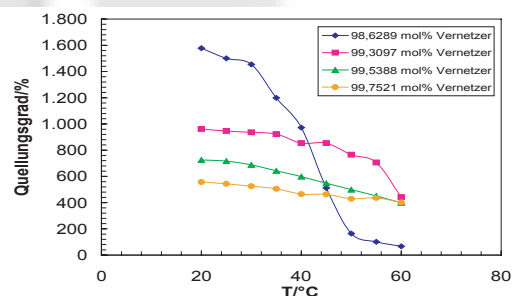


Abbildung 5: Quellbarkeit von Gelen mit unterschiedlichem Grad der Vernetzung.

Magnetisierung der Partikel

Bei der Herstellung von Partikeln wird Magnetit mit einpolymerisiert.

Die Partikel werden einem Magnetfeld ausgesetzt, wobei eine Wanderung zum Magneten (rechts) hin, zu beobachten ist (Abbildung 6).



Abbildung 6: Wanderung der Partikel in Richtung des Magneten (rechts).

Freisetzung des eingeschlossenen Stoffes nach Erwärmung

Qualitative Freisetzung

Bei qualitativen Freisetzungsversuchen (Abbildung 7) mit dem Farbstoff Rhodamin-B ist die Färbung des Wassers (1), in dem die geschrumpften Partikel sind, viel intensiver als das Wasser (2), was sich durch Diffusion aus den Partikeln gefärbt hat.



Abbildung 7: Farbstofffreisetzung durch Schrumpfung (1) der Partikel und Diffusion (2).

Quantitative Freisetzung

Zur quantitativen Bestimmung der freigesetzten Masse ist der Stoff Lysozym verwendet worden, welcher photometrisch messbar ist (Abbildung 8).

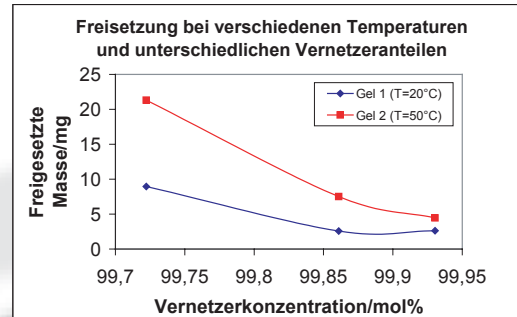


Abbildung 8: Freisetzung durch Diffusion (blau) und Schrumpfung (rot).

Durch Schrumpfung wird ungefähr die doppelte Menge an Lysozym frei, als durch Diffusion. Wenn die Vernetzerkonzentration steigt, sinkt die Masse, die freigesetzt wird.

Der aktuelle Stand

Die hergestellten Partikel auf Hydroxypropylcellulosebasis sind thermosensitiv und können magnetisierbar gemacht werden. Die erhöhte Freisetzung durch Schrumpfung der Partikel bei Aufheizung konnte quantitativ nachgewiesen werden. Das Wichtigste ist aber, dass sie gesundheitlich unbedenklich sind. Um aber das endgültige Ziel zu erreichen, nämlich Polymere als Trägermaterial für den Medikamententransport im menschlichen Körper zu nutzen, ist noch sehr viel Entwicklungsarbeit erforderlich.

Laufende Drittmittelprojekte und Forschungsaktivitäten assoziiert mit KOPF:

- BMBF-Projekt "Kontaktfrei steuerbare Nanopartikel" (in Kooperation mit MagnaMedics GmbH, Aachen, und der Klinik für Radiologische Diagnostik der Universitätskliniken der RWTH, Aachen),
- Industrieprojekt "Hochdruckpolymerisation" (in Kooperation mit Vinamul B.V., Beek (Netherlands)).

Clinical Research (Prof. Dr. med. Dipl. Chem. A. Pfützner)



Prof. Dr. med.
Dipl. Chem.
A. Pfützner

Die Klinische Forschung beschäftigt sich mit der Erprobung von neuen Arzneimitteln und Medizinprodukten am Menschen und unterliegt strengen gesetzlichen Regularien. Nur die genaue Einhaltung dieser gesetzlichen Rahmenbedingungen garantiert die höchstmögliche Sicherheit für die beteiligten Patienten bei klinischen Prüfungen. Auf der Basis von gut geplanten Studien, die von gut ausgebildeten Naturwissenschaftlern und Medizinern betreut werden, besteht die Möglichkeit, neue biotechnologische Kenntnisse zum Wohle der Patienten einzusetzen und damit schlussendlich der Nutzung durch die breite Öffentlichkeit zuzuführen. Neben klinischen Untersuchungen zur Zulassung neuer Arzneimittel stellt z.B. die Pharmakogenetik einen neuen Zweig bei der Medikamentenentwicklung dar, der zukünftig immer breiteren Einsatz finden wird.

Pharmakogenetik des Diabetes-Typ II

Eine Kooperation der Fachhochschule Bonn-Rhein-Sieg (Prof. A. Pfützner) und des Instituts für Klinische Forschung und Entwicklung (IKFE) GmbH, Mainz.

Etablierung von pharmakogenetischen Mutationsprofilen zur Identifizierung von Respondern und Non-Respondern bei oralen Antidiabetika

In unserem aktuellen Projekt entwickeln wir ein Testsystem, das die prospektive Einordnung von Patienten mit Typ 2 Diabetes hinsichtlich ihres Ansprechens auf verschiedene Klassen oraler Antidiabetika erlaubt. Dies soll eine individuell optimierte und damit maßgeschneiderte Therapie ermöglichen. Umgekehrt lassen sich auch Patienten ausmachen, bei denen eventuell eine definierte Therapie wirkungsarm verläuft und die von einer Umstellung des therapeutischen Konzeptes profitieren. Für unser Forschungsvorhaben sind drei Ziele eindeutig definiert:

1. Eine optimierte Therapie für den Patienten.
2. Deutliche Reduktion von Komplikationen und Nebenwirkungen.
3. Dadurch wesentliche Kostenersparnis für das Gesundheitssystem.

Mit Hilfe einer PCR (Polymerasekettenreaktion)-Amplifikation geeigneter Fragmente aus der genomischen DNA von Patienten und gesunden Probanden lassen sich Restriktionsfragmentmuster der Gene metabolisch relevanter Enzyme erstellen (Abbildung 1).

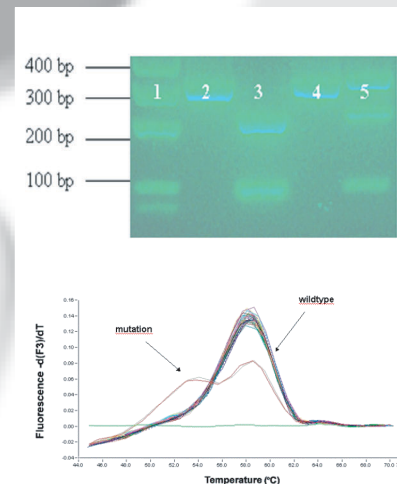


Abbildung 1: Beispiel für eine SNP-Analyse. Oben eine Auftrennung von PCR-Fragmenten aus genomischer DNA mittels Agarose-Flachbettgelelektrophorese. Spur 2 und 4 zeigt einen homozygoten Wildtyp, Spur 3 die DNA-Fragmente aus einem Patienten mit einer homozygoten Mutation, die zu einer neuen Schnittstelle geführt haben. Spur 5, ein heterozygoter Fall, Spur 1 Molekulargewichtsmarker. Unten eine vergleichbare Analyse mit der Schmelzkurven-Methode, die sich direkt an die PCR anschließt. Homozygote Proben erzeugen einen Peak, der heterozygote Fall einen Doppelpack.

Die Muster unterscheiden sich anhand von unterschiedlichen Restriktionsstellen, was auf den Austausch einzelner Basenpaare ("single nucleotide polymorphism", SNP) zurückgeführt werden kann. Zunächst wird untersucht, ob sich Patienten mit Diabetes grundlegend von Normalpersonen hinsichtlich ihrer Mutationsprofile unterscheiden.

Im 2. Schritt wird durch Korrelation der genetischen Muster mit dem Ansprechen auf bestimmte Therapeutika die mögliche klinische Abhängigkeit der Medikamentenwirkung vom Genotyp des Individuums untersucht. Das Ergebnis von einer der Vergleichsanalysen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse eine SNP-Analyse mit 89 Typ 2-Diabetikern (rechte Spalte) und 50 gesunden Probanden (linke Spalte). 17 verschiedene genetische Marker wurden untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung des CYP2C19*2 und NAT1*10 Genotyps unter den erkrankten Personen, während Träger der CYP2C8*4 und der NAT1*17 Allele ausschließlich unter den gesunden Probanden zu finden sind.

Probanden (%)	Genotyp	Diabetiker (%)	
4	CYP2C8*2	2	
21	CYP2C8*3	14	
⇒ 14	CYP2C8*4	0	
23	CYP2C9*2	24	
19	CYP2C9*3	16	
22	CYP2C19*2	42	⇐
0	CYP2C19*3	0	
4	CYP2D6*3	4	
37	CYP2D6*4	42	
0	CYP2D6*5	0	
18	PPARG P12 A	20	
0	PPARG P113 G	0	
6	NAT1*3	6	
28	NAT1*10	46	⇐
5	NAT1*11	4	
1	NAT1*14	4	
⇒ 3	NAT1*17	0	

Im Folgenden wird im Rahmen von prospektiven klinischen Studien untersucht werden, inwieweit sich aufgrund der Mutationsprofile Vorhersagen

über die klinische Wirksamkeit treffen lassen. Als erste Substanzklasse werden hierbei die Thiazolidindione (Sensitizer) analysiert.

Laufende Drittmittelprojekte und Forschungsaktivitäten assoziiert mit KOPF:

- Stiftung Innovationstransfer Rheinland-Pfalz "Pharmakogenetische Untersuchung der Wirkung von oralen Antidiabetika",
- Förderung Deutsche Diabetes-Stiftung (DDS, München) "Untersuchung zur β -Zell-Dysfunktion bei Patienten mit Typ 2 Diabetes unter oraler Therapie",
- Industrieprojekt "Pharmakogenetische Untersuchung der Wirkung des Migränemittels Sumatriptan"
(in Kooperation mit NovaDel Inc, Flemington NJ (USA), Global Positioning Group Ltd, Danbury, CT (USA)),
- Industrieprojekt "Pharmakogenetische Untersuchung der Wirkung des Tranquilizers Alprazolam"
(in Kooperation mit NovaDel Inc, Flemington NJ (USA), Global Positioning Group Ltd, Danbury, CT (USA)),
- Projekt "Pharmakogenetische Untersuchung der Wirkung von Schmerzmedikamenten bei depressiven Patienten"
(in Kooperation mit der Psychiatrischen Klinik der Universitätsklinik Mainz).

Chemo- und Biosensorik (Prof. Dr.-Ing. M. J. Schöning)



Prof. Dr.-Ing.
M. J. Schöning

Das Labor für Chemo- und Biosensorik führt anwendungsorientierte Grundlagenforschung auf dem Gebiet der siliziumbasierten Chemo- und Biosensorik sowie im Bereich messtechnischer Applikationen durch. Siliziumbasierte Chemo- und Biosensoren stellen die Schnittstelle zwischen datenverarbeitenden Systemen und extrem empfindlichen chemischen bzw. biologischen Erkennungsmechanismen dar. Dabei können auf sensorischer Ebene beispielsweise im Nanometermaßstab konfektionierte dielektrische Schichten und Strukturen, einzelne Biomoleküle bis hin zu intakten Zellen oder sogar komplette olfaktorische Organe genutzt werden: Penicillinbestimmung in der Medizin, Knoblauchgehalt in pflanzlichen Heilmitteln, Schwermetalle und Pestizide im Abwasser, oder DNA-Analyse und Bioelektronik sind nur einige Arbeitsgebiete, die im Laborteam von Prof. Dr. Michael J. Schöning auf hohem internationalem Niveau vorangetrieben werden.

Zuverlässig wie ein Vampir — Der Knoblauchsensoren

Eine Kooperation der Fachhochschule Aachen, Abt. Jülich (Prof. M. J. Schöning), der Forschungszentrums Jülich GmbH und des Instituts für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg.

Knoblauch

Knoblauch ist nicht nur ein weitverbreitetes Gewürz, sondern auch ein anerkanntes pflanzliches Heilmittel. Es senkt den Cholesterinspiegel und wird zur Vorbeugung von altersbedingten Gefäßerkrankungen eingesetzt. Sowohl für den Geruch als auch für die gesundheitsfördernden Wirkungen des Knoblauchs werden bestimmte schwefelhaltige Verbindungen verantwortlich gemacht (Abbildung 1).

Diese Schwefelverbindungen gibt es nicht nur im Knoblauch selbst. Sie werden auch in vielen weiteren Arten der Lauchfamilie (*Allium*) in großen Mengen vermutet. Diese Pflanzen könnten als vielseitige Nutz- und Arzneipflanzen eingesetzt werden, deren Wirkungsspektrum dem des Knoblauchs möglicherweise sogar überlegen ist. Tatsächlich ist von den etwa 800 verschiedenen Lauchgewächsen bis heute nur etwa ein Dutzend auf Cysteinsulfoxide hin untersucht worden. Dies liegt daran, dass dazu bisher ausschließlich aufwändige chromatographische Analyseme-

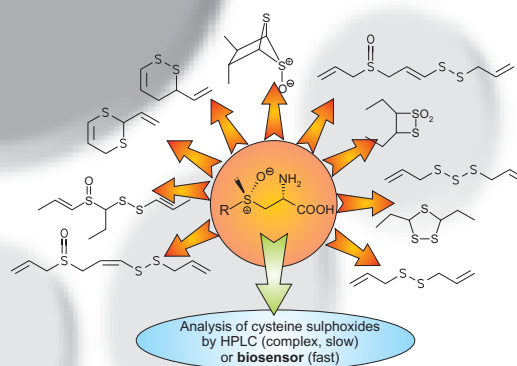


Abbildung 1: Auswahl von Schwefelverbindungen, die typischerweise in Knoblauchextrakten enthalten sind. Sie entstehen in der Pflanze aus Cysteinsulfoxiden (Mitte), wie z.B. dem Alliin. Die Höhe des Alliingehaltes ist ein Maß für die Qualität von Knoblauch.

Erster Biosensor für Knoblauch

Der miniaturisierte Biosensor, der aus einem Siliziumchip und einer Schicht des biologisch aktiven Enzyms Alliinase besteht, kann den Alliingehalt des Knoblauchs schnell und mit einem Bruchteil des bisher dazu notwendigen Aufwands nachweisen (Abbildung 2).

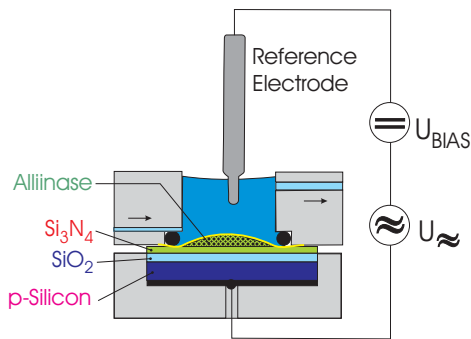


Abbildung 2: Auf der Oberfläche des Sensorchips befindet sich das Enzym Alliinase unter einer Membran. Im Hohlraum der Probenzelle darüber befindet sich der zu untersuchende Knoblauch. Der elektrische Kontakt wird über eine Referenzelektrode hergestellt, die in die Probenlösung taucht.

Das Enzym Alliinase katalysiert den Umsatz von Alliin zu Allicin, Pyruvat und Ammonium (Abbildung 3). Die Menge der enzymatisch gebildeten pH-aktiven Substanzen Pyruvat und Ammonium ist direkt proportional zur Menge des in der Probe enthaltenen Alliins. Damit ist die während der Messung detektierte pH-Wertänderung der Probe ein indirektes Maß für deren Alliingehalt und somit für die Qualität des untersuchten Knoblauchs.

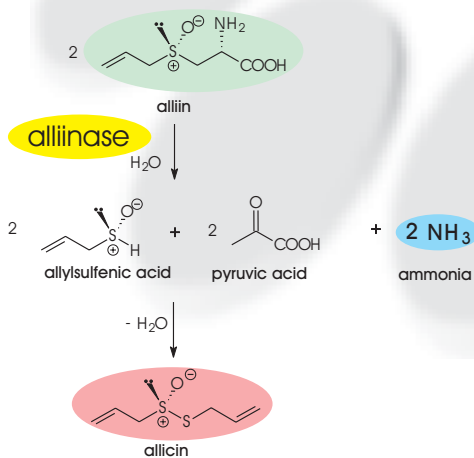


Abbildung 3: Alliinase-katalysierter Umsatz von Alliin zu Allicin, Pyruvat und Ammonium.

Verschiebt sich der pH-Wert der Probe, so ändert sich das Oberflächenpotential der pH-sensitiven Si_3N_4 -Oberfläche des Sensorchips und damit die über dem Sensor anliegende elektrische Spannung. Dies wiederum führt zu einer Änderung der Kapazität, der eigentlichen Messgröße des Sensorchips.

Wird nun der Kapazitätswert mithilfe eines Regelkreises konstant gehalten, lässt sich der zeitliche Verlauf der Sensorspannung direkt in Abhängigkeit vom Alliingehalt der Probe bestimmen (Abbildung 4).

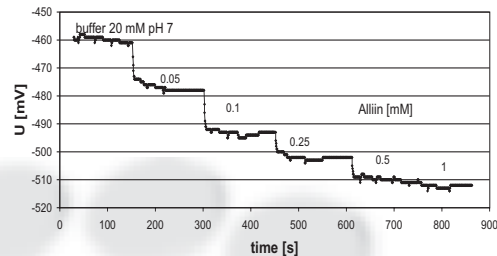


Abbildung 4: Messung mit dem Alliin-Biosensor (20 mM Puffer, pH 7).

Sensorspezifikationen

Untere Nachweisgrenze	$< 10^{-7}$ M
Obere Nachweisgrenze	10^{-3} M
Sensitivität	ca. 30 mV pro Dekade
Linearer Bereich	10^{-7} M - 7×10^{-4} M
Ansprechzeit	ca. 3 Min.

Anwendungsfelder

Mit dem entwickelten Biosensor (Abbildung 5) können knoblauchähnliche Pflanzen erstmals schnell und unkompliziert nach dem wertvollen Alliin "durchforstet" werden.



Abbildung 5: Sensormesszelle und einzelne Sensorchips.

Das Funktionsprinzip ist auch auf andere hochspezifische Enzyme anwendbar, die weitere Pflanzeninhaltsstoffe selektiv aufspüren. Diese Aussichten machen den Knoblauchsensor interessant für Arzneipflanzenzüchter, Phytopharmakahersteller und Lebensmittelchemiker.

Laufende Drittmittelprojekte und Forschungsaktivitäten assoziiert mit KOPF:

- BMBF/NRW-Projekt "Zukunftswerkstatt Biosensorik" (in Kooperation mit der Forschungszentrum Jülich GmbH),
- NRW-Forschungsschwerpunkt "Siliziumbasierte Chemo- und Biosensorik" (fachhochschulinterne Kooperation Prof. Biselli / Prof. Ackermann),
- NRW-Assistentenprogramm "Portables elektrochemisches Testsystem für die Realzeitanalyse" (in Kooperation mit der TU Ilmenau, St. Petersburg State University, CMN Barcelona),
- NRW-Trafo-Projekt "Magneto-Immuno-Assay" (in Kooperation mit Chemagen AG, Forschungszentrum Jülich GmbH),
- DFG-Stipendium "Novel ion-selective electrodes" (in Kooperation mit Helwan University, Dr. Arida),
- Industrieprojekt "Untersuchungen zur Entwicklung einer feldeffektbasierten Biosensoranordnung mit integriertem Referenzsystem" (in Kooperation mit der Forschungszentrum Jülich GmbH),
- Industrieprojekt "Wissenschaftliche Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Chemo- und Biosensorik" (in Kooperation mit der Forschungszentrum Jülich GmbH),
- Forschungsprojekt "Virtual Tongue" (in Kooperation mit dem Labor für Hypermedia-Systeme und Sensualisierung (Prof. W. Heiden), FH Bonn-Rhein-Sieg),
- Industrieprojekt "Entwicklung von pH-sensitiven Materialien" (in Kooperation mit der Mettler-Toledo AG),
- Forschungsprojekt "Light-addressable potentiometric sensors" (in Kooperation mit dem SANKEN Osaka),
- Forschungsprojekt "Miniaturisierte Durchflusszellen" (in Kooperation mit der University of Neuchâtel),
- Forschungsprojekt "Electrochemical sensors for environmental applications" (in Kooperation mit der New Mexico State University, University of California Riverside),
- Forschungsprojekt "Mikro-Tropfenzelle zur dynamischen Charakterisierung von ISFETs" (in Kooperation mit der Universität Düsseldorf).

Biomechanik (Prof. Dr.–Ing. M. Staat)



Prof. Dr.–Ing.
M. Staat

Das Labor für Biomechanik führt anwendungsorientierte Grundlagenforschung auf Gebieten der Ingenieur–Mechanik durch. Konstruktionselemente und Bauwerke aus zähem Material passen sich an äußere Einwirkungen an, indem sie ihre inneren Spannungszustände optimal umverteilen. Knochen, Bäume und weiches Gewebe passen sich an die mechanische Belastung an, indem sie ihr biologisches Material durch inneres oder äußeres Wachstum optimal umverteilen. Mathematisch lassen sich beide Vorgänge als nichtlineare Optimierungsprobleme formulieren. Das internationale Team von Prof. Dr. Manfred Staat führt die in einem europäischen Forschungsprojekt begonnenen Arbeiten zur Technischen Mechanik fort und überträgt die Optimierungsmethoden auf neue Fragestellungen im Bereich der Biomechanik. Seit kurzem werden zudem neue Ansätze in der Mischungstheorie mit Blick auf die Grundlagen von Knochenumbau– und Membranprozessen untersucht.

Optimierung — Anpassung an mechanische Belastungen

Plastomechanik

Spröde Materialien versagen plötzlich, sobald die ertragbaren Spannungen in irgendeinem Punkt (hot spot) überschritten werden. Oft unerwartet führen kleine Zugspannungen in Mauerwerk, Keramik, Glas oder harten Kunststoffen zu plötzlichem Reißen und Splintern. Hitzebeständiges Glas beispielsweise muss sehr dünn sein, weil die Wärmespannungen sonst zu groß werden. Durch kleinste Kerben können Risse starten, die sich mit nahezu Schallgeschwindigkeit ausbreiten können. Im Gegensatz dazu können zähe Werkstoffe wie Metalle bei normalen Betriebsbedingungen und unterhalb der Kriech–Temperatur beliebige (konstante) Wärmespannungen ertragen. Daher kann man z.B. Druckgeräte aus Metall im Apparatebau dickwandig bauen. Das ist von großer wirtschaftlicher Bedeutung und schont unsere Ressourcen, weil sich die Wirkungsgrade von Prozessen durch Druck und Temperatur steigern lassen. Was bewirkt den Unterschied zwischen spröden und zähen Materialien?

Zähes Material kann sich durch große plastische Verformung an Überlastungen anpassen. Dabei werden die Spannungen im Bauteil auf größere Bereiche umverteilt. Versagen tritt erst ein, wenn sich keine weiteren Bereiche an der Lastabtragung beteiligen lassen. In der Sprechweise der Mechanik

bildet sich in dem Bauteil ein Eigenspannungsfeld aus, das die Spannungen in einem möglichst großen Materialbereich auf ertragbare Werte begrenzt. Im Gegensatz dazu kann sich sprödes Material fast nicht verformen. Weil es nicht umverteilen kann, reagiert es durch Reißen.

Das technische Regelwerk zu Konstruktion und Sicherheitsnachweis von Druckgeräten ist ganz auf zähes Werkstoffverhalten abgestimmt. Die Berechnung der Tragfähigkeit kann als Optimierungsproblem formuliert und gelöst werden. Es gibt drei zusammengehörende Optimierungsprobleme zur Berechnung der Grenzen der Tragfähigkeit:

Duales Problem: *Melans statischer Satz von der unteren Schranke* geht davon aus, dass die Struktur sicher ist, wenn sie im Gleichgewicht ist und das Material in keinem Punkt der Struktur überfordert wird. Man berechnet die größte sichere Last.

Primales Problem: *Koitors kinematischer Satz von der oberen Schranke* geht davon aus, dass die Struktur versagt, wenn sie die Leistung der äußeren Kräfte nicht aufnehmen kann. Man berechnet die kleinste Versagenslast.

Primal–Dual Problem: In der Theorie der Optimierungsprobleme zeigt man, dass beide Probleme zueinander *dual* sind und dasselbe Optimum haben, d.h. der Unterschied zwischen größter sicherer Last und kleinster Versagenslast verschwindet. Es ist al-

so egal, welches Problem man löst. Indem man gleichzeitig das *primale* kinematische und das dazu *duale* statische Problem löst, hat man eine Kontrolle der Konvergenz.

Sicherheitsrelevante Konstruktionen müssen streng nach technischem Regelwerk entworfen und berechnet werden. Im Apparatebau ist z.B. heute der neue europäische "unfired pressure vessel standard" EN 134453 maßgeblich. Er empfiehlt, dass man Traglastanalysen (limit analysis) und Einspielanalysen (shakedown analysis) direkt mittels der Finite Elemente Methode (FEM) durchführt. Das stellt ein großes technisches Problem dar, weil die dafür benötigte Software noch nicht in industrieller Qualität entwickelt werden konnte. Deshalb wurden von der Europäischen Kommission zwei Projekte gefördert. Das innovativere davon wurde von Prof. M. Staat von 1998 bis 2002 koordiniert und bildet die Basis seiner heutigen Arbeiten auf diesem Gebiet.

Abbildung 1 zeigt die Anwendung der Finite Elemente Methode am Beispiel eines Rohres unter Innendruck mit einem Rohrabzweig unter Momentbelastung. Der obere Teil von Abbildung 2 zeigt, wie sich die Werte für die größte sichere Last bzw. die kleinste Versagenslast beim Primal-Dual Verfahren (löst das Primal-Dual Problem) nach mehreren Rechenschritten einander annähern.

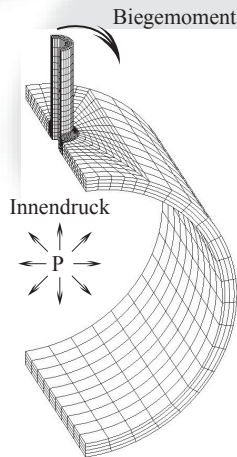


Abbildung 1: FEM-Modell eines Rohrabzweiges (dickwandige Zylinder-Zylinder-Durchdringung unter Innendruck und Momentbelastung).

Im unteren Teil von Abbildung 2 werden heute führende Verfahren anhand des Beispiels aus Ab-

bildung 1 verglichen. Die Kurve zeigt, bei welchem Biegemoment, abhängig vom Innendruck, der Rohrabzweig gerade noch nicht bricht, d.h. die kleinste Versagenslast unterschritten wird und der Betrieb sicher ist. Bei einem niedrigeren Biegemoment wird ein höherer Innendruck ertragen. Man erkennt am Vergleich deutlich, dass beim Primal-Dual Verfahren bei gleichem Biegemoment ein höherer Innendruck als sicher erkannt wird. Die Erkenntnis, dass ein höherer Innendruck immer noch sicher ist, ist von wirtschaftlichem Vorteil. Zukünftig soll das neue Verfahren auf komplexere Stoffgesetze erweitert und zur Lösung weiterer industrieller Probleme eingesetzt werden.

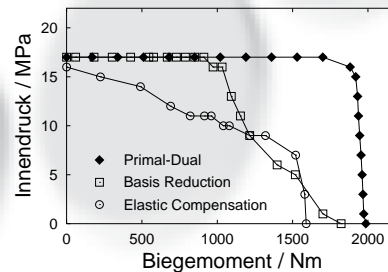
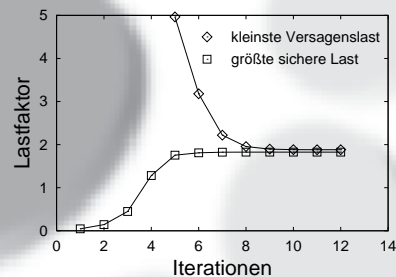


Abbildung 2, oben: Konvergenzverhalten der Einspielanalyse. Unten: Einspiellast-Interaktionsdiagramm für dickwandige Zylinder-Zylinder-Durchdringung.

Knochenumbau

Durch aseptische Lockerung erreichen Endprothesen nur eine eingeschränkte Lebensdauer. Besonders für jüngere Patienten stellt das ein ungelöstes Problem dar, weil nicht beliebig oft nachoperiert werden kann. Zur Entwicklung verbesserter Prothesen muss der Knochenumbau verstanden und modellmäßig abgebildet werden.

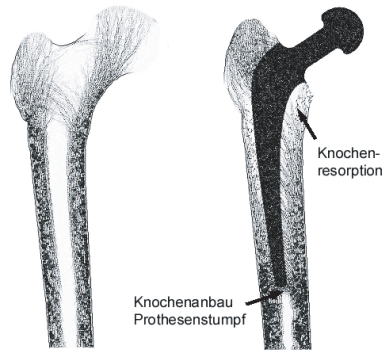


Abbildung 3: Knochenumbau in Folge der unnatürlichen Belastung durch eine Prothese.

Beobachtet werden:

Äußeres Wachstum: Die größten Spannungen treten an der Körperoberfläche auf. Knochen und Bäume lagern an Stellen hoher Spannung neues Material an (siehe Abbildung 3). Andere Knochenbereiche werden durch Endoprothesen entlastet. Dort baut der Knochen Material ab mit der Folge einer aseptischen Lockerung. Zu einem FEM-Programm wurde ein Software-Modul entwickelt, das äußeres Wachstum als fiktive thermische Dehnung simuliert. Das Verfahren wird auch zur Optimierung von mechanischen Konstruktionen eingesetzt.

Inneres Wachstum: Die Umbauprozesse im Knochen befinden sich in einem Gleichgewicht zwischen Ab- und Anbau. Belastungsänderungen verschieben das Gleichgewicht. Bei örtlicher Entlastung durch eine Endoprothese sinkt dort die Knochendichte

(in Folge sinkt auch der Elastizitäts-Modul), während die Dichte an belasteten Stellen steigt (Abbildung 3). Zu einem FEM-Programm wurde ein Software-Modul entwickelt, das inneres Wachstum durch Änderung des Elastizitäts-Moduls simuliert. Auch dieses Verfahren wird zur Optimierung von mechanischen Konstruktionen eingesetzt.

Genauere Beobachtungen zeigten Wolff schon 1870, dass sich die Spongiosa — das im Innenraum des Knochens schwammartig aufgebaute System aus feinen Knochenbälkchen — beim inneren Wachstum nach den mechanischen Spannungen ausrichtet. Die Spongiosa bildet Strukturen aus, wie sie auch für ein mechanisch optimiertes Material vorausgerechnet werden. Die Orientierung an Hauptspannungstrajektorien vermeidet ungünstige Biegebeanspruchungen. Damit werden aktuelle Theorien und Methoden der Strukturoptimierung mit der Biomechanik verknüpft.

Die Kritik der Wolffschen Theorien, dass seine Beobachtungen nicht genau die Spannungstrajektorien zeigen, übersieht, dass nicht nur genau eine Belastung vorherrscht. Die Belastungen ändern sich vielmehr über den Tag und über das Lebensalter. Daher wird ein neues Zweiphasen-Mischungsmodell für die flüssigkeitsgefüllte Spongiosa vorgeschlagen. Das neue Materialmodell soll an die tatsächlich beobachtete Spongiosastruktur angepasst werden. Dadurch wird der Zustand eines ausgewachsenen Knochens sozusagen eingefroren. Für dieses Material sollen dann die Knochenumbauvorgänge berechnet werden, wie sie sich nach Einsatz einer Prothese einstellen würden.

Laufende Drittmittelprojekte und Forschungsaktivitäten assoziiert mit KOPF:

- Humboldt PostDoc-Forschungsstipendium
"Application of Dual Nonlinear Programming in Shakedown Analysis of Structures",
- DAAD Promotionsstipendium
"Application of Primal-Dual Theory of Shakedown in Design by Analysis of Pressure Equipment"
(in Kooperation mit TU Chemnitz),
- Industrieprojekt "Rückprallelastizität von Materialien für Hüftprotektoren"
(in Kooperation mit i-care, Aachen),
- Forschungsprojekt "Ein Zweiphasen-Mischungsmodell des Umbaus von Spongiosa"
(in Kooperation mit TU Darmstadt).

Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik

(Prof. Dr. rer. nat. M. P. Weißhaar)



Prof. Dr. rer. nat.
M. P. Weißhaar

Der Lehrstuhl für Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik vereint drei essentielle Säulen der Biologie: Die Mikrobiologie befasst sich mit Vorgängen bei Kleinstlebewesen wie Bakterien und Einzellern, in der Biochemie werden die chemischen Vorgänge in einem Organismus untersucht. Und die Gesamtheit der Methoden zur Isolierung, Charakterisierung und Neukombination von genetischem Material wird als Gentechnik zusammengefasst. Das Laborteam um Prof. Dr. Maria-Paz Weißhaar hat sich der Forschung im biomedizinischen Kontext verschrieben. Dafür hat Prof. Weißhaar das Labor für biomedizinische Diagnostik an der Fachhochschule gegründet. Ein Beispiel für ihre Aktivitäten ist die Entwicklung eines bakteriellen Toxizitätstests auf Grundlage gentechnisch veränderter Salmonellen-Stämme. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt stellt die vergleichende Proteomanalyse von Karzinomproben dar, ebenso wird die Auswirkung von β -Amyloid auf das Expressionsverhalten hippocampaler Ratten-Primärkulturen untersucht.

Entwicklung und Optimierung eines bakteriellen Lumineszenz-Testverfahrens zur Bestimmung der akuten Toxizität beim Menschen: SWITCH

Kooperation der Fachhochschule Bonn-Rhein-Sieg (Prof. M. P. Weißhaar) und des Instituts für Luft und Raumfahrtmedizin des DLR, Köln Abt. Strahlenbiologie, (Dr. Baumstark-Khan).

Der SWITCH-Test

Der SWITCH-Test ist ein Bioassay, in dem parallel das cytotoxische und das genotoxische Potential einer Substanz bestimmt werden (Abbildung 1). Mit diesem Assay lässt sich ein Präscreening durchführen, um die akute Toxizität einer Probe zu testen — unabhängig von ihrer chemischen Zusammensetzung. Damit bietet sich ein breites Anwendungsspektrum für das Testsystem: in der Pharmaindustrie (innovative und produzierende Konzerne), in der Lebensmittelbranche, im Kosmetikbereich, aber auch zur Kontrolle von ökologischen System, beispielsweise kommunaler und industrieller Abwässer. Der SWITCH-Test ist einfach und schnell durchzuführen, so dass er im Routine-Einsatz seine Kosten schnell amortisiert und aufgrund des intelligenten Präscreenings immense Entwicklungskosten einspart.

Das Prinzip

Der SWITCH-Test beruht auf einer Kombination von zwei *Salmonella typhimurium* Stämmen, die mit jeweils einem Reporterplasmid transfiziert sind. Bei den Plasmiden handelt es sich um die Vektoren pPLS-1 [Ptitsyn et al, *Appl Environ Microbiol.* **63**: 4377-4384 (1997)] und pGFPuv [Fa. BD Biosciences Clontech].

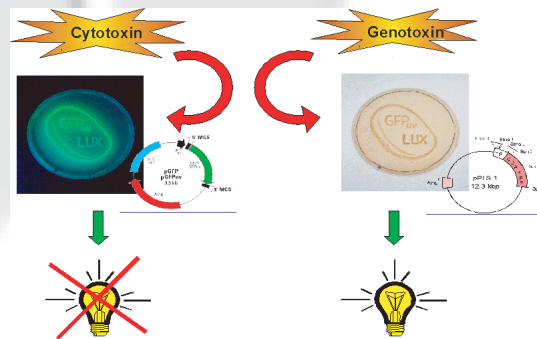


Abbildung 1: Prinzip des SWITCH-Testes. Im linken Teil reagiert der *Salmonella* Stamm TA1535-pGFPuv auf die Anwesenheit eines Cytotoxins mit der Reduktion seiner Fluoreszenz. Rechts sieht man schematische die erhöhte Lumineszenz des *Salmonella*-Stammes TA 1535-pPLS-1, ausgelöst durch ein genotoxisches Agens.

Der Vektor pPLS-1 trägt das promoterlose Lux-Operon aus *Photobacterium leiognathii* unter der

Kontrolle des SOS-Reparaturabhängigen Promoters pCDA aus *Escherichia coli*. Das Plasmid pPLS-1 verleiht den Zellen die Fähigkeit, auf Präsenz eines Genotoxins mit der Induktion von Biolumineszenz zu antworten.

Der Vektor pGFPuv trägt ein Hybridgen, bestehend aus dem Gen lacZ und dem ursprünglich aus *Aequoria victoria* stammenden modifizierten GFP-Gen GFPuv, unter der Kontrolle des (in *Salmonella* konstitutiv abgelesenen) Promoters pLAC. Das Plasmid pGFPuv vermittelt den Zellen eine Grünfluoreszenz, die in Gegenwart eines Cytotoxins dosisabhängig reduziert ist.

Rekombinante Stämme von *Salmonella typhimurium*, die entweder das SOS-Lux-Plasmid (TA1535-pPLS-1) oder das GFPuv-Plasmid (TA1535-pGFPuv) tragen, sind der biologische Reporter. Sie werden mit Kontrollsubstanzen unterschiedlicher geno- und cytotoxischer Potenz behandelt, ihre biologische Reaktion auf diese Substanzen wird mittels eines kombinierten Lumino-Fluorometers gemessen.

Die Anwendungsgebiete

Der Lux-Fluoro-Test wird für die unterschiedlichen Applikationen eingesetzt. So wird untersucht, ob der Test eine Möglichkeit bietet, den am Kaninchenauge durchgeführten DRAIZE-Test zu ersetzen. Dazu werden Substanzen mit bekanntem DRAIZE-Score untersucht, die biologische Antwort der rekombinanten Bakterien wird mit Daten aus der ECETOC-Datenbank verglichen. Weitere Anwendungen findet der Lux-Fluoro-Test in der Wasserforschung sowie in der Reisemedizin.

In unseren aktuellen Projekten beschäftigen wir uns mit der Optimierung des SWITCH-Testes. So planen wir, die Plasmide mit molekulargenetischen Methoden zu verschmelzen, um den kombinierten Assay letztendlich mit einem Stamm parallel durchführen zu können. Des Weiteren führen wir Experimente zur Selektion geeigneter prokaryontischer Stämme zur Erhöhung der Universalität des Bioassays. Ziel dieses Teilprojektes ist es, mit möglichst wenigen Stämmen eine Vielzahl unterschiedlicher Stoffklassen testen zu können.

Laufende Drittmittelprojekte und Forschungsaktivitäten assoziiert mit KOPF:

- "Proteomanalyse hippocampaler Primärkulturen unter Amyloid-Inkubation mittels zweidimensionaler Gelelektrophorese" (in Kooperation mit Dipl. Biol. N. Moser, AG Prof. Dr. H. Schroeder, Institut für Anatomie II — Neuroanatomie, Universitätsklinikum Köln),
- NRW-TRAFO-Projekt: "Entwicklung und Optimierung eines bakteriellen Luminofluoreszenz-Testverfahrens zur Bestimmung der akuten Toxizität beim Menschen: SWITCH".

Wissenschaftliche Beiträge

Publikationen

Labor Biophysik (Prof. Dr. G. M. Artmann)

- [1] T. Demirci, J. Trzewik, P. Linder, G. M. Artmann, and A. Temiz Artmann. Mechanical stimulation of 3T3 fibroblasts activates genes: i. real time pcr products and suppliers by comparison. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49(2):1046–1047, 2004.
- [2] J. Trzewik, P. Linder, T. Demirci, and G. M. Artmann. Three-dimensional analysis of cell orientation and location in thin film tissue constructs at various mechanical stress conditions. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49(2):1044–1045, 2004.
- [3] I. Digel, J. Trzewik, T. Demirci, A. Temiz Artmann, and G. M. Artmann. Response of fibroblasts to cyclic mechanical stress: A proteome approach. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49(2):1042–1043, 2004.
- [4] I. Digel, A. Temiz Artmann, K. Noshikawa, and G. M. Artmann. Cluster air-ion effects on bacteria and moulds. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49(2):1040–1041, 2004.
- [5] T. Demirci, J. Trzewik, P. Linder, I. Digel, G. M. Artmann, and A. Temiz Artmann. Mechanical stimulation of 3T3 fibroblasts activates genes: itgb5 and p53 responses as quantified on the mRNA level. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49(2):1030–1031, 2004.
- [6] C. Maggakis-Kelemen, D. Porst, G. M. Artmann, and H. Bäumlner. A technical approach for fabrication of polymeric composite microcapsules. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49(2):1012–1013, 2004.
- [7] H. Bäumlner, A. Krabi, R. Mitlöhner, R. Georgieva, P. Rösch, C. Maggakis-Kelemen, G. M. Artmann, and H. Kieswetter. Surface and permeability properties of red blood cell templated polyelectrolyte. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49(2):1010–1011, 2004.
- [8] I. Digel, T. Demirci, A. Temiz Artmann, H. Nojima, D. Porst, and G. M. Artmann. Free radical nature of the bacterial effect of plasma-generated cluster ions. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49(2):982–983, 2004.
- [9] J. Trzewik, A. Temiz Artmann, P. Linder, T. Demirci, I. Digel, and G.M. Artmann. Evaluation of lateral mechanical tension in thin-film tissue constructs. *Annals of Biomedical Engineering*, 32, No. 9:1245–1253, 2004.
- [10] G. M. Artmann, L. Burns, J. M. Camaves, A. Temiz-Artmann, G. W. Schmid-Schonbein, S. Chien, and C. Maggakis-Kelemen. Circular dichroism spectra of human hemoglobin reveal a reversible structural transition at body temperature. *European Biophysical Journal*, 33:490–496, 2004.
- [11] C. Maggakis-Kelemen, M. Bork, P. Kayser, M. Biselli, and G. M. Artmann. Biological and mechanical quality of red blood cells cultured from human umbilical cord blood stem cells. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 41(3):350–356, 2003.

Labor Bioverfahren — Zellkulturtechnik (Prof. Dr. M. Biselli)

- [1] C. Maggakis-Kelemen, M. Bork, P. Kayser, M. Biselli, and G. M. Artmann. Biological and mechanical quality of red blood cells cultured from human umbilical cord blood stem cells. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 41(3):350–356, 2003.

Labor Biometrie (Prof. Dr. G. Dikta)

- [1] G. Dikta, J. Ghorai, and C. Schmidt. The central limit theorem under semiparametric random censorship models. *Journal of Statistical Planning and Inference*, 27 (1-2):23–51, 2005.
- [2] D. Degenring, C. Froemel, G. Dikta, and R. Takors. Sensitivity analysis for the reduction of complex metabolism models. *Journal of Process Control*, accepted, 2003.

Polymerchemie (Prof. Dr. T. Mang)

- [1] T. Mang, F. Haulena, S. Datta, and S. Rath. Thermosensitive magnetic nanoparticles for bioanalytical and therapeutical applications. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49(2):1006–1007, 2004.
- [2] T. Mang, F. Haulena, M. Herbst, I. Fischer, M. Gellissen, and P. Cremer. Polymer magnetic particles for isolating charged biomolecules, especially nucleic acids. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49(2):1008–1009, 2004.
- [3] T. Mang. Elastomere zum Abdichten gegen drückendes Wasser. *Kautschuk, Gummi, Kunststoffe*, 57(4):172–178, 2004.

Clinical Research (Prof. Dr. A. Pfützner)

- [1] A. Pfützner, E. Standl, C. Hohberg, T. Konrad, H.J. Strotmann, G. Lübbern, S. Pahler, M. Langenfeld, J. Schulze, and T. Forst. IRIS II study: Intact proinsulin is confirmed as highly specific marker for insulin resistance in a cross-sectional study design. *Diabetes Technology and Therapy*, accepted, in press, 2004.
- [2] M. Langenfeld, T. Forst, E. Standl, H.J. Strotmann, G. Luebben, S. Pahler, P. Kann, and A. Pfuetzner. IRIS II study: Sensitivity and specificity of intact proinsulin, adiponectin and the proinsulin/adiponectin ratio as markers for insulin resistance. *Diabetes Technology and Therapy*, accepted, in press, 2004.
- [3] M. Nguyen, W. Henniges, M. Lobisch, S. Reifert, M. Larbig, A. Pfützner, and T. Forst. Evaluation of SET — a new device for the measurement of pain perception in comparison to standard measures for diabetic neuropathy. *Diabetes Technology and Therapy*, 6:601–606, 2004.
- [4] E. Tjisse Klasen, D. Walrafen, L. Spitta, T. Schöndorf, C. Baumstark-Kahn, P. Rettberg, A. Pfützner, G. Horneck, and M.P. Weisshaar. The lux-fluoro assay implies advantageous features for acute toxicity testing. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49 (2):988–989, 2004.
- [5] A. Weise, S. Grundler, T. Schöndorf, M.-P. Weisshaar, T. Forst, and A. Pfützner. Use of the lightcycler-method for genotyping of metabolic enzymes participating in drug-metabolism for patients with type 2 diabetes and normal subjects. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49 (2):986–987, 2004.
- [6] A. Pfützner, A. Caduff, S. Forst, M. Larbig, R. Dewarrat, T. Schrepfer, M.M. Weber, and T. Forst. Accuracy of the non-invasive glucose monitoring device pendra compared to alternate site glucose measurements at the lower forearm during dynamic blood glucose changes in type 1 diabetic patients. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49 (2):984–985, 2004.

- [7] A. Pfützner, A. Caduff, T. Schrepfer, M. Greningloh, and T. Forst. Stability of non-invasive blood glucose determinations by means of the pendra-device during orthostatic changes of cutaneous microcirculation. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49 (2):980–981, 2004.
- [8] T. Forst, M. Larbig, and A. Pfützner. Blutzucker-Messung beim Diabetiker: Die Tücken der Tests. *Der Allgemeinarzt*, 8:485–491, 2004.
- [9] A. Pfützner, P. Kann, A. H. Pfützner, T. Kunt, M. Larbig, M. M. Weber, and T. Forst. Intact and total proinsulin: new aspects for diagnosis and treatment of type 2 diabetes. *Clinical Laboratory*, 50:567–573, 2004.
- [10] A. Pfützner, A. Caduff, M. Larbig, T. Schrepfer, and T. Forst. Impact of posture and fixation technique on impedance spectroscopy used for continuous and non-invasive glucose monitoring. *Diabetes Technology and Therapy*, 6:435–441, 2004.
- [11] A. Pfützner and T. Forst. Intaktes Proinsulin als kardiovaskulärer Risikomarker und prädiktiver diagnostischer Marker für die Insulinresistenz bei Patienten mit Typ 2 Diabetes. *Diabetes und Stoffwechsel*, 14:184–193, 2004.
- [12] T. Forst, M. Nugyen, S. Forst, B. Disselhoff, T. Pohlmann, and A. Pfützner. Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using a new device, developed for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Nutrition and Metabolism*, 17:163–168, 2004.
- [13] T. Forst, E. Standl, C. Hohberg, T. Konrad, J. Schulze, H. J. Strotmann, G. Lübben, S. Pahler, A. Bachinger, M. Langenfeld, and A. Pfützner. IRIS-II study: The IRIS-II score — assessment of a new clinical algorithm for the classification of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabet. Med.*, 21:1149–1153, 2004.
- [14] A. Pfützner, A. H. Pfützner, M. Larbig, and T. Forst. Role of intact proinsulin in diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technology and Therapy*, 6:405–412, 2004.
- [15] A. Pfützner and T. Forst. Praktische Diagnostik der Insulinresistenz und β -Zelldysfunktion und daraus ableitbare therapeutische Konsequenzen. *MMW-Fortschritte in der Medizin*, 146 (3-4):35–38, 2004.
- [16] A. Weise, S. Grundler, D. Zaumsegel, M. Klotzek, T. Forst, and A. Pfützner. Development and evaluation of a rapid and reliable method for cytochrome p450 2c8 genotyping. *Clinical Laboratory*, 50:141–148, 2004.
- [17] A. Pfützner and T. Forst. Praktische Diagnostik der Insulinresistenz. *Diabetes Congress-Report*, 1:16–20, 2004.
- [18] A. Pfützner, T. Kunt, C. Hohberg, A. Mondok, S. Pahler, T. Konrad, G. Lubben, and T. Forst. Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27:682–687, 2003.
- [19] T. Wallerath, T. Kunt, T. Forst, E. I. Closs, R. Lehmann, T. Flohr, M. Gabriel, D. Schafer, A. Gopfert, A. Pfützner, J. Beyer, and U. Forstermann. Stimulation of endothelial nitric oxide synthase by proinsulin c-peptide. *Nitric Oxide*, 9:95–102, 2003.
- [20] A. Pfützner, M. Löbig, A. Fortunato, and T. Forst. Evaluation of a new fully automated one-step c-peptide chemiluminescence assay (LIAISON c-peptid). *Clinical Laboratory*, 49:227–232, 2003.
- [21] A. Pfützner, M. Langenfeld, T. Kunt, M. Löbig, and T. Forst. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clinical Laboratory*, 49:571–576, 2003.

- [22] A. Pfützner, T. Kunt, M. Langenfeld, M. Löbig, M. Knesovic, and T. Forst. Clinical and laboratory evaluation of specific chemiluminescence assays for intact and total proinsulin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 41:1234–1238, 2003.
- [23] A. Pfützner, F. Flacke, R. Pohl, D. Linkie, M. Engelbach, R. Woods, T. Forst, J. Beyer, and S. S. Steiner. Pilot study with technosphere/PTH(1-34) — a new approach for effective pulmonary delivery of parathyroid hormone (1-34). *Hormones and Metabolism Research*, 35:319–323, 2003.
- [24] M. Larbig, T. Forst, A. Mondok, S. Forst, and A. Pfützner. Investigation on the accuracy of the blood glucose monitoring device prestige iq. *Diabetes Nutrition and Metabolism*, 16:257–261, 2003.
- [25] T. Forst and A. Pfützner. Risikofaktor für das diabetische Fußsyndrom. Autonome Dysfunktion an der unteren Extremität. *MMW-Fortschritte in der Medizin*, 146:33–36, 2003.
- [26] T. Forst and A. Pfützner. Neue Therapieansätze bei diabetischer peripherer, sensomotorischer Polyneuropathie. *Diabetes Congress-Report*, 1:44–47, 2003.

Labor Chemo- und Biosensorik (Prof. Dr. M. J. Schöning)

- [1] A. Poghossian and M. J. Schöning. Detecting both physical and (bio-)chemical parameters by means of ISFET devices. *Electroanalysis*, 16 (22):1863–1872, 2004.
- [2] T. Yoshinobu, M.J. Schöning, F. Finger, W. Moritz, and H. Iwasaki. Fabrication of thin-film LAPS with amorphous silicon. *Sensors*, 4:163–169, 2004.
- [3] J.P. Kloock, Y.G. Mourzina, Y. Ermolenko, T. Doll, J. Schubert, and M. J. Schöning. Inorganic thin-film sensor membranes with PLD-prepared chalcogenide glasses: Challenges and implementation. *Sensors*, 4:156–162, 2004.
- [4] A. Poghossian, S. Ingebrandt, C.-K. Yeung, A. Offenhäusser, and M. J. Schöning. Microsensors based on ion-sensitive field-effect transistors for biomedical applications. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49 (2):1036–1037, 2004.
- [5] T. Kassab, Y. Han, A. Poghossian, S. Ingebrandt, A. Offenhäusser, and M. J. Schöning. Detection of layer-by-layer absorbed polyelectrolytes by means of field-effect based capacitive EIS structures. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49 (2):1034–1035, 2004.
- [6] J. P. Kloock, Y. Mourzina, J. Schubert, Y. Ermolenko, and M. J. Schöning. Pulsed laser deposition: A tool for fabricating thin-film microsensors. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49 (2):1032–1033, 2004.
- [7] M. Keusgen and M. J. Schöning. Strategies of biosensoric detection of potential drugs in nature. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49 (2):1004–1005, 2004.
- [8] W. Moritz, T. Yoshinobu, F. Finger, S. Krause, M. Xu, and M. J. Schöning. Microscopy of impedance and surface ion concentrations. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49 (2):1000–1001, 2004.
- [9] T. Yoshinobu, Y. Ui, H. Iwasaki, N. Näther, M. Koudelka-Hep, and M. J. Schöning. Potentiometric imaging in a microfluidic channel. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49 (2):998–999, 2004.
- [10] T. Wagner, M. J. Schöning, R. Otto, and T. Yoshinobu. A handheld 16 channel pen-type LAPS as a platform for (bio-)chemical sensing. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49 (2):996–997, 2004.

- [11] N. Näther, V. Auger, A. Poghossian, M. Koudelka-Hep, and M. J. Schöning. A miniaturized flow-through cell in SU-8 technique for EIS sensors. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49 (2):994–995, 2004.
- [12] D. Rolka, A. Poghossian, and M. J. Schöning. Integration of a capacitive EIS sensor into a FIA system for pH and penicillin determination. *Sensors*, 4:84–94, 2004.
- [13] W. Moritz, T. Yoshinobu, F. Finger, S. Krause, M. Martin-Fernandez, and M. J. Schöning. High resolution LAPS using amorphous silicon as the semiconductor material. *Sensors and Actuators B*, 103:436–441, 2004.
- [14] A. Simonis, H. Lüth, J. Wang, and M. J. Schöning. New concepts of miniaturised reference electrodes in silicon technology for potentiometric sensor systems. *Sensors and Actuators B*, 103:429–435, 2004.
- [15] A. Poghossian, D.-T. Mai, Y. Mourzina, and M. J. Schöning. Impedance effect of an ion-sensitive membrane: characterisation of an EMIS sensor by impedance spectroscopy, capacitance-voltage and constant-capacitance method. *Sensors and Actuators B*, 103:423–428, 2004.
- [16] M. Keusgen, J. P. Kloock, D.-T. Knobbe, M. Jünger, I. Krest, M. Goldbach, W. Klein, and M. J. Schöning. Direct determination of cyanides by potentiometric biosensors. *Sensors and Actuators B*, 103:380–385, 2004.
- [17] Yu. Mourzina, T. Yoshinobu, Yu. Ermolenko, Y. Vlasov, M. J. Schöning, and H. Iwasaki. Immobilization of urease and cholinesterase on the surface of semiconductor transducer for the development of light-addressable potentiometric sensors. *Microchimica Acta*, 144:41–50, 2004.
- [18] D.-T. Knobbe, M. J. Schöning, A. Poghossian, and Yu. Mourzina. Charakterisierung von kapazitiven EMIS-Sensoren mittels Impedanzspektroskopie, Kapazitäts-Spannungs- und Konstant-Kapazitäts-Messung. *VDI Berichte*, 1829:851–854, 2004.
- [19] A. Simonis, H. Lüth, J. Wang, and M. J. Schöning. Miniaturisierte Referenzelektroden in Siliziumtechnologie für elektrochemische Sensoranwendungen — Vergleichende Gegenüberstellung einer Dünnschicht- und einer Dickschichtvariante. *VDI Berichte*, 1829:847–850, 2004.
- [20] M. J. Schöning, M. Jünger, and M. Keusgen. Knoblauchgehaltsbestimmungen mit einem feldefektbasierten Halbleiterbiosensor. *VDI Berichte*, 1829:707–714, 2004.
- [21] M. J. Schöning, J. P. Kloock, D.-T. Knobbe, R. Krause, K. Block, J. Wang, A. Mulchandani, and M. Keusgen. Direktnachweis von Pestiziden und Cyanid mit elektrochemischen Enzymsensoren. *VDI Berichte*, 1829:699–706, 2004.
- [22] A. Muck, J. Wang, M. Jacobs, G. Chen, M. P. Chatrathi, V. Jurka, Z. Vyborny, S. D. Spillmann, G. Sridharan, and M. J. Schöning. Fabrication of poly(methyl methacrylate) microfluidic chips by atmospheric molding. *Analytical Chemistry*, 76(8):2290–2297, 2004.
- [23] Yu. Ermolenko, T. Yoshinobu, Yu. G. Mourzina, Yu. G. Vlasov, M. J. Schöning, and H. Iwasaki. Laser-scanned transducer (LSST) as a multisensor system. *Sensors and Actuators B*, 103:457–462, 2004.
- [24] I. G. Mourzina, T. Yoshinobu, Y. E. Ermolenko, Y. G. Vlasov, M. J. Schöning, and H. Iwasaki. Immobilization of urease and cholinesterase on the surface of semiconductor transducer for the development of light-addressable potentiometric sensors. *Technical Digest Chemical Sensors*, 20 Supplement B:788–789, Tsukuba (Japan) 11-14 July 2004.
- [25] M. J. Schöning, J. Wang, M. Jacobs, D.-T. Knobbe, and A. Muck. Amperometric PDMS-glass capillary electrophoresis-based biosensor microchip for catechol and dopamine detection. *Technical Digest Chemical Sensors*, 20 Supplement B:566–567, Tsukuba (Japan) 11-14 July 2004.

- [26] M. J. Schöning, T. Wagner, C. Wang, R. Otto, and T. Yoshinobu. Development of a handheld 16 channel pen-type LAPS for electrochemical sensing. *Technical Digest Chemical Sensors*, 20 Supplement B:136–137, Tsukuba (Japan) 11-14 July 2004.
- [27] M. J. Schöning, J. P. Kloock, D.-T. Knobbe, J. Råde, and M. Keusgen. Silicon field-effect biosensor for cyanide detection. *Technical Digest Chemical Sensors*, 20 Supplement B:98–99, Tsukuba (Japan) 11-14 July 2004.
- [28] M. Thust, M. J. Schöning, S. Mulchandani, J. Wang, M. Arzdorf, P. Mulchandani, and W. Chen. In: *6. Dresdner Sensor-Symposium — Sensoren für zukünftige Hochtechnologien und Neuentwicklungen für die Verfahrenstechnik*, chapter Feldeffekt-Enzysensor zur Detektion von Pestiziden., pages 125–128. Universitätsverlag w.e.b., Dresden, 2003. Editors: J. P. Baselt and G. Gerlach.
- [29] M. Keusgen, M. Jünger, D.-T. Knobbe, J. P. Kloock, and M. J. Schöning. In: *6. Dresdner Sensor-Symposium — Sensoren für zukünftige Hochtechnologien und Neuentwicklungen für die Verfahrenstechnik*, chapter Entwicklung eines potentiometrischen Cyanid-Biosensors auf der Basis von EIS-Strukturen., pages 235–238. Universitätsverlag w.e.b., Dresden, 2003. Editors: J. P. Baselt and G. Gerlach.
- [30] T. Yoshinobu, M. J. Schöning, R. Otto, K. Furuichi, Yu. Mourzina, Yu. Ermelenko, and I. Iwasaki. Portable light-addressable potentiometric sensor (LAPS) for multisensor applications. *Sensors and Actuators B*, 95:352–356, 2003.
- [31] J. Wang, R. Krause, K. Block, M. Musameh, A. Mulchandani, and M. J. Schöning. Flow injection amperometric detection of OP nerve agents based on organophosphorus-hydrolase biosensor detector. *Biosensors and Bioelectronics*, 18:255–260, 2003.
- [32] M. Thust, A. Mulchandani, J. Wang, M. Arzdorf, P. Mulchandani, W. Chen, and M. J. Schöning. Feldeffekt-Enzysensor zur Detektion von Pestiziden. *Technisches Messen*, 70:561–564, 2003.
- [33] A. Simonis, C. Ruge, M. Müller-Veggian, H. Lüth, and M. J. Schöning. A long-term stable macroporous-type EIS structure for electrochemical sensor applications. *Sensors and Actuators*, 91:21–25, 2003.
- [34] A. Simonis, H. Lüth, J. Wang, and M. J. Schöning. Strategies of miniaturised reference electrodes integrated in a silicon-based „one chip“ pH sensor. *Sensors*, 3:202–212, 2003.
- [35] M. J. Schöning, J. W. Schultze, and A. Poghossian. Measuring seven parameters by two ISFET modules in a microcell set-up. *Int. Journal of Computational Engineering Science*, 4(2):257–260, 2003.
- [36] M. J. Schöning, R. Krause, K. Block, M. Musameh, A. Mulchandani, and J. Wang. A dual amperometric/potentiometric FIA-based biosensor for the distinctive detection of organophosphorus pesticides. *Sensors and Actuators B*, 95:291–296, 2003.
- [37] M. J. Schöning, M. Arzdorf, P. Mulchandani, W. Chen, and A. Mulchandani. A capacitive field-effect sensor for the direct determination of organophosphorus pesticides. *Sensors and Actuators*, 91:92–97, 2003.
- [38] A. Poghossian, T. Yoshinobu, and M. J. Schöning. Flow-velocity microsensors based on semiconductor field-effect structures. *Sensors*, 3:202–212, 2003.
- [39] M. J. Schöning, M. Arzdorf, P. Mulchandani, W. Chen, and A. Mulchandani. Towards a capacitive enzyme sensor for direct determination of organophosphorus pesticides: Fundamentals studies and aspects of development. *Sensors*, 3:119–127, 2003.

- [40] A. Poghossian, J. W. Schultze, and M. J. Schöning. Multi-parameter detection of (bio-)chemical and physical quantities using an identical transducer principle. *Sensors and Actuators*, 91:83–91, 2003.
- [41] A. Poghossian, J. W. Schultze, and M. J. Schöning. Application of a (bio-)chemical sensor (ISFET) for the detection of physical parameters in liquids. *Electrochimica Acta*, 48:3289–3297, 2003.
- [42] A. Poghossian, L. Berndsen, and M. J. Schöning. Chemical sensor as physical sensor: ISFET-based flow-velocity, flow-direction and diffusion-coefficient sensor. *Sensors and Actuators B*, 95:384–390, 2003.
- [43] Yu. Mourzina, Th. Mai, A. Poghossian, Yu. Ermelenko, T. Yoshinobu, Yu. Vlasov, H. Iwasaki, and M. J. Schöning. K^+ -selective field-effect sensors as transducers for bioelectronic applications. *Electrochimica Acta*, 48:3333–3339, 2003.
- [44] Yu. G. Mourzina, Yu. E. Ermelenko, T. Yoshinobu, Yu. Vlasov, H. Iwasaki, and M. J. Schöning. Anion-selective light-addressable potentiometric sensors (LAPS) for the determination of nitrate and sulphate ions. *Sensors and Actuators*, 91:32–38, 2003.
- [45] M. Keusgen, M. Jünger, I. Krest, and M. J. Schöning. Development of a biosensor specific for cysteine sulfoxides. *Biosensors and Bioelectronics*, 18:805–812, 2003.
- [46] M. Keusgen, M. Jünger, I. Krest, and M. J. Schöning. Biosensoric detection of the cysteine sulfoxide alliin. *Sensors and Actuators B*, 95:297–302, 2003.
- [47] Yu. Ermelenko, T. Yoshinobu, Yu. Mourzina, K. Furuichi, S. Levichev, M. J. Schöning, H. Vlasov, and Yu. Iwasaki. The double K^+/Ca^{2+} sensor based on laser scanned silicon transducer (LSST) for multi-component analysis. *Talanta*, 59:785–795, 2003.
- [48] A. Bressel, J. W. Schultze, W. Khan, G. M. Wolfaardt, H.-P. Rohns, R. Irmscher, and M. J. Schöning. High resolution gravimetric, optical and electrochemical investigations of microbial biofilm formation in aqueous systems. *Electrochimica Acta*, 48:3363–3372, 2003.
- [49] M. J. Schöning. Silicon-based field-effect structures — from dielectrics to bioelectronics. *Electrochemical Society Proceedings Vol. 2003-01, ISBN 1-56677-346-6*, pages 31–37, Paris (France) April 27 - May 2 (2003).
- [50] T. Yoshinobu, Y. Ermelenko, Y. Mourzina, M. J. Schöning, H. Iwasaki, and Y. Vlasov. Multi-component analysis based on the light-addressable potentiometric sensor (LAPS). *Proc. 11th Int. Conf. Sensor 2003*, pages 141–144, Nuremberg (Germany) 13-15 May 2003.
- [51] A. Poghossian and M. J. Schöning. (Bio-)Chemical and physical sensors using semiconductor field-effect structures. *Proc. 4th Nat. Conf. Semiconductor Microelectronics*, pages 91–96, Tsakhadzor (Armenia) 29-31 May 2003.
- [52] M. Keusgen, M. Jünger, I. Krest, and M. J. Schöning. Direct determination of cyanides by potentiometric biosensors. *Proc. Eurosenors XVII*, pages 817–820, Guimaraes (Portugal) 21-24 September 2003.
- [53] T. Yoshinobu, M. J. Schöning, F. Finger, W. Moritz, and H. Iwasaki. Thin-film a-Si LAPS: Preparation and pH sensitivity. *Proc. Eurosenors XVII*, pages 149–152, Guimaraes (Portugal) 21-24 September 2003.
- [54] A. Simonis, H. Lüth, J. Wang, and M. J. Schöning. New concepts of miniaturised reference electrodes in silicon technology for potentiometric sensor systems. *Proc. Eurosenors XVII*, pages 131–134, Guimaraes (Portugal) 21-24 September 2003.

- [55] A. Poghossian, D.-T. Mai, Yu. Mourzina, and M. J. Schöning. An impedance effect of an ion-sensitive membrane: Characterisation of an ESMIS sensor by impedance spectroscopy, capacitance-voltage and constant-capacitance method. *Proc. Euroensors XVII*, pages 127–130, Guimaraes (Portugal) 21-24 September 2003.
- [56] Yu. Ermelenko, T. Yoshinobu, Yu. Mourzina, M. J. Schöning, Yu. Vlasov, and H. Iwasaki. A multisensor based on laser scanned silicon transducer (LSST): development and properties. *Proc. Euroensors XVII*, pages 125–126, Guimaraes (Portugal) 21-24 September 2003.
- [57] W. Moritz, T. Yoshinobu, F. Finger, S. Krause, and M. J. Schöning. Amorphous silicon as semiconductor material for high resolution LAPS. *Proc. Euroensors XVII*, pages 83–84, Guimaraes (Portugal) 21-24 September 2003.

Labor Biomechanik (Prof. Dr. M. Staat)

- [1] M. Staat. Local and global collapse pressure of longitudinally flawed pipes and cylindrical vessels. *International Journal of Pressure Vessels and Piping*, 82/3:217–225, 2005.
- [2] M. Staat, M. Heitzer, H. Lang, and K. Wirtz. Direct finite element route for design-by-analysis of pressure components. *International Journal of Pressure Vessels and Piping*, 82:61–67, 2005.
- [3] R. Kühn, W. Hauger, S. Sponagel, and M. Staat. An interpretation of wolff's law. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49 (Ergänzungsband 2(2)):1020–1021, 2004.
- [4] M. Staat. Plastic collapse analysis of longitudinally flawed pipes and vessels. *Nuclear Engineering and Design*, 234/1-3:25–43, 2004.
- [5] M. Staat, M. Schwartz, H. Lang, K. Wirtz, and M. Heitzer. Design by analysis of pressure components by non-linear optimization. Pressure Vessel Technology 2003, Proceedings ICPVT-10 (Ed. J. L. Zeman), July 7-10, Vienna, Austria, 2003.
- [6] M. Heitzer, M. Staat, H. Reiners, and F. Schubert. Shakedown and ratchetting under tension-torsion loadings: analysis and experiments. *Nuclear Engineering and Design*, 225:11–26, 2003.

Labor Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik (Prof. Dr. M.-P. Weißhaar)

- [1] T. Schöndorf, L. Eisele, U.-J. Göhring, M. M. Valter, M. Warm, P. Mallmann, M. Becker, R. Fechteler, M.-P. Weißhaar, and M. Hoopmann. The V109G polymorphism of the p27 gene CDKN1B indicates worse outcome in node-negative breast cancer patients. *Tumor Biology*, 25(5-6):in press, 2004.
- [2] E. Tjisse Klasen, D. Walrafen, L. Spitta, T. Schöndorf, C. Baumstark-Kahn, P. Rettberg, A. Pfütznner, G. Horneck, and Weisshaar M.P. The lux-fluoro assay implies advantageous features for acute toxicity testing. *Biomedizinische Technik*, 49 (2):988–989, 2004.
- [3] A. Weise, S. Grundler, T. Schöndorf, M.-P. Weißhaar, T. Forst, and Pfütznner A. Use of the lightcycler-method for genotyping of metabolic enzymes participating in drug-metabolism for patients with type 2 diabetes and normal subjects. *Biomedizinische Technik*, 49 (2):986–987, 2004.
- [4] T. Schöndorf, M. Ebert, J. Hoffmann, N. Moser, M. Becker, U.-J. Göhring, and M. P. Weißhaar. Hypermethylation of the PTEN gene in ovarian cancer cell lines. *Cancer Letters*, 207:215–220, 2004.

Koordinatoren (Dr. Dr. T. Schöndorf, Dr. (AUS) I. G. Tremmel)

- [1] B. Wappenschmidt, E. Wardelmann, A. Gehrig, T. Schöndorf, N. Maass, G. Bonatz, A. M. Gassel, T. Pietsch, P. Mallmann, B. H. Weber, and R. K. Schmutzler. PTEN mutations do not cause nuclear β -catenin accumulation in endometrial carcinomas. *Human Pathology*, 35:1260–1265, 2004.
- [2] T. Schöndorf, L. Eisele, U.-J. Göhring, M. M. Valter, M. Warm, P. Mallmann, M. Becker, R. Fechteler, M.-P. Weisshaar, and M. Hoopmann. The V109G polymorphism of the p27 gene CDKN1B indicates worse outcome in node-negative breast cancer patients. *Tumor Biology*, 25(5-6):in press, 2004.
- [3] E. Tijssse Klases, D. Walrafen, L. Spitta, T. Schöndorf, C. Baumstark-Kahn, P. Rettberg, A. Pfützner, G. Horneck, and M.P. Weisshaar. The lux-fluoro assay implies advantageous features for acute toxicity testing. *Biomedizinische Technik*, 49 (2):988–989, 2004.
- [4] A. Weise, S. Grundler, T. Schöndorf, M.-P. Weisshaar, T. Forst, and A. Pfützner. Use of the lightcycler-method for genotyping of metabolic enzymes participating in drug-metabolism for patients with type 2 diabetes and normal subjects. *Biomedizinische Technik*, 49 (2):986–987, 2004.
- [5] T. Schöndorf, M. Hoopmann, M. Breidenbach, D. T. Rein, M. Göhring, U. J. Becker, P. Mallmann, and C. M. Kurbacher. Dysregulation of protein kinase C activity in chemoresistant breast cancer cells. *Anticancer Drugs*, 15:265–268, 2004.
- [6] T. Schöndorf, U.-J. Göhring, M. Becker, M. Hoopmann, T. Schmidt, S. Rützel, D. T. Rein, U. Ulrich, R. Fechteler, A. Bersch, P. Mallmann, and M. M. Valter. High apoptotic index correlates to p21 and p27 expression indicating favorable outcome of primary breast cancer patients, but lacking prognostic significance in multivariate analysis. *Pathobiology*, 71(4):217–222, 2004.
- [7] T. Schöndorf, M. Ebert, J. Hoffmann, N. Moser, M. Becker, U.-J. Göhring, and M. P. Weisshaar. Hypermethylation of the PTEN gene in ovarian cancer cell lines. *Cancer Letters*, 207:215–220, 2004.
- [8] E. Isachenko, V. Isachenko, I. I. Katkov, G. Rahimi, T. Schöndorf, P. Mallmann, S. Dessole, and F. Nawroth. DNA integrity and motility of human spermatozoa after standard slow freezing versus cryoprotectant-free vitrification. *Human Reproduction*, 19:932–939, 2004.
- [9] T. Schöndorf, M. Hoopmann, B. Eversheim, M. M. Valter, M. Becker, B. Wappenschmidt, U.-J. Göhring, T. Kübler, R. K. Schmutzler, and R. Schäfer. Expression of the tumor suppressor gene PTEN is not altered in the progression of ovarian carcinomas and does not correlate with p27Kip1 expression. *Oncology Reports*, 10:1717–1722, 2003.
- [10] T. Schöndorf, U.-J. Göhring, G. Roth, I. Middel, M. Becker, N. Moser, M. M. Valter, and M. Hoopmann. Time to progression is dependent on the expression of the tumour suppressor PTEN in ovarian cancer patients. *European Journal of Clinical Investigation*, 33:256–260, 2003.
- [11] T. Schöndorf, C. Eisberg, G. Wassmer, M. Warm, M. Becker, and U.-J. Göhring. Association of the vitamin D receptor genotype with bone metastases in breast cancer patients. *Oncology (Basel)*, 64:154–159, 2003.
- [12] D. T. Rein, K. Röhrig, T. Schöndorf, A. Lazar, M. Fleisch, D. Niederacher, H. G. Bender, and P. Dall. Expression of the hyaluronan receptor RHAMM in endometrial carcinomas suggests a role in tumour progression and metastasis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 129:161–164, 2003.

- [13] D. T. Rein, M. Breidenbach, B. Hönscheid, U. Friebe-Hoffmann, H. Engel, U.-J. Göhring, L. Uekermann, C. M. Kurbacher, and T. Schöndorf. Preeclamptic women are deficient of interleukin-10 as assessed by cytokine release of trophoblasts *in vitro*. *Cytokine*, 23:119–125, 2003.
- [14] M. Hoopmann, M. Warm, T. Schöndorf, M. Possover, and P. K. Mallmann. Recurrence of breast cancer in the donor-site after latissimus-dorsi-flap. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 112:819–821, 2003.
- [15] M. Hoopmann, R. Neumann, T. Tanasale, and T. Schöndorf. Her-2/neu determination in blood plasma of patients with her-2/neu overexpressing metastasized breast cancer: A longitudinal study. *Anticancer Research*, 23:1031–1034, 2003.
- [16] M. Breidenbach, D. T. Rein, T. Schöndorf, T. Schmidt, E. König, M. Valter, and C. M. Kurbacher. Hematological side-effect profiles of individualized chemotherapy regimen for recurrent ovarian cancer. *Anticancer Drugs*, 14:341–346, 2003.
- [1] I. G. Tremmel, E. Weis, and G. D. Farquhar. The influence of protein-protein-interactions on the organisation of proteins within thylakoid membranes. *Biophysical Journal*, accepted, 2004.
- [2] I. G. Tremmel, E. Weis, and G. D. Farquhar. Crowded media — why we need to rethink our conception of reactions in biological systems. *Biomedizinische Technik (Berlin)*, 49(2):990–991, 2004.
- [3] H. Kirchhoff, I. G. Tremmel, W. Haase, and U. Kubitzscheck. Supramolecular photosystem II organization in grana thylakoid membranes: Evidence for a structured arrangement. *Biochemistry*, 43(28):9204–9213, 2004.
- [4] I. G. Tremmel, H. Kirchhoff, E. Weis, and G. D. Farquhar. Dependence of plastoquinol diffusion on the shape, size, and density of integral thylakoid proteins. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1607(2-3):97–109, 2003.

Bücher und Buchbeiträge

Labor Chemo- und Biosensorik (Prof. Dr. M. J. Schöning)

- [1] M. J. Schöning. *CNI — The Center of Nanoelectronic Systems for Information Technology*, chapter Silicon-based biochemical sensors., pages 165–170. Forschungszentrum Jülich, Jülich, 2003.
- [2] A. Poghosian and M. J. Schöning. *Integrated Analytical Systems, Comprehensive Analytical Chemistry XXXIX.*, chapter "High-order" hybrid FET module for (bio)chemical and physical sensing., pages 587–623. Elsevier, Amsterdam, 2003. Editor: S. Alegret.

Labor Biomechanik (Prof. Dr. M. Staat)

- [1] M. Staat and M. Heitzer. *In: Numerical Methods for Limit and Shakedown Analysis. Deterministic and Probabilistic Approach*, chapter Probabilistic limit and shakedown problem., pages 217–268. NIC Series Vol. 15, John von Neumann Institute for Computing, Jülich, 2003. Editors: M. Staat and M. Heitzer.
- [2] M. Heitzer and M. Staat. *In: Numerical Methods for Limit and Shakedown Analysis. Deterministic and Probabilistic Approach*, chapter Basis reduction techniques for limit and shakedown problems., pages 1–55. NIC Series Vol. 15, John von Neumann Institute for Computing, Jülich, 2003. Editors: M. Staat and M. Heitzer.
- [3] M. Staat and M. Heitzer. *Numerical Methods for Limit and Shakedown Analysis. Deterministic and Probabilistic Approach.* NIC Series Vol. 15, John von Neumann Institute for Computing, Jülich, 2003. Editors: M. Staat and M. Heitzer. <http://www.fz-juelich.de/nic-series/volume15/nic-series-band15.pdf>.

Koordinatoren (Dr. Dr. T. Schöndorf, Dr. (AUS) I. G. Tremmel)

- [1] T. Schöndorf, R. Neumann, C. Benz, M. Becker, M. Riffelmann, U.-J. Göhring, J. Sartorius, C.-H. von König, M. Breidenbach, and C. M. Kurbacher. *Recent Results in Cancer Research: Chemosensitivity Testing in Oncology.*, chapter Cisplatin, Doxorubicin and Paclitaxel Induce mdr1-Gene Transcription in Ovarian Cancer Cell Lines., pages 111–116. Springer Verlag, Berlin, 2003. Editors: U. Reinhold and W. Tilgen.

Patente

Erfinder	Titel	Patentnummer
M. Papaspyrou S. Schmidt M. Biselli	"Kupplung für sterile Zwecke"	DE 197 45 663 C2 (28.08.2003)
M. J. Schöning A. Poghossian	"Verfahren zur selbstjustierenden Verkleinerung von Strukturen"	DE 10332725.8 (17.07.2003)
M. J. Schöning M. Keusgen M. Jünger	"Reagenzloser Biosensor zum Nachweis von Nitrilen und Cyaniden"	DE 1031296.6 (20.03.2003)
G. E. Jeromin T. Mang	"Rührreaktionsgefäß und dessen Verwendung"	DE 10 2004 026 448.1 (29.05.2004)
G. E. Jeromin T. Mang	"Immobilisierte Enzyme auf magnetisierbaren Trägern"	DE 10 2004 005 198.4 (03.02.2004)
G. E. Jeromin T. Mang	"Neue Technik mit magnetisierbaren Materialien"	DE 10 2004 005 201.8 (03.02.2004)
G. E. Jeromin T. Mang	"Funktionalisierte magnetisierbare Partikel"	DE 10 2004 005 199.2 (03.02.2004)
A. Poghossian A. Cherstvy M. J. Schöning S. Ingebrandt M. Keusgen	"Vorrichtung und Verfahren zum Nachweis von geladenen Makromolekülen"	DE 10 2004 044 299 (10.09.2004)

Tagungen

Eingeladene Vorträge 2004

- Mai 29. - Juni 2.: "Int. Symposium on Sensor Science", Nanjing (China),
Playing around with capacitive field-effect sensors on the basis of EIS structures.
Yoshinobu, T.; **Schöning, M. J.**; Finger, F.; Moritz, W.; Iwasaki, H.
- Mai 29. - Juni 2.: "Int. Symposium on Sensor Science", Nanjing (China),
Fabrication of thin-film LAPS with amorphous silicon.
Schöning, M. J.
- November 9.-13.: "Shanghai International Conference on Physiological Biophysics", Shanghai (China),
Contemporary Bioengineering — a major challenge for engineers., (Keynote lecture)
Artmann, G. M.
Silicon-based field effect sensors for (bio-)chemical sensing.
Schöning, M. J.

Eingeladene Vorträge 2003

- Februar 24.-26.: "FITNET Meeting", Milan (Italy),
Direct plastic finite element limit analysis for structural integrity after SINTAP and LISA.
Staat M.
- April 24.-25.: "1st EPIP Conference 2003", München, (Germany),
Time series methods to forecast patent filings.
Dikta G.
- April 27. - Mai 2.: "203rd Meeting of Electrochemical Society", Paris (France),
Silicon-based field-effect structures — From dielectrics to bioelectronics.
Schöning, M. J.
- Juni 16.-20.: "Int. Symp. on Sensor Science", Paris (France),
Towards a capacitive enzyme sensor for the direct determination of organophosphorus pesticides — Fundamental studies and aspects of development.
Schöning, M. J.; Arzdorf, M.; Mulchandani, P.; Chen, W.; Mulchandani, A.
- August 20.-22.: "6th Int. Conference on Cellular Engineering", Sydney (Australia),
Towards extracellular silicon-based field-effect transistors and microelectrode arrays.
Schöning, M. J.; Ingebrandt, S.; Baumann, A.; Seifert, R.; Kaupp, U. B.; Hara, M.; Yoshinobu, T.; Schroth, P. Schütz, S.; Hummel, H. E.; Offenhäusser, A.
- August 24.-29.: "World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering", Sydney (Australia),
Nature is non-linear. A temperature transition of red blood cells and its molecular mechanism, (Keynote lecture).
Artmann, G. M.

- Oktober 1.-4.: "Meeting der Biomedical Engineering Society (BMES)", Nashville (USA),
Lateral mechanical tension in ultra flat fibroblast-collagen gels.
Artmann, G. M.

Tagungsbeiträge 2004

- Januar 30. - Februar 2.: "1st Meeting of the Institute for Insulin Resistance Studies", Nassau (Bahamas).
Laboratory markers of insulin resistance.
Pfützner, A.
- Februar 18.: "Deutsche Krebsgesellschaft, 26. Deutscher Krebskongress", Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 130: S146-S147 (2004), Berlin (Germany).
Mdr1-expression in ovarian cancer cells exposed to anticancer drugs.
Schöndorf, T.; Hoopmann, M.; Riffelmann, M.; Kurbacher, C. M.; Sartorius, J.; Neumann, R.; Mallmann, P.
- März 15.-16.: "Sensoren und Messsysteme 2004", Ludwigsburg (Germany)
Charakterisierung von kapazitiven EMIS-Sensoren mittels Impedanzspektroskopie, Kapazitäts-Spannungs- und Konstant-Kapazitäts-Messung.
Knobbe, D.-T.; **Schöning, M. J.**; Poghossian, A.; Mourzina, Yu.
Knoblauchgehaltsbestimmungen mit einem feldeffektbasierten Halbleiterbiosensor.
Schöning, M. J.; Jünger, M.; Keusgen, M.
Direktnachweis von Pestiziden und Cyanid mit elektrochemischen Enzymsensoren.
Schöning, M. J.; Kloock, J. P.; Knobbe, D.-T.; Krause, R.; Block, K.; Wang, J.; Mulchandani, A.; Keusgen, M.
Miniaturisierte Referenzelektroden in Siliziumtechnologie für elektrochemische Sensoranwendungen — Vergleichende Gegenüberstellung einer Dünnschicht- und einer Dickschichtvariante.
Simonis, A.; Lüth, H.; Wang, J.; **Schöning, M. J.**
- März 21.-27.: "75. GAMM Jahrestagung", Dresden (Germany)
An algorithm for shakedown analysis for materials with temperature dependent yield stress.
Khoi Duc Vu; **Staat M.**
- März 21.-27.: "75. GAMM Jahrestagung", Dresden (Germany)
A two phase mixture model based on bone observation.
Kühn, R.-R. ; Hauger, W.; **Staat M.**; Sponagel, S.
- März 23.-25.: "LifeCom 2004", Düsseldorf (Germany)
Potentiometrische Dünnschichtsensoren auf der Basis von Chalkogenidgläsern für den Nachweis von Schwermetallionen.
Kloock, J. P.; Ermolenko, Yu.; Mourzina, Yu.; Schubert, J.; **Schöning, M. J.**
- März 23.-26.: "Deutsche Mathematiker Vereinigung, Karlsruher Stochastik Tage", Karlsruhe (Germany)
Bootstrap approximations in model checks for binary data.
Dikta G.
- Mai 4.-6.: "BioPerspectives und 22. DECHEMA-Jahrestagung der Biotechnologen", Wiesbaden (Germany)
Entwicklung und Optimierung des bakteriellen Luminofluoreszenz-Testverfahrens SWITCH zur Bestimmung der akuten Toxizität beim Menschen.
Baumstark-Khan, C.; Spitta, L.; Tijssse Klasen, E.; Walrafen, D.; Rettberg, P.; **Schöndorf, T.**; Horneck, G.; **Weisshaar, M. P.**

- Mai 29. - Juni 2.: "Int. Symposium on Sensor Science", Nanjing (China)
Inorganic thin-film sensor membranes with PLD-prepared chalcogenide glasses: challenges and implementation.
Kloock, J. P.; Mourzina, Y.; Ermolenko, Y.; Doll, T.; Schubert, J.; **Schöning, M. J.**
Integration of a capacitive EIS sensor into a FIA system for pH and penicillin determination.
Rolka, D.; Poghossian, A.; **Schöning, M. J.**
Towards a portable multi-sensor LAPS unit with integrated signal processing.
Wagner, T.; Wang, C.; Otto, R.; Kloock, J. P.; Yoshinobu, T.; **Schöning, M. J.**
- Juni 2.-5.: "Biosensors, 8. Weltkongress", Granada (Spain)
The SWITCH bioassay implies advantageous features for toxicity testing.
Baumstark-Khan, C.; Walrafen, D.; Tijssse Klasen, E.; Spitta, L.; Rettberg, P.; **Schöndorf, T.**;
Horneck, G.; **Weisshaar, M. P.**
- Juni 3.: "CeNTech Workshop", Münster (Germany) *Thermosensitive magnetische Nanopartikel für Bioanalytik und Therapie.*
Mang, T.
Optimierte Magnetpartikel zur Isolierung von geladenen Biomolekülen, insbesondere Nukleinsäuren.
Mang, T.
Bioassays auf der Basis magnetischer Markierung.
Schöning, M. J.
Strukturen im Nanometerbereich.
Schöning, M. J.
Kompetenzplattform Bioengineering: ausgewählte Projekte zum Thema NanoBio.
Tremmel, I. G.
- Juli 2.-3.: "203. Tagung der NWGGG", Zentralblatt Gynäkologie 126: A41 (2004) Niederrheinisch-Westfälische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Köln (Germany)
Hoher Apoptoseindex korreliert mit p21- und p27-Expression — Anzeichen für bessere Prognose in primären Mammakarzinomen, aber ohne Signifikanz in multivariater Analyse.
Valter, M. M.; Göhring, U.-J.; Hoopmann, M.; Schmidt, T.; Becker, M.; Rützel, S.; Rein, D. T.; Ulrich, U.; Fechteler, R.; Bersch, A.; Mallmann, P.; **Schöndorf, T.**
- Juli 11.-14.: "10th Int. Meeting on Chemical Sensors", Tsukuba (Japan)
Immobilization of urease and cholinesterase on the surface of semiconductor transducer for the development of light-addressable potentiometric sensors.
Mourzina, I. G.; Yoshinobu, T.; Ermolenko Y. E.; Vlasov, Y. G.; **Schöning, M. J.**; Iwasaki, H.
Silicon field-effect biosensor for cyanide detection.
Schöning, M. J.; Kloock, J. P.; Knobbe, D.-T.; Råde, J.; Keusgen, M.
Miniaturized flow-through cell with integrated capacitive EIS sensors fabricated at wafer level using Si and Su-8 technologies.
Schöning, M. J.; Näther, N.; Auger, V.; Poghossian, A.; Koudelka-Hep, M.
Development of a handheld 16 channel pen-type LAPS for electrochemical sensing.
Schöning, M. J.; Wagner, T.; Wang, C.; Otto, R.; Yoshinobu, T.
Amperometric PDMS-glass capillary electrophoresis-based biosensor microchip for catechol and dopamine detection.
Schöning, M. J.; Wang, J.; Jacobs, M.; Knobbe, D.-T.; Muck, A.
- September 2.-3.: "EnviHab Workshop, DLR", Proceedings, Köln-Porz (Germany)
Augmented Perception - AuPer.
Kemmet, V.; **Heiden, W.**
- September 4.-9.: "39th Annual Meeting of the EASD", München (Germany)
Association of hsCRP with later stage β -cell dysfunction and insulin resistance in patients with

Type 2 diabetes.

Pfützner, A.; Standl, E.; Strotmann, H.-J.; Schulze, J.; Hohberg, C.; Pahler, S.; Lübben, G.; Forst, T.

- September 12.-15.: "Eurosensors XVIII Conference", Rome (Italy)
Possibilities and limitations of label-free detection of DNA hybridization with field-effect based devices.
 Poghossian, A.; Cherstvy, A.; **Schöning, M. J.**
CIP (Cleaning in place) suitable "non-glass" pH sensor based on a Ta₂O₅ gate structure.
Schöning, M. J.; Brinkmann, D.; Demuth, C.; Poghossian, A.
Application of the light-addressable potentiometric sensor to microfluidic devices.
 Yoshinobu, T.; Ui, Y.; Iwasaki, H.; **Schöning, M. J.**; Koudelka-Hep, M.

- September 21.: "International Symposium on Cellular Engineering & Nanosensors", Ilmenau (Germany),
 Satellite Symposium of the "38. DGBMT Jahrestagung BMT 2004" (22.-24. September).
Free radical nature of the bacterial effect of plasma-generated cluster ions.
 Digel, I. E.; Demirci, T.; Temiz Artmann, A.; Nojima, H.; Porst, D.; **Artmann, G. M.**
Escherichia coli infection in rats: does an antibiotic treatment with ofloxacin reverse damaging effects of activated leukocytes on red blood cells?
 Temiz Artmann, A.; Resmi, H.; Kayser, P.; Digel, I. E.; Yilmaz, O.; Yucesoy, M.; Maggakis-Kelemen, C.; **Artmann, G. M.**
Colloid osmotic effects in blood.
Artmann, G. M.; Temiz Artmann, A.; Kayser, P.; Digel, I. E.
Surface and permeability properties of red blood cell templated polyelectrolyte.
 Bäumler, H.; Krabi, A.; Mitlöhner, R.; Georgieva, R.; Rösch, P.; Maggakis-Kelemen, C.; **Artmann, G. M.**; Kieswetter, H.
A technical approach for fabrication of polymeric composite microcapsules.
 Maggakis-Kelemen, C.; Porst, D.; **Artmann, G. M.**; Bäumler, H.
Mechanical stimulation of 3T3 fibroblasts activates genes: itgb5 and p53 responses as quantified on the mRNA level.
 Demirci, T.; Trzewik, J.; Linder, P.; Digel, I. E.; **Artmann, G. M.**; Temiz Artmann, A.
Plasma cluster ion (pci) effects on microbial cell viability.
 Digel, I. E.; Temiz Artmann, A.; Nojima, H.; **Artmann, G. M.**
Cellular response on mechanical loading.
 Trzewik, J.; Digel, I. E.; Demirci, T.; Temiz Artmann, A.; **Artmann, G. M.**
Three-dimensional analysis of cell orientation and location in thin film tissue constructs at various mechanical stress conditions.
 Trzewik, J.; Linder, P.; Demirci, T.; **Artmann, G. M.**
Mechanical stimulation of 3T3 fibroblasts activates genes: i. real time pcr products and suppliers by comparison.
 Demirci, T.; Trzewik, J.; Linder, P.; **Artmann, G. M.**; Temiz Artmann, A.
Thermosensitive magnetic nanoparticles for bioanalytical and therapeutical applications.
Mang, T.; Haulena, F.; Datta, S.; Rath, S.
Polymer magnetic particles for isolating charged biomolecules, especially nucleic acids.
Mang, T.; Haulena, F.; Herbst, M.; Fischer, I.; Gellissen, M.; Cremer, P.
Stability of non-invasive blood glucose determinations by means of the pendra-device during orthostatic changes of cutaneous microcirculation.
Pfützner, A.; Caduff, A.; Schrepfer, T.; Greningloh, M.; Forst, T.
Accuracy of the non-invasive glucose monitoring device pendra compared to alternative site glucose measurements at the lower forearm during dynamic blood glucose changes in type 1 diabetic patients.
Pfützner, A.; Caduff, A.; Forst, S.; Larbig, M.; Dewarrat, R. Schrepfer, T.; Weber, M. M.;

Forst, T.

Use of LightCycler–method for genotyping of metabolic enzymes participating in drug–metabolism for patients with type 2 diabetes and normal sublepts.

Weise, A.; Grundler, S.; **Schöndorf, T.**; **Weißhaar, M.–P.**; Forst, T.; **Pfützner, A.**

The lux–fluoro assay implies advantageous features for acute toxicity testing.

Tijssse Klaasen, E.; Walrafen, D.; Spitta, L.; **Schöndorf, T.**; Baumstark–Kahn, C.; Rettberg, P.; **Pfützner, A.**; Horneck, G.; **Weißhaar, M.–P.**

Detection of layer–by–layer absorbed polyelectrolytes by means of field–effect based capacitive EIS structures.

Kassab, T.; Han, Y.; Poghosian, A.; Ingebrandt, S.; Offenhäusser, A.; **Schöning, M. J.**

Strategies of biosensoric detection of potential drugs in nature.

Keusgen, M.; **Schöning, M. J.**

Pulsed laser deposition: A tool for fabricating thin–film microsensors.

Kloock, J. P.; Mourzina, Y.; Schubert, J.; Ermolenko, Y.; **Schöning, M. J.**

Microscopy of impedance and surface ion concentrations.

Moritz, W.; Yoshinobu, T.; Finger, F.; Krause, S.; Xu, M.; **Schöning, M. J.**

A miniaturized flow–through cell in SU-8 technique for EIS sensors.

Näther, N.; Auger, V.; Poghosian, A.; Koudelka–Hep, M.; **Schöning, M. J.**

Microsensors based on ion–sensitive field–effect transistors for biomedical applications.

Poghosian, A.; Ingebrandt, S.; Yeung, C.–K.; Offenhäusser, A.; **Schöning, M. J.**

A handheld 16 channel pen–type LAPS as a platform for (bio–)chemical sensing.

Wagner, T.; **Schöning, M. J.**; Otto, R.; Yoshinobu, T.

Potentiometric imaging in a microfluidic channel.

Yoshinobu, T.; Ui, Y.; Iwasaki, H.; Näther, N.; Koudelka–Hep, M.; **Schöning, M. J.**

An interpretation of Wolf’s law.

Kühn, R.–R.; Hauger, W.; **Staat, M.**; Sponagel, S.

Crowded media — why we need to rethink our conception of reactions in biological systems.

Tremmel, I. G.; Weis, E.; Farquhar, G. D.

- September 29. - Oktober 1.: "Remagener Physiktage", RheinAhrCampus Remagen (Germany)
3D–Reconstruction of Microscopic Translucent Silicate–based Marine and Freshwater–Organisms.
Schmitz, D.; Seibt, D.; Herpers, R.; **Heiden, W.**
- September 29. - Oktober 1.: "5th Int. Symposium on Electrochemical Micro and Nano Systems Technology", Tokyo (Japan)
Miniaturized reference electrodes for field–effect sensors compatible to silicon chip technology.
Schöning, M. J.; Lüth, H.; Wang, J.; Simonis, A.
Two microcell FIA (flow–injection analysis) platforms for capacitive silicon–based field–effect sensors.
Schöning, M. J.; Näther, N.; Rolka, D.; Koudelka–Hep, M.; Poghosian, A.
Towards self–aligned nano–structures by means of layer expansion technique.
Schöning, M. J.; Platen, J.; Knobbe, D.–T.; Poghosian, A.
- Oktober 3.–8.: "206th Meeting of the Electrochemical Society", Honolulu (Hawaii)
Scanning photo–induced impedance microscopy — improvements in lateral resolution.
Moritz, W.; Yoshinobu, T.; Finger, F.; Krause, S.; **Schöning, M. J.**
- November 9.–13.: "Shanghai International Conference on Physiological Biophysics", Shanghai (China),
Contemporary bioengineering and cell mechanics a major challenge for engineers.
Artmann, G. M.
Silicon–based field–effect sensors for (bio–)chemical sensing.
Schöning, M. J.

Portable multi-sensor LAPS (light-addressable potentiometric sensor) for ion sensing.
Wagner, T.; Otto, R.; Iwasaki, H.; Yoshinobu, T.; **Schöning, M. J.**

Tagungsbeiträge 2003

- März 5.-8.: "47th Symposium of the German Society of Endocrinology (DGE)", Köln (Germany)
Dose response effect of pulmonary.
Pfützner A.; Mondok, A.; Flacke, F.; Pahler, S.; Pohl, R.; Lindner, A.; Forst, T.; Steiner, S.S.
- März 16.-19.: "InCom", Düsseldorf (Germany)
Konzepte von miniaturisierbaren Referenzelektroden für potentiometrische (bio-)chemische Sensoranwendungen.
Simonis, A.; Nokam, A.; Lüth, H.; Wang, J.; **Schöning, M. J.**
- März 30. - April 1.: "3. BioSensor Symposium", Potsdam (Germany)
Entwicklung eines reagenzlosen Cyanid-Biosensors auf der Basis von EIS-Strukturen.
Keusgen, M.; Jünger, M.; Krest, I.; **Schöning, M. J.**
Entwicklung eines Biosensors zum Nachweis von Cysteinsulfoxiden.
Keusgen, M.; Jünger, M.; Krest, I.; **Schöning, M. J.**
Direktnachweis von Organophosphaten mittels amperometrischem / potentiometrischem Dual-Enzymsensor.
Schöning, M. J.; Krause, R.; Block, K.; Musameh, M.; Mulchandani, A.; Wang, J.
Neue Konzepte von miniaturisierbaren Referenzelektroden für potentiometrische Enzymsensoren.
Simonis, A.; Nokam, A.; Lüth, H.; Wang, J.; **Schöning, M. J.**
Multi-LAPS mit photostrukturierbaren Polymermembranen.
Yoshinobu, T.; Ermelenko, Yu.; Mourzina, Yu.; Iwasaki, H.; Vlasov, Yu.; **Schöning, M. J.**
- Mai 28.-30.: "38. Jahrestagung der Deutschen Diabetesgesellschaft", Bremen (Germany)
Ein erhöhter Nüchternwert von intaktem Proinsulin ist ein hochspezifischer Marker der Insulinresistenz bei Patienten mit Typ 2 Diabetes.
Forst, T.; Hohberg, C.; Mondok, A.; Pahler, S.; Konrad, T.; Lübben, G.; **Pfützner A.**
Die IRIS-II Studie bestätigt intaktes Proinsulin als hochspezifischen Marker für die Insulinresistenz.
Pfützner, A.; Standl, E.; Schulze, J.; Pahler, S.; Larbig, M.; Lübben, G.; Forst, T.
Schmerzschwellenbestimmung mittels SET, einem neuen Gerät zur Beurteilung einer sensorischen Polyneuropathie bei Patienten mit Diabetes mellitus.
Nguyen, M.; Henniges, W.; Mondok, A.; Lobisch, M.; **Pfützner, A.**; Forst, T.
- Mai 29.-31.: "4th Nat. Conf. Semiconductor Microelectronics", Tsakhkadzor (Armenia)
(Bio-)Chemical and physical sensors using semiconductor field-effect structures.
Poghossian, A.; **Schöning, M. J.**
- Juni 16.-20.: "Int. Symp. on Sensor Science", Paris (France)
Flow-velocity microsensors based on semiconductor field-effect structures.
Poghossian, A.; Yoshinobu, T.; **Schöning, M. J.**
Strategies of miniaturised reference electrodes integrated in a silicon-based on-chip pH sensor.
Simonis, A.; Lüth, H.; Wang, J.; **Schöning, M. J.**
- Juni 18.-21.: "CVR 2003", York University, Toronto (Canada)
Software-Driven Visual Depth-Perception.
Matthes, E.; Schmitz, D.; **Heiden, W.**

- Juni 30. – Juli 3.: "international rubber conference", Nürnberg (Germany)
Elastomere zum Abdichten gegen drückendes Wasser. **Mang, T.**
- Juli 7.: "CNI workshop", Jülich (Germany)
Multi-parameter detection of (bio-)chemical and physical quantities using an identical transducer principle.
Poghossian, A.; Berndsen, L.; Schultze, J. W.; Lüth, H.; **Schöning, M. J.**
A long-term stable macroporous-type EIS structure for electrochemical sensor applications.
Simonis, A.; Ruge, C.; Müller-Veggian, M.; Lüth, H.; **Schöning, M. J.**
Zukunftswerksatt Biosensorik.
Thust, M.; **Schöning, M. J.**
- Juli 7.-10.: "ICPVT-10", Vienna (Austria)
Design by analysis of pressure components by non-linear optimization.
Staat, M.; Schwartz, M.; Lang, H.; Wirtz, K.; Heitzer, M.
- August 3.-7.: "Joint Statistical Meeting of the IMS, AMS, and the Canadian Statistical Society 2003", San Francisco (USA)
Bootstrap approximations in model checks for binary data.
Dikta, G.
- August 22-25.: "6th International Conference on Cellular Engineering", Sidney (Australia)
Plasma cluster ion (PCI) effects on microbial cell viability.
Digel, I. E.; Temiz, A.; Nojima, H.; **Artmann, G. M.**
Some peculiarities of plasma cluster ions application in respect of indoor air purification.
Digel, I. E.; Temiz, A.; Nojima, H.; **Artmann, G. M.**
Permeability and deformability of PSS/PAH-multilayer capsules.
Maggakis-Kelemen, C.; Porst, D.; Popilar, C.; Bäuml, H.; **Artmann, G. M.**
Evaluation of lateral mechanical tension in ultra flat fibroblast-collagen gels.
Trzewik, J.; Temiz, A.; Linder, P.; **Artmann, G. M.**
- August 24.-29.: "18th Meeting of the International Diabetes Federation", Paris (France)
Future perspectives of Pendra.
Pfützner, A.
- August 31. - September 5.: "54th Annual Meeting of Int. Society of Electrochemistry", Sao Pedro (Brazil)
Scanning photo-induced impedance microscopy — the influence of the semiconductor on the lateral resolution.
Moritz, W.; Yoshinobu, T.; Finger, F.; Xu, M.; Krause, S.; **Schöning, M. J.**
- September 21.-24.: "17th Eurosenors Conference on Solid-State Transducers", Guimaraes (Portugal)
A multisensor based on laser scanned silicon transducer (LSST): development and properties.
Ermelenko, Yu.; Yoshinobu, T.; Mourzina, Yu.; **Schöning, M. J.**; Vlasov, Yu.; Iwasaki, H.
Direct determination of cyanides by potentiometric biosensors.
Keusgen, M.; Jünger, M.; Krest, I.; **Schöning, M. J.**
Amorphous silicon as semiconductor material for high resolution LAPS.
Moritz, W.; Yoshinobu, T.; Finger, F.; Krause, S.; **Schöning, M. J.**
An impedance effect of an ion-sensitive membrane: Characterisation of an ESMIS sensor by impedance spectroscopy, capacitance-voltage and constant-capacitance method.
Poghossian, A.; Mai, D.-T.; Mourzina, Yu.; **Schöning, M. J.**
New concepts of miniaturised reference electrodes in silicon technology for potentiometric sensor systems.
Simonis, A.; Lüth, H.; Wang, J.; **Schöning, M. J.**

Thin-film a-Si LAPS: Preparation and pH sensitivity.

Yoshinobu, T.; **Schöning, M. J.**; Finger, F.; Moritz, W.; Iwasaki, H.

- September 22.-23.: "13th International workshop on computational mechanics and materials", Magdeburg (Germany)
Linearized shakedown analysis for materials with temperature-dependent yield stress.
Vu, D. K.; **Staat, M.**
- Oktober 1.-4. "BMES Conference", Nashville (USA)
Lateral mechanical tension in ultra flat fibroblast collagen gels.
Tzewik, J.; Linder, P.; Temiz, A.; **Artmann, G. M.**
- Oktober 31.: "76. AGEF-Symposium", Düsseldorf (Germany)
Biosensoric detection of the cysteine sulphoxide alliin.
Keusgen, M.; Jünger, M.; Krest, I.; **Schöning, M. J.**
Impedance effect of an ion-sensitive membrane: characterisation of an ESMIS sensor by impedance spectroscopy, capacitance-voltage and constant-capacitance measurement.
Poghossian, A.; Mai, D.-T.; Mourzina, Y.; **Schöning, M. J.**
New concepts of miniaturised reference electrodes in silicon technology for potentiometric sensor systems.
Simonis, A.; Lüth, H.; Wang, J.; **Schöning, M. J.**
- November 6.-8.: "Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie — Organgruppe Mamma, 1. AGO-Symposium der wissenschaftlichen Arbeitsgruppen zur aktuellen Forschung beim Mammakarzinom", Joachimsthal (Germany).
The prognostic value of p27 mutations in primary breast cancer.
Hoopmann, M.; Eisele, L.; Valter, M.; **Schöndorf, T.**; Becker, M.; Warm, M.; Göhring, U. J.; Mallmann, P.
- November 6.-8.: "3rd Diabetes Technology Meeting", San Francisco (USA).
Pulmonary insulin delivery technologies.
Pfützner, A.
- November 11.: "4. Baesweiler BioTech-Meeting", Baesweiler (Germany).
Medizinische Biotechnologie-Pharmaproteine und Zellen als Therapeutika.
Biselli, M.
- Dezember 7.-12. "ICMAT 2003", Singapore (Singapore)
Measuring seven parameters by two ISFETs in a microcell set-up.
Schöning, M. J.; Poghossian, A.; Schultze, W.
- Dezember 8.-10. "6. Dresdner Sensor-Symposium", Dresden (Germany)
Entwicklung eines potentiometrischen Cyanid-Biosensors auf der Basis von EIS-Strukturen.
Keusgen, M.; Krest, I.; Jünger, M.; **Schöning, M. J.**
Feldeffekt-Enzymsensor zur Detektion von Pestiziden.
Schöning, M. J.; Mulchandani, A.; Thust, M.; Arzdorf, M.; Mulchandani, P.; Chen, W.

Session-/Meeting Chair

- 2003 Juni 16.-20.: "1st Int. Symp. on Sensor Science", Paris (France).
Schöning, M. J. (Chair)
- 2003 August 20.-22.: "6th International Conference on Cellular Engineering", Sydney (Australia).
Artmann, G. M. (Chair)
- 2003 August 20.-22.: "6th International Conference on Cellular Engineering", Sydney (Australia).
Schöning, M. J. (Chair)
- 2003 August 24.-29.: "18th Meeting of the International Diabetes Federation", Paris (France).
Pfützner, A. (Chair)
- 2003 September 21.-24.: "17th Eurosensors Conference on Solid-State Transducers", Guimaraes (Portugal).
Schöning, M. J. (Chair)
- 2003 Oktober 1.-4.: "Meeting der Biomedical Engineering Society (BMES)", Nashville (USA)
Artmann, G. M. (Chair)
- 2004 Mai 29. - Juni 2.: "2nd Int. Symposium on Sensor Science", Nanjing (China).
Schöning, M. J. (Chair)
- 2004 September 12.-15.: "18th Eurosensor Conference on Solid-State Transducers", Rome (Italy).
Schöning, M. J. (Chair)
- 2004 September 21.: "International Symposium on Cellular Engineering & Nanosensors", Ilmenau (Germany),
Satellite Symposium of the "38. DGBMT Jahrestagung BMT 2004" (22.-24. September).
Artmann, G. M. (Conference Organiser, Chair)
Mang T. (Chair)
Schöning, M. J. (Conference Organiser, Chair)
Staat M. (Chair)
- 2004 November 9.-13.: "Shanghai International Conference on Physiological Biophysics", Shanghai (China),
Artmann, G. M. (Co-Chair der Konferenz, Session Chair eines der Symposien, Chair der Panel Discussion: "*The 21 century Forum: Physiological Biophysics and Human Health*", Chair der Plenary Talks III und IV)
Schöning, M. J. (Chair)

Seminare

Seminarreihe Wintersemester 2004/2005

Di 12. Oktober,	16:30	Dr. Markus Valter, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universität zu Köln	Der Vorzeitige Blasensprung — Ist die Hauptursache für Frühgeburten und perinatale Sterblichkeit ein me- chanisches oder ein molekularbiologi- sches Problem?
Di 19. Oktober,	16:30	Prof. Ulrich Kubitscheck Institut für Physikalische und Theoretische Chemie, Rheinische Friedrich- Wilhelms-Universität Bonn	Leben en détail: Intrazellulärer Transport einzelner Moleküle
Di 9. November,	16:30	Dr. Lasse Greiner Institut für Technische und Ma- kromolekulare Chemie, RWTH Aachen	Selektive Wände: Der Membranreaktor als Verfahrens- konzept
Di 16. November,	16:30	Dr. Thomas Daußmann, JFC Jülich Fine Chemicals GmbH	Jülich Fine Chemicals, ein Start-up Unternehmen im Fokus der "Weißen Biotechnologie"
Di 30. November,	16:30	Dipl.-Ing. M. Jacobs, SUSS Microtec	SUSS Microtec, Overview and New Technologies
Di 7. Dezember,	16:30	Dipl. Ing Raoul-Roman Kühn Institut für Mechanik I, TU Darmstadt	Mechanische Gesichtspunkte zum Knochenumbau
Di 14. Dezember,	16:30	Prof. Walter van Laack FH Aachen	Osteoporose: Stabil bis ins hohe Alter
Di 11. Januar,	16:30	Dr. Detlef Müller-Schulte MagnaMedcis GmbH	Kombinatorische Nano- und Mikro- partikel: neuartige Ansätze für die Therapie und Diagnostik
Di 25. Januar,	16:30	Dipl.-Ing. Susanne Rath RWTH Aachen	Entwicklung von thermosensitiven Magnetpartikeln für medizinische Anwendungen
Di 1. Februar,	16:30	Dr. Leon Raeven DSM Biotech GmbH	White Biotechnology: Gateway to a more sustainable future

Seminarreihe Sommersemester 2004

Fr 16. April,	16:30	Dr. Claudia Heinen, Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik, Universität Karlsruhe	MRI Untersuchungen zur Strömung newtonscher und nicht-newtonscher Fluide in porösen Strukturen
Di 20. April,	16:30	Dr. Frank Stein	Hilfsmittel für die Versorgung von LowVision-Patienten
Di 4. Mai,	16:30	Dr. Walter van Laack FH Aachen	Multi-Bio-Signal-Therapie (MBST): Eine wirksame konservativ-physikalische Behandlungsmethode zur Stimulierung der Vermehrung von Knorpel- und Knochengewebe
Di 11. Mai,	16:30	Dr. Hinrich Lühring, Forschungszentrum Jülich, Institut für Chemie und Dynamik der Geosphäre (ICG)	Die Riesenalge Chara als biophysikalisches Labor
Di 18. Mai,	16:15	Dr. Dr. Thomas Schöndorf, Kompetenzplattform Bioengineering	Analyse des Tumorsuppressors PTEN beim Ovarialkarzinom
Di 25. Mai,	16:15	Prof. Rudolf Merkel, Forschungszentrum Jülich, Institut für Biologische Schichten	Biomechanik von einzelnen Bindungen zu Zellen
Do 3. Juni,	17:00	Dr. Christa Baumstark-Khan, DLR Köln	Getting Ready for the Manned Mission to Mars: Genetic Testing in Space Research
Fr 11. Juni,	11:00	Privatdozent Dr. Werner Moritz, Humboldt-Universität zu Berlin	Chemical sensors using the field effect in semiconductors
Di 15. Juni,	16:15	Prof. Gerhard Dikta, Biometrie, FH Aachen	Beitrag zur statistischen Lebensdaueranalyse

Monatsmeeting

Do 12. Februar,	16:30	Prof. Dr. M. J. Schöning,	Siliziumbasierte Chemo- und Biosensorik — ein aktueller Entwicklungsstand
Do 11. März,	15:00	Prof. Dr. M-P. Weißhaar,	Aktuelle Forschungsprojekte aus der Mikrobiologie und der Molekularbiologie
Do 13. Mai,	16:00	Prof. Dr. G. M. Artmann,	Überblick über Forschungsprojekte des Labors für Zellbiophysik
Do 17. Juni,	16:30	Prof. Dr. T. Mang,	Polymerchemische Arbeiten im Institut für angewandte Polymerchemie
Do 1. Juli,	16:30	Prof. Dr. T. Mang,	Laborführung
Fr 15. Oktober – Sa 16. Oktober,		Prof. Dr. A. Pfützner,	Klausurmeeting am Institut für Klinische Forschung und Entwicklung GmbH in Mainz
Do 4. November,	16:00	Prof. Dr. G. Jeromin,	Einblicke in die Bioorganik
Do 9. Dezember,	16:00	Prof. Dr. W. Heiden,	Vorstellung von Teilbereichen der Bioinformatik-Forschungsarbeiten anhand des "Immersion Square

Messen + Öffentlichkeitsarbeit

- 2004 November 24.-27.: MEDICA '04, Hannover. Präsentation der Kompetenzplattform Bioengineering.
Exponate aus den Laboren von **Artmann, G. M.; Schöning, M. J. und Staat, M.**
- 2004 Juni 27.: Tag der offenen Tür im Forschungszentrum Jülich. Präsentation der Kompetenzplattform Bioengineering.
Experimente und Präsentationen aus den Laboren von **Artmann, G. M.; Schöning, M. J. und Staat, M.**
- 2004 Mai 16.: Tag der offenen Tür an der Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich.
Veranstaltungen in den Laboren der Professoren **Artmann, G. M.; Biselli, M.; Jeromin, G. E.; Schöning, M. J. und Staat, M.**
- 2004 Januar 14.: Journalistenreise mit der Ministerin für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, Hannelore Kraft, FH Aachen/Abteilung Jülich, Gerling-Pavillon.
Präsentationsstände von Professoren der Kompetenzplattform: **Artmann, G. M.; Biselli, M.; Heiden, W.; Jeromin, G. E.; Mang, T.; Pfützner, A.; Schöning, M. J.; Staat, M. und Weißhaar, M.-P.**
- 2003 Oktober 13.-17.: Fortbildungskurs über Zellkulturfermentationstechnik für Kunden der

Firma Vitromex GmbH, Hannover (Germany).

Biselli, M.

- 2003 Oktober 7.-9.: "Biotechnika", Hannover (Germany).
Präsentation des Studiengangs "Bioengineering" sowie der Arbeiten der Kompetenzplattform "Bioengineering".
Biselli, M., Th. Schnitzler
- 2003 September 16. - Oktober 2.: Fortbildungskurs Zellkulturtechnik für Mitarbeiter des Forschungszentrums Jülich
Jülich (Germany).
Biselli, M.
- 2003 Juni 24.: Besuch einer Delegation aus dem BMBF: Herr Ministerialdirigent Dr. Walter Döllinger (Unterabteilungsleiter Neue Technologien) und Frau Anette Eickmeyer-Hehn (Referatsleiterin).
Präsentationen und Laborführung durch die Professoren **Artmann, G. M.; Mang, T. und Schöning, M. J.**

Preise + Highlights

Mai 2003, Herr Prof. Dr. A. Pfützner: Berufung in den wissenschaftlichen Beirat des Verbandes der Krankenversicherten Deutschland.

Dezember 2003, Herr Prof. Dr. A. Pfützner: Berufung in den wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Diabetesstiftung.

Januar 2004, Herr Prof. Dr. M. J. Schöning: Berufung zum Fachgutachter für FH³ (früher AFuE) berufen für den Zeitraum 2004-2006).

Januar 2004, Herr Prof. Dr. G. M. Artmann: Berufung zum Fachgutachter für FH³ (früher AFuE) berufen für den Zeitraum 2004-2006).

Februar 2004, Herr Prof. Dr. G. M. Artmann: Ernennung zum Adjunct Professor an der DREXEL University Philadelphia, (USA).

April 2004, Herr Prof. Dr. M. J. Schöning: Editor-in-Chief des Open Access Journals *SENSORS* (www.mdpi.net/sensors).

Mai 2004, Frau Prof. Dr. M.-P. Weißhaar: Ernennung zur Honorarprofessorin der Robert-Gordon-University, Aberdeen, UK.

Mai 2004, Herr Prof. Dr. G. Dikta: Ernennung zum Adjunct (Full) Professor im Department of Mathematical Sciences der University of Wisconsin, Milwaukee (USA).

Oktober 2004, Herr Prof. Dr. M. J. Schöning: Im Rahmen des "5th Int. Symposium on Electrochemical Micro and Nano Systems Technology", Tokyo (Japan) 29.9.-1.10.2004: Verleihung des Best Paper Award für den Beitrag "Two microcell FIA (flow-injection analysis) platforms for capacitive silicon-based field-effect sensors (Autoren: Schöning, M. J.; Näther, N.; Rolka, D.; Koudelka-Hep, M.; Poghossian, A.).

Mitarbeiter in den beteiligten Arbeitsgruppen

Labor Biophysik (Prof. Dr. G. M. Artmann)

- Prof. Dr. G. M. Artmann
- Prof. Dr. A. Artmann Temiz
- Dr. I. Digel
- Dr. C. Maggakis–Kelemen
- MSc. T. Demirci
- Dipl.–Ing. P. Kayser
- Dipl.–Ing. P. Linder
- Dipl.–Ing. D. Porst
- Dipl.–Ing. J. Trzewik
- A. Krzemien

Labor Bioverfahren — Zellkulturtechnik (Prof. Dr. M. Biselli)

- Prof. Dr. M. Biselli
- Dipl.–Ing. T. Schnitzler

Labor Biometrie (Prof. Dr. G. Dikta)

- Prof. Dr. G. Dikta

Bioinformatik (Prof. Dr. W. Heiden)

- Prof. Dr. W. Heiden
- Dipl.–Inform. R. Cornely

Bioorganik (Prof. Dr. G. E. Jeromin)

- Prof. Dr. G. E. Jeromin

Polymerchemie (Prof. Dr. T. Mang)

- Prof. Dr. T. Mang
- Dipl.–Ing. F. Haulena
- Dipl.–Ing. J. Kolz
- Dipl.–Ing. A. Künzel
- Dipl.–Ing. S. Rath
- Frau P. Cremer

Clinical Research (Prof. Dr. A. Pfützner)

- Prof. Dr. A. Pfützner
- M. Borchert, BSc
- B. Kerschgens, BSc

Labor Chemo– und Biosensorik (Prof. Dr. M. J. Schöning)

- Prof. Dr. M. Schöning
- Dr. A. Poghossian, PhD
- Dipl.–Ing. J.P. Kloock
- Dipl.–Ing. D.–T. Knobbe (bis April 2004)
- Dipl.–Ing. N. Näther
- Dipl.–Ing. D. Rolka
- Dipl.–Ing. C. Ruge (bis Dezember 2004)
- Dipl.–Ing. A. Simonis (bis Mai 2004)
- Dipl.–Ing. T. Wagner, MSc.

Labor Biomechanik (Prof. Dr. M. Staat)

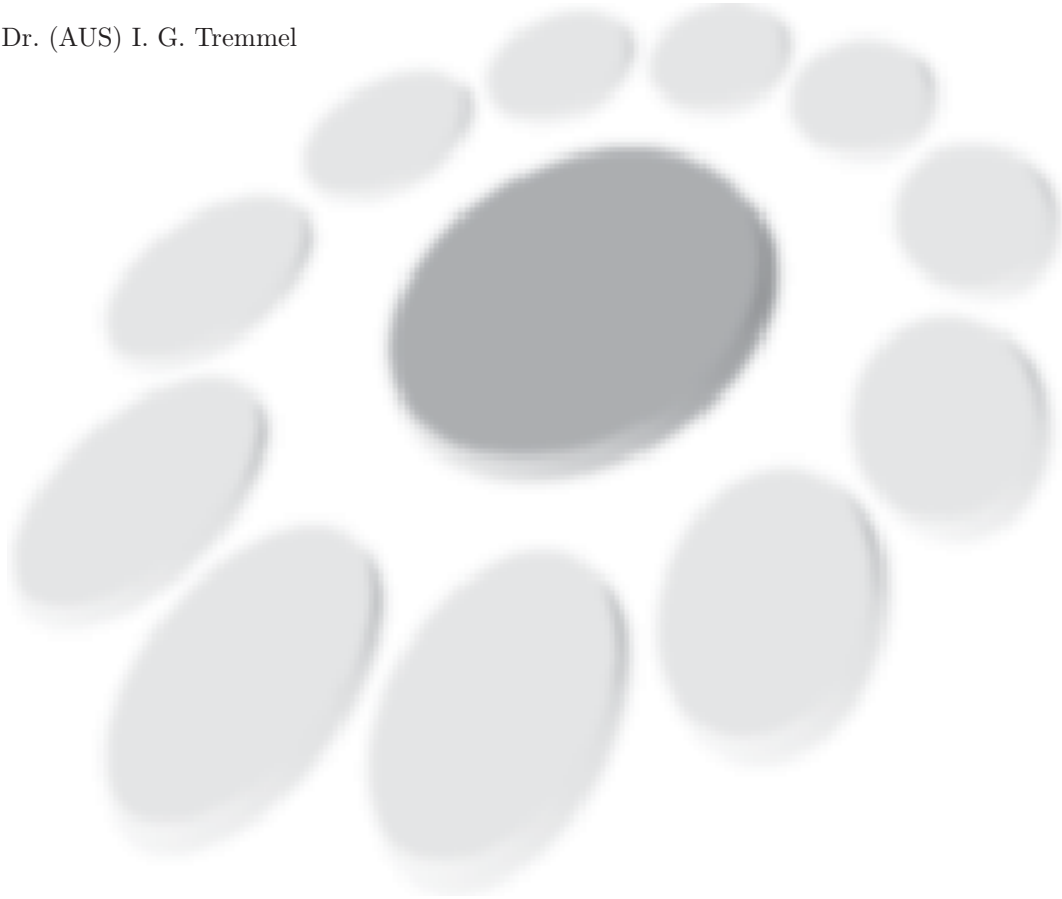
- Prof. Dr. M. Staat
- Prof. Dr. Dr. S. Sponagel
- Dr.–Ing. D.–K. Vu
- Dipl.–Ing. K.–H. Gatzweiler
- T. N. Tran, MSc.

Labor Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik (Prof. Dr. M.–P. Weißhaar)

- Prof. Dr. M.–P. Weißhaar
- Dipl. Biol. A. Arenz

Koordinatoren

- Dr. Dr. T. Schöndorf
- Dr. (AUS) I. G. Tremmel



Lehre und Ausbildung

Studiengänge

In direktem Bezug zur Kompetenzplattform Bioengineering stehen verschiedene Studiengänge, die an der Fachhochschule Aachen und an der Fachhochschule Bonn–Rhein–Sieg angeboten werden. Durch die Einbindung der im Rahmen der Kompetenzplattform durchgeführten Forschung in die jeweiligen Lehrinhalte wird das Lehrangebot dieser Studiengänge auf hohem Niveau gehalten.

Studiengänge an der Fachhochschule Aachen, Abteilung Jülich:

Studiengang	Abschluss	Verantwortlich
Physikalische Technik Studienrichtung Biomedizinische Technik	Diplomingenieur/in (FH)	Artmann, G. M.; Schöning, M. J.; Staat, M.
Bioingenieurwesen	Diplomingenieur/in (FH)	Biselli, M.; Jeromin, G. E.
Chemieingenieurwesen	Diplomingenieur/in (FH)	Biselli, M.; Jeromin, G. E.; Mang, T.
Biomedical Engineering	Master of Science	Artmann, G. M.; Biselli, M.; Dikta, G.; Schöning, M. J.; Staat, M.
International Studies	Bachelor in Science	Artmann, G. M.; Schöning, M. J.; Staat, M.
Technomathematik	Mathematisch(e) Technische(r) Assistent/in Diplom Mathematiker/in (FH)	Dikta, G.; Staat, M.

Studiengänge an der Fachhochschule Bonn–Rhein–Sieg:

Studiengang	Abschluss	Verantwortlich
Biology	Bachelor of Science	Pfützner, A.; Weißhaar, M.–P.
Biology with Biomedical Sciences	Master of Science	Pfützner, A.; Weißhaar, M.–P.
Computer Science	Bachelor of Science Master of Science	Heiden, W.

Im Rahmen der Kompetenzplattform durchgeführte bzw. laufende Abschlussarbeiten (Bachelor-, Diplom- und Masterarbeiten sowie Dissertationen) sind im nächsten Abschnitt aufgelistet.

Abschlussarbeiten und Dissertationen

Dissertationen

S. Bernard	Entwicklung eines Verfahrens zur enzymatischen Trennung von chiralen Alkoholen mit Hilfe von Aminosäureestern.	Dissertation, FH Aachen, Jülich, Prof. Jeromin , Arbeitsgruppe Bioorganik in Kooperation mit der Uni Bonn/Jena,
J. P. Kloock	Portables elektrochemisches Testsystem für die Realzeitanalyse (PETRA).	Dissertation, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik in Kooperation mit der TU Ilmenau
R.-R. Kühn	Ein Mischungstheoretisches Optimierungsmodell des Knochenumbaus.	Dissertation, FH Aachen, Jülich, Prof. Staat , Prof. Sponagel, Arbeitsgruppe Biomechanik in Kooperation mit der TH Darmstadt
J. Kolz	Werkstoffentwicklung mittels NMR-Technik.	Dissertation, FH Aachen, Prof. Mang , Arbeitsgruppe Polymerchemie in Kooperation mit der RWTH Aachen, Institut für Technische Chemie und Makromolekulare Chemie
N. Näther	Gassensoren für die Analyse von Wasserstoffperoxid.	Dissertation, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik in Kooperation mit SIG Combibloc, Linnich
S. Rath	Charakterisierung von Hydrogelen mittels NMR.	Dissertation, FH Aachen, Prof. Mang , Arbeitsgruppe Polymerchemie in Kooperation mit der RWTH Aachen, Institut für Technische Chemie und Makromolekulare Chemie
A. Simonis	Miniaturisierte Referenzelektroden auf Siliziumbasis.	Dissertation, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik in Kooperation mit der RWTH Aachen
T. N. Tran	Limit and Shakedown Analysis of Thin Plates and Shells, Including Uncertainty.	Dissertation, FH Aachen, Jülich, Prof. Staat , Arbeitsgruppe Biomechanik in Kooperation mit der TU Chemnitz
J. Trzewik	Evaluation of Lateral Mechanical Tension in Thin-Film Tissue Constructs.	Dissertation, FH Aachen, Jülich, Prof. Artmann , Arbeitsgruppe Biophysik in Kooperation mit der TU Ilmenau
T. Wagner	Lichtadressierbarer potentiometrischer Sensor für den Einsatz in der Pharmazie.	Dissertation, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik in Kooperation mit der Universität Marburg

Laufende Abschlussarbeiten

R. Amudam	Collapse Analysis of Defect Pressure Vessels and Piping.	Masterarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Staat , Arbeitsgruppe Biomechanik
M. Banaha	Bestimmung der Porengröße von Hydrogelteilchen.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Mang , Arbeitsgruppe Polymerchemie
S. Beringer	Trennung von 2-Octanon/(R)-2-Octanol.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Jeromin , Arbeitsgruppe Bioorganik in Kooperation mit Jülich fine chemicals
P. Bernardy	Neue magnetisierbare Nanoträgermaterialien für Enzyme und deren Verwendung.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Jeromin , Arbeitsgruppe Bioorganik in Kooperation mit Prof. Mang , FH Aachen
T. Fey	Validation and integration of chemical software for structure-recognition from 2D drawings together with a graphical interface for interactive curation of mistakes.	Diplomarbeit, FH Bonn-Rhein-Sieg, St. Augustin, Prof. Heiden , Arbeitsgruppe Biomolekulare Visualisierung und Hypermedia, in Kooperation mit Fraunhofer SCAI, Sankt Augustin
M. Gleich	Bautenschutz für Graffiti.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Mang , Arbeitsgruppe Polymerchemie in Kooperation mit Microfaser- und Reinigungsprodukte Lutz Robitzsch, Monheim
M. Hadji-Abouzar	Characterisation of electrolyte-insulator-semiconductor structures with adsorbed charged macromolecules.	Masterarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik
D. Lamrini	Enzymatische Enantiomeren-Trennung von chiralen Arylcarbonsäuren insbesondere NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) wie Ibuprofen und Naproxen.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Jeromin , Arbeitsgruppe Bioorganik in Kooperation mit Jülich fine chemicals
D. T. Manjali	Limit and Shakedown Analysis of Perforated Plates.	Masterarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Staat , Arbeitsgruppe Biomechanik
M. Meier	Schätzung der Modellparameter der Bleikorrosion durch Minimierung des Fehlers zwischen FEM-Analyse und Messung.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Staat , Arbeitsgruppe Biomechanik in Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich
D. Nettersheim	Komparative Proteomanalyse mittels zweidimensionaler Gel-Elektrophorese: Biospie versus Zellkultur.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Biselli , Arbeitsgruppe Zellkulturtechnik und FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Weißhaar , Arbeitsgruppe Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik
N. P. K. Pamujula	Shakedown Analysis of Rolling and Sliding Contact.	Masterarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Staat , Arbeitsgruppe Biomechanik
C. Rao	Calibration and redesign of a portable 16-channel pen-shape LAPS system.	Masterarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik

O. Rattay	Interaktion mit Deformationsgittern an der Responsive Workbench.	Diplomarbeit, FH Bonn–Rhein–Sieg, St. Augustin, Prof. Heiden , Arbeitsgruppe Biomolekulare Visualisierung und Hypermedia, in Kooperation mit Fraunhofer IMK, Sankt Augustin
M. R. Sakkarri	Monitoring the change of the interface capacitance during binding events using the lock-in technique.	Masterarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik
D. Schmitz	Simulation von Weichgewebe, insbesondere Fettgewebe, in animierbaren 3D-Modellen.	Masterarbeit, FH Bonn–Rhein–Sieg, St. Augustin, Prof. Heiden , Arbeitsgruppe Biomolekulare Visualisierung und Hypermedia, in Kooperation mit Fraunhofer IMK, Sankt Augustin
D. Simeg	Enzymatische Trennung von prochiralen Dicarbonsäureestern.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Jeromin , Arbeitsgruppe Bioorganik
J. Xu	Investigations on new electrode arrays for the detection of heavy metals in aqueous solutions based on silicon technology and chalcogenide glass materials.	Masterarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik
Ö. Yilmaz	NADPH Cofactorregenerierung.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Jeromin , Arbeitsgruppe Bioorganik in Kooperation mit Jülich fine chemicals

Fertiggestellte Abschlussarbeiten 2004

B. Akra	Optimierung des Verkapselungsprozesses von Dünnschichtelektroden für den Nachweis von Schwermetallen in Flüssigkeiten.	Bachelorthesis, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik
I. Anzid	Erweiterung eines Systems zur Erfassung der Druckverteilung unter dem Fuß für die Ganganalyse.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Staat , Arbeitsgruppe Biomechanik
M. Borchert	Evaluation of Pendra, a Continuous Non Invasive Glucose Monitoring System, during Drug Induced Changes.	Bachelorthesis, FH Bonn–Rhein–Sieg, Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research
B. Born	Auswertung von 3D Visualisierungen.	Diplomarbeit, FH Bonn–Rhein–Sieg, St. Augustin, Prof. Heiden , Arbeitsgruppe Biomolekulare Visualisierung und Hypermedia, in Kooperation mit ViSmagine, Sankt Augustin
H. Braunschweig	Viskoelastische Stoßprobleme.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Staat , Prof. Sponagel, Arbeitsgruppe Biomechanik
H. Dirks	Herstellung von nichtionischen Superabsorbentpolymeren auf Acrylatbasis.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Mang , Arbeitsgruppe Polymerchemie

C. Druska	Robuste statistische Verfahren für das Data Mining.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Dikta , Arbeitsgruppe Biometrie
A. Engels	Lokales Multinet Routing in der VLSI Design Automation.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Dikta , Arbeitsgruppe Biometrie
S. Giermann	Beiträge zur statistischen Endkontrolle in der Wellpappenproduktion.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Dikta , Arbeitsgruppe Biometrie
H. Hippchen	Enzymatische Trennung von chiralen Cyclopropandicarbonsäureester.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Jeromin , Arbeitsgruppe Bioorganik in Kooperation mit Jülich fine chemicals
H. Hürtgen	Schnittplanoptimierung für Endlosmaterialien unter Berücksichtigung von Materialdefekten.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Dikta , Arbeitsgruppe Biometrie
S. Jünger	Die Thorax-Drainage-Pumpe, Konzeption und Entwicklung.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Artmann , Arbeitsgruppe Biophysik, Prof. Staat , Arbeitsgruppe Biomechanik
T. J. Kassab	Characterisation of field-effect-based capacitive EIS structures with layer-by-layer adsorbed polyelectrolytes.	Masterarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik
P. Kayser	Effects of LPS and LPS activated Leucocytes on Erythrocytes.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Artmann , Arbeitsgruppe Biophysik
M. Köhler	Mathematische Modellierung der Verbrennungsführung in einem Braunkohlekraftwerk zur Reduzierung der Kesselverschmutzung.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Dikta , Arbeitsgruppe Biometrie (Arbeit gemeinsam mit A. Weiß)
C. Koerentz	Reduktion des Entwicklungsaufwandes schwingungsfähiger Systeme.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Staat , Prof. Sponagel, Arbeitsgruppe Biomechanik
J. Kolz	Chrakterisierung von Elastomeren und Schäumen mit unilateraler NMR.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Mang , Arbeitsgruppe Polymerchemie in Kooperation mit der RWTH Aachen, Institut für Technische Chemie und Makromolekulare Chemie
U.-T. Idris	Ein Modell zum Waschen einer Suspension.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Staat , Prof. Sponagel, Arbeitsgruppe Biomechanik
M. Lendl	Vorbehandlungsmethoden zur Verbesserung der Abtrennbarkeit von PVC aus einem Kunststoffgemisch über triboelektrische Aufladung.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Mang , Arbeitsgruppe Polymerchemie in Kooperation mit der Hamos GmbH, Penzberg
P. Linder	A new apparatus to evaluate the mechanical properties of flat tissue constructs.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Artmann , Arbeitsgruppe Biophysik
A. Maiworm	Epidemiological Study of the development of cardiovascular risk, insuline resistance and β -cell secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. The use of eCRFs — a cost-reducing measure?	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research

M. Matthey	Performance of the Pendra Continuous Glucose Monitoring System on long-term Glucose Control in Patients with Diabetes.	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research
D. Mathieu	Evaluation of the impact of preprandial insulin aspart vs. Once daily glimipiride on β -cell secretion in patients with type 2 diabetes — Monitoring and Analysis of the study.	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research
A. May	Establishment of high throughput screening of the gene locations Mu1, Pi1, and Theta1 of Glutathione-S-transferase enzyme system via LightCycler.	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research
C. Pehnert	Development of a clinical study to evaluate the impact of preprandial insulin aspart vs. glimepiride on postprandial β -cell secretion in patients with type 2 diabetes.	Diplomarbeit, Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research
J. Platen	Untersuchungen zu nanostrukturierten Sensoranwendungen.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik
R. Puthukattichira	Elektrostatische Separation von Polyethylen und Polypropylen über triboelektrische Aufladung.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Mang , Arbeitsgruppe Polymerchemie in Kooperation mit der Hamos GmbH, Penzberg
N. Rad	Einfluss von Additiven und Extruderparametern auf die mechanischen Eigenschaften von Folien aus Kunststoff/Aluminium-Abfällen.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Mang , Arbeitsgruppe Polymerchemie in Kooperation mit der Niederauer Mühle, Düren
J. Råde	Aufbau und Charakterisierung eines kapazitiven Biosensors auf Halbleiterbasis zum reagenzlosen Nachweis von Cyanid.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik
S. Rath	Thermosensitive, magnetisierbare Partikel auf Cellulosebasis.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Mang , Arbeitsgruppe Polymerchemie
G. Rehmer	Konzeption und Implementierung eines integrierten Werkzeugs zur Präsentation und verteilten Erstellung hypermedialer Inhalte.	Diplomarbeit, FH Bonn-Rhein-Sieg, St. Augustin, Prof. Heiden , Arbeitsgruppe Biomolekulare Visualisierung und Hypermedia
T. Reimer	Development of a Pulmonary Insulin Assessment Study with Diabetes Mellitus Type 2 Patients.	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research
P. Riß	Enzymatische Trennung von chiralen Cyclopropandicarbonsäureester.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Jeromin , Arbeitsgruppe Bioorganik in Kooperation mit Jülich fine chemicals
W. Schleiz	Statistische Verfahren zur Prognose der Gewährleistungsfälle.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Dikta , Arbeitsgruppe Biometrie

R. Schmetz	Quellmaterial für Gummibänder.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Mang , Arbeitsgruppe Polymerchemie
B. Schmidt	Endoplasmic reticulum-associated degradation of the Amyloid Precursor Protein.	Bachelorarbeit, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Weißhaar , Arbeitsgruppe Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik
C. Schmitz	Entwicklung einer optimalen Migrationsstrategie für ein hierarchisches Datenmanagement System.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Dikta , Arbeitsgruppe Biometrie
P. Schmitz	Zur Erstellung eines Bewertungsverfahrens für HPC Cluster.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Dikta , Arbeitsgruppe Biometrie
A. Schneider	Approximation der dynamischen Kennfelder von Gummi-Metall-Bauteilen.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Staat , Prof. Sponagel, Arbeitsgruppe Biomechanik
O. Schneider	Entwurf und Realisierung einer audiovisuellen Präsentationsumgebung mit interaktiven Komponenten für genetische Information.	Diplomarbeit, FH Bonn-Rhein-Sieg, St. Augustin, Prof. Heiden , Arbeitsgruppe Biomolekulare Visualisierung und Hypermedia
K. Schumacher	Entwicklung und Adaptation einer miniaturisierten Flüssigkeitsmesszelle zur Charakterisierung von halbleiterbasierenden Sensorstrukturen.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik
C. da Silva Caetano	Entwicklung eines 3D-Konfigurator-systems.	Diplomarbeit, FH Bonn-Rhein-Sieg, St. Augustin, Prof. Heiden , Arbeitsgruppe Biomolekulare Visualisierung und Hypermedia, in Kooperation mit ViSmagine, Sankt Augustin
L. Spitta	Genotoxicity testing of Biopolymeres using the AMES test: Establishment of the validation process in comparison of the SWITCH genotoxicity test.	Bachelorarbeit, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Weißhaar , Arbeitsgruppe Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik
E. Tjisse Klasen	Development of a validation study of the SWITCH assay in comparison to the standard Salmonella/microsome mutagenicity assay (Ames test).	Bachelorarbeit, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Weißhaar , Arbeitsgruppe Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik
E. Verschu-ren	Quellmaterial durch Aufpfropfen von hydrophilen Acrylaten auf Kautschuke sowie Herstellung eines Superabsorbers auf Polyurethanbasis.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Mang , Arbeitsgruppe Polymerchemie
D. Walrafen	Application of the Cyto- and Genotoxicity Test "SWITCH" in Space Research.	Bachelorarbeit, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Weißhaar , Arbeitsgruppe Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik
C. Wang	Design of the new portable 16-pen shape LAPS and its LabView operation system.	Masterarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik
A. Weiß	Mathematische Modellierung der Verbrennungsführung in einem Braunkohlekraftwerk zur Reduzierung der Kesselverschmutzung.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Dikta , Arbeitsgruppe Biometrie (Arbeit gemeinsam mit M. Köhler)

Fertiggestellte Abschlussarbeiten 2003

M. Bessi	Finite Elemente Traglastanalysen von Rohren und Behältern mit halbelliptischen Längs- und Umfangsrissen.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Staat , Arbeitsgruppe Biomechanik
M. Brock	Establishment of a Semiquantitative Polymerase Chain Reaction for the Quantification of a Porcine Parvoviral DNA copies.	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Weißhaar , Arbeitsgruppe Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik
S. Datta	Kontrollierte Freisetzung von Wirkstoffen aus thermosensitiven Hydrogelen.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Mang , Arbeitsgruppe Polymerchemie
T. Dickhaus	Statistische Verfahren für das Data Mining in der pharmazeutischen Forschung.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Dikta , Arbeitsgruppe Biometrie
A. Franz	The translocation efficiency of recombinant Tat substrates subject to the abundance of the tat system components.	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Weißhaar , Arbeitsgruppe Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik und Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research
C. Froemel	Parameterreduktion in Stoffwechsellmodellen mit Methoden der Statistik.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Dikta , Arbeitsgruppe Biometrie
M. Gelissen	Entwicklung magnetischer Polymerpartikel auf Cellulose-Basis.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Mang , Arbeitsgruppe Polymerchemie
M. Gerstung	DNA tetraploidy (polyploidy) in cytological smears of the uterine cervix.	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Weißhaar , Arbeitsgruppe Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik
C. Henges	Untersuchungen zum Stichprobenumfang zur Partikelbestimmung durch Prognose.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Dikta , Arbeitsgruppe Biometrie
M. Jakobs	Herstellung und Charakterisierung von Mikroelektrodenstrukturen für die Integration in Mikroanalysesystemen.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik
O. Klaus	Entwicklung eines zersörungsfreien physikalischen Prüfverfahrens für Zelltrennsäulen.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Staat , Arbeitsgruppe Biomechanik in Kooperation mit Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach
M. Klotzek	Establishment of methods for high throughput SNP screening in genes for drug metabolising enzymes with real time PCR.	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research
B. Kerschgens	Orphan Drug designation. Recommendation for oncological small- and medium-sized enterprises.	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research
A. Künzel	Optimierung und Automatisierung der Suspensionspolymerisation von Styrol.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Mang , Arbeitsgruppe Polymerchemie

J. Labedzki	Comparison of the EU directive 2001/20/EC to the current German drug law and analysis of probable consequences for clinical trials in Germany with focus on investigator initiated trials.	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research
I. Lahcen	Installation des FEM-Programms Code_Aster und Erstellung einer Schnittstelle zu I-DEAS.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Staat , Arbeitsgruppe Biomechanik
T. Mohr	Development and conception of a clinical study with the special problematic of pulmonary insulin administration in smoking diabetes mellitus patients.	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research
N. Näther	Konzeptionierung und Realisierung miniaturisierter Durchflusszellen mit integrierten Feldeffektsensoren.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik
A. Nokam	Herstellung miniaturisierter Referenzelektroden in Siliziumtechnik.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik
S. Otte	Finite Element Analysen an geschäumten Elastomeren.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Staat , Prof. Sponagel, Arbeitsgruppe Biomechanik
N. Pekgöz	Pharmazeutischer Nutzen von Pflanzen der Gattung Allium: Cysteinsufixid-Profile von Allium-Arten aus Georgien.	Diplomarbeit, Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research
Y. Qesmi	Finite Elemente Traglastanalysen von Rohren und Behältern mit rechteckigen Längs- und Umfangsrissen.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Staat , Arbeitsgruppe Biomechanik
M. Rösner	Investigation on X-chromosomal STR loci in Humans.	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Weißhaar , Arbeitsgruppe Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik
D. Rolka	Untersuchungen zum Einsatz einer kapazitiven EIS-Struktur mit Ta ₂ O ₅ als pH-sensitive Schicht für Fließinjektionsanalysen.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik
M. Roth	Entwicklung und Etablierung eines Mikrosatellitensatzes zur Verbesserung der Abstammungskontrolle beim Gelbbrustara, <i>Ara ararauna</i> .	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Weißhaar , Arbeitsgruppe Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik
J. Schneider	Experimentelle Untersuchung der Rückprallelastizität von Elastomeren bei Hüftprotektoren.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Staat , Prof. Sponagel, Arbeitsgruppe Biomechanik
M. Stroh	Demonstration des FEM-Einsatzes in Statik Dynamik und Wärmeleitung.	Diplomarbeit, FH Aachen, Prof. Staat , Prof. Sponagel, Arbeitsgruppe Biomechanik
E. Tönnies	Ausgewählte Aspekte der Phänotypisierung für fremdstoffmetabolisierende Enzyme und Transporter.	Diplomarbeit, Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research

R. Velden	Softwareentwicklung als klinisches Werkzeug zur Visualisierung und Weiterverarbeitung der messtechnisch anfallenden Daten.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik
T. Wagner	Konzeption und Entwicklung eines Messgerätes für die Signalaufnahme und -weiterverarbeitung für membranbasierte Biosensoren.	Master- und Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Schöning , Arbeitsgruppe Chemo- und Biosensorik
C. Weil	Ganganalyse mit LabView.	Diplomarbeit, FH Aachen, Jülich, Prof. Staat , Arbeitsgruppe Biomechanik
T. Wilmes	Detection and Confirmation of Mutations in the Heart Specific Transcription Factors NKX2.5 and IRX4.	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Weißhaar , Arbeitsgruppe Mikrobiologie, Biochemie und Gentechnik und Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research
D. Zaumse- gel	Establishment of methods for high throughput SNP screening in genes for drug metabolising enzymes with real time PCR.	Bachelorthesis, FH Bonn-Rhein-Sieg, Prof. Pfützner , Arbeitsgruppe Clinical Research