



ZAFH – PHOTONⁿ



PHOTONische Verfahren in neuen Dimensionen

Verbundprojekt der Hochschulen Aalen, Furtwangen, Konstanz, Mannheim, Offenburg und Reutlingen, des ILM Ulm und der Universität Heidelberg

gefördert durch die Europäische Union, Europäischer Fonds für regionale Entwicklung, und das Land Baden - Württemberg

FORSCHUNGSBERICHT 2013

Partner:

Hochschule Aalen	Beethovenstraße 1 73430 Aalen	Prof. Dr. Herbert Schneckenburger Prof. Dr. Rainer Börret
zusammen mit		
Hochschule Furtwangen	Robert-Gerwig-Platz 1 78120 Furtwangen	Prof. Dr. Ulrich Mescheder Prof. Dr. Dietrich Kühlke
Hochschule Konstanz	Brauneggerstraße 55 78462 Konstanz	Prof. Dr. Claus Braxmaier Prof. Dr. Matthias Franz
Hochschule Mannheim	Windeckstraße 110 68163 Mannheim	Prof. Dr. Petra Kioschis Prof. Dr. Mathias Hafner
Hochschule Offenburg	Badstraße 24 77652 Offenburg	Prof. Dr. Werner Schröder Prof. Dr. Christoph Nachtigall
Hochschule Reutlingen	Alteburgstraße 150 72762 Reutlingen	Prof. Dr. Rudolf Kessler
Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Messtechnik an der Universität Ulm (ILM)	Helmholtzstraße 12 89081 Ulm	Prof. Dr. Raimund Hibst Prof. Dr. Alwin Kienle
Universitätsklinikum Heidelberg Abteilung Neuropathologie	Im Neuenheimer Feld 220/221 69120 Heidelberg	Prof. Dr. Andreas von Deimling

Sprecher: Prof. Dr. Herbert Schneckenburger
Hochschule Aalen
Beethovenstraße 1
73430 Aalen
Telefon: 07361 / 576 - 3401
E-mail: herbert.schneckenburger@htw-aalen.de

Zusammensetzung des wissenschaftlichen Beirats:

Dr. A. Ehrhardt (Vorsitz)	Photonics BW e.V.	Carl-Zeiss-Straße 1, 73447 Oberkochen
Prof. Dr. A. Leitenstorfer	FB Physik, Univ. Konstanz	Fach M 696, 78457 Konstanz
PD Dr. W. Petrich	Roche Diagnostics GmbH	Sandhofer Straße 116, 68305 Mannheim
Dr. M. Kempe	Carl Zeiss AG	Carl-Zeiss-Promenade 10, 07745 Jena

I. Übersicht über Gesamtverbund

Im ZAFH-PHOTONⁿ werden seit dem 01.01.2008 7 Projekte im Rahmen von 2 Forschungsschwerpunkten bearbeitet. Hierbei sind 6 Hochschulen für Angewandte Wissenschaften und 2 universitäre Institute zusammengeschlossen, die von externen Partnern, insbesondere aus der Industrie, kompetent beraten werden. Die erzielten Ergebnisse wurden bisher auf 5 Photoniktagen an der Hochschule Aalen der Öffentlichkeit (jeweils ca. 70–100 Teilnehmer) vorgestellt. Neben diesen Forschungstagen wurden zahlreiche Treffen der einzelnen Partner für eine effektive Zusammenarbeit genutzt. Die erzielten Ergebnisse wurden am 25.06.2010 einem Gutachtergremium präsentiert, das die erzielten Leistungen als sehr gut und innovativ würdigte und eine Weiterförderung über den 31.12.2010 hinaus um mindestens 2 weitere Jahre einstimmig empfahl. Um einen qualifizierten Abschluss aller Arbeiten zu gewährleisten, hat das Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg (MWK) zwischenzeitlich das ZAFH-PHOTONⁿ bis zum 30.06.2014 kostenneutral verlängert.

Erste Teilvorhaben wurden bereits im Jahr 2012 abgeschlossen, einige weitere befanden sich 2013 in der Abschluss-, Anwendungs- oder Überprüfungsphase. Die hierbei erzielten Ergebnisse sind im Folgenden ebenso wie die Leistungen in Form von Veröffentlichungen, Vorträgen, Patenten, Promotionen und weiteren Abschlussarbeiten dargestellt..

Die Aktivitäten des Zentrums sind auf der Homepage www.zafh.de bzw. www.zafh-photon.de sowie <https://www.htw-aalen.de/forschungundtransfer/content.php?id=4485> dokumentiert.

ZAFH – PHOTON ⁿ : PHOTONische Verfahren in neuen Dimensionen	
Übersicht über die Teilprojekte	
	<i>Multidimensionale Mikroskopie</i>
TP 1.1.	Tiefenauflösendes Imaging Koordination: HS Aalen
TP 1.2.	3D-Laserpinzette Koordination: HS Offenburg
TP 1.3.	Multispektrales Imaging Koordination: HS Reutlingen
	<i>Photonische Sensorik</i>
TP 2.1.	Miniatur-Lasersensor Koordination: HS Konstanz
TP 2.2.	Faseroptischer Gassensor Koordination: HS Furtwangen
TP 2.3.	Fabry-Perot-Biosensor Koordination: HS Furtwangen
TP 2.4.	4D-Fertigungsmesstechnik Koordination: HS Aalen

II. Bericht zu den Teilprojekten

Schwerpunkt 1: Multidimensionale Mikroskopie

Teilprojekt 1.1: Tiefenauflösendes Imaging

(Koordination: HS Aalen; Projektpartner: HS Mannheim, HS Furtwangen, ILM Ulm)

Gesamtziel:

Ziel des Vorhabens ist, tiefenauflösende Methoden für Mikroskopie und Screening dreidimensionaler Zellkulturen zu entwickeln, die in ihrer Histologie, Physiologie und Metabolismus dem Gewebe wesentlich ähnlicher sind als herkömmliche 2D-Kulturen. Das Vorhaben umfasst einerseits die Etablierung und Validierung zellulärer Testsysteme, andererseits die Etablierung und Nutzung von Methoden der 3D-Mikroskopie mit minimaler Lichtdosis, um Zellen auch über größere Messzeiten hinweg vital zu halten.

Projektziele:

1. Etablierung und Charakterisierung dreidimensionaler Zellsysteme für die Generierung von Zellmodellen für Krebsforschung und Wirkstoffscreening

a) Verfahren zur Generierung und Analyse von 3D Sphäroiden aus Zelllinien mit neuen potentiellen Tumortargets

Neben den bisher entwickelten Verfahren für dreidimensionale Zellsysteme aus Glioblastom- und Brustkrebszellen haben wir 3D-Zellsysteme mit rekombinanter Expression von Genen aus der TRPV-Familie (Transient Receptor Potential Vanilloid; transient receptor potential (TRP) ion channels) entwickelt. Im Fokus steht dabei momentan der TRPV1-Ionenkanal, der mittels eines Calcium-abhängigen Mechanismus in der Regulation von Tumorwachstum involviert ist. Dazu haben wir ein zelluläres Modell mit regulierbarer Expression von TRPV1 etabliert und für ein 3D-Kultivierungsverfahren angepasst (Abb. 1.1.1).

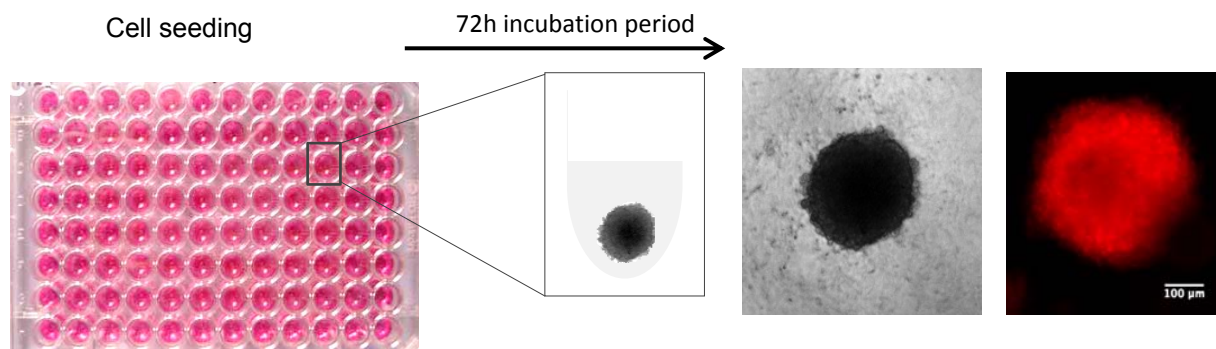


Abb. 1.1.1. Kultivierung der CHOI-hTRPV1-10-14- Zelllinie in ULA 96-well round-bottom Mikrotiterplatten (Ultra-Low Attachment Surface); 72h nach der Aussaat wurde die Expression des Transgens TRPV1-mcherry für 48h mit 100ng/ml Doxycyclin induziert. Die Expression wird durch das mcherry-Fusionsprotein detektierbar.

b) Aufbau eines Detektionsverfahrens der Transgenexpression sowie eines Calcium-Assays in TRPV1-3D-Sphäroidkulturen in Mikrotiterplatten

Für die hochparallele Detektion der Transgenexpression sowie funktionellen Analysen der 3D-Zellmodelle in haben Fluoreszenz-basierte Assays aufgebaut und mittels des Mikroplatten-Reader CLARIOstar (BMG Labtech) analysiert. Dies erlaubt uns die Messung

der induzierten Transgenexpression im 3D-Modell als auch parallel physiologische zelluläre Antworten, beispielsweise Calcium-Detektion nach Aktivierung des TRPV1-Ionenkanals (Abb. 1.1.2).

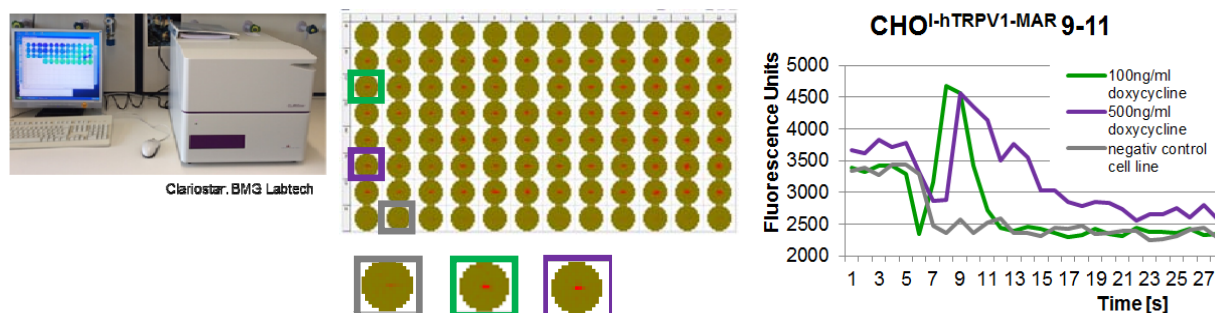


Abb. 1.1.2. Analyse der CHOI-hTRPV1-10-14-Sphäroide im Mikroplatten-Reader CLARIOstar. Die Detektion des mcherry-Signals gibt Aufschluss über die Induktion des Transgens (Mitte). Die Messung des TRPV1-vermittelten Calcium-Signals in den Zellen erfolgte hier über den Fluoreszenzfarbstoff Fluo-8. Für das Messverfahren muss die Software zur Erfassung der zu messenden Region im Sphäroid noch optimiert werden.

Die Optimierung des Messverfahrens im Mikrotiterplatten-Reader erfolgt zurzeit mit der Firma BMG, LabTech. Neben dem induzierbaren CHOI-hTRPV1-mcherry Zellmodell haben wir weitere TRPV1-mcherry stabile Zellmodelle in humanen Zelllinien als auch in Brust-Tumorzelllinien entwickelt. Die Zellmodelle als auch die entwickelten Analyseverfahren werden als biologische Testsysteme für Tumorentwicklung und -progression eingesetzt, um Pathomechanismen aufzuklären und neue potenzielle Wirkstoffe zu identifizieren.

2. Weiterentwicklung der Lichtscheibenmikroskopie

a) Gesamtaufbau

Bei der Lichtscheibenmikroskopie (Single Plane Illumination Microscopy, SPIM) handelt es sich um eine besonders lichtscheidende Methode der 3D Mikroskopie an lebenden Zellen und Organismen, bei der die untersuchten Probenbereiche selektiv (von der Seite) mit Licht bestrahlt werden. Der Aufbau zu der im Jahresbericht 2012 vorgestellten Methode wurde 2013 fertig gestellt (Abb. 1.1.3) und in mehrfachen Anwendungen getestet. Er unterscheidet sich von bisherigen Messaufbauten bzw. Geräten (z.B. Lightsheet Z.1, Carl Zeiss) u.a. aufgrund seiner Modularisierung, der Möglichkeit, kleinste Mengen von Reagenzien über ein Mikrofluidik-System zu applizieren sowie einer Möglichkeit zur Rotation die Proben (z.B. 3D Zellkulturen, Kleinlebewesen), um diese von verschiedenen Seiten zu beobachten (europäische Patentanmeldung).

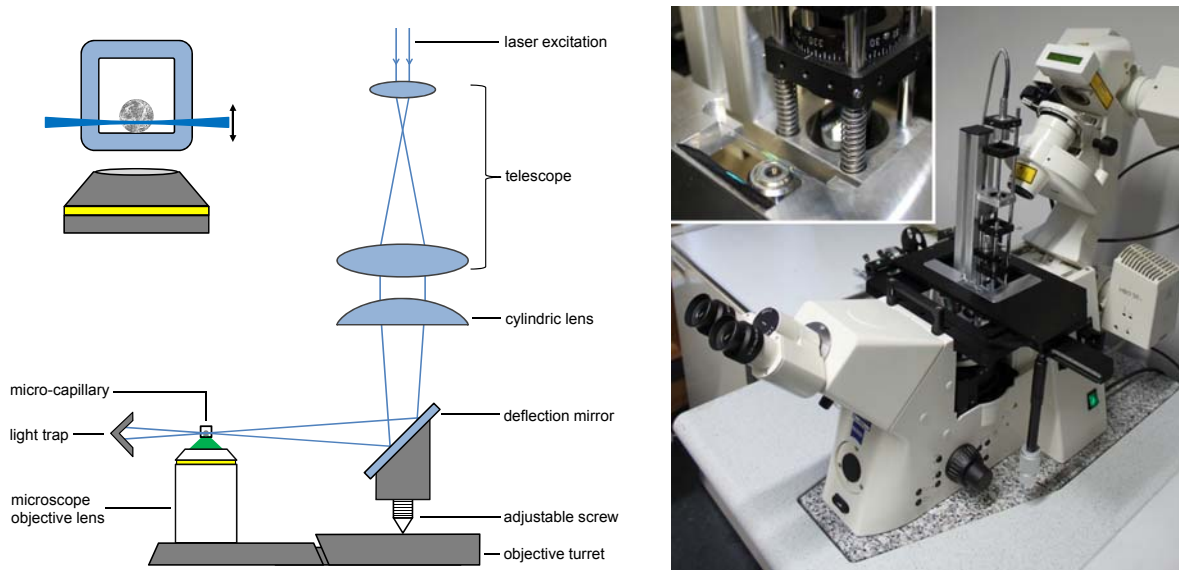


Abb. 1.1.3. Erstelltes Modul zur Lichtscheibenmikroskopie schematisch (links) sowie im Laboraufbau (rechts).

b) Probenrotation

In der 3D Mikroskopie (z.B. Lichtscheibenmikroskopie) werden in der Regel einzelne Probenebenen sukzessive beleuchtet und deren Fluoreszenz als Bilderstapel (z-Stacks) erfasst. Allerdings kann aufgrund von Streuung und Absorption (verbunden mit verschiedenen Artefakten) oft nicht die ganze Probe mit der gewünschten Auflösung aufgenommen werden. Dieses Problem wird bei einer Aufnahme von verschiedenen Seiten beseitigt. Allerdings sind bisherige Ansätze zur Probenrotation an ganz spezielle Mikroskope geknüpft, so dass hier im Rahmen des ZAFH ein völlig neuartiger Ansatz verfolgt werden musste.

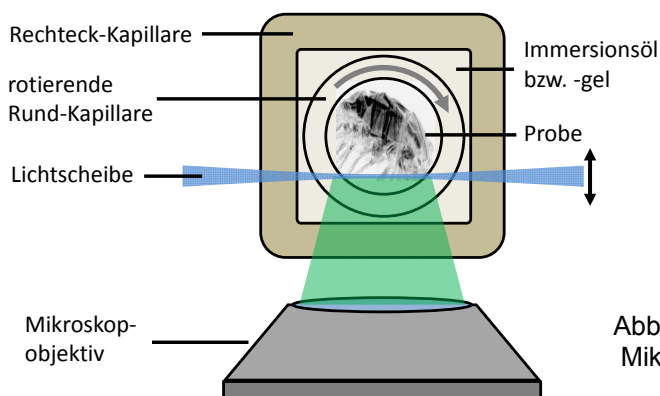


Abb. 1.1.4. Probenrotation in einer Mikro-Kapillare

Bei diesem Ansatz werden die Proben in einer zylindrischen Glaskapillare gehalten und um deren Längsachse rotiert (s. Abb. 1.1.4). Nach Einbringen in eine weitere Kapillare von rechteckigem Querschnitt und Index-Matching über eine Immersionsflüssigkeit wird die Geometrie der Bestrahlung aufrecht erhalten und gleichzeitig die Probe definiert gedreht. Diese Methode ist universell und neben der Lichtscheibenmikroskopie auch für andere Mikroskopie-Methoden (z.B. Laser-Scanning-Mikroskopie) einsetzbar. Ein Anwendungsbeispiel ist in Abb. 1.1.5 für einen Ruderfußkrebs dargestellt. Hier können unter Nutzung der Probenrotation Bilderstapel zu einer Vielzahl von achsensymmetrischen Ansichten erstellt und als 3D-Bild ohne Artefakte rekonstruiert werden.

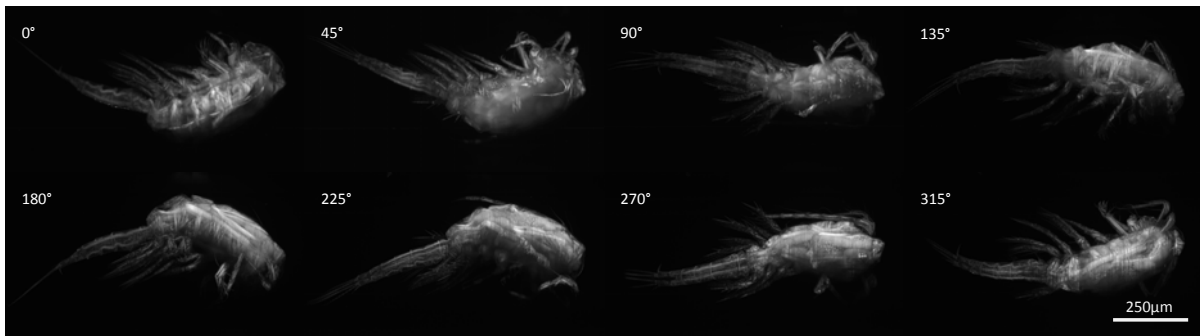


Abb. 1.1.5. Fluoreszenzaufnahmen (z-Projektionen) eines Ruderfußkrebses mit Lichtscheiben-Mikroskopie nach Inkubation mit Acridin Orange ($10 \mu\text{M}$, 30 min) bei acht verschiedenen Aufnahmewinkeln (z-Stacks jeweils im Abstand $\Delta z = 5 \mu\text{m}$; 80 Einzelaufnahmen).

3. Applikationen an 3D Zellsystemen:

a) Aufnahme und Wechselwirkung eines Zytostatikums

Die Aufnahme und intrazelluläre Wechselwirkung des Zytostatikums Doxorubicin in 2-dimensionalen Zellkulturen (Monolayern) wurde im Jahresbericht 2012 vorgestellt. Hierbei diente insbesondere die Fluoreszenz-Lebensdauer (gemessen über Fluorescence Lifetime Imaging, FLIM) als Maß für eine Wechselwirkung von Doxorubicin mit der zellulären DNA. Die Entwicklung der Lichtscheibenmikroskopie ermöglichte nun die Messung in 3D Zellsphäroiden, wie in Abb. 1.1.6 für MCF-7 Brustkrebszellen dargestellt. Allerdings erkennt man neben Doxorubicin (rot, Fluoreszenz-Lebensdauer ca. 1,8 ns) auch ein Degradationsprodukt (gelb, Fluoreszenz-Lebensdauer 3.5–4 ns). Dieses Degradationsprodukt, dessen Beitrag zur therapeutischen Wirkung bisher noch unbekannt ist, ist allerdings in anderen Zellkulturen (z.B. Zervix-Karzinomzellen, Abb. 1.1.7) deutlich weniger ausgeprägt.

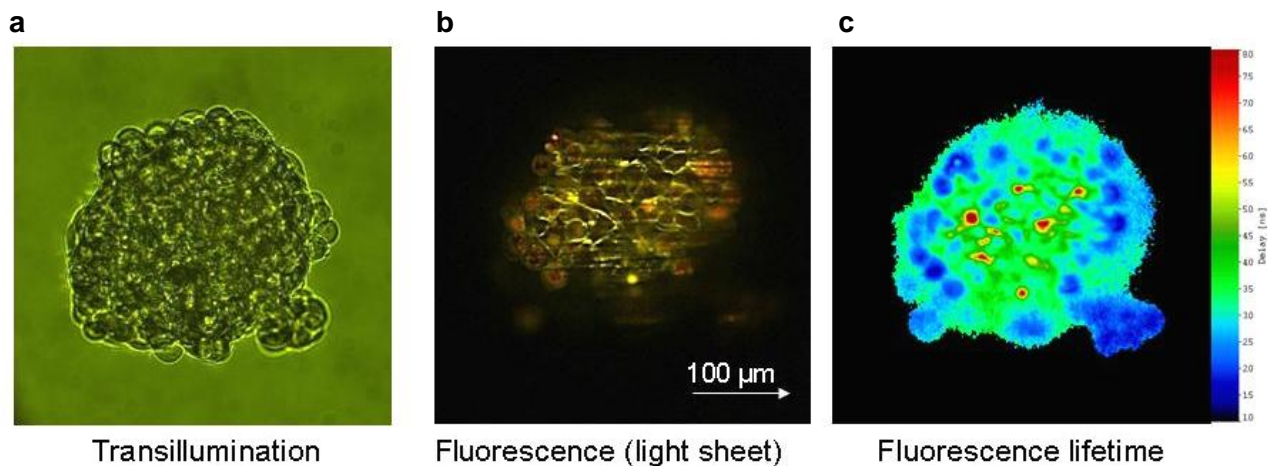


Abb. 1.1.6. Sphäroid von MCF-7 Brustkrebszellen nach Incubation mit Doxorubicin ($8 \mu\text{M}$, 24h); (a) Durchlichtmikroskopie; (b) Lichtscheibenmikroskopie mit Fluoreszenzdetektion; (c) Fluoreszenz-Lebensdauerbild (blau: $\tau \leq 2 \text{ ns}$; grün: $\tau = 3\text{--}4 \text{ ns}$).

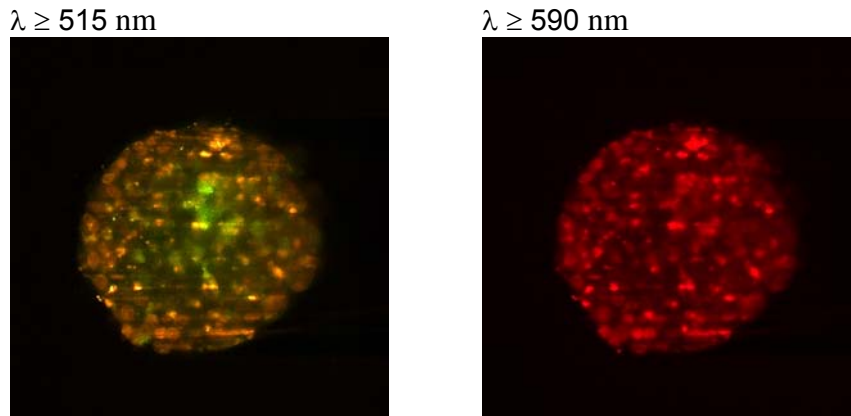


Abb. 1.1.7. HeLa Zervixkarzinomzellen nach Inkubation mit Doxorubicin (2 μM , 4h, Anregungswellenlänge: 470 nm). Man erkennt fast ausschließlich die Rotfluoreszenz von Doxorubicin.

b) 3D Apoptosesensor (Spectral Imaging, FLIM)

Bereits in früheren Arbeiten wurde ein Sensor für programmierten Zelltod (Apoptose) entwickelt, bei dem ein blau (cyan) fluoreszierendes Protein (CFP) in der Zellmembran (Zytoplasmamembran) verankert ist und nach optischer Anregung einen Teil seiner Energie auf ein gelb fluoreszierendes Protein (YFP) überträgt. Bei Apoptose wird allerdings der Linker zwischen CFP und YFP durch das Enzym Caspase-3 unterbrochen. Damit entfällt die Gelbfluoreszenz im Bereich der Plasmamembran, und die Fluoreszenz-Abklingzeit von CFP verlängert sich. Dieser für 2-dimensionale Zell-Monolayer dokumentierte Effekt (B. Angres et al., Cytometry 75A, 420–427, 2009) konnte nun in 3-dimensionalen Zellsphäroiden mit Hilfe der Lichtscheibemikroskopie verifiziert werden, wie in Abb. 1.1.8 dargestellt. Hier erkennt

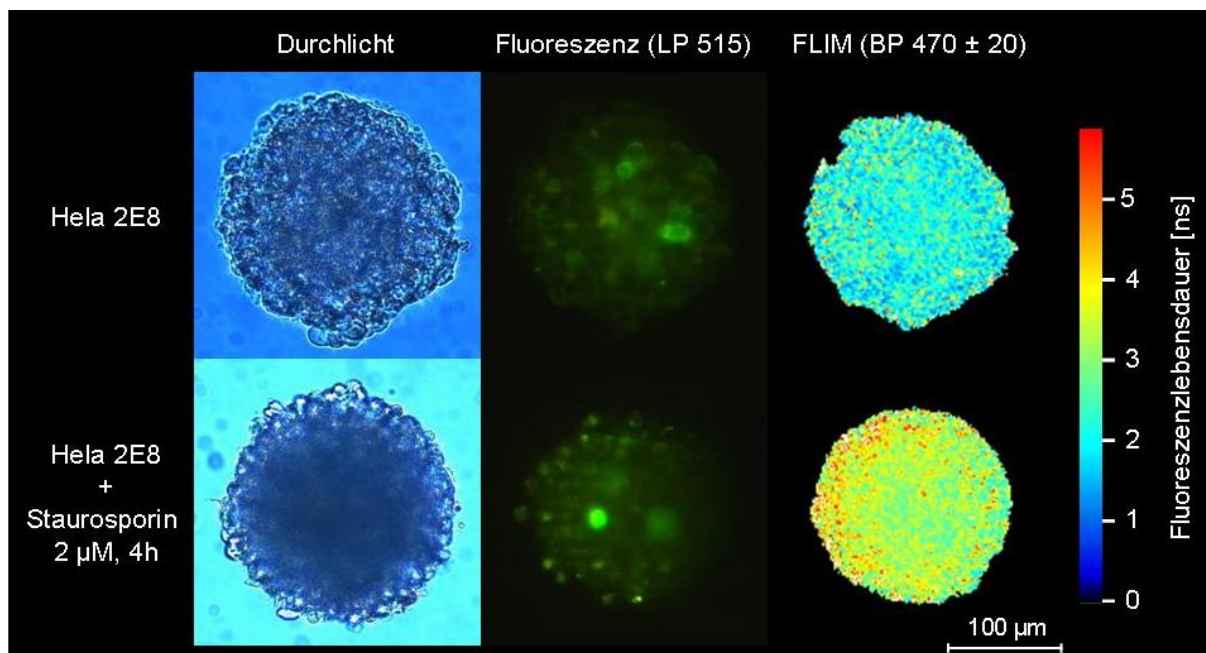


Abb. 1.1.8. 3D Sphäroide von HeLa 2E8 Zervixkarzinomzellen mit Apoptosesensor im Durchlicht (links) und bei Aufnahme einer 10 μm dicken Zellschicht mit Lichtscheibemikroskopie (Mitte, rechts). Man erkennt im mittleren Bild die YFP-Fluoreszenz, die sich nach Auslösung der Apoptose von der Plasmamembran auf das Zellinnere verlagert, während man im rechten Bild eine Verlängerung der Fluoreszenz-Abklingzeit von CFP (dargestellt durch einen Farbcode) beobachtet.

man in den mit dem Apoptose-Sensor transfizierten HeLa-Zellen (HeLa 2E8), dass die gelbgrüne Fluoreszenz von YFP vor Auslösung der Apoptose selektiv in der Zytoplasmamembran lokalisiert ist und sich nach Auslösung der Apoptose (durch 2 μM Staurosporin bei 4-stündiger Inkubation) diffus über die Zellen verteilt. Gleichzeitig steigt die Fluoreszenzlebensdauer von CFP von einem Medianwert von 2,4 ns auf einen Medianwert von 3,3 ns (dargestellt durch einen Farbcode) an.

c) Unterstützende Arbeiten zum Ratio Imaging

In einem parallel laufenden Projekt des Landes Baden-Württemberg wurde ein Messaufbau zum Redox Imaging mit Nanosekunden-Messfenstern und faseroptischer Bilddetektion erstellt. Da dieses Vorhaben allerdings nur in sehr eingeschränktem Umfang gefördert wurde, wurden die entsprechenden Untersuchungen im Rahmen des ZAFH-PHOTONⁿ abgeschlossen. Dies bezieht sich insbesondere auf den Nachweis von Änderungen des Redox-Zustands in Zellsphäroiden nach Zugabe oxidierender Agenzien sowie nach Auslösung der Apoptose.

Teilprojekt 1.2: 3D-Laserpinzette

(Koordination: HS Offenburg, Projektpartner: HS Aalen, HS Furtwangen)

Im Laufe des Jahres 2013 wurden die meisten Aktivitäten zur Optimierung des holographischen Aufbaus (siehe Abbildung 1.2.1) orientiert und auch die erforderlichen Software verbessert. Als Hauptlichtquelle wurde eine Fiber-Pigtailed Laserdiode vom Typ „Thorlabs LP637-SF70“ weiter verwendet. Diese Laserdiode hat eine optische Leistung von 70mW bei 204mA und eine Wellenlänge von 637nm bei 25°C. Als räumlichen Lichtmodulator (EASLM) wurde ein Epson L3P06S-41G10 TN-LCD mit 800x600 Pixel (15,5 μm pixel pitch) verwendet. Einige der optischen Eigenschaften des EASLM waren bereits bekannt.

Um die optimale Konfiguration (z.B. die Abstände zwischen optischen Komponenten, Laserstrahldivergenz, usw.) zu bestimmen, wurden verschiedene Variationen des Grundaufbaus der holographischen Pinzette verwendet. Einige optische Komponenten (z.B. Strahlteiler, Strahlplatten, Feldlinsen, usw.) wurden auch getestet, um die optische Lichtleistung zu erhöhen. Die optische Leistung im Fokus des Zwischenbildes betrug ca. 4.0mW bei einem Strahlradius von ca. 30 μm . Außerdem wurde ein Scanvorgang durchgeführt, um die optimalen Zernike-Koeffizienten zu finden. Dies hat dazu beigetragen, die Wellenfront zu korrigieren und die Haltekraft der Pinzette zu verbessern.

Zur Optimierung der optischen Fallen wurden verschiedene Parameter des TN- LCDs, wie Phasenverschiebung, Polarisierungseffekte, Nichtlinearitäten, Wellenfrontverzerrungen usw. analysiert, um diese später in der Hologrammberechnung zu berücksichtigen. Abbildung 1.2.2 zeigt die Phasenverschiebung des TN- LCD in Abhängigkeit des Grauwerts mit unterschiedlicher Eingangspolarisation (Die Polarisierung des Strahls wurde mit der Polarisator-Controller modifiziert).

Der holographische Aufbau, mit dem kostengünstigen TN- LCD erstellt, erlaubt das Einfangen und Bewegen von kleinen Partikeln. Es wurden verschiedene (Synonym: unterschiedliche, diverse) Experimente durchgeführt, in denen Polystyrolperlen (Teilchen von ca. 1,5 bis 3,0 μm Durchmesser) und Milchsäurebakterien verwendet wurden. Abbildung 1.2.3 zeigt ein Lactobacillus, der einem vorgegebenen Pfad folgt. Der Benutzer kann die gewünschte Bahn in Echtzeit anpassen. Abbildung 1.2.4 zeigt ein Polystyrol-Teilchen auf einer vorgegebenen Kreisbahn.

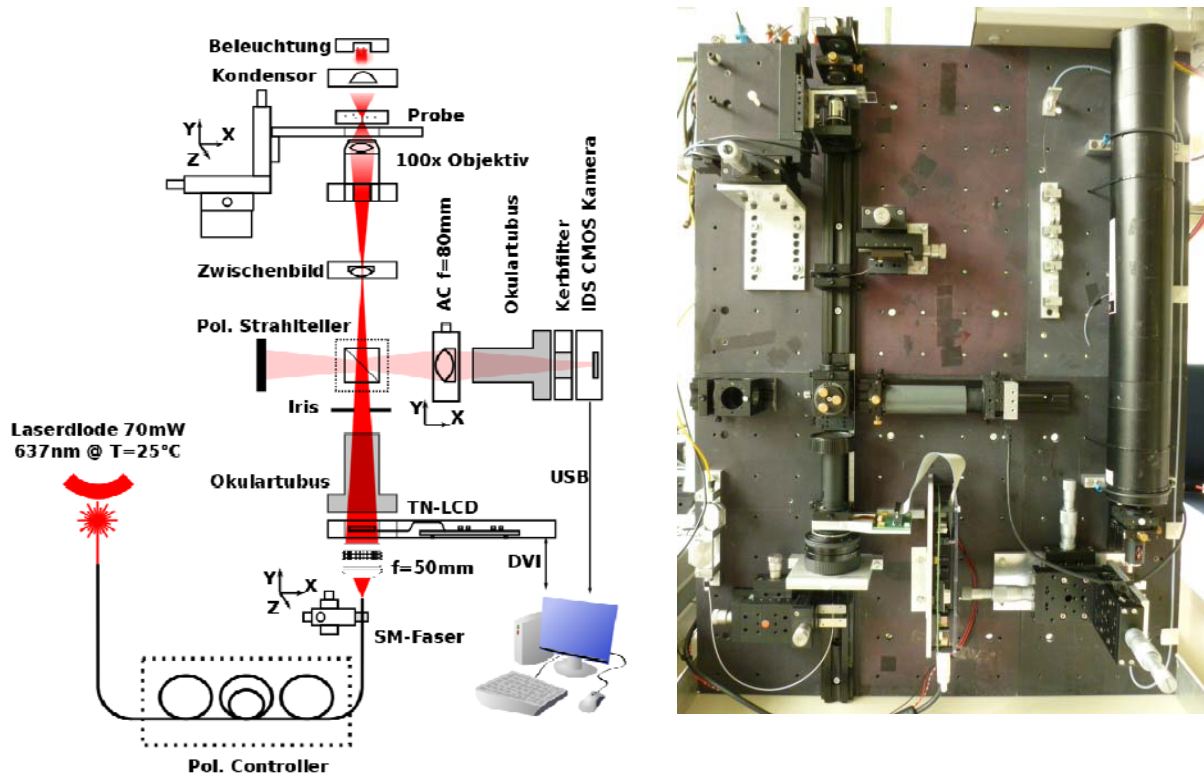


Abbildung 1.2.1 Schematischer Aufbau (links) und Laboraufbau (rechts)

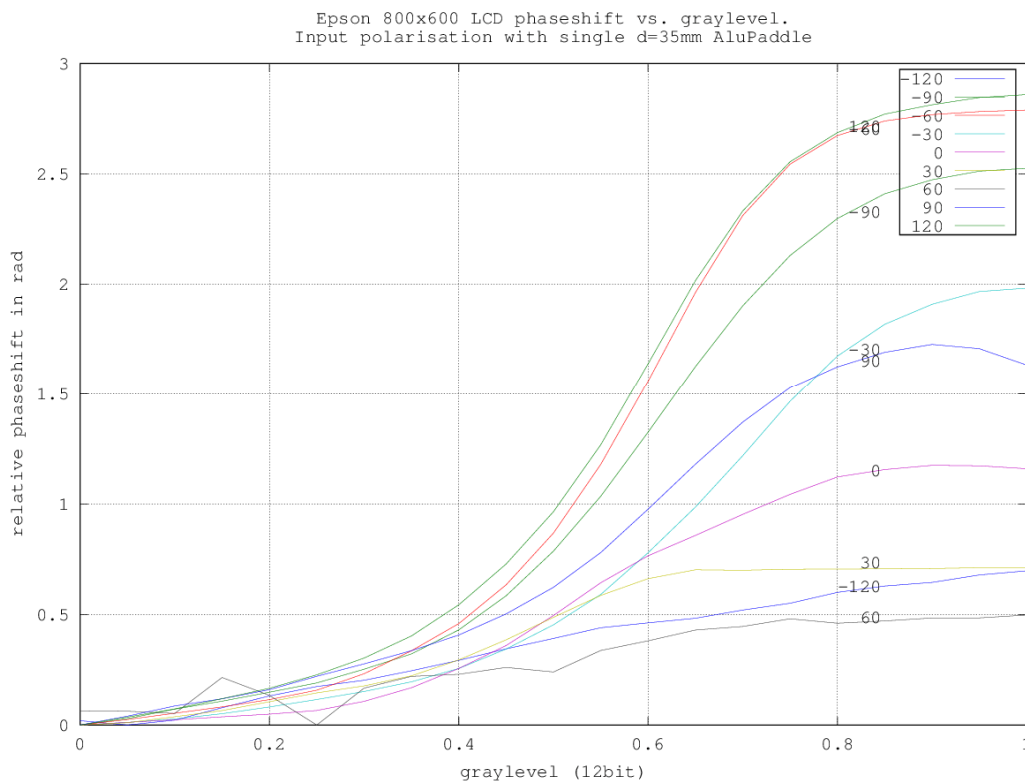


Abbildung 1.2.2. Phasenverschiebung in Abhängigkeit des Grauwerts mit unterschiedlicher Eingangspolarisation

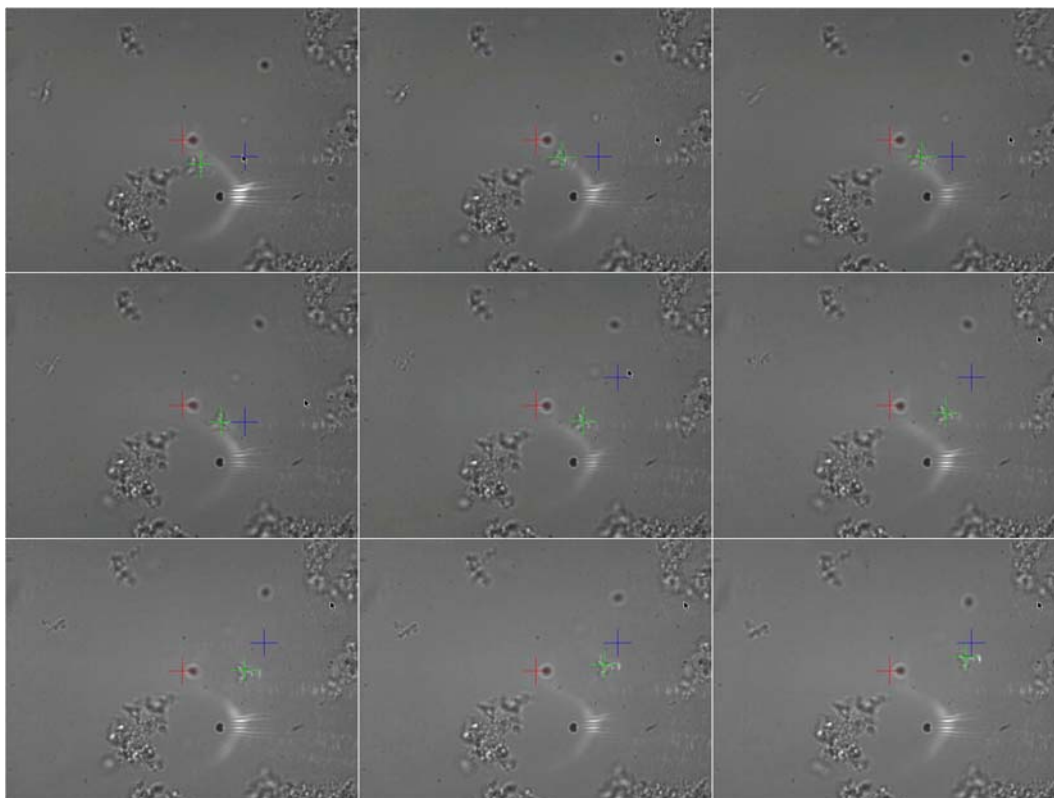


Abbildung 1.2.3. Bildersequenz: Lactobacillus folgt einer benutzerdefinierten Bahn.

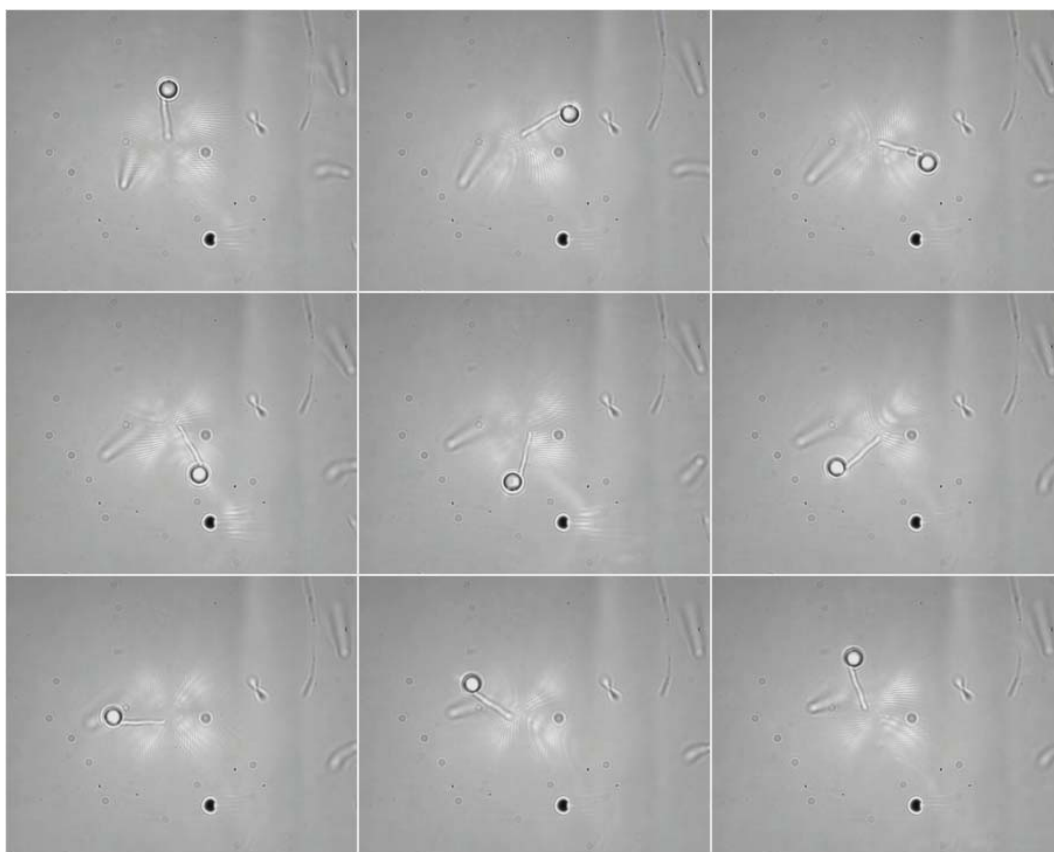


Abbildung 1.2.4. Bildersequenz: Partikel auf Kreisbahn

Die Software zur Analyse der Bilddaten, Bewegung der Teilchen, Berechnung der Korrekturen und der Hologramme wurde in C++ und GNU Octave implementiert. Auf der Webseite der Hochschule Offenburg ist es möglich, weitere Informationen und Videos über das holographische Experiment anzusehen:

http://ei.hs-offenburg.de/forschung-projekte/forschungsprojekte/holographische_optische_pinzette/

Teilprojekt 1.3: Multispektrales Imaging

(Koordination: HS Reutlingen; Projektpartner: ILM Ulm, HS Aalen, HS Mannheim,)

Dieses Teilprojekt wurde bereits 2012 abgeschlossen. Daraus resultierende Publikationen sind am Ende dieses Berichts aufgeführt.

Teilprojekt 2.1: Miniatur-Lasersensor

(Koordination: HS Konstanz, Aalen; Projektpartner: HS Furtwangen, HS Aalen)

Die Haupt-Aktivität der HTWG Konstanz im Jahr 2013 konzentrierte sich auf den Punkt

Aufbau eines auf molekularem Jod in der Frequenz stabilisierten Lasersystems,

welcher im Rahmen einer Bachelorarbeit (zugehörig zu einem Promotionsthema) bearbeitet wurde.

Für den Betrieb des hoch-präzisen Dilatometers wird eine frequenzstabilisierte Laserquelle benötigt, da Änderungen in der Frequenz des Lasers direkt in die Messung eingehen. Zu diesem Zweck wurde ein Lasersystem entwickelt, welches mittels Modulations-Transfer-Spektroskopie die Laserfrequenz aktiv auf einen Hyperfeinübergang in molekularem Jod stabilisiert. Dieses Lasersystem liefert insbesondere die für die Dilatometrie notwendige Langzeitstabilität bei Zeitskalen von mehreren Stunden/Tagen.

Eine Schemazeichnung des Aufbaus ist in Abbildung 2.1.1 gezeigt, ein Foto des realisierten Aufbaus in Abbildung 2.1.2. Innerhalb der Laufzeit des ZAFH-Projektes wurde der gezeigte Stand erreicht und der optische Aufbau umgesetzt. Die Elektronik für die Detektoren und die Jodzellen-Kühlung wurde realisiert und getestet. Die Charakterisierung des Gesamtsystems wird momentan vorgenommen. Eine Frequenzstabilität im Bereich $< 10^{-14}$ für Zeiten von 10s bis mehren Stunden ist dabei angestrebt.

Der verwendete Laser (Innolight, Modell Prometheus) wurde hinsichtlich seiner Ausgangsleistung (in Abhängigkeit vom Pumpstrom) und hinsichtlich seiner Wellenlänge (in Abhängigkeit der Laserkristall-Temperatur) charakterisiert (vgl. Abbildung 2.1.3). Der Laser besitzt zwei optische Ausgangsports bei Wellenlängen von 1064nm und (frequenzverdoppelt) 532nm. Der 532nm-Ausgang wird für die Frequenzstabilisierung benutzt, da Jod in diesem Wellenlängenbereich starke Absorptionen aufweist. Der 1064nm-Ausgang wird für das Dilatometrie-Experiment benutzt (und ist durch die aktive Frequenzstabilisierung bei 532nm ebenfalls in der Frequenz stabilisiert).

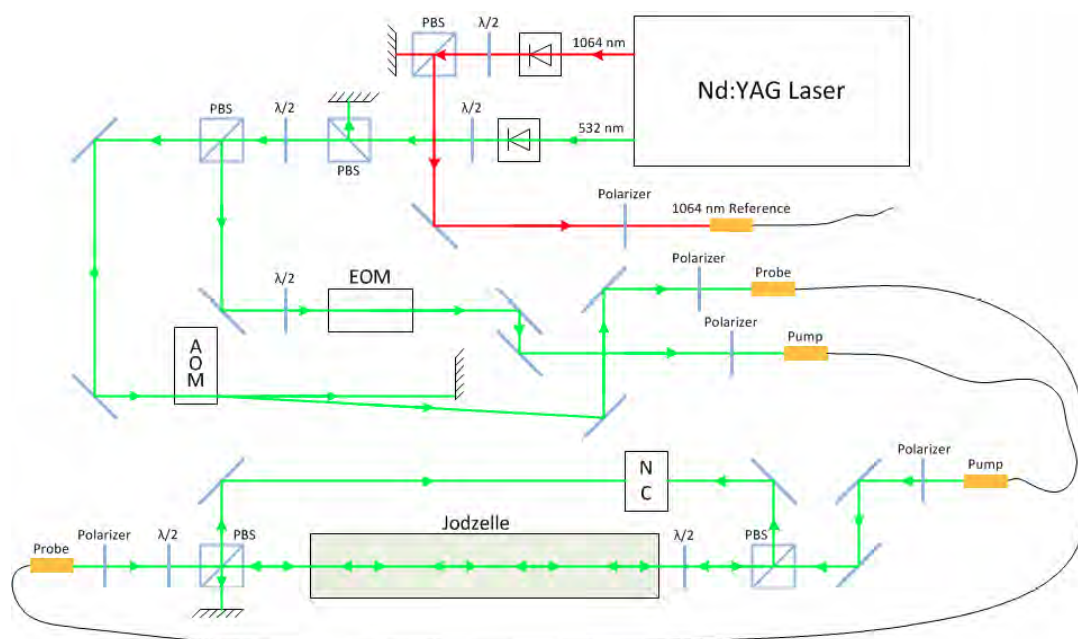


Abbildung 1: Schema des optischen Aufbaus für die Frequenzstabilisierung mit Modulations-Transfer-Spektroskopie. Der Pumpstrahl wird durch den EOM mit $f_{\text{mod}} = 700\text{kHz}$ phasenmoduliert. Der Probestrahl wird durch den AOM um 80MHz verschoben. PBS: Polarisationsstrahlteilerwürfel.

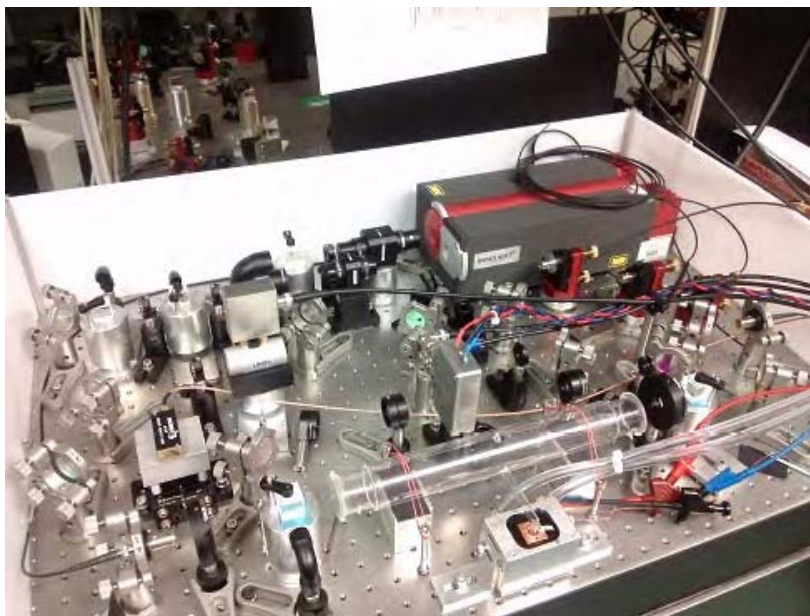


Abbildung 2.1.2. Foto des optischen Aufbaus der Modulation-Transfer-Spektroskopie. Am unteren Bildrand ist der Kühltopf, die Jodzelle und der Noise Canceller Detektor zu sehen. Links davon, etwas nach oben versetzt, sind acousto-optischer Modulator (AOM) und elektro-optischer Modulator (EOM). Rechts oben befindet sich der Nd:YAG Laser von InnoLight.

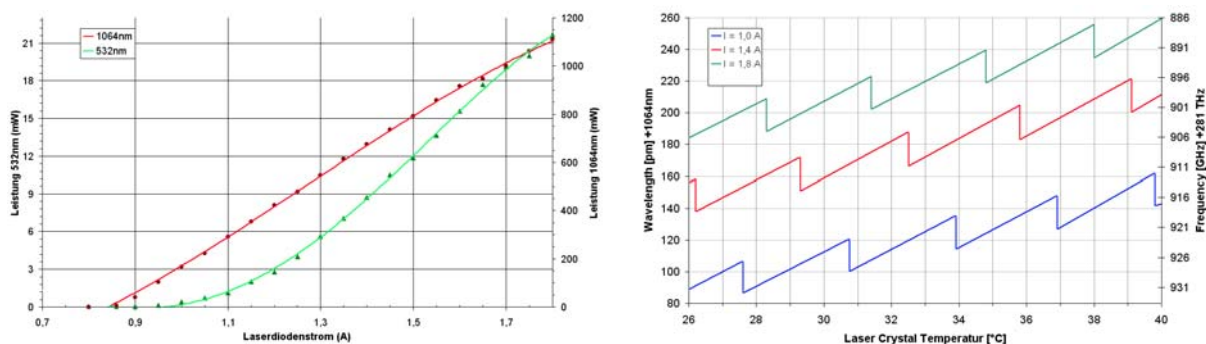


Abbildung 2.1.3. Charakterisierung des verwendeten Lasers. Links: Ausgangsleistung (1064nm und 532nm) in Abhängigkeit vom Laserdiodenstrom; Rechts: Wellenlänge in Abhängigkeit von der Laserkristall-Temperatur (angegeben für drei verschiedene Laserdiodenströme).

Teilprojekt 2.2: Faseroptischer Gassensor

(Koordination: HS Furtwangen; Projektpartner: HS Konstanz, HS Offenburg)

Arbeitsschwerpunkte im Berichtszeitraum 2013 waren die Herstellung der in Glaswafern hergestellten Mikrokanal-Wellenleiter und die Charakterisierung der kapillarfaserbasierten Gas-Sensoren.

1. Herstellung der Mikrokanal-Wellenleiter

Eine weitere, wesentliche Miniaturisierung des Sensors ist mit Hilfe der Mikrosystemtechnik möglich. Der Mikrokanal-Wellenleiter besteht aus einem in einen Glaswafer strukturierten Mikrokanal, der mit einer reflektierenden Metallschicht beschichtet wird. Abgedeckt wird der strukturierte Wafer mit einem ebenfalls metallbeschichteten flachen Glaswafer.

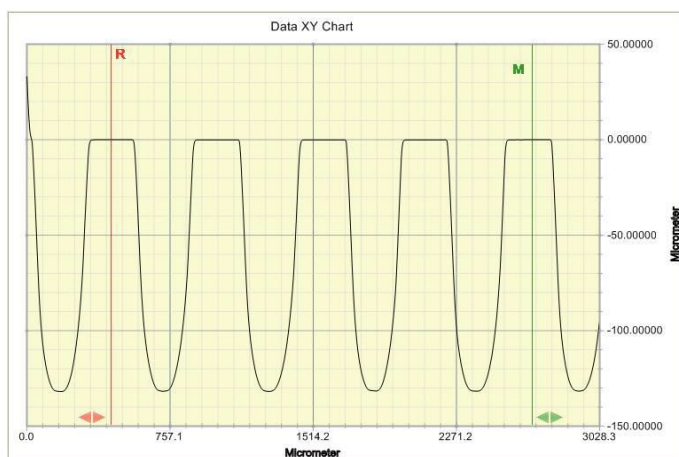


Abbildung 2.2.1. Messung der Tiefe der Mikrokanäle

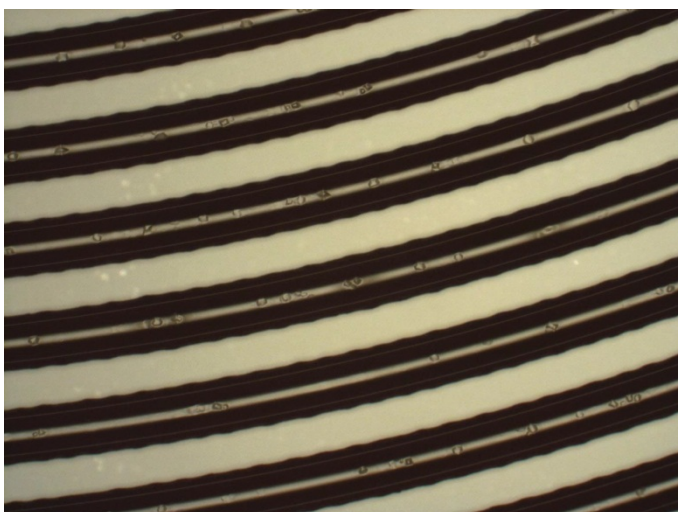


Abb. 2.2.2: Mikrokanäle im Glaswafer

entstehen neue Ätzfronten, die sowohl die Welligkeit der Kanaloberkante als auch die Strukturen im Kanal erklären. Das Problem wurde durch folgende Prozessmodifikation gelöst: Vergrößerung der Dicke der Polyschicht von $0.5\mu\text{m}$ auf $1.5\mu\text{m}$ [1].

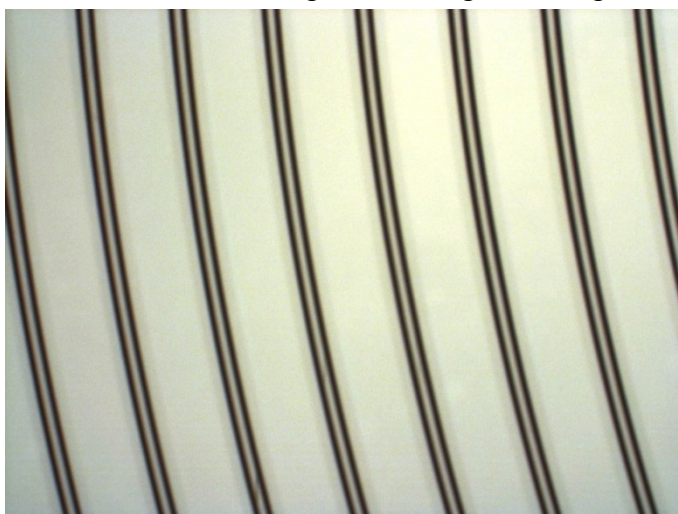


Abb. 2.2.3. Defektfreie Mikrokanäle im Glaswafer

Nach Ermittlung der Ätzrate in HF lassen sich Kanäle mit der gewünschten Tiefe mit hoher Genauigkeit und Reproduzierbarkeit herstellen (Abb. 2.2.1). Dabei wurde die Tiefe der Strukturen auf eine Tiefe von $130\mu\text{m}$ eingestellt, was die Einkopplung der Laserstrahlung mit einem in den Kanal eingelegten Lichtwellenleiter ermöglicht. Es zeigten sich jedoch zwei Effekte, die weitere Untersuchungen notwendig machten: 1) In den Kanälen waren Defekte von der Größe weniger Mikrometer und Höhe $<1\mu\text{m}$ zu sehen (Abb. 2.2.2); 2) An der Kanaloberkante ist eine Welligkeit der Ätzkante zu beobachten.

Eine Analyse der gefertigten Glaswafer und des Prozesses führte zu folgendem Ergebnis: Beim HF-Ätzschritt wird das Polysilizium unterätzt. Spannungen im Polysilizium führen zusammen mit der dünnen ($0.5\mu\text{m}$) überstehenden Polysiliziumschicht dazu, dass das Polysilizium an einzelnen Stellen abbricht. Dadurch

wurden für den erneuten Prozessdurchlauf hochwertige Fused Silica Wafer beschafft um sicherzustellen, dass keine Defekte im bisher verwendeten Borsilikatglas das Ergebnis beeinträchtigen können. Damit konnten zum Ende des Berichtszeitraumes qualitativ hochwertige Mikrokanäle im Glaswafer hergestellt werden (Abb. 2.2.3). Diese stehen nun zur Metallisierung bereit. Dieser Prozessschritt erfolgt Anfang 2014.

Damit sind die Voraussetzungen erreicht, dass der miniaturisierte Gassensor auf der Basis von Mikrokanälen im Glaswafer im ersten Halbjahr 2014 erfolgreich abgeschlossen werden kann.

2. Charakterisierung des kapillarfaserbasierten Gassensors

Die Charakterisierung des in 2012 fertiggestellten kapillarfaserbasierten Gassensors wurde zusätzlich zur direkten Absorptionsmethode [2] mit der Methode der Wavelength Modulation Spectroscopy (WMS) mit der 2nd Harmonic Detection durchgeführt [3]. Diese Arbeiten wurden am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) durchgeführt.

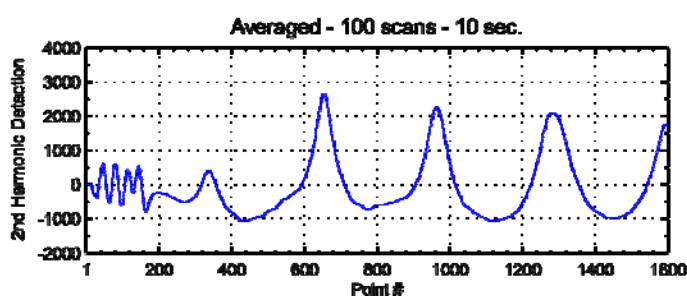


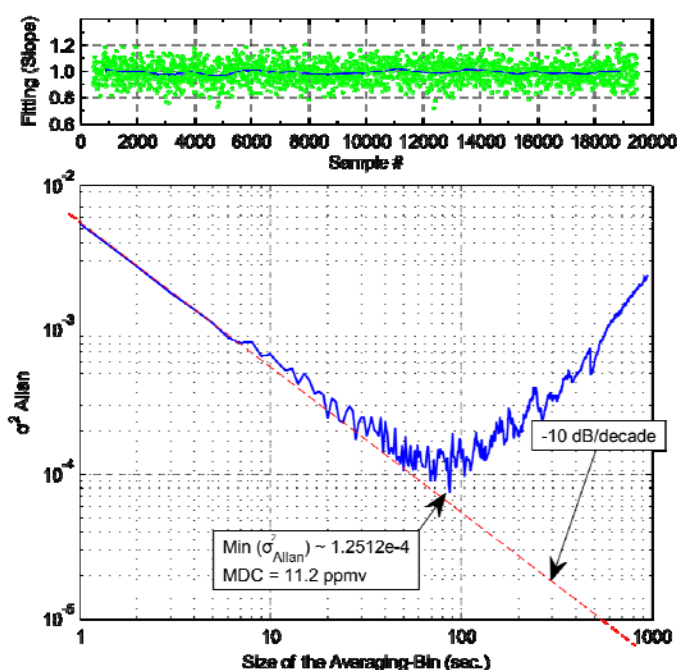
Abbildung 2.2.4 zeigt das Spektrum der 2. Harmonischen von drei CO₂-Linien bei 4991cm⁻¹. Zur Analyse wird mit Hilfe von Least Squares Fitting Verfahren das gemessene Spektrum an zuvor aufgezeichnete Kalibrationskurven angepasst.

Abb. 2.2.4. Harmonische Spektrum von 3 CO₂-Linien

Mit der Allan Varianz Methode [4] kann die Genauigkeit des Systems bestimmt werden. Die Allan Varianz σ_{Allan}^2 ist bestimmt durch benachbarte Proben:

$$\sigma_{\text{Allan}}^2(\tau) = \sum_{i=1}^{m-1} [A_{i+1}(\tau) - A_i(\tau)]^2$$

Das Signalrauschen kann durch eine Erhöhung der Signalmittelung verringert werden, bis der systematische Drift die Messungenauigkeit dominiert. Im Allan Diagramm ist dies an einem markanten Minimum zu erkennen (Abb. 2.2.5).



Die Nachweisgrenze sinkt mit zunehmender Mittelungszeit. Das Minimum liegt bei einer Mittelungszeit von 85 Sekunden. Danach beginnt der systematische Drift. Die minimale nachweisbare Konzentration liegt bei 11.2ppmv, das Signal-Rausch-Verhältnis im Minimum beträgt 39dB. Dieses Ergebnis stimmt mit der ermittelten Messgenauigkeit durch direkte Absorption [2] sehr gut überein.

Abbildung 2.2.5. Rohdaten und gemittelte Werte (oben) für CO₂ bei 1000ppmv und Allan Plot (unten)

Zusammenfassung und Ausblick

Im Berichtszeitraum wurden entscheidende Fortschritte in der Fertigung der Mikrokanalwellenleiter im Glaswafer erzielt, die es möglich machen, im ersten Halbjahr 2014 den miniaturisierten Gassensor zu realisieren. Außerdem wurde der vorhandene kapillarwellenleiterbasierte Gassensor mit Hilfe der Wellenlängenmodulationsspektroskopie charakterisiert. Es zeigt sich gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der direkten Absorptionsanalyse.

Literatur

- [1] Kovacs, A. and Stoffel, A., "Process optimization of free-standing polysilicon microstructures", J. Micromech, Microeng, Vol 2, No. 3, September 1992, 190-192
- [2] Rodrigues, A., Lange, V., Kühlke, D., "Algorithm for Concentration Analysis with Laser Absorption Spectroscopy", SPIE Optical System Design, Barcelona 2012, Proc. of SPIE Vol. 8550 (2012).
- [3] Linnerud, I., Kaspersen, P., Jäger, T., "Gas monitoring in the process industry using diode laser spectroscopy", Appl. Phys. B 67, 297-305 (1998)
- [4] Werle, P., "Signal Accuracy and precision of laser spectrometers for trace gas sensing in the presence of optical fringes and atmospheric turbulence", Appl. Phys. B (2011) 102: 313–329, DOI 10.1007/s00340-010-4165-9

Teilprojekt 2.3: Fabry-Pérot-Biosensor

(Koordination: HS Furtwangen; Projektpartner: HS Aalen, ILM Ulm)

Dieses Teilprojekt wurde bereits 2012 abgeschlossen. Daraus resultierende Publikationen sind am Ende des Berichts aufgeführt.

Teilprojekt 2.4: 4D – Fertigungsmesstechnik

(Koordination: HS Aalen; Projektpartner: HS Furtwangen, HS Konstanz)

Dieses Teilprojekt wurde bereits 2012 abgeschlossen.

III. Publikationen / Vorträge im Rahmen des ZAFH – PHOTONⁿ

Publikationen

R. Wittig, V. Richter, S. Wittig-Blaich, P. Weber, W.S.L. Strauss, T. Bruns, T.P. Dick, H. Schneckenburger, "Biosensor-expressing spheroid cultures for imaging of drug-induced effects in three dimensions", J. Biomol. Screen. 18: 736–743 (2013).

P. Weber, M. Wagner, H. Schneckenburger: "Cholesterol dependent uptake and interaction of doxorubicin in MCF-7 breast cancer cells", Int. J. Mol. Sci. 14: 8358–8366 (2013).

H. Schneckenburger: "Assessing FRET using spectral techniques", Cytometry 83A: 896–897 (2013).

S. Schickinger, T. Bruns, R. Wittig, P. Weber, M. Wagner, H. Schneckenburger: "Nanosecond ratio imaging of redox states in tumour cell spheroids using light sheet based fluorescence microscopy", *J. Biomed. Opt.* 18(12): 126007 (2013).

H. Schneckenburger, P. Weber, M. Wagner: "Tumor cell differentiation by label-free microscopy", *AIP Conf. Proc.* 1537: 226-230 (2013).

V. Richter, P. Weber, M. Wagner, S. Schickinger, T. Bruns, H. Schneckenburger: "Visualizing a cytostatic drug and probing apoptosis of cancer cells", in: *Clinical and Biomedical Spectroscopy and Imaging III* (V. Deckert, N. Ramanujam, eds.), *Proc. of OSA-SPIE*, Vol. 8798, 879804 (2013).

H.M. Kuhn, A. Holloschi, M. Rauen, J. Mollenhauer, P. Kioschis: "In vitro multicellular spheroids analysing invasion and migration potential of isogenic glioblastoma U251-MG cell lines", *DGZ, Heidelberg*, 2013.

K. Jakob-Obeid, A. Holloschi, M. Worf, C. Stahl, M. Frey, H.M. Kuhn, P. Kioschis: "S/MAR-based accelerated cell line development for expression of TRP-Ion Channels", *DGZ, Heidelberg*, 2013.

A. Berquand, H.M. Kuhn, A. Holloschi, J. Mollenhauer, P. Kioschis: "Expression of Tumor Suppressors PTEN and TP53 in Isogenic Glioblastoma U-251MG Cells Affects Cellular Mechanical Properties— An AFM-based Quantitative Investigation", *Japanese Journal of Applied Physics., Proc. 20th International Colloquium on Scanning Probe Microscopy JJAP Conf. Proc. 1*, 011002 (2013).

R. W. Kessler: "Perspectives in process analysis", *J. Chemometrics*, 2013, 27: 369–378.

D. Oelkrug, E. Ostertag, R. W. Kessler: "Quantitative Raman spectroscopy in turbid matter: reflection or transmission mode?", *Anal. Bioanal. Chem.*, 2013, 405:3367–3379,

D. Oelkrug, M. Brun, P. Hubner, K. Rebner, B. Boldrini, R. Kessler: "Penetration of Light into Multiple Scattering Media: Model Calculations and Reflectance Experiments. Part II", *The Radial Transfer, Appl. Spectrosc.* 2013. 67(4): 385-395.

S. Luckow-Markward, E. Ostertag, B. Boldrini, W. Kessler and R. W. Kessler: "Spectral imaging in process analytics using chemometrics and first principles", in: *Optical Characterization of Materials, Conference Proceedings OCM 2013*, edited by J. Beyerer, F. Puente León, T. Längle, *KIT Scientific Publishing* 2013, ISBN 978-3-86644-956-7, pages 1 – 13.

E. Ostertag, D. Oelkrug and R. W. Kessler, "Reflection and transmission Raman spectroscopy for the chemical characterization of solid materials", in: *Optical Characterization of Materials, Conference Proceedings OCM 2013*, edited by J. Beyerer, F. Puente León, T. Längle, *KIT Scientific Publishing* 2013, ISBN 978-3-86644-956-7, pages 65 - 75

R.W. Kessler, W.-D. Hergeth, M. Maiwald, D. Steinmüller: "Trendbericht Prozessanalytik: Der Weg zur wissensbasierten Produktion – Teil 1: Proaktiv statt reaktiv", *Chemie Technik Spezial: Prozessautomation* 2013, S. 74 -76

R.W. Kessler, W.-D. Hergeth, M. Maiwald, D. Steinmüller: "Trendbericht Prozessanalytik: Der Weg zur wissensbasierten Produktion – Teil 2: Kulturen verbinden", *Chemie Technik Spezial: Prozessautomation* 2013, S. 77 - 79

E. Ostertag, A. Lorenz and R. W. Kessler, „Imaging beyond Diffraction Limit, Proceedings of the II. International Workshop on Multivariate Image Analysis, May 23-24, 2013, Valencia, Spain, Eds.: A. Ferrer, J. M. Prats-Montalbán, J. M^a González-Martínez, ISBN: 978-84-9048-063-2, Ref ed: 2146, pages 78 - 82

S. Luckow, B. Boldrini, K. Rebner, W. Kessler and R.W. Kessler, “Labelfree Karyotyping of Chromosomes by hyperspectral Backscattering Imaging”, Proceedings of the II. International Workshop on Multivariate Image Analysis, May 23-24, 2013, Valencia, Spain, Eds.: A. Ferrer, J. M. Prats-Montalbán, J. M^a González-Martínez, ISBN: 978-84-9048-063-2, Ref ed: 2146, pages 83 -87

R. Spannagel, T. Schuldt, M. Gohlke, J. Sanjuan, B. Messerschmidt, S. Lucarelli, U. Johann, D. Weise, C. Braxmaier: „Characterizing lightweight and dimensionally ultra stable structures for space application“, Proc. 64th International Aeronautical Congress, Beijing, China (2013).

W. Kronast, U. Mescheder, B. Müller, R. Huster: „Entwicklung einer Stressausgleichsstruktur für spannungsarme aktive Membranspiegel in SOI“, in: GMM ; VDI/VDE-IT (Hrsg.): MikroSystemTechnik Kongress 2013, CD-ROM, ISBN 978-3-8007-3555-6, S. 432-435.

W. Kronast, U. Mescheder, B. Müller, R. Huster: “Development of a focusing micromirror device with in-plane stress relief structure in SOI technology”, SPI Photonics West, San Francisco 2013, MOEMS and Miniaturized Systems XII Proc. of SPIE Vol. 8616, 86160Z1 – Z9, 2013, doi:10.1117/12.2001229.

W. Kronast, U. Mescheder, B. Müller; Proceedings of COMSOL Conference, 2013, Rotterdam, <http://www.comsol.com/paper/development-of-stress-relief-suspensions-for-micro-machined-silicon-membranes-15193>.

A. Kovacs, W. Kronast, A. Filbert, and U. Mescheder: “Transport in Surface Passivated Porous Silicon Membranes”, ECS Transactions 2013 50 (37), pp. 207-26, DOI: 10.1149/05037.0207ecst.

A. Kovacs, A. Malisaukaite, A. Ivanov, U. Mescheder: „Steuerung der Peaklage und der Sensitivität von siliziumbasierten porösen optischen Multischichten“, MikroSystemTechnik Kongress 2013, October 14-16, 2013, Aachen, Germany, pp. 185-188

A. Kovacs, A. Malisaukaite, U. Mescheder: „Einfluss der Morphologie auf die Sensitivität eines photonischen Biosensors“, MikroSystemTechnik Kongress 2013, October 14-16, 2013, Aachen, Germany, pp. 818-821

A. Kovacs, A. Malisaukaite, A. Ivanov, U. Mescheder and R. Wittig: “Optical sensing and analysis system based on porous layers”, 17th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS), October 27-31, 2013, Freiburg, Germany, pp. 275-277

A. Kovacs, A. Malisaukaite, A. Ivanov and U. Mescheder: Portable Optical Sensor Using Tunable Optical Multilayers, IEEE Sensors 2013, November 4 – 6, 2013, Baltimore, Maryland, USA, pp. 1691-1694, IEEE Xplore Digital Library, DOI: 10.1109/ICSENS.2013.6688555

Vorträge und Poster

C.A.F. v. Arnim, B. v. Einem, P. Weber, M. Wagner, M. Malnar, M. Kosicek, S. Hecimovic, H. Schneckenburger: „Protein proximity of APP and BACE1 and membrane stiffness is altered

in different membranes in Niemann-Pick type C disease cells“, AD/PD 2013 –11th Int. Conf. on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, Florence, Italy, 06.-10. März 2013 (Posterbeitrag).

H. Schneckenburger, S. Schickinger, M. Wagner, P. Weber, R Wittig², T. Bruns: „ A light sheet module for 3D fluorescence microscopy of tumour cell spheroids“, Focus on Microscopy, FOM 2013, Maastricht (NL) 24.-27.03.1013 (Posterbeitrag).

S. Schickinger, T. Bruns, M. Wagner, H. Schneckenburger: “Ratio imaging- simultaneous detection of fluorescence imaged excited by two wavelengths“, Focus on Microscopy, FOM 2013, Maastricht (NL) 24.-27.03.1013 (Posterbeitrag).

T. Bruns, S. Schickinger, H. Schneckenburger: “McSPIM – A microfluidic capillary approach for single plane illumination microscopy“, Focus on Microscopy, FOM 2013, Maastricht (NL) 24.-27.03.1013 (Posterbeitrag).

P. Weber, M. Wagner, H. Schneckenburger: “Cholesterol dependent uptake and interaction of doxorubicin in MCF7 breast cancer cells“, Focus on Microscopy, FOM 2013, Maastricht (NL) 24.-27.03.1013 (Posterbeitrag).

V. Richter, P. Weber, M. Wagner, S. Schickinger, T. Bruns, H. Schneckenburger: “Visualizing a cytostatic drug and probing apoptosis of cancer cells“, OSA/SPIE European Conferences on Biomedical Optics, München, 12.-16.06.2013 (eingeladener Vortrag).

S. Schickinger, T. Bruns, M. Wagner, R. Wittig, H. Schneckenburger: “A light sheet module for 3D fluorescence microscopy and nanosecond ratio imaging of tumour cell spheroids“, Forschungstag 2013 (Hochtechnologieforschung) der Baden-Württemberg-Stiftung, Stuttgart, 11.07.2013 (Posterbeitrag).

H. Schneckenburger, S. Schickinger, P. Weber, M. Wagner, T. Bruns: “Light sheet based fluorescence microscopy of 3-dimensional cell cultures“, ALT'13, 21st Int. Conf. on Advanced Laser technologies, Budva, Montenegro, 16.-20.09.2013 (eingeladener Vortrag).

H. Schneckenburger, P. Weber, S. Schickinger, V. Richter, M. Wagner, T. Bruns: “Visualizing a cytostatic drug and probing apoptosis of cancer cells: from 2D to 3D microscopy“, Int. Conf. From Bench to Bed: Challenges in Cancer Care , Drushkininkai, Lithuania, 20.-21.09.2013 (eingeladener Vortrag).

H. Schneckenburger, P. Weber, T. Bruns, M. Wagner: “A Prism Based Setup for Variable-Angle TIRF Microscopy“, Int. Symposium on Evanesence: Taking News from a Short-sighted Microscope, Paris, 03.-04.10.2013 (eingeladener Vortrag).

S. Schickinger, V. Richter, H. Schneckenburger: „ZAFH-PHOTON / Multidimensionale Mikroskopie“, 5. Aalener Photoniktag, 06.12.2013 (Vortrag).

T. Bruns, S. Schickinger, H. Schneckenburger: „Sample holder for 3-dimensional specimens in microscopy“, 5. Aalener Photoniktag, 06.12.2013 (Posterbeitrag).

A. Holloschi, H.M. Kuhn, K. Jakob-Obeid, M. Rauen, M. Worf, C. Müller, S. Schmidt, W. Kessler, A. von Deimling, J. Mollenhauer, P. Kioschis: „Spectral imaging of multiphoton-excited cellular autofluorescence of isogenic cancer cell lines“, Focus on Microscopy, FOM 2013, Maastricht (NL) 24.-27.03.1013 (Posterbeitrag).

R.W. Kessler: „Multimodale Optische Spektroskopie – Integration von Wissen in die Prozessanalytik“, Eingeladener Vortrag am 21. Januar 2013 auf dem Seminar der Universität Graz, Research Center of Pharmaceutical Engineering, Graz, Austria.

R.W. Kessler: "Multimodal Optical Spectroscopy: Strategic Position of NIR-Spectroscopy in a PAT/QbD Environment", Eingeladener Vortrag auf dem Sartorius User Meeting, 13. Und 14. Februar 2013, Göttingen, Germany

W. Kessler: „Using Multivariate Data Analyses in Industrial Applications“, Eingeladener Vortrag auf dem Camo User Meeting, 19. April 2013, Berlin

R.W. Kessler: „Quantitative Raman spectroscopy in turbid matter: reflection or transmission mode“, Vortrag auf der AFACT 2013 conference am 25. April 2013, UK

R. W. Kessler: „Spectral imaging in process analytics using chemometrics and first principles“, Vortrag auf der Konferenz Optical Characterization of Materials, 23. Und 24. Mai 2013, Karlsruhe, Germany

E. Ostertag: "Reflection and transmission Raman spectroscopy for the chemical characterization of solid materials", Vortrag auf der Konferenz Optical Characterization of Materials, 23. Und 24. Mai 2013, Karlsruhe, Germany

R.W. Kessler: „Wissensbasierte Produkte und Verfahren“, Eingeladener Vortrag auf dem IHK Reutlingen Netzwerk Innovationsexperten Treffen am 11. Juni 2013, Reutlingen, Germany

R.W. Kessler: "Spectral Imaging in PAT for Real Time Release", Eingeladener Vortrag auf der SCIX-Tagung 29. September – 4. Oktober 2013, in Milwaukee, Wisconsin, USA

R. W. Kessler: „Quantitative Raman spectroscopy in turbid matter: reflection or transmission mode?“ Eingeladener Vortrag auf der SCIX-Tagung 29. September – 4. Oktober 2013, in Milwaukee, Wisconsin, USA.

R. W. Kessler: "Perspectives for Process Analysis: a university view", Eingeladener Vortrag auf der PAT CoP ISPE-Konferenz vom 19.- 20.11.2013, Basel, Schweiz

R.W. Kessler: "Multi-Modal-Spectroscopy and Multivariate Data Analysis as a Tool for Non-Invasive Process Analysis", Eingeladener Vortrag auf dem 11. Dresdner Sensor-Symposium, 9. bis 11. Dezember 2013, Dresden, Germany

E. Ostertag, A. Lorenz and R. W. Kessler: „Imaging beyond Diffraction Limit“, Postervortrag auf dem II. International Workshop on Multivariate Image Analysis, May 23-24, 2013, Valencia, Spain.

S. Luckow, B. Boldrini, K. Rebner, W. Kessler and R.W. Kessler, "Labelfree Karyotyping of Chromosomes by hyperspectral Backscattering Imaging", Postervortrag auf dem II. International Workshop on Multivariate Image Analysis, May 23-24, 2013, Valencia, Spain

S. Luckow-Markgraf, A. Lorenz, K. Rebner and R.W. Kessler: "Hyperspectral Imaging of Chromosomes: A Novel Concept for Marker Free Karyotyping", Postervortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik 20. – 24. März 2013, Dresden, Germany

S. Luckow-Markgraf, A. Lorenz, K. Rebner and R.W. Kessler: „Hyperspectral Imaging for Label Free High Resolution Identification of Chromosomes“, Postervortrag auf der European Human Genetics Conference vom 8. – 11. Juni 2013, Paris, France

S. Luckow-Markgraf, A. Lorenz, K. Rebner and R.W. Kessler: „Hyperspectral Imaging System: A Novel Concept for Overall Label Free Chromosome Karyotyping“, Postervortrag auf der 9th European Cytogenetics Conference 29.June – 02. July 2013, Dublin

S. Luckow-Markgraf, A. Lorenz, K. Rebner and R.W. Kessler: "Labelfree Karyotyping of Chromosomes", Postervortrag auf der Nobelpreisträgertagung 5. Juli 2013 in Lindau, Germany

R. W.Kessler and F. Duffner: „NeuroModal: Multimodalspektroskopie mit multivariater Datenanalyse für die Charakterisierung hirneigener Tumoren“, Postervortrag auf dem Forschungstag der Baden-Württemberg Stiftung, 11. Juli 2013, Stuttgart, Germany

S. Luckow-Markgraf, A. Lorenz, K. Rebner and R.W. Kessler: "Marker Free Karyotyping by Hyperspectral Imaging of Chromosomes", Postervortrag auf dem Forschungstag der Baden-Württemberg Stiftung, 11. Juli 2013, Stuttgart, Germany

D. Zhang, A.J. Meixner, E. Ostertag and R. W. Kessler: „Advanced Optical Nanoscopy: From Research to Industry“, Postervortrag auf dem Forschungstag der Baden-Württemberg Stiftung, 11. Juli 2013, Stuttgart, Germany

E. Ostertag, D. Oelkrug, R.W. Kessler: "Enhanced Reflection Raman Spectroscopy for Process Analytical Technology", Postervortrag auf dem 9. Kolloquium des Arbeitskreises Prozessanalytik 28. und 29. November 2013, Ludwigshafen am Rhein/Deutschland

E. Ostertag: „Neue Einblicke in verborgene Tiefen: Raman Spektroskopie in Reflexion und Transmission“, Eingeladener Vortrag auf dem 5. Aalener Photoniktag, 26. November 2013, Aalen, Germany

Abschlussarbeiten / Promotionen

T. Bruns: „Entwicklung und Anwendung laseroptischer Methoden zum Screening von Membranen lebender Zellen“, Dissertation zur Erlangung des Dr. biol. hum., Medizinische Fakultät der Universität Ulm, Mündliche Prüfung am 18.01.2013.

2 Bachelor-Arbeiten

Patent

T. Bruns, H. Schneckenburger, S. Schickinger: "Sample holder for rotation of three-dimensional specimens in microscopy", Europ. Patentamt München (2013); angemeldet am 18.09.2013.

Messeexponat

R.W. Kessler: „Marker-free Chromosome Screening“, Hannover Messe 2013



Sonstiges

H. Schneckenburger: Vorlesung „Lichtmikroskopie“, Universität Ulm, Masterstudiengang Molekulare Medizin, 12.03.2013.

IV. Abschlussbemerkung

Dieser Bericht erfolgt über den Zeitraum der kostenneutralen Projektverlängerung des ZAFH-PHOTONⁿ und beinhaltet die 2013 noch geförderten Teilvorhaben, sowie die Leistungen in Form von Publikationen, Vorträgen etc. aus allen Teilbereichen. Die Arbeiten erfolgten in Übereinstimmung mit dem Projektantrag bzw. den im Antrag auf Projektverlängerung dargelegten Schritten.

Das Erarbeiten der einzelnen Teilprojekte in unterschiedlich zusammengesetzten Kleingruppen mit internen und externen (universitären sowie industriellen) Partnern hat sich ebenso bewährt wie die Nutzung der an den einzelnen Partnerhochschulen etablierten Infrastruktur. Mehrere Anschlussprojekte basieren auf den bisher im ZAFH-PHOTONⁿ gewonnenen Erkenntnissen.

Aalen, den 28.01.2014



Prof. Dr. H. Schneckenburger
Sprecher des ZAFH - PHOTONⁿ