Manfred Popp (Herausgeber)

WIE KOMMT DAS NEUE IN TECHNIK UND MEDIZIN?

Ergebnisse des Symposiums „Wissenschaftsinnovationen im Wandel“ der Karl Heinz Beckurts-Stiftung aus Anlass ihres 25-jährigen Bestehens in Zusammenarbeit mit dem Karlsruher Institut für Technologie (KIT) am 18. und 19. März 2013 in Karlsruhe.

„Das wird nicht funktionieren und niemand braucht es.“ Diese oder ähnliche Antworten erhalten viele Wissenschaftler, wenn sie Unternehmen ihre neuen Erkenntnisse anbieten. Das Neue hat es oft schwer, sich gegen das Bestehende durchzusetzen. Doch für Deutschland mit seinem hohen Lebensstandard und seiner Stellung als Exportweltmeister trotz eines sehr hohen Lohnniveaus ist die technologische Leistungsfähigkeit der Industrie von höchster Bedeutung, die nur durch ständige Innovation dem internationalen Wettbewerb standhalten kann.

Die Karl Heinz Beckurts-Stiftung, die 1988 mit dem Ziel gegründet wurde, den Gedanken des eigenen Engagements von Spitzenforschern für die Umsetzung ihrer Ergebnisse voranzubringen, hat in dem Symposium „Wissenschaftsinnovationen im Wandel“ die heutigen Wege der Innovationen aus der Wissenschaft aus verschiedenen Perspektiven untersucht: mit Übersichtsbeiträgen u. a. von Prof. Dr. Peter Gruss und Prof. Dr. Karl Joachim Ebeling und 23 Fallstudien von Trägern des Karl Heinz Beckurts-Preises.

Prof. Dr. Manfred Popp ist Physiker. Er war viele Jahre Vorsitzender des Vorstands des Forschungszentrums Karlsruhe und der Karl Heinz Beckurts-Stiftung. Er hat auf der Grundlage eigener Erfahrungen mit Innovationsprozessen in Technik und Medizin das Symposium organisiert. Als Herausgeber dieses Ergebnisbandes hat er alle Beiträge anhand einer Videoaufzeichnung selbst formuliert und von den Rednern autorisieren lassen, damit ein in Stil und Darstellung einheitliches Buch entstehen konnte.

WIE KOMMT DAS NEUE IN TECHNIK UND MEDIZIN?
Manfred Popp

Manfred Popp

WIE KOMMT DAS NEUE IN TECHNIK UND MEDIZIN?

Ergebnisse eines Symposiums der Karl Heinz Beckurts-Stiftung und des Karlsruher Instituts für Technologie

mit Beiträgen von
Peter Gruss, Achim Bachem, Hans Joachim Ebeling, Peter Fritz, Klaus Helmrich, Herbert Jäckle
und mit 23 Fallstudien von Preisträgern des Karl Heinz Beckurts-Preises

Karl Heinz Beckurts-Stiftung

Manfred Popp

Wie kommt das Neue in Technik und Medizin?

Ergebnisse eines Symposiums
der Karl Heinz Beckurts-Stiftung
„Wissenschaftsinnovationen im Wandel“
in Zusammenarbeit mit dem
Karlsruher Institut für Technologie

mit Beiträgen von

Peter Gruss, Achim Bachem, Hans Joachim Ebeling,
Peter Fritz, Klaus Helmrich, Herbert Jäckle
und
23 Fallstudien von Preisträgern des
Karl Heinz Beckurts-Preises

Karl Heinz Beckurts-Stiftung

Ergebnisse des Symposiums „Wissenschaftsinnovationen im Wandel“ aus Anlass des 25-jährigen Bestehens der Karl Heinz Beckurts-Stiftung in Zusammenarbeit mit dem Karlsruher Institut für Technologie am 18. und 19. März 2013 in Karlsruhe

Autor (Herausgeber):
Prof. Dr. Manfred Popp
Mitglied des Vorstands der Karl Heinz Beckurts-Stiftung
Karlsruher Institut für Technologie, Karlsruhe, Germany

Titelbild: Wilfrid Schroeder, KIT

Das Buch wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und die Karl Heinz Beckurts-Stiftung in keinem Fall, einschließlich des vorliegenden Werkes, für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler irgendeine Haftung.

Bibliographische Information der Deutschen Bibliothek :
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Nationalbiografie; detaillierte bibliografische Daten sind über http://dnd.d-nb.de abrufbar.

© Karl Heinz Beckurts-Stiftung, Postfach 1533, 85740 Garching

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder ein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

Print ISBN: ISBN 978-3-00-047469-9

Die Abbildungen wurden – bis auf einige vom Herausgeber erstellte Grafiken – von den Autoren zur Verfügung gestellt.

Printed in the Federal Republic of Germany
Satz: Eva Geiger, KIT
Druck: Scherer Druck & Kommunikation, München

Inhalt

1. Vorwort 9

2. Übersichtsbeiträge 13
2.1 Achim Bachem: 25 Jahre Karl Heinz Beckurts-Stiftung 13
2.2 Manfred Popp: Wissenschaftsinnovationen im Wandel 21
2.3 Peter Gruss und Christiane Walch-Solimena: Chancen und Herausforderungen im Zeitalter der Biotechnologie 25
2.3.1 Herausforderungen für das Gesundheitswesen 26
2.3.2. Neue Trends in der biomedizinischen Forschung: Diagnose 29
2.3.3 Neue Trends in der biomedizinischen Forschung: Therapie 36
2.3.4 Herausforderungen für die pharmazeutische Industrie 40
2.3.5 Neue Modelle biomedizinischer Innovation 42
2.4 Karl Joachim Ebeling: Wie kommt das Neue in die industrielle Produktion? 49
2.4.1 Historisches 50
2.4.2 Bits und Datentransport 51
2.4.3 Glasfasern und Laserdioden 53
2.4.4 Transistoren und Prozessoren 58
2.4.5 Ein Anwendungsbeispiel: Fahrer-Assistenz-Systeme 65
2.4.6 Ein kurzes Resümee 66
2.5 Peter Fritz: Die Instrumente für Wissenschafts-Innovationen und ihre Wirksamkeit 69
2.5.1 Innovationsförderung in der Lehre 70
2.5.2 Innovationsförderung in der Forschung 70
2.5.3 Professionelle Innovationsförderung 72
2.5.4 Ein Beispiel: Celitement 77
2.5.5 Instrumente der Innovationsförderung am KIT 79

3. Wissenschaftsinnovationen in der technischen Welt 83
3.1 Klaus Helmrich: Einführung.....83
3.2 Wilhelm Barthlott: Von Lotusblumen zum Lotus-Effekt® – das Problem der Akzeptanz, nicht der Technologie.....86
3.3 Karsten Buse: Bragg-Filter in der Optik – Transfer von der Telekommunikation zum erfolgreichen Einsatz in der Laser- und Messtechnik 94
3.3.1 Optische Bragg-Filter.....94
3.3.2 Telekommunikation 96
3.3.3 Laser- und Messtechnik.....98
3.3.4 Der Karl Heinz Beckurts-Preis..... 100
3.4 José L. Encarnação: Innovation für die sozioökonomische Entwicklung, speziell in „Emerging Economies“..... 102
3.5 Franz J. Giessibl: Der qPlus-Sensor – scharfes Auge und zart . fühlende Hand in der Nanowelt 111
3.6 Max Haider: Vom Experiment zum technischen Standard . 120
3.7 Walter Kaminsky: Metallocenkatalysierte Olefinpolymerisation – eine erfolgreiche industrielle Umsetzung?.....127
3.8 Günter Kappler: Die BR 700-Triebwerksfamilie – eine Innovation, die in die Zukunft reicht 136
3.9 Friedrich Kremer: Breitbandige Dielektrische Spektroskopie in der modernen Materialwissenschaft.....146
3.10 Walter Krenkel: Bruchzähe Keramik – zwischen Vision und Wirklichkeit 151
3.11 Markus Ortsiefer: Kleine Laser für Kommunikation und Sensorik – von universitärer Forschung zur Unternehmensgründung und industriellen Anwendung 158
3.11.1 Grundlagen der VCSEL.....158
3.11.2 VCSEL für die Spektroskopie 160
3.11.3 VCSEL für die Informationsübertragung 162
3.12 Thomas Scheibel: Quo vadis Spiderman? 165
3.13 Wolfgang Wahlster: Informationstechnologie als Innovationsmotor – Industrielle Anwendungen der DFKI-Forschungsergebnisse..... 171

3.14 Jürgen Wolfrum: Laserdiagnose und mathematische Modellierungen in der Verbrennungstechnik 178

4. Translation in der Medizinischen Forschung 185
4.1 Herbert Jäckle: Einführung 185
4.2 Timm Anke: Vom Naturstoff zum Agrarfungizid..... 191
4.3 Jens Frahm: Die Beschleunigung der Magnetresonanz-Tomographie durch FLASH I und II – zwei Erfahrungen ... 195
4.3.1 FLASH I 196
4.3.2 FLASH II 198
4.4 Gerd Hirzinger: Robotik und Mechatronik – vom Weltraum .. über die Chirurgie bis zum kulturellen Erbe 202
4.5 Gerhard Höfle: Was ist aus Epothilon und den anderen Cytostatika aus Myxobakterien geworden? 211
4.6 Hans Lehrach: Der virtuelle Patient – die Basis der Medizin der Zukunft..... 219
4.7 Andreas Plückthun: Design, Selektion und Anwendung rekombinanter Proteine 228
4.8 Peter H. Seeberger: Impfstoffe und Wirkstoffe – von der Grundlagenforschung zur Anwendung..... 238
4.9 Arne Skerra: Anticaline durch Protein-Design – vom Labor in die klinische Anwendung 247
4.10 Wilma Kraft Weyrather: Tumortherapie mit schweren Ionen – von der Forschung in die Industrie und wieder zurück..... 257
4.11 Eberhart Zrenner: Retina-Implantat für Blinde – vom Labor ins „wahre Leben“ – Chancen, Hindernisse, Misserfolge und Durchbrüche 264

5. Schlussfolgerungen und Ausblick..... 277

6. Die Autoren 281

1. Vorwort

„Es wird nicht funktionieren und niemand braucht es.“ Diese Antwort erhielt Prof. Dr. Andreas Plückthun immer wieder von den großen Pharma-Unternehmen, denen er seine neuen Erkenntnisse anbot, bevor er sie dann selbst in erfolgreichen Unternehmensgründungen verwirklichte. Das Neue hat es oft schwer, sich gegen das Bestehende durchzusetzen. Doch für Deutschland mit seinem hohen Lebensstandard und seiner Stellung als Exportweltmeister trotz eines sehr hohen Lohnniveaus ist die technologische Leistungsfähigkeit der Industrie von höchster Bedeutung, die nur durch ständige Innovation dem internationalen Wettbewerb standhalten kann.

Aber wie können geeignete Ergebnisse der öffentlich finanzierten Forschung besser und schneller in Innovationen in der Industrie und in der Medizin umgesetzt werden? Das ist eine Frage, der sich alle Forschungsinstitutionen ausgesetzt sehen, wenn sie die hohen Aufwendungen des Staates für die Forschungsförderung rechtfertigen sollen. Und es ist eine Frage, die sowohl die Universitäten beschäftigt als auch die in Deutschland besonders starke außeruniversitäre Forschung, die in der Max Planck-Gesellschaft, der Helmholtz-Gemeinschaft, der Fraunhofer-Gesellschaft und der Leibnitz-Gemeinschaft organisiert ist.

Die Antwort auf diese Frage ist nicht eine Verstärkung der angewandten Forschung, obwohl dies vor allem in den neunziger Jahren das Credo der Forschungspolitik in Deutschland war. Denn die wirklich neuen Ideen, die revolutionären Innovationen können nicht aus geplanter Forschung entstammen, sie entstehen nur aus der reinen, von Neugier getriebenen Wissenschaft. Aber viele Wissenschaftler hatten traditionell ein elitäres Selbstverständnis, man veröffentlichte die Ergebnisse und überließ es der Wirtschaft, daraus, wo möglich, praktischen Nutzen zu ziehen. Als Spitzenforscher sich selbst um die Umsetzung der Ergebnisse zu kümmern, gar eine eigene Firma zu gründen, war bis in die achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts ge-

radezu ehrenrührig. Nur langsam wuchs die Einsicht, dass ein rein passives Verhalten der Wissenschaft keine guten Ergebnisse für die Innovation im internationalen Wettbewerb bringen konnte.

Die Karl Heiz Beckurts-Stiftung wurde 1988 mit dem Ziel gegründet, den Gedanken des eigenen Engagements von Spitzenforschern für die Umsetzung ihrer Ergebnisse voranzubringen. Errichtet wurde sie von den damaligen Mitgliedseinrichtungen der heutigen Hermann von Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren zur Erinnerung an Prof. Dr. Karl Heinz Beckurts, der 1986 von Terroristen ermordet worden war. Beckurts war als Physiker, als Institutsleiter im Kernforschungszentrum Karlsruhe und danach als Vorstandsvorsitzender der Kernforschungsanlage Jülich in den siebziger Jahren zu einem der führenden Repräsentanten des deutschen Wissenschaftssystems geworden, wechselte aber 1980 zur Siemens AG, wo er den Vorstandsbereich Forschung übernahm. Sein persönlicher Brückenschlag von der Wissenschaft zur Industrie gab dem nach ihm benannten Preis Authentizität. Der Karl Heinz Beckurts-Preis wurde seit 1989 insgesamt 64 mal vergeben, überwiegend an Einzelpersönlichkeiten, aber auch an Gruppen von bis zu drei Personen. Bis einschließlich 2012 sind 84 Wissenschaftler mit dem Preis ausgezeichnet worden. Die Liste der Preisträger[1] liest sich heute wie ein Who is who der deutschen Wissenschaft. Denn Voraussetzungen für die Preisvergabe sind eine herausragende wissenschaftliche Leistung, aber auch eigene Initiativen zur Umsetzung der Ergebnisse in der Wirtschaft.

Aus Anlass ihres 25-jährigen Bestehens hat die Karl Heinz Beckurts-Stiftung in Zusammenarbeit mit dem Karlsruher Institut für Technologie (KIT) in einem Symposium, das ich als Mitglied des Vorstands der Stiftung vorbereitet habe, ein Resumé ihrer Arbeit gezogen. Prof. Dr. Peter Gruss, Präsident der Max Planck-Gesellschaft hat als Festvortrag über „Medizin im Wandel – Chancen und Herausforde-

1 http://www.beckurts-stiftung.de/index.php/preistraeger (3.08.2014)

rungen im Zeitalter der Biomedizin“ gesprochen und damit einen wichtigen Übersichtsbeitrag zum Thema des Symposiums geleistet. Weitere Überblicke kamen von Prof. Dr. Karl Joachim Ebeling, Präsident der Universität Ulm und selbst Beckurts-Preisträger („Wie kommt das Neue in die industrielle Produktion?“), und Dr. Peter Fritz, Vizepräsident des KIT („Die Instrumente der Förderung von Wissenschaftsinnovationen und ihre Wirksamkeit“). Anschließend haben 23 Beckurts-Preisträger aus den Jahren 1989 bis 2009 in zwei parallelen Sitzungen über ihre Erfahrungen beim Transfer von wissenschaftlichen Ergebnissen in die Wirtschaft berichtet – 23 hochinteressante Fallstudien von Erfolg und Misserfolg, aus denen Wissenschaftler, die selbst Ergebnisse ihrer Forschung umsetzen wollen, aber auch alle sehr viel lernen können, die sich für die Frage interessieren, wie das Neue die Welt verändert.

Im Interesse einer einheitlichen Darstellung habe ich alle Beiträge in diesem Buch unter Verwendung einer Videoaufzeichnung der Vorträge und mit Hilfe der mir überlassenen Präsentationsfolien formuliert. Die Vortragenden haben diese Fassung dann – teilweise mit Korrekturen oder Ergänzungen – autorisiert. Ich danke allen Co-Autoren herzlich für Ihre Beiträge zu dem Symposium und für die gute Zusammenarbeit bei der Edition des Buches.

Karlsruhe, im Juli 2014
Prof. Dr. Manfred Popp

2. Übersichtsbeiträge

2.1 Achim Bachem: 25 Jahre Karl Heinz Beckurts-Stiftung

25 Jahre Karl Heinz Beckurts-Stiftung – ist das ein Jubiläum oder ein Gedenktag? Feiern wir heute die fünfundzwanzigste Wiederkehr unseres Gründungstages (des 17. Februar 1988), der Schaffung einer Stiftung mit dem Zweck (wie unsere Satzung formuliert) „die Wechselbeziehungen von wissenschaftlicher Arbeit in öffentlichen Institutionen und Industrie intensiver zu gestalten"? Oder gedenken wir heute eines Kreises mutiger Wissenschaftler und Manager, die einerseits in den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts mit der Gründung der Stiftung ein Zeichen gesetzt haben, dass nämlich nicht die Erfindung alleine, sondern ihre Umsetzung zur Innovation unseren Wohlstand nachhaltig absichert, oder die andererseits mit dieser Gründung in der Spätphase des RAF-Terrorismus zwei wichtige Botschaften deutlich machten? Das war in einer Zeit, in der – wie Klaus Pinkau in einem Schreiben an Manfred Popp noch einmal wachgerufen hat – „Laserforscher, Plasmaphysiker und Institutsdirektoren mit Pistolen herumrannten und einmal wöchentlich zur Schießübung gingen". Ich glaube, dass wir heute in der Tat ein Jubiläum, aber auch einen Gedenktag begehen. Die Botschaften in der damaligen Zeit lauteten:

1) Es ist nicht unehrenhaft, wissenschaftlichen Erkenntnissen im „Pakt" mit der Industrie zur Innovation zu verhelfen, sondern dies ist die hinreichende Bedingung für den eigentlichen Erfolg wissenschaftlicher Arbeit.
2) Wahrheiten müssen auch in Zeiten ausgesprochen bzw. gelebt werden, in denen dies sogar mit persönlicher Gefährdung verbunden sein kann, so wie bei den Persönlichkeiten, die seinerzeit auf der RAF-Gefährdungsliste standen.

Karl Keinz Beckurts war einer der Begründer der Neutronenphysik in Deutschland nach dem Zweiten Weltkrieg. Er war zunächst Insti-

tutsdirektor für angewandte Kernphysik im Kernforschungszentrum Karlsruhe, dann Vorstandsvorsitzender der Kernforschungsanlage Jülich und Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft der Großforschungseinrichtungen und später Forschungsvorstand bei der Siemens AG.

Am 9. Juli 1986 wurde Karl Heinz Beckurts ermordet („wahrscheinlich von Terroristen der RAF“ schreibt Wikipedia, denn die Täterschaft ist bis heute ungeklärt). Wir freuen uns, dass Frau Ina Beckurts, Ehrenmitglied des Kuratoriums, an diesem Symposium teilnimmt und sind stolz, mit dem Namen ihres Mannes auch eines Paten zu gedenken, der die beiden eingangs genannten Botschaften in vorbildlicher Weise gelebt hat. Karl Heinz Beckurts repräsentierte diesen Kreis mutiger Wissenschaftler und Manager in prominenter Weise.

Ein Jahr nach seinem Tod wurde die Karl Heinz Beckurts-Stiftung von Weggefährten aus der Großforschung mit Unterstützung des Forschungsministeriums initiiert. 1987 wurde den damals zwölf in der Arbeitsgemeinschaft der Großforschungszentren zusammengeschlossenen Einrichtungen (heute haben wir 18 Mitglieder in der Helmholtz-Gemeinschaft) gestattet, das Vermögen der Stiftung aus ihrer Grundfinanzierung aufzubringen. Am 17. Februar 1988 wurde die Karl Heinz Beckurts-Stiftung dann mit Zustiftungen aus Industrie, Verbänden und dem Freistaat Bayern als unselbständige Stiftung im Stifterverband für die deutsche Wissenschaft formal gegründet.

Gründungsvorsitzender war Prof. Dr. Hans Wolfgang Levi. Er war damals wissenschaftlich-technischer Geschäftsführer der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (des heutigen Helmholtz-Zentrums München). Beckurts galt als Atomforscher. 1986 ereignete sich die Katastrophe von Tschernobyl. Forschung für und mit der Industrie wurde von der RAF als Unterstützung des imperialistischen Kapitalismus verstanden. 1989 wurde Alfred Herrhausen ermordet. Es gehörte damals schon Mut dazu, gegenzuhalten und mit der Vergabe des Beckurts-Preises ein Signal für die Zusammenarbeit von Wissenschaft

und Wirtschaft zu setzen. Dies ist ein besonderer Verdienst von Hans Wolfgang Levi.

Levi hat auch die Verfahren zur Vergabe des Karl Heinz Beckurts Preises geprägt. Zur Qualitätssicherung richtete Levi ein Vorauswahl-Komitee ein, das sich bis heute hervorragend bewährt hat. Voraussetzung für die Preisvergabe ist seit 1987 eine bedeutende, originelle wissenschaftliche Arbeit und ihre Ergänzung durch eigene Anstrengungen des oder der auszuzeichnenden Wissenschaftler für die Umsetzung der Erkenntnisse in industrielle Produkte. Die Preisträger des letzten Jahres haben das wieder in vorbildlicher Weise demonstriert. Denn 2012 haben wir ein Team von Wissenschaftlern, diesmal aus der Industrie, ausgezeichnet, die ein serienreifes Produkt konzipiert und umgesetzt haben - und das nach einer exzellenten wissenschaftlichen Leistung mit Hirschfaktoren aus den Publikationen, wie es sich mancher Grundlagenforscher gleichen Alters wünschen würde.

Prof. Dr. Klaus Pinkau hat 1995 als Nachfolger von Levi die Stiftung auch außerhalb der Preise mit vielen interessanten Symposien wirksam werden lassen. Die meisten der dort behandelten Themen der letzten 23 Jahre haben von ihrer Aktualität bis heute nichts eingebüßt:

- „Energieversorgung nach der Planwirtschaft“, ein Thema, das nach oder in der Energiewende eine andere Bedeutung erhalten hat.
- „Umweltverträgliches Wirtschaften – von der Idealvorstellung zum operativen Ziel“. Heute nennen wir das „Nachhaltigkeit“ und beschäftigen uns mit ökonomischen, ökologischen und sozialen Folgen unserer Forschungsinhalte bzw. unserer Gestaltung der Forschungsinfrastruktur.
- „Wie finden Innovationsprozesse statt“?, der Frage mit der sich auch dieses Symposium beschäftigt.

Im Jahr 2000 hat Professor Dr. Manfred Popp, damals Vorstandsvorsitzender des Forschungszentrums Karlsruhe, den Vorsitz übernommen

und in seiner achtjährigen Amtszeit als dritter Vorsitzender die bis dahin unselbständige Stiftung im Stifterverband zu einer rechtsfähigen Stiftung umgewandelt. In seine Amtszeit fällt auch leider die Kündigung der bis dahin nützlichen BMBF-Finanzierung der Beckurts-Preise auf Veranlassung von Staatsekretär Dudenhausen. Auch wenn die Stiftung durch die Befreiung von ministerialen Zuwendungsbedingungen sicher Vorteile genießt, so erinnern wir uns heute bei dem extrem niedrigen Zinsniveau und damit auch einer deutlich schwierigeren Einkommenssituation ab und zu gerne wieder an die Zeiten zusätzlicher staatlicher Unterstützung.

2008 ging der Vorsitz mit Prof. Dr. Günther Wess wieder nach München zurück. Ich selbst leite die Stiftung seit dem letzten Jahr.

In diesem Symposium geht es aber nicht nur über die Vergangenheit, sondern um die Frage, welchen Herausforderungen wir uns heute und morgen im Umfeld der aktuellen globalen Randbedingungen stellen müssen, um den Stiftungszweck, „die Wechselbeziehungen von wissenschaftlicher Arbeit in öffentlichen Institutionen und Industrie intensiver gestalten“ zu erfüllen. Diese Formulierung bedarf heute einer neuen Interpretation. Sicher geht es immer noch darum, den Prozess „von der Invention zur Innovation“ besser zu gestalten. Zukünftiges Handeln steht immer im Kontext von Geschichte und Gegenwart, und wir sind in den vergangenen 25 Jahren bei dem Anliegen unserer Stiftung auch ein gutes Stück weiter voran gekommen. Heute ist es nicht mehr „unfein“ oder „forschungsfremd“, wenn Wissenschaftler sich konkreten Anwendungen widmen, man gilt in der Universität nicht mehr als Netzbeschmutzer der reinen Wissenschaft, wenn man erfolgreich Firmen gründet. Technologietransfer wird im Wissenschaftssystem immer besser professionalisiert, teilweise in besonderen Einrichtungen gefördert und oft hervorragend unterstützt. Industrie und Forschung haben mit Instrumenten wie z. B. „open innovation“ Brücken zwischen Industrie und öffentlicher Forschung geschaffen.

Letztes Jahr haben wir deshalb entschieden, unserer Stiftung ein neues Gesicht zu geben. Gemeinsam mit der Max Planck-Gesellschaft, der Fraunhofer-Gesellschaft und der Leibniz-Gemeinschaft veranstaltet die Helmholtz-Gemeinschaft seit 2012 „Innovation Days“, bei denen jährlich abwechselnd in Berlin und München die Beckurts-Preisverleihung den Auftakt für einen „Partnering Day“ bildet. Mit den Elementen „Pitches“, „Partnering“ und „Workshops“ wurden letztes Jahr in München unter 350 Teilnehmern aus Forschung, Industrie und Wirtschaft sehr erfolgreich Kontakte geknüpft, Brücken gebaut, Partnerschaften initiiert und neueste Anwendungen vorgestellt.

Der Karl Heinz Beckurts-Preis unserer Stiftung war in Deutschland einer der ersten Preise, der die Brückenfunktion zwischen Invention und Innovation adressierte. Heute gibt es eine Vielzahl von Innovationspreisen unterschiedlichster Ausrichtung. Wir haben alle verstanden, dass ein Land wie Deutschland nur mit Innovationen seinen Lebensstandard aufrechterhalten kann. Wir wissen, dass wir hervorragende Forschung betreiben mit hoher PS-Zahl, aber wir wissen nicht immer, wie wir diese PS wirklich auf die Straße bringen.

Forschung und Entwicklung dienen dem Ziel, neues Wissen zu erwerben (Invention), um dieses zum Produkt zu verwerten (Wissen nutzen, Innovation). Wichtige Fragen sind dabei: Forsche ich richtig und erforsche ich das Richtige mit angemessenen Ressourcen? Es geht darum, die Fragen der Exzellenz und der Relevanz richtig zu beurteilen.

Die Verantwortung für unsere Forschung endet aber nicht mit dem Erwerb neuen Wissens, nicht mir der Erkenntnis als solcher, sondern wir erwerben dieses Wissens auch letztlich, damit es genutzt wird. Wir wollen damit Produkt- oder Prozessinnovationen ermöglichen, den Umsatzanteil mit Marktneuheiten erhöhen, Kostenreduktion durch Prozessneuheiten erzielen.

Wie gut sind wir beim „Erwerb neuen Wissens“? 67 Mrd. € werden in Deutschland jährlich für Forschung und Entwicklung (F&E) ausgegeben, zwei Drittel davon in der Industrie und ein Drittel in der öffentlichen Forschung, dort zu gleichen Teilen in den Universitäten und der außeruniversitären Forschung.

Wir haben ein sehr differenziertes Wissenschaftssystem, um das uns Viele im Ausland beneiden: mit zahlreichen Universitäten, mit den großen außeruniversitären Einrichtungen der Max Planck-Gesellschaft (MPG), der Fraunhofer-Gesellschaft (FhG), der Helmholtz-Gemeinschaft (HGF), und der Leibnitz-Gemeinschaft (WGL), mit Ressortforschung und Industrieforschung. Dieses System ist sehr erfolgreich, aber nicht passfähig in internationalen Benchmark-Systeme.

Wäre die MPG eine Graduiertenuniversität, so läge sie nach dem Shanghai-Ranking[1] weltweit an 4. Stelle, bei den Veröffentlichungen in Nature vielleicht auf Platz 2. Wenn sich außeruniversitäre Forschungseinrichtungen mit Universitäten zusammentun, können sie in vielen Gebieten weltweit auf Platz 1 liegen. Wir haben ein gutes System und sind erfolgreich aufgestellt. Bei der Anzahl wissenschaftlichen Publikationen pro Million Einwohner ist Deutschland mit 1100 Spitze, knapp vor den USA (1090); die Europäische Union liegt mit 880 weit zurück, deutlich dahinter folgt Japan mit 600[2]. Der Anteil der Aufwendungen für F&E am Brutto-Inlands-Produkt (BIP) liegt in Deutschland wie in den USA bei 2,8 %, das Ziel, diesen Anteil auf 3 % zu steigern, ist nicht mehr fern. Bei der Zahl Weltmarkt-relevanter Patente pro Million Einwohner führt Deutschland mit 390, klar vor Japan mit 250 und den USA mit 170.[2]

Fazit: Wir haben ein großes Potential. In der Invention sind wir Spitze, liegen durchweg auf den vorderen Rängen aller (sachgerechten)

1 http://www.topuniversities.com/university-rankings/world-university-rankings/2012 (04.02.2014)
2 BMBF (2012): Bundesbericht Forschung und Innovation 2012, Berlin

Benchmarks. Aber im Innovations-Benchmarking schneiden wir nur mittelmäßig ab. In Untersuchungen des Instituts der deutschen Wirtschaft[3] oder der Boston Consulting Group[4] liegen wir hier international bestenfalls im Mittelfeld, oft auch am Ende der Skala. Beim prozentualen Anteil innovativer Firmen belegt Deutschland einen der letzten Plätze, denn nur 20 % der großen Firmen und 8 % der KMU sind Unternehmen mit neuen Produkten. Es ist die Innovationskultur, die wir verbessern müssen. Wir brauchen eine andere Einstellung zur Innovation.

Innovation ist kein Produkt. Wo entstehen neue Produkt-Ideen? Nach einer Studie der FhG[5] nur zu 24 % in der Firma, zu 28 %, also überwiegend, in der Natur (beim Wandern), zuhause beim Fernsehen, beim Essen oder Hobby zu 14 %. Auch in der Firma entstehen nur 4 % der Ideen am Arbeitsplatz, aber 11 % auf Geschäftsreisen und der Fahrt zum Büro und 10 % in langweiligen Meetings. Dies ist ein Beleg dafür, dass Innovationen nicht „produziert" werden können, sondern in einem geeigneten Umfeld „wachsen" können und müssen.

Ein weiteres Problem bildet leider die Beobachtung, dass deutsche Erfindungen häufig erst im Ausland zu industriellen Erfolgen werden. Berühmte Beispiele dafür sind der GMR-(Giant Magnetic Resistance)-Effekt (Grünberg, 1988), der in den USA zur Steigerung der Kapazität von Festplatten-Speichern eingesetzt wurde, der MP3-Standard (FhG, 1998), der in Frankreich und Japan zum heute universellen Standard für die Speicherung und Wiedergabe von Musik und Videos umgesetzt wurde, oder die Entdeckung des Papillomvirus (zur Hausen, 1982), die in den USA für die Entwicklung von Impfstoffen genutzt wurde. Diese Liste ließe sich fortsetzen vom Telefax über den Konrad-Zuse-Computer bis hin zum LED-Beamer von Osram und Zeiss. Ist Deutschland zu un-

3 N. Hülskamp, O. Koppel: Deutschlands Position im Innovationswettbewerb – Ergebnisse des IW-Innovationsbenchmarkings (2006) IW-Trends, Deutscher Instituts-Verlag, Köln. Doi: 10.2373/1864-810X.05-03-04

4 BCG: Innovationsstandort Deutschland – quo vadis? (2006) Boston Consulting Group. München

5 U. Fueglistaller: Kreativität und Innovation. Wo Ideen entstehen und wie sie zu Innovationen transformiert werden. KMU-Magazin 5 (2007) Horn, Schweiz

flexibel, zu formal? Eine Weisheit der Dakota-Indianer besagt: „Wenn Du entdeckst, dass Du ein totes Pferd reitest, steig ab“. Auf Siemens Welt online kann man nachlesen, wie wir in Deutschland häufig reagieren: Man besorgt eine stärkere Peitsche. Man wechselt den Reiter. Man gründet einen Arbeitskreis, um das Pferd zu analysieren. Man besucht Orte, um zu sehen, wie man dort tote Pferde reitet, und so fort.

Und dieses Problem ist nicht neu: Schon Gottfried Wilhelm Leibniz (1646–1716): Diplomat, Historiker, Philosoph, Mathematiker, wusste: „Es ist uns Teutschen gar nicht rühmlich daß, da wir in Erfindungen großentheils mechanischer, natürlicher und anderer Künste und Wissenschaften die ersten gewesen, nun in deren Vermehrung und Besserung die Letzten seyn. Gleich als wenn unser Alt-Väter-Ruhm genug waere, den unsrigen zu behaupten.“[6]

Ich hoffe, dass wir im Ergebnis des Symposiums nicht zu dem Schluss kommen, dass das so bleibt. Ich freue mich, dass wir dieses Thema heute und morgen gemeinsam diskutieren und aus den Erfahrungen der vielen Beckurts-Preisträger, die dankenswerterweise an diesem Symposium teilnehmen, lernen können, was wir in der Arbeit der Stiftung verbessern können, um diese spezifischen Defizite in Deutschland zu überwinden.

6 G.W. Leibniz: Sämtliche Schriften und Briefe. Hrsg: Preußische Akademie der Wissenschaften-zu Berlin (später: Deutsche Akademie der Wissenschaften) (1923) Darmstadt, Leipzig

2.2 Manfred Popp: Wissenschaftsinnovationen im Wandel

Die Karl Heinz Beckurts-Stiftung wurde vor 25 Jahren in einer Zeit gegründet, in der die Technikakzeptanz nach den Tschernobyl- und Challenger-Katastrophen auf einem Tiefpunkt angekommen war. Auch das Verhältnis zwischen Wissenschaft und Wirtschaft war nicht so, wie es sein sollte. In der Wissenschaft war die Überzeugung verbreitet, mit der Veröffentlichung der Ergebnisse genug für deren mögliche industrielle Nutzung zu tun und in den Unternehmen traf man oft auf Vorbehalte gegenüber einer zu akademisch orientierten öffentlichen Forschung.

Als ich 1991 die Leitung des Kernforschungszentrums Karlsruhe (KfK) übernahm, war diese Phase noch nicht überwunden. Das KfK hatte stets intensiv und erfolgreich mit der Industrie zusammengearbeitet, aber in dem von Grund auf neuen Gebiet der Nukleartechnik waren die Partner gewissermaßen gemeinsam groß geworden und aneinander gewöhnt. Es erwies sich als sehr schwierig, diese Kooperation auch in den neuen Arbeitsgebieten aufzubauen, die an Stelle der auslaufenden nuklearen Aktivitäten aufgegriffen wurden.

Eines der neuen Themen, politisch korrekt nach dem Votum einer externen Perspektiv-Kommission aufgegriffen, war die Mikrosystemtechnik, die bislang nur im Rahmen der Projektförderung des Bundesministeriums für Forschung und Technologie, heute für Bildung und Wissenschaft (BMBF) in der Industrie entwickelt wurde. Die neue Forschungskapazität in Karlsruhe war in diesem System nicht willkommen. Die Haupt-Kritikpunkte waren, bevor wir richtig angefangen hatten, wir arbeiteten viel zu wissenschaftlich und hätten keine Ahnung von dem Bedarf der Industrie.

Viel zu wissenschaftlich – das war ein eigenartiger Vorwurf. Wie kann man denn ein neues Technologiefeld wirklich erschließen, wenn man nicht das Verständnis der wissenschaftlichen Grundlagen fördert?

Außerdem war es gerade das Manko der Projektförderung, dass die wissenschaftlichen Grundlagen zu kurz kamen und der Innovation deshalb oft rasch der Atem ausging.

Die Folge waren Auflagen: 10 % der Mittel mussten aus der Industrie eingeworben werden, damit wir deren Bedarf kennen lernten, und Meilensteinpläne mussten für die Forschung aufgestellt werden, um den Fortschritt kontrollieren zu können. Meilensteinpläne oder Road Maps waren damals in Mode. Sie haben ihre Berechtigung bei der Planung von Produkten und allenfalls noch in der sehr anwendungsnahen Entwicklung, aber in unbekanntem Terrain kann man mit ihnen nichts anfangen. Ähnliches wiederholte sich, als wir 1997 das INT aufbauten, eines der ersten Nanotechnologie-Institute der Welt. Auch hier sollten wir, obwohl wir in absolutes Neuland aufbrechen wollten, Meilensteinpläne erstellen. Um das zu leisten, hätten wir schon so viel wissen müssen, dass wir uns die Gründung des Instituts auch hätten sparen können. Wir haben dann irgendwelche Pläne erstellt und darauf vertraut, dass die Schnelllebigkeit der Politik eine Kontrolle einige Jahre alter Auflagen verhindern werde, meist zu recht.

Eine Folge dieser massiven Vorurteile war, dass sehr große Chancen einfach übersehen wurden, nach dem Motto, dass nicht sein kann, was nicht sein darf. Dabei lag es nicht an der mangelnden Kenntnis über die Arbeiten in den Forschungsinstituten. Manchmal sahen die Industriellen vor lauter Vorurteilen nicht einmal Goldgruben, wenn sie unmittelbar vor ihnen standen. Eine Gutachterkommission aus Fachleuten in Leitungspositionen einschlägiger Unternehmen, die im Auftrag des BMBF die Informationstechnik in Jülich und die Mikrotechnik in Karlsruhe bewerten sollte, kritisierte die Arbeiten von Prof. Grünberg in Jülich als zu anwendungsfern. Wenige Jahre später erhielt Grünberg den Nobelpreis und sein Effekt sorgte für eine mehr als zehnfache Vergrößerung der Speicherkapazität von Computern, allerdings leider nicht durch deutsche Firmen.

Ein anderes Beispiel ist ein mikrotechnischer Beschleunigungssensor, der in Karlsruhe entwickelt wurde. Er fand das Interesse einer größeren schwäbischen Firma, wurde aber nicht übernommen, sondern in der Firma nachentwickelt, weil man sich nicht von einer öffentlichen Forschungseinrichtung abhängig machen wollte.

Ab der Jahrtausendwende hat sich das Bild dann gewandelt. Man entdeckte wieder den Wert der Grundlagenforschung als einziger Quelle wirklich neuer Erkenntnisse. Sie sollte nun nicht mehr an einer kurzen Leine geführt werden, sondern den besten Köpfen ausreichend Freiraum geben. Dieser Umschwung der Denkweise führte schließlich zu den Exzellenz-Initiativen.

Heute sind aus den damals so misstrauisch geduldeten Grundlagen-Instituten zahlreiche bedeutende Patente, Produkte und Firmengründungen hervorgegangen; Unternehmen beteiligen sich an gemeinsamen Labors und suchen darin die Nähe zur Grundlagenforschung.

Es hat sich viel verändert in diesen 25 Jahren, und die Karl Heinz Beckurts-Stiftung hat vielleicht ein wenig dazu beigetragen. Der Beckurts-Preis stellte von Anfang an hohe Anforderungen an die wissenschaftliche Leistung, also an die Exzellenz, was zur Zeit der Gründung der Stiftung ein verpöntes Wort war, wenn es um anwendungsrelevante Forschung ging. Dass wirklich herausragende Wissenschaftler sich nicht zu schade sind, sich selbst für die Umsetzung ihrer Ergebnisse in der Wirtschaft zu engagieren, war eine Botschaft an beide Welten. Die Wissenschaftler, die den Beckurts-Preis erhielten und die vielen anderen, die ihn auch verdient gehabt hätten, wirkten als Vorbild für die nachwachsende Wissenschaftler-Generation, signalisierten der Industrie aber auch, dass hier keine weltfremden Schwärmer tätig waren, sondern Menschen, die auch etwas unternehmen wollten.

Ist nun also alles in Butter? Kann die Stiftung die Vergabe des Beckurts-Preises einstellen, weil der Graben zwischen Wissenschaft

und Wirtschaft nicht mehr so tief ist? Nein, zufrieden sollte man mit dem erreichten Stand nicht sein. Was wir bisher erreicht haben, auch am KIT, sind hoffnungsvolle Ansätze, aber immer noch Einzelfälle. Das Potential, das eine bessere Durchdringung von Wissenschaft und Wirtschaft verspricht, ist noch lange nicht voll erschlossen.

Wo liegen die Probleme dieses Übergangs nachdem die erste Schicht der Vorurteile und Berührungsängste abgetragen ist? Wo sind Ansatzpunkte für Verbesserungen? Und wie kann man den Beckurts-Preis so verändern, dass er diese Ansatzpunkte fördert? Das sind Fragen, auf die die Stiftung von diesem Symposium Antworten erhofft, Antworten, die nur die geben können, die selbst Erfahrungen auf dem wichtigen aber beschwerlichen Weg von der Spitzenforschung in die Anwendung gemacht haben.

2.3 Peter Gruss und Christiane Walch-Solimena: Chancen und Herausforderungen im Zeitalter der Biotechnologie[1]

Zum 25-jährigen Jubiläum der Karl-Heinz Beckurts-Stiftung übermittle ich Ihnen zunächst die herzlichsten Glückwünsche. Ich kann nur nachdrücklich bestätigen, dass das, was die Beckurts-Stiftung in den letzten 25 Jahren geleistet hat, sich sehen lassen kann. Ihr Erfolg wird besonders sichtbar durch die vielen Preisträger, die anwesend sind, und die ich besonders willkommen heiße. Ich wünsche der Beckurts-Stiftung auch viel Erfolg bei Ihrer weiteren Arbeit.

Erwin Neher, Freund, Kollege und Nobelpreisträger vom Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, hat einmal den schönen Satz gesagt: „Die Grundlagenforschung ist das Salz in der Suppe des technologischen Fortschritts." Recht hat er. Ohne Salz würden wir wahrscheinlich die Suppe nicht mögen, ganz ohne Salz könnten wir gar nicht leben. Umgekehrt macht das Salz allein auch noch keine Suppe. Es kommt auf die richtige Mischung an. Verschiedene Zutaten müssen die richtige Verbindung eingehen, damit technologischer Fortschritt stattfinden kann – das gilt auch und gerade für den Bereich der Medizin.

Bisher geht die Pharmaindustrie oft noch ihren eigenen Weg – unabhängig von neuen Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung. Der Weg von dort, „from bench to bedside", ist allerdings lang und steinig. In einer Zeit, in der das Wissen in vielen Bereichen der Biomedizin enorm wächst und gleichzeitig die gesundheitsökonomischen Herausforderungen weltweit immer deutlicher zu Tage treten, stellen sich maßgebliche Herausforderungen, die mehr und mehr folgende Fragen in den Vordergrund rücken: Wie können wir die Hürden zwischen Wissenschaft und Wirtschaft weiter reduzieren? Welcher Voraussetzungen bedarf es, um Forschungsergebnisse möglichst schnell in

1 Festvortrag zum 25-jährigen Bestehen der Karl Heinz Beckurts-Stiftung

neue Medikamente und Behandlungsmethoden zu überführen? Und schließlich: Welche Strukturen brauchen wir, um das auch in volkswirtschaftliches Gut zu übersetzen?

2.3.1 Herausforderungen für das Gesundheitswesen

Ich beginne mit einer erfreulichen Entwicklung: Nahezu in der ganzen Welt steigt die Lebenserwartung ständig. In den 40 Jahren zwischen 1970 und 2010 hat sie für Neugeborene in den USA und in Westeuropa um fast acht Jahre, in Südamerika und Afrika um 13 – 14 Jahre und in einigen Entwicklungsländern sogar über mehr als 20 Jahre zugenommen. Ausnahmen gibt es nur in einigen Regionen Afrikas, unter anderem wegen der Ausbreitung von Aids.[2] Das ist insgesamt ein gutes Bild; es ist so gut, dass man sagen kann, dass seit 1840 insbesondere in den westlichen Ländern die Lebenserwartung jeden Tag um 6 Stunden zunimmt:[3] Wir schlafen praktisch umsonst! Voraussetzungen für diese Steigerung der Lebenserwartung sind ein höherer Lebensstandard und eine bessere medizinische Versorgung. Verbunden ist diese positive Entwicklung mit einer Verschiebung im Bereich der Erkrankungen. Dominierten früher die Infektionskrankheiten, so sind heute global rund 75 % der Todesfälle auf chronische Erkrankungen zurückzuführen.[4] Diese Krankheiten sind in Abbildung 2.3.1 dargestellt.

Die häufigste Todesursache sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen, gefolgt von Krebs, chronischen Atemwegserkrankungen und Diabetes; zu den anderen Ursachen gehören Infektionskrankheiten einschließlich Aids und Ernährungsprobleme. Erstmalig in der Geschichte der Menschheit

2 New Scientist 22/29 December, 6-7 (2012); Institute for Health Metrics and Evaluation. The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. Seattle, WA: IHME, 2013. www.healthdata.org/node/888 (29.07.14)

3 J. Oeppen, J.W. Vaupel: Broken Limits to Life Expectancy, Science 296 (2002) 1029-1031 www.demografie-portal.de

4 New Scientist 22/29 December, 6-7 (2012) Institute for Health Metrics and Evaluation. The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. Seattle, WA: IHME, 2013. http://www.healthdata.org/node/888 (26.07.2014)

ist Fettleibigkeit heute auf der Welt ein größeres Problem als Hunger, verbunden mit einem Anstieg der Krankheitsbürde durch einen hohen Body-Mass-Index.[5] Dieses Problem wäre eigentlich durch eine Änderung der Lebens- und Essgewohnheiten leicht zu lösen, wenn nicht gerade das so schwer wäre.

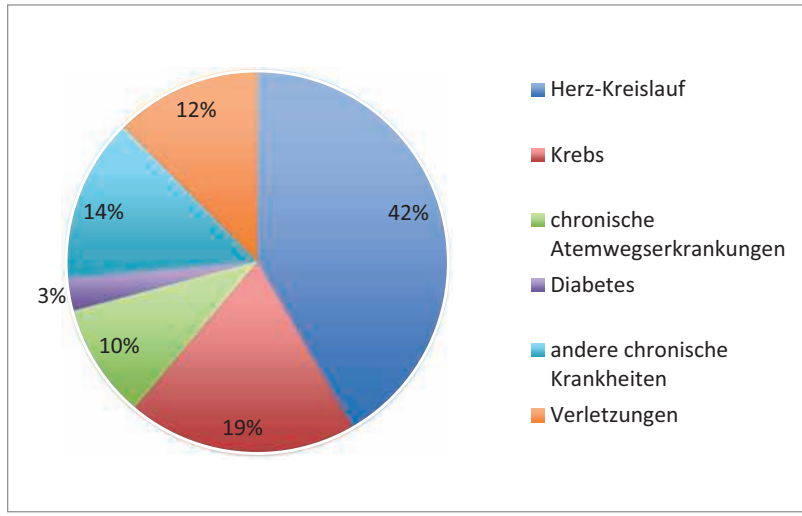


Abbildung 2.3.1: Todesursachen weltweit[6]

Ökonomische Verluste in der Größenordnung von 47 Billionen US Dollar werden in 20 Jahren (2011–2030) für diese chronischen Erkrankungen akkumuliert werden, das entspricht (geteilt durch 20 Jahre) ca. 5 % des Bruttoweltproduktes im Jahre 2010. Auch hier dominieren die Herz-Kreislauf-Erkrankungen (insbesondere Koronare Herzkrankheit und Zerebrovaskuläre Erkrankungen), hinzu kommen chronische Atemwegserkrankungen, (insbesondere chronisch obstruktive Lungenerkrankung), Krebs (vor allem Brustkrebs), Diabetes und neuropsy-

5 New Scientist 22/29 December, 6-7 (2012); Institute for Health Metrics and Evaluation. The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. Seattle, WA: IHME, 2013. www.healthdata.org/node/888 (26.07.2014)

6 nach R.A. Nugent, D.T. Jamison: What Can a UN Health Summit Do? Sci. Transl. Med. 3 (2001)100cm25.

chiatrische Krankheiten. Die bedeutende Abweichung gegenüber den Todesursachen bilden bei der Betrachtung der Kosten die psychischen Erkrankungen, die etwa ein Drittel der vorhergesagten ökonomischen Bürde ausmachen könnten, und dramatische Auswirkungen auf Produktivität und Lebensqualität haben werden.[7]

Große Veränderungen und eine dramatische Zunahme chronischer Erkrankungen gibt es nicht nur in den Industrieländern, sondern auch in den führenden Schwellenländern: in Brasilien und Indien, in Russland und China.[8] So gibt es in einigen Regionen Indiens inzwischen über 10 %, in Südindien sogar 16 % Diabetiker (besonders Diabetes Typ 2), eine fast Epidemieartige Entwicklung.[9] Die Ursachen sind noch unvollständig erkannt; eine der Grundlagen könnte sein, dass die Bevölkerung in Indien über die Jahrtausende hinweg häufige Hunger-Phasen durchlebte und dadurch möglicherweise genetisch eine Selektion erfolgte für Genotypen, die Hunger-Phasen besser durchleben konnten, was aber jetzt als Bumerang auf die heutige, oft besser ernährte Bevölkerung zurückfällt.[10] Aber das sind Spekulationen, die bis heute nicht belegt sind. Zwischen Indien und den USA besteht inzwischen fast kein Unterschied mehr bei der Zahl der Diabetiker, aber bei den Todesfällen haben die USA deutlich kleinere Zahlen. Das liegt sicher auch daran, dass in Indien den Diabetikern wesentlich niedrigere Aufwendungen zu Gute kommen.[11]

Eine ähnliche Entwicklung zeigt sich im Bereich der Psychiatrie. Weltweit gibt es mehr als 1 Milliarde Menschen mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen.[12] Die Kosten sind um das zehnfache

7 D.E. Bloom, E.T. Cafiero, E. Jan é -Llopis, S. Abrahams-Gessel, L.R. Bloom, S. Fathima, A.B. Feigl, T. Gaziano, M. Mowafi, A. Pandya, K. Prettner, L. Rosenberg, B. Seligman, A.Z. Stein, C. Weinstein: The Global Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum (2011). www.weforum.org/EconomicsOfNCD (26.07.2014)
8 T. Scully: Diabetes in numbers. Nature 485 (2012) 2-3
9 P. Shetty: India's diabetes time bomb. Nature 485 (2012) 514-516
10 ebd.
11 T. Scully: Diabetes in numbers. Nature 485 (2012) 2-3. www.idf.org/diabetesatlas (26.07.2014)
12 World Health Organization: Neurological disorders: public health challenges (world Health Organization Press, 2007). www.who.int/mental_health/neurology/neurodiso/en/ (29.07.2014)

höher als das, was für Krebs ausgegeben wird, und werden sich voraussichtlich in 20 Jahren (2030) mehr als verdoppeln[13]. In Europa geht man etwa davon aus, dass fast 40 % der Bevölkerung über das Jahr gerechnet eine psychische Krankheit durchleben, mit besonderer Häufigkeit Angst oder Panik, Schlaflosigkeit und Depression.[14] Für die pharmazeutische Industrie ist dies ein gigantischer Markt.

Umso mehr überrascht es, dass die Medikamente, die gegen diese Krankheiten eingesetzt werden, zwar bislang eine der besten Einnahmequelle der pharmazeutischen Industrie bilden, dass aber einige der großen Pharma-Unternehmen die Entwicklung neuer Medikamente in diesem Bereich eingestellt haben.[15] Die Medikamente, die heute auf dem Markt sind, sind eigentlich Methusalems, Uralt-Medikamente, die in ihrer chemischen Struktur auf die Zeit vor 1960 zurückgehen. In einigen Fällen kennt man die Wirkungsmechanismen bis heute nicht. Die Medikamente der zweiten Generation weisen oft keine höhere Wirksamkeit auf.[16]

2.3.2. Neue Trends in der biomedizinischen Forschung: Diagnose

Ein wesentlicher Durchbruch in der biomedizinischen Forschung kommt letztlich durch die molekularen Kartierungen der unterschiedlichsten Art, ob das die Genom-Sequenz ist, ob das die Proteom-Se-

13 D.E. Bloom, E.T. Cafiero, E. Jan é -Llopis, S. Abrahams-Gessel, L.R. Bloom, S. Fathima, A.B. Feigl, T. Gaziano, M. Mowafi, A. Pandya, K. Prettner, L. Rosenberg, B. Seligman, A.Z. Stein, C. Weinstein: The Global Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011. www.weforum.org/EconomicsOfNCD (29.07.2014)

14 H.U. Wittchen, F. Jacobi, J. Rehm, A. Gustavsson, M. Svensson, B. Jönsson, J. Olesen, C. Allgulander, J. Alonso, C. Faravelli, L. Fratiglioni, P. Jennum, R. Lieb, A. Maercker, J. van Os, M. Preisig, L. Salvador-Carulla, R. Simon, H.-C. Steinhausen: The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. Eur. Neuropsychopharmacol. 21(2011) 655-679

15 D. Cressey: Psychopharmacology in crisis. Nature News (14 June 2011) | doi:10.1038/news.2011.367
D. Nutt, G. Goodwin: ECNP Summit on the future of CNS drug research in Europe 2011. Eur. Neuro-psychopharmacol. 21 (2011) 495-49)

16 S.E. Hyman: Revolution Stalled. Sci. Transl. Med. 4 (2012) 155cm11

quenz ist, oder ob das die Analysen der RNA-Moleküle sind. Es geht so weit, dass wir heute ein komplettes menschliches Genom in seiner dreidimensionalen Struktur darstellen können. Es ist sehr einfach zu beschreiben. Es gibt Bereiche, die sehr kompakt sind, und diese kompakten Bereiche sind inaktiv; und dann gibt es Bereiche, die aufgelockerter sind, das sind Bereiche, in denen sich aktive Gene befinden, die unter anderem dazu dienen, den Zellen ihre Spezifität zu verleihen. Die Gesamtheit der Chromosomen ist dicht gepackt in eine Art gefalteter Kugel, „fractal globule“ genannt, die den Zugang zu den Genen ermöglicht.[17]

Im Zuge der systematischen Entschlüsselung von Genomen verschiedener Arten ist es beispielsweise gelungen, allein durch den Vergleich der Genomsequenzen unterschiedlicher Organismen über die Evolution hinweg, ob Mensch, Maus, Ratte oder Hund, nachzuweisen, dass es konservierte Bereiche gibt, und zwar interessanterweise oft auch außerhalb der codierenden Sequenzen, also der Sequenzen, die, wenn sie übersetzt werden, ein Protein hervorbringen. Man nimmt an, dass diese konservierten Bereiche kontrollierende Elemente enthalten, wie etwa Promotoren oder Enhancer, die letztlich die Aktivität der nachgeschalteten Gene steuern. Man kann die Analytik so weit treiben, dass man sich das gesamte Chromatin durch so genannte Chromatin state maps (Chromatinkarten) ansehen kann, also die Verbindung der Proteine mit der DNA und Chromatinmodifikationen. Hiermit können charakteristische funktionelle Domänen im Genom identifiziert werden, was zum Verständnis der Genomfunktion verschiedener Zelltypen erforderlich ist.[18]

17 E. Lieberman-Aiden, N.L. van Berkum, L. Williams, M. Imakaev, T. Ragoczy, A. Telling, I. Amit, B.R. Lajoie, P.J. Sabo, M.O. Dorschner, R. Sandstrom, B- Bernstein, M.A. Bender, M. Groudine, A. Gnirke, J. Stamatoyannopoulos, L.A. Mirny, E.S. Lander, J. Dekker: Comprehensive Mapping of Long-Range Interactions Reveales Folding Principles of the Human Genome. Science 326 (2009) 289-293

18 E.S. Lander: Initial impact of the sequencing of the human genome. Nature 470 (2011) 187-197

Die biomedizinische Forschung in der postgenomischen Ära, seit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms vor mehr als zehn Jahren, zielt vor allem ab auf die Entdeckung der Ursachen von Volkskrankheiten, die durch multiple Gene verursacht werden und dementsprechend komplex sind. Durch Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren kann man so genannte disease association maps (Krankheits-Assoziations-Karten) gewinnen. Mehr als 1100 neue Krankheits-assoziierte Gen-Loci wurden seither neu entdeckt. Wir verfügen jetzt über diese Targets, diese Ziel-Gene, die aus solchen Assoziationskarten hervorgehen. Auch wenn der Weg zu einem tiefen Verständnis der Biologie der chronischen Volkskrankheiten noch weit ist, wird das eine große Bedeutung erlangen, wenn wir es tatsächlich schaffen, diese komplexen Erkrankungen dann auch therapeutisch zu behandeln.

Die Sequenzierung kompletter Genome mit Hochdurchsatz-Technologien ermöglicht heute die Erstellung von Krebs-Genom-Karten. Das Krebs-Genom ist kein normales Genom mehr, es ist sehr stark re-arrangiert und weist eine Reihe von Mutationen auf, wie zum Beispiel Translokationen zwischen unterschiedlichen Chromosomen.[19] Vor allem Hans Lehrach, der morgen hier sprechen wird, hat gezeigt, dass die genomische Sequenzierung zur Entdeckung zahlreicher tumor-spezifischer (somatischer) genetischer Veränderungen führt. Man kann diese Sequenzanalyse nutzen, um die unterschiedlichen Tumore zu klassifizieren, so dass es anhand dieser Klassifizierungen möglich sein wird, eine therapeutische Stratifizierung und ein Krankheits-Monitoring durchzuführen. Auch wenn die klinische Anwendung dieser neuen Technologien noch am Anfang steht, ist es schon heute für einige Tumorarten möglich, das Ansprechen der Krebszellen auf bestimmte chemische Therapeutika vorherzusagen. Eine sogenannte individualisierte Therapie kann in solchen Fällen eine effektive Behandlung ermöglichen und die Kombination mit konventionellen Therapiemaßnahmen entsprechend anpassen, um Nebenwirkungen zu

19 ebd.

minimieren. Man hat zwar oft noch keine sehr zielgenaue Therapie, aber man kann diese bereits etwas zielgerichteter und Patienten-schonender ausgestalten. Die für derartige individualisierte Therapieansätze entwickelte Technologie wird heute massiv eingesetzt, um die molekularen Prozesse der Krebsentstehung umfassend aufzuklären. Bis zu einer breiten routinemäßigen Anwendung in der klinischen Praxis sind allerdings noch große Hürden zu überwinden.[20]

Das hat auch damit zu tun, dass die DNA nur *ein* Spieler ist. Die Arbeitspferde in unseren Zellen sind die Proteine. Wir wissen, dass wir nicht mehr als 21 000 Gene haben,[21] aber deutlich mehr Proteine,[22] die innerhalb der Zelle auch immer wieder chemisch modifiziert werden und in komplexer Weise miteinander wechselwirken. So ist die Proteinzusammensetzung einer Nervenzelle eine andere als als etwa die einer Leberzelle. Mit heutigen Technologien wird der differenzierte Status der Zellen biochemisch detailliert beschreibbar. Die „Omics"-Technologien, wie Proteomics, ermöglichen die gleichzeitige Erfassung großer Datensätze zur molekularen Diagnostik von Krankheits-Phänotypen. Die Momentaufnahme einer Vielzahl molekularer Parameter erlaubt eine genaue Erfassung des physiologischen Zustandes, weil auch quantitative Veränderungen sichtbar werden. Schließlich ergibt die Betrachtung komplexer molekularer Netzwerke eine präzisere Stratifizierung von Krankheiten und eine systemische Betrachtung der zugrundeliegenden Abweichungen vom gesunden Zustand.[23]

Durch die Pionierarbeit von Matthias Mann am Max-Planck-Institut für Biochemie in München ist es etwa gelungen, mit einer Biopsie von einzelnen Langerhans-Inseln ein vollständiges Proteom zu erstel-

20 V.E. Velculescu, L.A. Diaz: Understanding the Enemy. Sci. Transl. Med. 3 (2011) 1-4
21 E. Pennisi: ENCODE project writes eulogy for junk DNA. Science 337 (2012) 1159-1161
22 proteomics.cancer.gov/whatisproteomics (29.07.2014)
23 A.F.M. Altelaar, J. Munoz, A.J.R. Heck: Next-generation proteomics: towards an integrative view of proteome dynamics. Nature Rev. Genet. 14 (2013) 35-48

len. Wenige hundert Zellen können mithilfe der Massenspektrometrie auf ihr Proteininventar hin analysiert werden.[24] Dieser Ansatz wird uns in der Analyse komplexer Erkrankungen wie Krebs maßgeblich weiterbringen, weil er uns auch quantitative Veränderungen zeigt.[25] Leroy Hood hat das als die P4-Vision der Medizin® bezeichnet: Sie wird prädiktiv, präventiv, personalisiert und partizipatorisch sein.[26] Denn es wird in nicht zu ferner Zukunft dahin kommen, dass wir von den Menschen nicht nur die klinischen Parameter haben, sondern auch die Genome, die Transkriptome, die Proteome, die Netzwerkanalyse und damit die zusätzlichen Informationen, die von der Forschung über die Physiologie, die Zellbiologie und die Biochemie geliefert werden, um dann am Ende molekular und individualisiert die einzelnen menschlichen Erkrankungen zu beschreiben. In den nächsten zehn Jahren ist diese System-Medizin auf dem Weg zu einer Informationswissenschaft, die unterschiedliche Expertise braucht.[27] Damit werden wir uns beschäftigen müssen.

In einer 2011 veröffentlichten Umfrage zu den wahrscheinlichsten Veränderungen im Gesundheitssystem in den kommenden Jahren steht an erster Stelle die Verbindung von Informationstechnik und Gesundheit, an dritter Stelle die Bildung virtueller Health-Communities.[28] Dadurch verschiebt sich im Laufe der nächsten Dekade bis zur Hälfte der Gesundheitsversorgung von Klinik und Praxis zum „Third place", zum Patienten. Das Patienten-Monitoring wird weitgehend über das Internet erfolgen; dazu wird es viele Geräte geben, die die entsprechenden Daten des Patienten aufnehmen und weiterleiten. Dadurch

24 L.F. Waanders, K. Chwalek, M. Monetti, C. Kumar, E. Lammert, M. Mann: Quantitative proteomic analysis of single pancreatic islets. Proc. Natl. Acad. Sci. 106 (2009) 18902-18907
25 M. Mann: Proteomics for biomedicine: a half-completed journey. EMBO Mol. Med. 4, 75-77 (2012)
26 L. Hood, M. Flores: A personal view on systems medicine and the emergence of P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. New Biotechnol. 29 (2012) 613-624
27 ebd.
28 PriceWaterhouseCoopers: Personalized Medicine in European Hospitals, Pricewaterhouse Coopers (2011), www.pwc.com/hu/hu/kiadvanyok/personalised-medicine-in-european-hospitals-2012.jhtml (29.07.2014)

wird, man kann das mögen oder nicht, die gesamte Information über den Patienten digitalisiert und jederzeit elektronisch abrufbar.[29]

Diese Entwicklung, die in den nächsten 10 Jahren stattfinden wird, birgt eine ganze Reihe von Fragen, die gelöst oder wenigstens adressiert werden müssen. Die Sequenzierungs-Kosten sind bereits dramatisch gefallen. Wir werden wahrscheinlich in näherer Zukunft bereits ein vollständiges Genom für 1000 $ sequenzieren können.[30] Die Genomsequenzierung wird damit zur Routine-Diagnostik. So sagt Jay Flatley (CEO Illumina) voraus, dass in zehn Jahren alle Babys als Routine-Maßnahme nach der Geburt sequenziert und damit gesundheitlich charakterisiert werden.[31] Das ist nicht nur eine Vorhersage eines die Genom-Analyse vorantreibenden Industriellen; die Idee wird auch vom US-National Institute of Health verfolgt.[32] Diese Form aber der systemischen und systematischen Analyse bedingt eine ganze Reihe von Konsequenzen, mit denen wir uns beschäftigen müssen: mit der Regulierung der genetischen Privatsphäre, mit der Interpretation der Daten für die individuelle Lebensplanung, mit der Bürde des frühzeitigen Wissens über unheilbare Krankheiten bis hin zur Utopie des „human enhancements", das aber vielleicht auch in der einen oder anderen Art zur Realität werden kann.

Zu Recht hat sich auch der Deutsche Ethikrat bereits mit diesem Fragenkomplex befasst und folgende Fragen diskutiert:[33]

29 Ernst & Young: Progressions. The third place: health care everywhere. EYGM Limited (2012) www.ey.com/progressions (29.07.2014)
30 L. DeFrancesco: Life Technologies promises $1,000 genome. Nature Biotechnol. 30 (2012) 126
31 www.xconomy.com/san-diego/2010/04/07/illumina-ceo-jay-flatley-on-the-future-of-genomics-part-2/(17.07.2014)
32 www.nih.gov/news/health/sep2013/nhgri-04.htm, news.sciencemag.org/biology/2013/09/nih-studies-explore-promise-sequencing-babies%E2%80%99-genomes(27.07.2014)
33 C. Woopen: Vorwort zur Tagesdokumentation der Jahrestagung des Deutschen Ethikrates 2012: Personalisierte Medizin – der Patient als Nutznießer oder Opfer, Deutscher Ethikrat (2013) Fragen frei formuliert mit Erläuterungen des Autors

- Wie wird der Patient Zugang zu innovativen Therapien erhalten? (Ist das nur eine Sache für Privat-Patienten? Wie entwickeln sich die Kosten des Gesundheitssystems?)
- Wie wirkt sich personalisierte Medizin auf Gesundheits-Kompetenz und Selbstbestimmung des Patienten aus? (Das ist vielleicht kein großes Problem, wenn man für sich selbst entscheidet, aber wie ist es bei einem Baby, dessen Genom man aus Vorsorge sequenzieren lässt und das später mit dem daraus gewonnen Wissen leben muss, aber darüber nicht selbst entscheiden konnte?)
- Welche Rolle spielt in Zukunft das Arzt-Patienten-Verhältnis, welche Rolle medizinische Information von Internet-Anbietern? (Unser Gesundheitssystem wird bisher im Wesentlichen von Medizinern gestaltet, aber in Zukunft wird jeder Einzelne entscheiden können, mit welchen Firmen er bei seiner Gesundheitsvorsorge zusammenarbeitet. Sind die Informationen, die geliefert werden, verlässlich? Jedenfalls verschiebt sich damit ein großer Teil des Marktes weg von den traditionellen Spielern, den Kliniken und Praxen, hin zu neuen Firmen, bei denen vielleicht keine Ärzte sondern Bioinformatiker tätig sind – ein Paradigmenwechsel im Bereich der Medizin.)
- Wird die Solidargemeinschaft für die personalisierte Behandlung des Patienten einstehen? (Wenn wir in der Situation wären, dass wir von der genetischen Disposition her ein gesundes und langes Leben voraussagen könnten, wie geht die Versicherung dann damit um? Gibt es im umgekehrten Fall noch eine Solidargemeinschaft? Hier werden sicherlich gesetzliche Regelungen erforderlich werden.)
- Führt eine zunehmende „Biologisierung“ des Krankheitsverständnisses zu einer entpersonalisierenden Ausblendung von Krankheiten? (Auch da sind wir schon auf dem Weg. Können wir die Bevölkerung überzeugen, dass das nichts rein Mechanisches ist, dass wir noch Gestaltungsspielräume haben im Rahmen dieser Ergebnisse?)
- „Ist der Patient am Ende ein Nutznießer oder ein Opfer der personalisierten Medizin?“[34]

34 ebd., S. 10

Alle diese Fragen müssen beantwortet werden, und nicht nur von den Experten, denn hier müssen wir die Gesellschaft mitnehmen.

2.3.3 Neue Trends in der biomedizinischen Forschung: Therapie

Bisher haben wir uns auf die Auswirkungen der biomedizinischen Forschung auf die Diagnostik konzentriert. Im Bereich der Therapie gibt es eine ganze Vielfalt von sich entwickelnden vielversprechenden Ansätzen und neuen Technologieplattformen, die auf neue Wirkmechanismen aufbauen,[35] insbesondere

- Stammzellen für regenerative Therapien (insbesondere induzierte pluripotente Stammzellen)
- Impfstoffe für die Krebstherapie
- monoklonale Antikörper (z. B. Bekämpfung von Krebs und Autoimmunerkrankungen)
- Antisense – Therapeutika (z. B. Behandlung von Krebs, neuromuskulären Erkrankungen, Asthma, Virusinfektionen)
- Rekombinante Proteine (zur Behandlung zahlreicher Erkrankungen, z. B. altersbedingter Makuladegeneration)
- Gentherapie zum Ausgleich von Gendefekten
- optogenetische Ansätze (z. B. für neurodegenerative Erkrankungen und Degeneration der Retina bei Retinitis pigmentosa[36])
- transgene Produkte zur Herstellung von Pharmazeutika (z. B. zur Herstellung von Blutfaktoren).

Aus dieser Vielzahl neuer Wirkmechanismen sollen hier vor allem drei besonders interessante Neuentwicklungen diskutiert werden:

35 G. Long, J. Works: Innovation in the Biopharmaceutical Pipeline: A Multidimensional View, Analysis Group (2013), http://www.phrma.org/sites/default/files/2435/2013innovationinthebiopharmaceuticalpipeline-analysisgroupfinal.pdf (29.07.2014)

36 B.Y. Chow, E.S. Boyden: Optogenetics and Translational Medicine, Sci. Transl. Med. 5 (2013) 177ps5

Um die embryonalen Stammzellen hat es in unserer Gesellschaft, aber auch in anderen Gesellschaften, eine große Diskussion gegeben. Diese Diskussion ist etwas verflacht, weil es gelungen ist, insbesondere durch die Arbeit der Nobelpreisträger des letzten Jahres, Gurdon und Yamanaka, nicht nur das Grundprinzip der Reprogrammierung einer Körperzelle biologisch zu adressieren, sondern auch genetische Programme zu identifizieren, die zur Umprogrammierung einer Hautzelle zurück in eine Stammzelle beitragen.[37] Die Hautzellen werden praktisch mit einem Gen-Cocktail zurück programmiert. Dadurch können im Unterschied zu den embryonalen Stammzellen patientenspezifische induzierte pluripotente Stammzellen gewonnen werden, die bei der Implantierung nicht abgestoßen werden. Auf dieser Basis versucht man nun in zwei Richtungen fortschreiten. Zum einen können diese Stammzellen genutzt werden, um in einer Gewebekultur daraus wieder differenzierte Zellen, zum Beispiel Muskelzellen, zu gewinnen, wenn es etwa darum geht, einen Muskel-Defekt auszugleichen. Dieser Ansatz ermöglicht die Suche nach Therapeutika, mit denen man diese Muskel-Zellen behandeln kann, und gewinnt dadurch ein krankheitsspezifisches Medikament für eine gezielte Therapie. Die zweite Möglichkeit ist, dass die Stammzellen in einer Gewebekultur differenziert und repariert und dann dem Patienten als gesunde Zellen zurück implantiert werden. Noch sind viele Hürden zu überwinden, bis diese Methoden in der Klinik angewendet werden können. Die erste Route könnte es uns zukünftig erlauben, Substanzen zu identifizieren, die dann individuell im Patienten eingesetzt werden. Bei dem zweiten Verfahren wird es etwas schwieriger, denn es muss sichergestellt werden, dass die Reimplantation der geheilten Zellen keine negativen Auswirkungen auf den Patienten hat, zum Beispiel nicht zur Tumorentstehung führt.[38]

37 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/ (26.07.2014)
38 D.A. Robinton, G.Q. Daley: The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. Nature 481 (2012) 295-305

Ein Beispiel für die Möglichkeiten, die diese Technologie bietet, liefert die Arbeit von Wissenschaftlern um Hans Schoeler am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster und Thomas Gasser vom Hertie-Institut für klinische Hirnforschung in Tübingen. Das Team hat von Parkinson-Patienten Zellen entnommen und in einer Gewebekultur angelegt, also ein sogenanntes Krankheitsmodell in der Petrischale entwickelt. Sie haben die häufigste Parkinson-auslösende Mutation in dem Enzym LRRK2 (Leucine-rich repeat kinse 2) identifiziert und konnten dann über die Korrektur dieser Mutation in der Gewebekultur den Parkinson-Phänotyp der Zellen reparieren.[39] Der zweite Schritt ist eine Erweiterung dieser Strategie. Gene wie LRRK sind nicht isoliert aktiv, sie wirken immer in einer Signaltransduktionskaskade auf die Regulation weiterer Gene. Man hat beobachtet, dass bei Parkinson-Patienten eine spezielle Kinase aktiviert wurde. Wurde diese Kinase in der Gewebekultur in ihrer Aktivität reduziert, konnte man zeigen, dass der Parkinson-Phänotyp der Zellen deutlich nachließ. Diese Experimente sind bereits in Tiermodellen durchgeführt worden, und die Hoffnung ist, dass durch die Reimplantation eines solchen korrigierten zellulären Phänotyps die Parkinson-Symptome in Patienten deutlich reduziert werden können. Die Grundlage dafür ist eine Technologieplattform, die wir CARE (Center for Advanced Regenerative Engineering) nennen.

Ein Gebiet, das gegenwärtig eine Revitalisierung erfährt, ist die Gentherapie, nicht an Stammzellen sondern an somatischen Zellen, also an Körperzellen. 1989 begann die erste zugelassenen Gentherapie-Studie. 1999 erreichte das Gebiet einen Tiefpunkt, als ein Patient durch eine unerwartete und heftige Reaktion des Immunsystems auf das in der Therapie verwendete Adenovirus verstarb.[40] Danach

39 P. Reinhardt, B. Schmid, L.F. Burballa et al.: Genetic correction of a LRRK2 mutation in human iPSCs lins Parkinsonian Neurodegeneration to ERK-dependent changes in gene expression. Cell Stem Cell, 12 (2013) 354-367

40 M.L. Edelstein, M.R. Abedi, J. Wixon, R.M. Edelstein: Gene therapy clinical trials worldwide 1989-2004 – an overview. J. Gene Med. 5 (2004) 597-602

hat es lange gedauert, bis sich wieder, in neuen Ansätzen, erste Behandlungserfolge einstellten, insbesondere 2008 bei erblicher Blindheit[41], auch ein dauerhafter Therapieerfolg bei einer anderen immunologischen Erkrankung 2009[42]. Erste zugelassene Medikamente sind Gendicine, ein Adenoviraler Vektor als Tumor-Supressor-Gen gegen Tumoren im Hals-Nasen-Ohrenbereich (China 2003)[43] und Glybera, ein 2012 in Europa zugelassene Adeno-assoziierter Vektor gegen die Lipoproteinlipase-Defizienz, eine Fett-Stoffwechsel-Erkrankung (Europa 2012).[44]

Durch neue Erkenntnisse über virale Vektoren und nichtvirale Methoden sowie über Oberflächenmarker für Targetzellen gewinnt die Gentherapie wieder an Dynamik,[45] insbesondere für die Tumortherapie, wenn es gelingt, einen Virus zu konstruieren, der ganz exakt nur die Zellen des Tumors angreift. Das geht heute besser als in der Vergangenheit, weil man die Oberflächen-Antigene, sprich die Proteine, sehr viel leichter analysieren kann und damit sozusagen das Schlüssel-Schloss-Prinzip des Virus nachbauen kann.[46]

Das Neueste ist ein Ergebnis, das ursprünglich aus dem Team um Ernst Bamberg im MPI für Biophysik kommt, der zunächst mit Peter Hegemann und Georg Nagel[47] und später zusammen mit Karl Deisseroth

41 A.M. Maguire, F. Simonelli, E.A. Pierce et al.: Safety and efficacy of gene transfer for Leber's Congenital Amaurosis. N. Engl. J. Med. 358 (2008) 2240–2248

42 A. Aiuti, F. Cattaneo, S. Galimberti et al.: Gene therapy for Immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. N. Engl. J. Med. 360 (2009) 447-458

43 A. Pearson, H. Jia, K. Kandachi: China approves first gene therapy. Nat. Biotechnol. 22 (2004) 3-4

44 European Medicines Agency: EMA/506772/2012 Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: Glybera, EMA, (2012). www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002145/human_med_001480.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (29.07.2014)

45 D. Ibraheem, A. Elaissari, H. Fessi: Gene therapy and DNA delivery systems. Int. J. Pharm. 459 (2014) 70-83

46 M.A. Kay: State-of-the-art gene-based therapies: the road ahead. Nat. Rev. Genet. 12 (2011) 316-328

47 G. Nagel, T. Szellas, W. Huhn, S. Kateriya, N. Adeishvili, P. Bertold, D. Ollig, P. Hegemann, E. Bamberg: Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100 (2003) 13940-13945

von der Stanford University[48] das Prinzip der Optogenetik begründet hat. Dabei werden in eine Nervenzelle zwei unterschiedliche, künstlich mit Licht zu aktivierende Kanäle eingebaut. Sie ermöglichen es, die Aktivität der Nervenzellen durch blaues Licht ein- und durch gelbes Licht auszuschalten. Das ist für die Neurobiologie ein fantastisches Werkzeug, das uns in der Grundlagenforschung maßgeblich voranbringt. Es hat aber auch ein sehr hohes Potenzial in der Therapie bestimmter Erkrankungen; zum Beispiel konnte Botond Roska (Friedrich Miescher Institut für Biomedizinische Forschung) zeigen, dass durch den Einbau von optogenetisch manipulierten Bipolarzellen eine blinde Maus wieder Lichteffekte wahrnehmen kann.[49] Damit werden neue Therapien am Menschen für Erkrankungen der Retina vorstellbar.

2.3.4 Herausforderungen für die pharmazeutische Industrie

Wie steht es nun um die Chancen, diese neuen Erkenntnisse umzusetzen? Werfen wir dazu einen Blick auf die pharmazeutische Industrie:

- Trotz steigender Forschungs- und Entwicklungs-Aufwendungen in der Pharmaindustrie stagniert die Zahl der neu zugelassenen Medikamente bei 20–30 im Jahr.[50]
- Chemisch-basierte „one-size-fits all"-Substanzen, also die Blockbuster der pharmazeutischen Industrie, werden abnehmen und dafür mehr und mehr maßgeschneiderte, oft genom-basierte Therapien zum Einsatz kommen.[51]

---

48 E.S. Boyden, F. Zhang, E. Bamberg, G. Nagel, K. Deisseroth: Millisecond-timescale, genetically tar-geted optical control of neural activity. Nat. Neurosci. 8 (2005) 1263-1268
F. Zhang, L-P. Wang, M. Brauner, J.F. Liewald, K. Kay, N. Watzke, P.G. Wood, E. Bamberg, G. Nagel, A. Gottschalk, K. Deisseroth: Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. Nature 446 (2007) 633-639

49 P.S. Lagali, D. Balya, G.B. Awatramani, T.A. Münch, D.S. Kim, V. Busskamp, C.L. Cepko, B. Roska: Light-activated channels targeted to ON bipolar cells restore visual function in retinal degeneration. Nat. Neurosci. 11 (2008) 667-675

50 Research Europe Editorial, The last blockbuster, Research Europe, (19 July 2012)

51 www.wikinvest.com/wiki/Personalized_Medicine (27.07.2014)

- Mehr als 1 Milliarde $ und 12–15 Jahre Entwicklung sind notwendig, um ein neues Produkt zum Patienten zu bringen. Zuvor wurden 5 000–10 000 Verbindungen in der Forschung untersucht, von denen nach etwa drei Jahren 250 in die Phase der vorklinischen Tests gelangten. Davon schafften es nach weiteren drei Jahren nur fünf in die klinische Testphase. Bis zur Markteinführung des einen daraus hervorgehenden Produkts vergehen noch einmal 6–7 Jahre.[52]
- Ein besonderes Dilemma ist die sogenannte Patentklippe: es dauert oft zehn Jahre bis das Medikament, das man patentiert hat, auf den Markt kommt. Damit ist die Zeitspanne, in der eine Firma damit Geld verdienen kann, sehr kurz. Der Umsatz der großen pharmazeutischen Unternehmen besteht zu einem beträchtlichen Teil aus Medikamenten, von denen der Patentschutz entweder bereits abgelaufen ist oder in wenigen Jahren ausläuft.[53]

Als Folge dieser Entwicklungen haben fast alle großen Pharma-Unternehmen wachsende Probleme; kleine Unternehmen haben seit 2004 mit ihnen gleichgezogen im Bezug auf den Anteil an zugelassenen (US Federal Drug Administration) innovativen Wirkstoffen („new molecular entities“ und Biopharmazeutika[54]). Sie können als Gesamtheit in mehr Richtungen forschen und entwickeln häufig Orphan-Arzneimittel zur Behandlung seltener Krankheiten oder Medikamente für bislang ungelöste Gesundheitsprobleme.[55] Die Pharmabranche reagiert auf die Situation mit Akquisitionen von Unternehmen, mit verstärkter externer Finanzierung der Forschung und Risikoteilung durch Partnerschaften,[56] aber auch durch Schließung von F&E-Unternehmensberei-

52 Heidrick & Struggles: R&D leadership in crisis, Heidrick & Struggles International, Inc. (2011), www.heidrick.com (29.07.2014)
53 H. Ledford: Blockbuster drug bows out. Nature 480, 16-17 (2011), D. Cressey, Pfizer slashed R&D. Nature 470 (2011) 154
54 B. Munos: Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. Nat. Rev. Drug Discov. 8 (2009) 959-968
55 ebd.
56 J. Arrowsmith: A decade of change. Nat. Rev. Drug Discov. 11 (2012) 17-18

chen.[57] Die Gesamtaufwendungen gehen zwar weiter nach oben, aber die Grundlagenforschung wird reduziert.[58] Die großen Pharma-Unternehmen konzentrieren sich dabei auf immer weniger Anwendungsgebiete – Krebs, Diabetes, Schmerzen, Alzheimer und Depression – in der Hoffnung hier noch mit Blockbustern Erfolg zu haben.[59]

2.3.5 Neue Modelle biomedizinischer Innovation

Der rasche Wissenszuwachs der Biowissenschaften erfordert alternative Modelle der medizinischen Innovation. Das bisherige lineare Modell der Medikamenten-Entwicklung (Abb. 2.3.2) mit seinen Voruntersuchungen und mehr-phasigen klinischen Studien ist bald nicht mehr zeitgemäß.

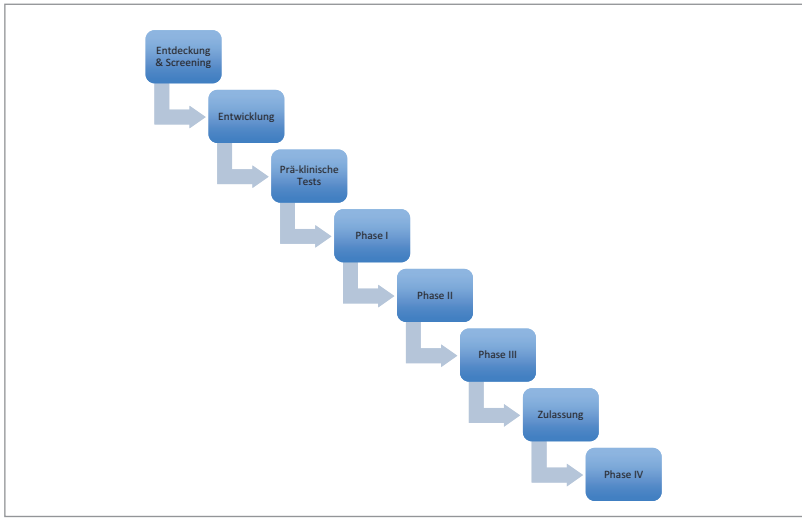


Abb. 2.3.2: Der heutige Weg der Zulassung eines neuen Medikaments

57 D. Cressey: Pfizer slashes R&D. Nature 470 (2011) 154
www.rsc.org/chemistryworld/News/2012/February/astrazeneca-restructuring-pharma-jobs.asp (29.07.2014)
58 Heidrick & Struggles: R&D leadership crisis – rebuilding innovation through people, Heidrick & Struggles International, Inc.(2011)
59 J. Arrowsmith: A decade of change. Nat. Rev. Drug Discov. 11 (2012) 17-18

Wir brauchen eine Möglichkeit, sehr viel früher im Entwicklungsprozess eine solide Wissensbasis, die umfassenden Erkenntnisse der modernen Genomik und Systembiologie, einzubeziehen. Wir müssen auch geringe Patientenzahlen berücksichtigen, früher mit den Zulassungsbehörden interagieren, um dann früher die Zulassungen für kleine Patientengruppen zu erhalten, die aber über ihre genomische Charakteristik sehr gut stratifiziert sind. Dadurch sollte die klinische Phase III deutlich reduziert werden können. Ein solches System fordert zunächst eine herausragende Rolle einzelner Wissenschaftler als Problemlöser. Seine Grundlage ist ein umfassendes Verständnis der Pathophysiologie und Epidemiologie vor Beginn der kostenintensiven Entwicklungs-Pipeline. Wir müssen von linearer zu vernetzter und lernender Innovation (Abb. 2.3.3) übergehen.[60] Neue Forschungsstrukturen mit Fokus auf der Translation müssen aufgebaut werden.

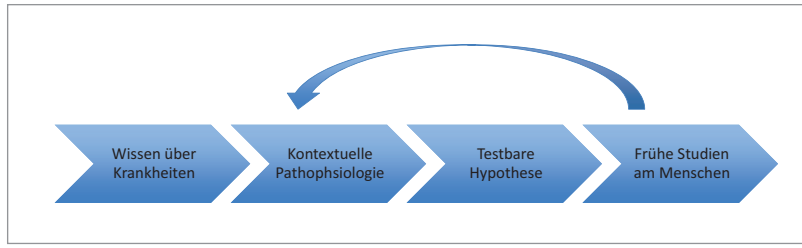


Abb. 2.3.3 Künftige Zulassungsverfahren mit Lerneffekt.

Viele Firmen versuchen sich derzeit an neuen Formen der Kooperation. Der Grund dafür ist klar: Die Komplexität menschlicher Erkrankungen, die im postgenomischen Zeitalter immer deutlicher wird, erfordert im Innovationsprozess ein intensives und iteratives Zusammenwirken zahlreicher Partner mit unterschiedlichster Expertise. Man braucht also die Interaktion, man braucht die Technologieplattformen, man braucht die Erkenntnisse und Erfahrung, die bestimmte Gruppen in der Forschung haben. Diese bindet man dann mit dem gesamten

60 Pricewaterhouse Coopers: Pharma 2020: The vision, Pricewaterhouse Coopers (2007)

Labor ein, um in der kombinierten Forschung von Grundlagen und Anwendung einen Schritt nach vorne zu machen. Wir werden vielfältige Formen von Public-Private-Partnership und die Überwindung kultureller Hürden auf diesem Weg erleben.

Das Problem, dass man die PS noch nicht auf die Straße bringt, liegt nicht nur an den Forschern, es liegt auch an der Industrie. Über viele Jahre gab es das „NIH-Syndrome", das Not Invented Here-Prinzip: Man war gar nicht interessiert an dem, was in der öffentlichen Forschung geschah. Man schützte sich selbst, in dem man seine eigene Forschung der Firma zur Verfügung stellte. Das muss überwunden werden.

Was brauchen wir hier in Deutschland im Bereich der Biomedizin? Wir brauchen eine Interaktion zwischen der Grundlagenforschung und der Pharmaindustrie. Wir brauchen eine Weiterentwicklung von Erkenntnissen in der Grundlagenforschung, die bis in die klinischen Phasen I und II reichen muss. Wir brauchen Plattformtechnologien, etwa auf der Basis von RNA-Interferenz (RNAi) oder Stammzellen, die man übrigens auch für sich bereits gut vermarkten kann. Die Max Planck-Gesellschaft (MPG) hält beispielsweise das Patent für RNAi, eine Plattformtechnologie, mit der man gezielt Gene blockieren kann.[61] Sie kann für eine Vielzahl von Krankheiten eingesetzt werden und wurde bereits erfolgreich in klinischen Studien etwa zur Behandlung von Krebs oder Virusinfektionen verwendet.[62]

Notwendig sind auch Validierungsinstrumente und Inkubatoren. Früher gab es zwischen der Grundlagenforschung, etwa der MPG, und der angewandten Forschung auf der einen Seite und der industriellen Forschung und Markteinführung eine große Distanz – die Innovationslücke. Bis etwa 2004 hat die industrielle Forschung aber oft auch bis weit in die Grundlagenforschung hineingereicht. Heute ist es notwendig,

61 www.mpg.de/936640/Science_and_Business (29.07.2014)
62 D. Haussekker: The Business of RNAi Therapeutics in 2012. Mol. Ther. Nucleic Acids 1 (2012) e8; doi:10.1038/mtna.2011.9

die Phase zwischen öffentlich finanzierter Grundlagenforschung und industrieller Entwicklung auszubauen, um das finanzielle Risiko der Pharma-Innovationen zu reduzieren. Dieses Risiko könnte man von Seiten der Industrie etwa durch steuerliche Vergünstigungen für Risiko-Kapital verringern, das in Deutschland allerdings nahezu erschöpft ist.[63] Leider sind die Aussichten für solche steuerliche Vergünstigungen nicht gut. Wenn das also nicht hilft, dann gibt es nur die Möglichkeit, das Risiko zu senken, in dem die Erkenntnis weiter getrieben wird. Dazu brauchen wir Strukturen, die uns in die Lage versetzen, die Information, die der Kapitalgeber braucht, so weit zu entwickeln, dass das Risiko geringer wird. Die öffentlich finanzierte Forschung muss sich also viel weiter in die Richtung der industriellen Umsetzung ausdehnen, und das geschieht unter Nutzung verschiedener Hilfsmittel. Wichtige Brückenelemente sind die Validierung und die angewandte Forschung, die oft von Inkubatoren durchgeführt wird.

Die MPG hat mit Max-Planck-Innovation (MI) eine eigene Technologie-Transfer-Organisation gegründet, die verschiedene Instrumente für den Transfer von Ergebnissen der Grundlagenforschung in wirtschaftlich und gesellschaftlich nützliche Produkte entwickelt hat. Vor einigen Jahre wurden hierfür mit der Lead Discovery Center GmbH (LDC) und der Life Science Inkubator GmbH (LSI) zwei Inkubatoren ins Leben gerufen.

Am LSI in Bonn werden, getragen von einer Public-Private-Partnership aus Bund, Land Nordrhein-Westfalen, Wissenschaftsorganisationen und privaten Investoren, innovative Forschungsprojekte aus den Bereichen Biotechnologie, Pharma und Medizintechnik gefördert und Produkte innerhalb von drei Jahren bis zur Finanzierungsreife entwickelt.[64] Eine erste Ausgründung nach 4 Jahren Entwicklung im LSI mit Fördermitteln des BMBF erfolgte im April 2014, mit Welling-

63 http://www.mpg.de/924902/Wissen_und_Wirtschaft?seite=3 (29.07.2014)
64 www.life-science-inkubator.de/(29.07.2014)

ton Partners als Leadinvestor. Das junge Biotechnologieunternehmen fokussiert sich auf die Entwicklung von innovativen Medikamenten zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems auf der Basis einer proprietären ZNS Drug Delivery Plattform. Darüber hinaus beabsichtigt die Firma, die Technologie in weiteren neurologischen Indikationen über Partnerschaften zu entwickeln und zu vermarkten.[65]

Das von der MPG und MI in Dortmund gegründete LDC hat die Möglichkeit, im Hochdurchsatzverfahren tausende und abertausende von chemischen Molekülen auf ihre Wirksamkeit gegenüber klinisch interessanten Zielstrukturen zu untersuchen. Bei der Projektauswahl prüfen Wissenschaftler und Industrievertreter gemeinsam die Qualität der Forschung, das medizinische und kommerzielle Potenzial und den Innovationsgrad. Das LDC ist eine Risiko-diversifizierte Pipeline für innovative Medikamentenentwicklung in verschiedenen Entwicklungsstadien, insbesondere für neue Zielstrukturen oder pathologische Prozesse, für neue Wirkmechanismen und für neue chemische Strukturen.[66] Das LDC ist bereits jetzt ein großer Erfolg. Wir haben jährlich mehr als 100 Projektvorschläge, von denen wir leider nur wenige aufgreifen können. Aktuell laufen 23 Projekte aus unterschiedlichsten Bereichen wie z. B. Onkologie, Entzündungen, Neurodegenerative Erkrankungen und Autoimmun-Erkrankungen. Vier LDC-Projekte haben nach aussagekräftigen Versuchen in Tiermodellen bereits eine „chemische Leitstruktur“ erreicht, von denen zwei bereits an Bayer Pharma und Qurient auslizensiert wurden. Hinzu kommt eine frühe Partnerschaft mit MerckSerono zur Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen Tumorerkrankungen (mit Unterstützung des BMBF). Eine strategische Kollaboration mit AstraZeneca ermöglicht den Zugriff auf eine Pharma-Substanzbibliothek.[67]

65 www.neuway.de/, www.wellington-partners.com; Aktualisierung des Textes zum LSI erfolgte nach Stand 07/2014.
66 www.lead-discovery.de
67 Jahresbericht der MPG,Max Planck-Gesellschaft (2013), www.mpg.de, http://www.max-planck-innovation.de (29.07.2014)

Wir haben also unterschiedliche Instrumente der Validierung, die Sicherheit für eine Entscheidungsfindung in der Industrie erhöhen. Ich habe mich beim BMBF sehr für die Schaffung eines Validierungsfonds[68] eingesetzt. Der jetzt unter dem Namen VIP geschaffene Fonds ist für meine Begriffe jedoch absolut unterfinanziert. Viele gute Vorschläge müssen lange auf eine Bewilligung warten. Innerhalb der MPG haben wir einen eigenen Fonds für die Finanzierung solcher Projekte zur Verfügung gestellt. Die MPG hat in den vergangenen Jahren drei Inkubatoren gegründet, die uns in die Lage versetzt haben, junge Gruppen aus Deutschland anzusiedeln und nach zwei bis drei Jahren in den wirtschaftlichen Freiraum zu entlassen.

Was brauchen wir für die biomedizinische Forschung?

- Zunächst benötigen wir wesentlich größere finanzielle Mittel, eine bessere Basis für die Validierungsforschung. Warum soll das bei uns nicht möglich sein?
- Forschung und Entwicklung in der Industrie müssen steuerlich gefördert werden. Wir brauchen ein Anreizsystem, vor allem, wenn man an ausländische Firmen denkt, für die es einen großen Unterschied macht, ob es in einem Land steuerliche Entlastung oder Fördermöglichkeiten gibt, die ihre Risikobereitschaft honorieren.
- Schließlich müssen die Rahmenbedingungen für Kooperationsprojekte verbessert werden: durch ausreichende finanzielle Ausstattung und angemessene zeitliche Horizonte und durch professionelles Management, zum Beispiel durch Technology Transfer Offices. Hier sind zwar die MPG oder die Helmholtz-Gemeinschaft gut aufgestellt, aber bei den Universitäten fehlt oft die kritische Masse für die Durchführung solcher Projekte. Man braucht dafür mindestens 20 Mitarbeiter, die aus der Industrie kommen, und zudem einen langen Atem; das kann nicht jede einzelne Universität leisten. Um

68 www.validierungsfoerderung.de/faq (29.07.2014)

den großen ungehobenen Schatz bei den Universitäten zu erschließen, bedarf es eines Verbundes für ihre Unterstützung.

- Wir brauchen mehr Kapital und müssen die Voraussetzungen schaffen, dass auch bei uns gute Gewinne gemacht werden können, weil sonst das Beteiligungskapital zur Verbesserung der Ausgründungskultur fehlt.
- Bei Durchbruchsinnovationen müssen wir neue Wege in die industrielle Umsetzung finden. Hier gibt es auch ein großes Interesse unserer Wissenschaftler, die zwar nicht ihre Mission ändern wollen, die sich aber wünschen, dass ein neuer Befund auch in ein nützliches Produkt umgesetzt wird.
- Schließlich dürfen wir uns in diesen Fragen nicht von dem Dialog mit der Gesellschaft verabschieden. Wir erinnern uns an die schief gegangene Diskussion über die transgenen Pflanzen. Hier müssen wir sehr aufpassen, weil wir mit den neuen Technologien, etwa den Hoch-Durchsatzverfahren der Proteomics und der Genomics neue Möglichkeiten zur Vorhersage etwa von Krankheitsrisiken bekommen. Die damit aufgeworfenen Fragen müssen rechtzeitig offen diskutiert werden. Damit stehen wir erst am Anfang.

Zum Schluss komme ich wieder auf Erwin Neher zurück: Mit der Gesundheit ist es so wie mit dem Salz: Man bemerkt beide nur, wenn sie fehlen. Grundlegend Neues zeichnet sich ab, das die biomedizinische Grundlagenforschung hervorbringt. Wir müssen uns anstrengen, wenn wir dabei sein wollen, die notwendigen Partnerschaften für die Translation in die klinische Anwendung zusammenzubringen, vor allem die Partnerschaften zwischen Wissenschaft und Industrie, die auch das Thema der Karl Heinz Beckurts-Stiftung sind.

2.4 Karl Joachim Ebeling: Wie kommt das Neue in die industrielle Produktion?

Mit dem Thema: „Wie kommt das Neue in die industrielle Produktion?“ hat mir Manfred Popp eine anspruchsvolle Aufgabe gestellt. Ich werde sie so lösen, dass ich zu einer kleinen Zeit-Reise durch die Kommunikations- und Informationstechnik einlade. Doch bevor wir dazu aufbrechen, zitiere ich eine Presserklärung der Siemens AG zum 25. Todestag von Karl Heinz Beckurts:[1]

„Karl-Heinz Beckurts zeichnete sich durch charismatische Überzeugungskraft und Führungsstärke aus und trieb den durch die Informationstechnik und Mikroelektronik ausgelösten technologischen Wandel im Unternehmen voran. Unter seiner Führung startete das Unternehmen beispielsweise die Aufholjagd in der Halbleiter-Technik, baute seine zentrale Software-Forschung beträchtlich aus und betrat Neuland durch Aufbau von Venture-Capital-Aktivitäten.“

Eine wichtige Frage ist damit beantwortet: Es kommt auf die Persönlichkeiten an, wenn es darum geht, aus der Wissenschaft Innovationen in die Wirtschaft zu tragen. Das ist eine wichtige Komponente, die vielfach übersehen wird. Aber natürlich muss auch die Struktur passen, wie das bei Peter Gruss auch deutlich wurde.

In den vergangenen 25 Jahren hat die Informations- und Kommunikationstechnik einen enormen Fortschritt erlebt:

- Der große Brockhaus wurde durch Wikipedia ersetzt, das 14-bändige Lexikon passt heute auf einem kleinen USB-Stick in eine Hosentasche.
- Das Handy hat die Telefonie revolutioniert: wir sind nun zu jeder Zeit an jedem Ort der Erde erreichbar.

1 Presseerklärung der Siemens AG vom 8.7.2011

- Nicht nur hat der Flachbildschirm den Röhrenfernseher ersetzt, Fernsehen, Hörfunk, Telefonie und Internet sind nun zu einer umfassenderen Multimedia-Informationsquelle zusammengewachsen.

2.4.1 Historisches

Die erste historisch belegte Fernübertragung von Informationen war 1184 v. Chr. die Übermittlung der Kunde der Zerstörung Trojas mithilfe der griechischen Fackel-Telegrafie. Die Übertragungsrate dieses Systems dürfte bei 0,1 bit/s gelegen haben. Die Römer verfügten über ein System von Türmen, zwischen denen Zeichen von schwarzem Rauch weiter geleitet wurden. Bei der Papstwahl hat sich dieses System in gewisser Weise erhalten.

Die Entwicklung der Kommunikationstechnik und der Datenverarbeitung ist geprägt durch einen häufigen Wandel der Technologien. Am Anfang stand die Mechanik, die für Schreib- und Rechenmaschinen eingesetzt wurde. Morses Telegraf leitete den Übergang zur elektromagnetischen Datenübertragung ein. Von den elektrischen Systemen ging es dann weiter zu den elektronischen, die uns Radio, Fernsehen und Telefonie bescherten. Für die Datenübertragung spielen in den letzten Jahren optische Systeme eine immer größere Rolle. Aber es ist unklar, wie diese Entwicklung weitergeht und ob sie nicht vielleicht an irgendeiner Stelle zum Stillstand kommt. Jedenfalls stößt der optische Computer auf Schwierigkeiten und auch die Datenübertragung mit Röntgenstrahlen kann man sich nur schwer vorstellen. Richtig ist allerdings, dass entscheidende Impulse oft von der Diskontinuität der Entwicklung oder, anders gesagt, von disruptiven Technologien ausgehen.

2.4.2 Bits und Datentransport

Um ein Gefühl für die Größe von Übertragungsraten zu entwickeln, beginnt man am besten mit dem Telefon (Abb. 2.4.1). Ein modernes digitales ISDN-Telefon, das eine sehr gute akustische Übertragung ermöglicht, arbeitet mit einer Datenrate von 64 kbit/s. Wenn wir Musik mit hoher Tonqualität von einer CD hören, dann liegt die Datenübertragungsrate mit etwa 700 kbit/s bei mehr als dem Zehnfachen. Die Speicherkapazität einer normalen CD beträgt etwa 6 Gbit (etwas mehr als 700 Mbyte), das ist das Sechsfache des Informations-Inhalts der Encyclopedia Britannica mit ihren 30 Bänden à 1 000 Seiten. Die Speicherung von Musik und Informationen auf einer CD ist relativ einfach. Sie besteht aus einer Oberflächenstruktur im Mikrometermaßstab, die nur zwischen den Informationen Null und Eins unterscheiden muss.

Abb. 2.4.1: Telefon von Philip Reis 1860[2]

In der DNA ist die menschliche Erbgut-Information in anderer Weise gespeichert. Anstelle der digitalen Werte Null und Eins werden hier die vier Basen A, T, G und C gespeichert. Der Informationsinhalt einer

2 wikimedia commons

DNA-Doppelhelix entspricht etwa 6 Gbit und ist damit ähnlich groß wie das Speichervolumen einer gewöhnlichen CD.

Inzwischen wird das Speichervermögen der CD durch die kleinen handlichen USB-Sticks, in denen die Information rein elektronisch gespeichert wird, bei weitem übertroffen. Ihre Speicherfähigkeit von heutzutage rund 200 Gbit reicht schon an die Kapazität der DVDs heran, den dichter beschriebenen, leistungsfähigeren Brüdern der CDs. Es ist kaum zu glauben, dass Microsoft-Gründer Bill Gates 1981 die Meinung vertrat, dass 640 kByte, also 5 Mbit, für jeden privaten Zweck ausreichend seien. Schon damals arbeiteten Philips und Sony an viel leistungsfähigeren Speichermedien.

Für die Übertragung regulärer Fernsehbilder benötigt man etwa 140 Mbit/s. Durch Kompression der Daten lässt sich diese Rate auf etwa 10 Mbit/s senken. Für einen dieser Kompressionsstandards für Video- und Audio-Daten, MPEG 4, haben wir 2011 einen Beckurts-Preis vergeben.

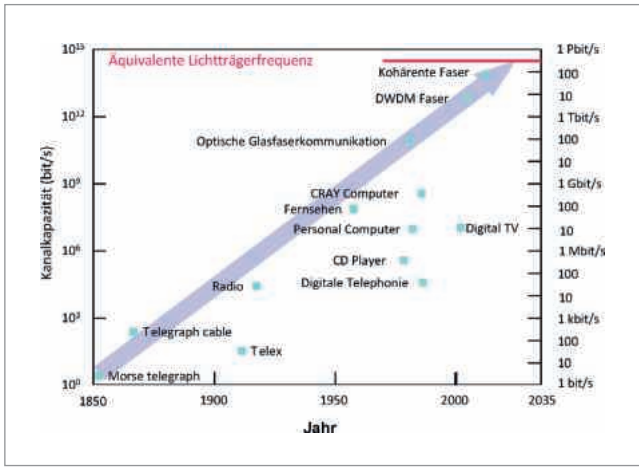


Abb. 2.4.2: Entwicklung der Datenübertragungsraten

Wenn wir die Geschichte der digitalen Kommunikation betrachten (Abb. 2.4.2), dann sehen wir die gewaltige Steigerung der Datenübertragungsraten von Morses Telegraf mit seinen vielleicht 10 bit/s über das Telegrafenkabel, das Radio, das Fernsehen, den Computer bis zu den heutigen Werten um 100 Terabit pro Sekunde, die nur noch mit optischen Methoden zu realisieren sind. Angetrieben wird diese Entwicklung durch das enorme Wachstum des Datenverkehrs in der Welt (Abbildung 2.4.3), das von einer Verdopplung alle zwei Jahre geprägt ist. Es ist also die Nachfrage, die hier die Innovation vorantreibt und die Leistungsfähigkeit um einen Faktor 1 000 in 20 Jahren beschleunigt hat.

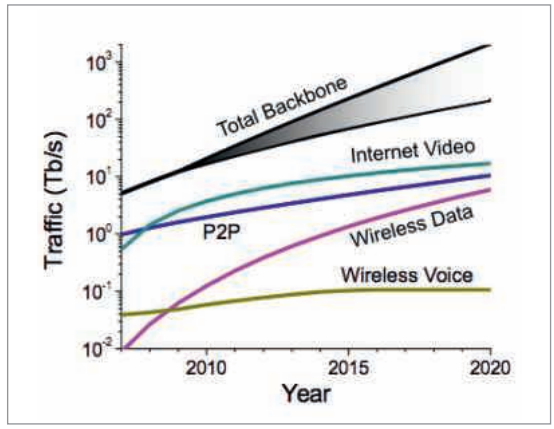


Abb. 2.4.3: Vorhergesagtes Wachstum des Datenverkehrs in Nordamerika[3]

2.4.3 Glasfasern und Laserdioden

Kaum jemand kannte Charles K. Kao, bis er 2009 den Nobelpreis für Physik „for groundbreaking achievements concerning the transmission of light in fibers for optical communication" erhielt, die er Anfang der 60er Jahre gewonnen hatte. Es sind haarfeine Glasfasern

3 Daten aus RHK, McKinsey-JPMorgan. AT&T, MINTS, Arbor, ALU und Bell Labs Analysis: Linear regression on log (traffic growth rates) versus log (time) with Bayesian learning to compute uncertainty

von 125 Mikrometern Durchmesser, in deren Kern das Licht geführt wird. Diese Erfindung wurde vor 50 Jahren gemacht, und es gibt bis heute nichts Besseres für die Datenübertragung. Man hat intensiv versucht, fluorisierte Fasern mit geringerer Dämpfung zu entwickeln, was aber letztendlich wegen hoher Feuchteempfindlichkeit und unvermeidlichen Verunreinigungen nicht erfolgreich war. Auch heute bestehen die verwendeten Glasfasern immer noch aus hoch-reinem, ganz normalem SiO_2. Mit Hilfe dieser Fasern lassen sich ungeheuer hohe Datenraten für Fernsehen, Radio, Telefonie und Internet übertragen. Über eine einzige Faser lassen sich 250 Datenkanäle mit Raten von jeweils 40 Gbit/s übermitteln, man erreicht also problemlos eine Gesamt- Übertragungsrate von 10 Tbit/s. Das reicht für 150 Millionen ISDN-Telefonkanäle: Die Hälfte der Europäer kann also gleichzeitig über eine Faser mit der Hälfte der Amerikaner telefonieren. Anders gesagt: Eine Faser erlaubt die Übertragung von 2 000 CDs oder 280 DVDs pro Sekunde. Sie kann auch den Inhalt von 600 Millionen Textseiten übertragen, die einen Papierstapel von 5 000 m Höhe ergeben würden.

Schon Anfang der neunziger Jahre begann man mit dem Bau von Transatlantik-Kabeln auf Glasfaser-Basis. Damals, in der Zeit, in der auch ich in Amerika arbeitete, hat man immer noch versucht, die Sprachverständigung bei der Satellitenkommunikation zu verbessern. Im Labor der Bell Laboratorien waren sehr viele Forscher damit beschäftigt, die Verzögerungen zu minimieren, die durch die langen Signallaufzeiten über zweimal 40 000 km zum geostationären Satelliten und zurück von insgesamt einer halben Sekunde entstehen (Abb. 2.4.4). Diese Verzögerungen lassen sich zwar durch elektronische Tricks reduzieren, aber niemals ganz vermeiden. Der bessere Weg ist die Verlegung von Glasfaserkabeln, die für eine transatlantische Verbindung nur 6000 km lang sein müssen. Dadurch vermindert sich die Verzögerung auf 1/20 Sekunde, die vom Ohr nicht mehr wahrgenommen wird. Man kennt die Bedeutung dieses Problems ja auch aus Hörsälen und Konzertsälen, wo ein zu langer Nachhall die Verständlichkeit erschwert. Auch hier sieht man die Wirkung von Innovationsprozessen: Diejenigen die

sich bemühten, die Satellitentechnik zu verbessern, wurden überholt von denjenigen, die die Glasfasertechnik entwickelten.

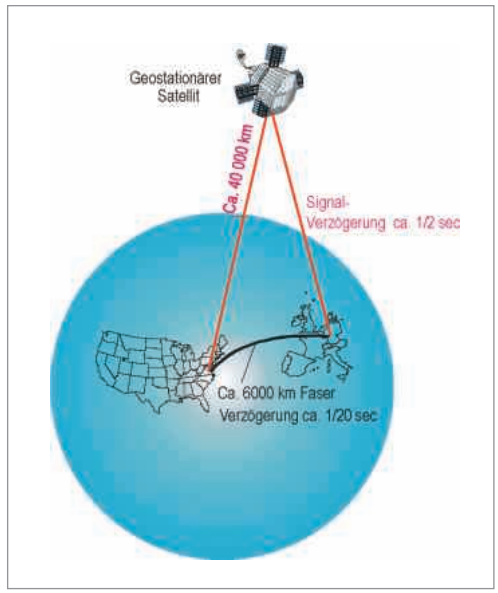


Abb. 2.4.4: Transatlantik-Übertragung über Satellit oder Glasfaser

Glasfasern werden aber nicht nur für die Datenfernübertragung eingesetzt, sie finden auch Verwendung in High Performance Computern. So gibt es zum Beispiel in dem Höchstleistungsrechner Sequoia in Lawrence Livermore etwa 330 000 Glasfaserverbindungen, die zusammen 46 Tbit/s übertragen. Diese höchst effizienten optischen Verbindungen tragen ganz wesentlich dazu bei, dass Sequoja eine hervorragende Prozessor-Leistung von 2 000 Megaflops/Watt erreicht. Damit liegt der gesamte Energieverbrauch des Sequoia-Rechners bei nur 10 MW; mit anderen Übertragungstechniken würde er ein Mehrfaches betragen.

Für diese Zwecke der höchst effizienten optischen Hochgeschwindigkeits-Datenübertragung haben wir in Ulm spezielle neuartige Halbleiterlaser, sogenannte vertikal cavity emittierende Laserdioden (VCSEL)

entwickelt. Wir hatten bereits frühzeitig erkannt, dass diese Laser einen hohen Wirkungsgrad bei der Umsetzung von elektrischer in optische Leistung aufweisen können und auch hohe Modulationsraten zulassen. Zudem lassen sich diese Laserdioden ähnlich einfach und in Massen fertigen wie Leuchtdioden, denn sie emittieren das Licht im Gegensatz zu klassischen Halbleiterlasern senkrecht zur Oberfläche eines Wafers. Wir waren damals in den neunziger Jahren in der glücklichen Lage, die Technologieführerschaft in der Entwicklung dieser speziellen Laserdioden zu besitzen, und wir konnten nach dem Prinzip, das wir uns ausgedacht hatten, Laser bauen, die die höchste Konversionseffizienz und auch die höchsten Übertragungsraten von 10 Gbit/s erreichten. Auch heute noch sind diese Vertikallaserdioden diejenigen Bauelemente, die für die Datenübertragung die geringste Energie benötigen. Aufgrund ihrer inneren Struktur sind sie geradezu ein Paradebeispiel für die Nanotechnologie (Abb. 2.4.5).

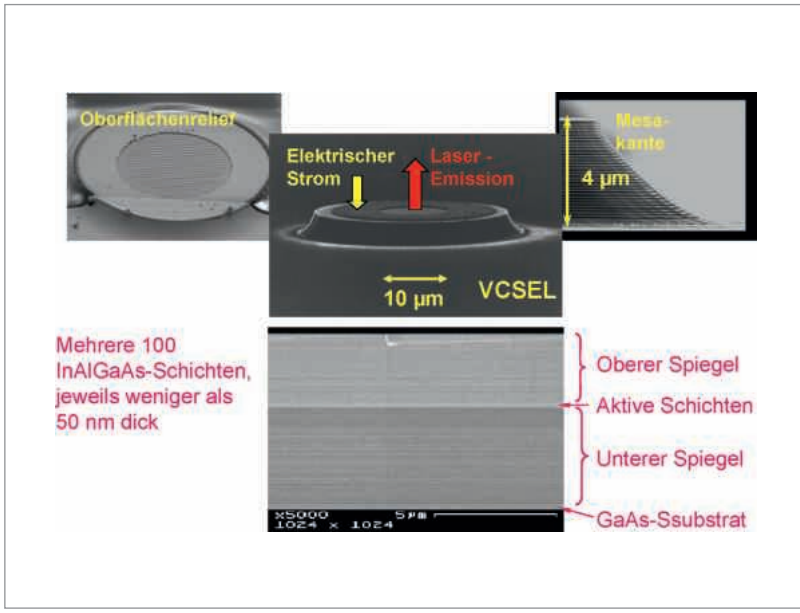


Abb. 2.4.5: Oberflächenemittierende Vertikallaserdiode (VCSEL) als Musterbeispiel für Nanotechnologie

Eine solche Laserdiode besteht aus einigen 100 Halbleiter-Schichten, die weniger als 50 nm dick sind. Zur Polarisationskontrolle der Emission dienen nanometergenau kontrollierte Oberflächen-Tiefenprofile, die in der Waagerechten Strukturen von Periodenlänge unter 1 µm aufweisen. Zur professionellen Fertigung der Vertikallaserdioden wurde aus dem Universitätsinstitut heraus zusammen mit vier hoch kompetenten ehemaligen Doktoranden die Firma u-l-m photonics als Start-up gegründet. Es gab kein Venture Capital, wir haben unsere Firma in enger Kooperation mit der Firma Schott aufgebaut. Später haben wir sie aus dem Verbund herausgekauft und dann weiter an Philips veräußert. Danach konnte in einen großen Reinraum investiert werden. Patente waren für uns in der forschungsintensiven Anfangsphase der Vertikallaserdioden-Entwicklung eigentlich gar nicht so wichtig. Erst unmittelbar bevor wir die Firma gegründet haben, haben wir fünf Patente geschrieben, die schnell erteilt wurden. Das war notwendig, damit unser Industriepartner zufrieden war. Offenbar ist das Patentgeschäft in der Mikroelektronik immer noch etwas anders gelagert als beispielsweise in der Biotechnologie, wo die erfolgreiche Umsetzung von Innovationen meistens auf umfangreichen Patentfamilien aufbaut.

Im Laufe unseres Firmenaufbaus haben wir eine Erfahrung gemacht, die für das Verständnis von Innovationsprozessen durchaus interessant ist. Eigentlich war unsere Unternehmung gedacht zur Entwicklung schneller Datenübertragungstechniken. Wir mussten aber feststellen, dass der Markt für diese Technologie noch gar nicht richtig reif, sondern noch eher unterentwickelt war. Glücklicherweise ergaben sich überraschend neue Anwendungsfelder im Bereich optischer Computer-Mäuse, für die unsere Laserdioden sehr viel günstiger, effizienter und schneller sind als herkömmliche LEDs, was insbesondere für den Einsatz in batteriebetriebenen Laptops oder auch für reaktionsabhängige Computerspiele unbestreitbare Vorteile bietet. Unser Geschäft mit Laserdioden für Computermäuse war so erfolgreich, dass Mitte des ersten Jahrzehnts in etwa jede zweite Laser-Computermaus eine Vertikallaserdiode von u-l-m photonics eingebaut wurde. Verti-

kallaserdioden für Computer-Mäuse sind eher ein Nischenmarkt, der für große Unternehmen nicht wirklich interessant ist, der aber unseren Startup über Wasser gehalten hat und zudem die Lernkurve für die Massenproduktion, die Qualitätssicherung und nicht zuletzt das Innovationspotential nachhaltig befördert hat. Heute hat unsere (ehemalige) Firma mehr als 70 Mitarbeiter, und das Management besteht unverändert aus den vier ehemaligen Doktoranden aus der Gründerzeit. Produziert werden pro Jahr mehr als 10 Millionen VCSEL, darunter auch zahlreiche spezielle Lasertypen, die das Portfolio der Firma sinnvoll erweitern. Inzwischen entwickelt sich der Markt für schnelle optische Verbindungen, der sogenannte Datacom-Bereich, in rasanter Weise, denn die Datenraten für Film und Fernsehen, auch diejenigen im Internet steigen unaufhörlich. u-l-m photonics Philips entwickelt nunmehr Vertikallaserdioden für Datenraten von 25 Gbit/s für den Datacom-Bereich. Die Mitarbeiterzahl steigt anhaltend und die Aussichten sind angesichts des breiten und schnell wachsenden Datacom-Marktes glänzend. Insofern bin ich nicht unglücklich mit dem, was aus dem Vorhaben geworden ist, für das ich 1997 mit dem Beckurts-Preis ausgezeichnet wurde.

2.4.4 Transistoren und Prozessoren

Die Entwicklung der Transistoren und Prozessoren ist von einer ständigen Miniaturisierung gekennzeichnet (Abb. 2.4.6). Zu Beginn der Entwicklung in den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts lagen die diskreten Strukturen im Millimeterbereich und hatten eine Leistungsfähigkeit von einigen kbit/s. In den sechziger Jahren begann das Zeitalter der Mikroelektronik mit Strukturen um einen tausendstel Millimeter und einer Leistungsfähigkeit von einigen Mbit/s. Sie brachten zunächst den Transistor und dann integrierte Bauelemente hervor, die Millionen von Schaltelementen vereinigten. Der Übergang zur Nano-Technologie ab dem Jahr 2000 brachte einen weiteren Faktor 1000, 1 Milliarde von Schaltelementen in einem Bauteil und

eine Leistungsfähigkeit im Bereich von Gbit/s. Geht es so weiter in der Miniaturisierung mit Leistungen um Tbit/s? Hier stoßen wir aber an natürliche Grenzen: die Gitter- Konstante von Silizium liegt bei 0,5 nm.

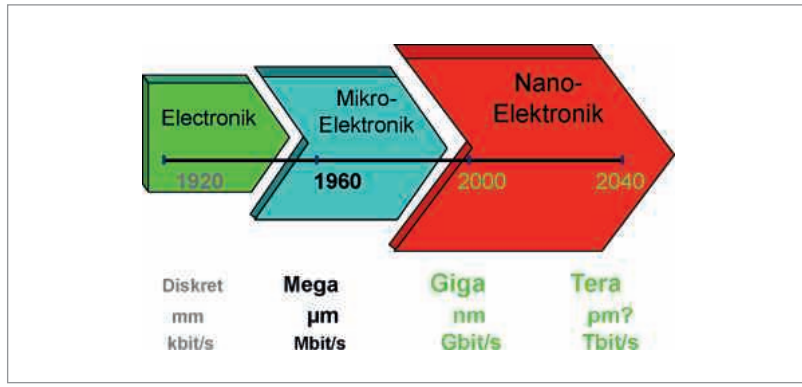


Abb. 2.4.6: Fortschritte der Mikroelektronik (schematisch)

Die Miniaturisierung in der Elektronik erwies sich als enorm leistungsfähiger Fortschrittsmotor. Vor 60 Jahren erschien der Transistor auf der Bildfläche, vor 50 Jahren führte er zum Bau von Transistorradios, denen zehn Jahre später die Videorecorder folgten. Vor 30 Jahren erlebte der Personal Computer seine Premiere, obwohl noch 1971 Ken Olson, CEO von DEC (Digital Equipment Corp.), der Überzeugung war, dass man zu Hause keine Computer gebrauchen könne. Vor 20 Jahren begann das Zeitalter der mobilen Telefonie und vor rund zehn Jahren waren die ersten USB-Memorysticks der große Renner auf dem Markt. Als ich 2001 zu Infineon kam, habe ich nachgefragt, weshalb in der Firma keine Memorysticks produziert werden, denn Infineon war doch als großer Speicherchip-Hersteller bekannt. Bei den Infineon-Chips handelte es sich allerdings um volatile Speicher, die die Information immer nur für kurze Zeit speichern können. Leider beherrschte man damals in Deutschland die Technologie nicht ausreichend genug, um marktfähige Memory-Sticks mit permanenter Speicherfähigkeit zu fertigen.

Das Rückgrat der rasanten Entwicklung der Mikroelektronik bilden zweifellos die integrierten Schaltkreise, für deren Entwicklung Jack St. Clair Kilby im Jahr 2000 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde. Das Besondere an dieser Entwicklung ist, dass man gelernt hat, in Metall-Oxid-Halbleiter/Semiconductor (MOS) Feldeffekt-Transistoren (FET) verhältnismäßig große Ströme, die von der Source- zur Drain-Elektrode fließen, durch Anlegen von weniger als 1 V Spannung an die Gate-Elektrode an- und abzuschalten (Abb. 2.4.7). Typisch sind Ströme von 100 Mikroampere im angeschalteten und einige wenige Nanoampere im abgeschalteten Zustand. Die Ströme in den beiden als logische Eins und logische Null zu identifizierenden digitalen Zuständen unterscheiden sich demnach um nahezu fünf Zehnerpotenzen, was die eigentliche, unübertroffene Stärke der MOSFET-Technologie begründet und die Zusammenschaltung (Integration) von Millionen von MOSFETS zu leistungsstarken, fehlerfrei arbeitenden Mikroprozessoren überhaupt erst möglich macht.

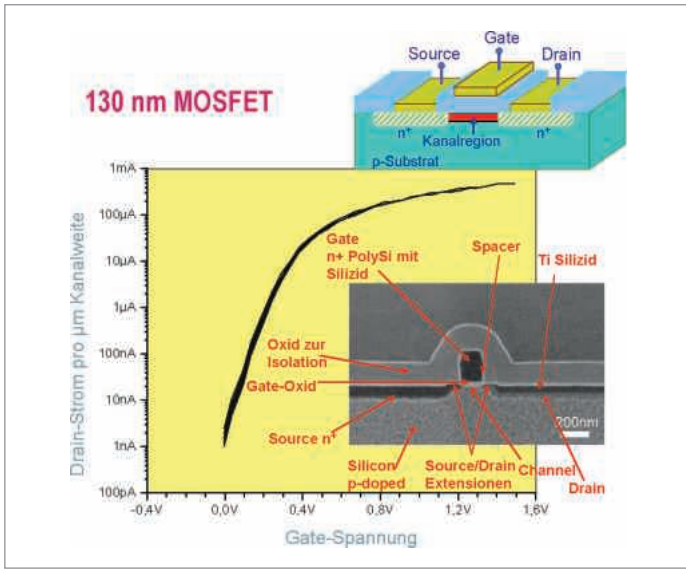


Abb. 2.4.7: Typische Strom-Spannung-Charakteristiken zahlreicher MOSFETs mit 130 nm Gatelänge

Wichtig ist, dass die Strom-Spannung-Charakteristiken aller Transistoren auf einem Chip möglichst gleich sind, damit die Integration zu größeren Schaltkreisen gewährleistet ist. Der Einsatz komplementärer, sogenannter CMOS-Feldeffekt-Transistor-Technologie erlaubt die Realisierung besonders leistungsarm zu betreibender Prozessoren, stellt aber gleichsam höchste Anforderungen an die verwendete Halbleitertechnologie. Entscheidend für den Betrieb ist dabei die Länge der Gate-Elektrode: je kürzer das Gate, desto schneller kann der Strom geschaltet werden und umso geringer ist der Energieverbrauch beim Schaltvorgang und damit auch die im Prozessor generierte Wärme.

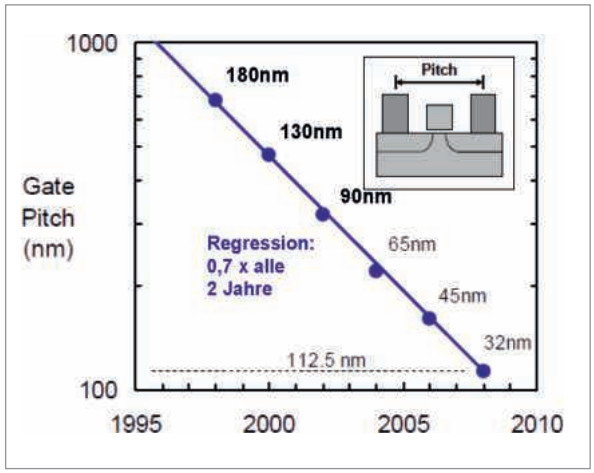


Abb. 2.4.8: Moores Gesetz für die im Laufe der Zeit erfolgte Abnahme der Transistorgröße in Mikroprozessoren

Moores Gesetz (Abb. 2.4.8) beschreibt, wie sich im Laufe vieler Jahre mit der Verbesserung der Halbleitertechnologie die typischen Abmessungen der Transistorstrukturen immer weiter verringert haben. Charakteristisch ist die jeweils alle zwei Jahre zu beobachtende Abnahme des Source-Drain-Abstands um den Faktor 0,7. In gleichem Maße haben die Kosten pro Transistor abgenommen, was einer alternativen Formulierung des Mooreschen Gesetzes gleich kommt.

Mit der 32-nm-CMOS-Technologie, die 2010 kommerziell eingeführt wurde, lassen sich auf einem Quadrat-Mikrometer Chipfläche 100 Transistoren unterbringen. Heute, bei der jetzt verfügbaren 22-nm-Technologie, passen auf ein Quadrat-Mikrometer sogar 200 Transistoren. Diese beeindruckenden Zahlen setzen Maßstäbe auch für konkurrierende Technologien wie beispielsweise die organische Elektronik, wo bislang allerdings noch keine auch nur annähernd vergleichbar effizienten Transistor-Leistungsparameter realisiert werden konnten.

Das Mooresche Gesetz ist eine quantitative Formulierung für eine der erstaunlichsten und wachstumsstärksten Entwicklungen in der gesamten Technik. Der Fortschritt im Vergleich zu 1970 ist in der Tat gewaltig. Heute ist die Zahl der Transistor-Speicherzellen auf einem Chip auf das 10-Millionenfache angestiegen und deren Kosten sind gleichzeitig auf den 40-Millionsten Bruchteil gefallen. Wir haben jetzt 300-fach feinere Strukturen und 300 000 Mal mehr Transistoren auf dem Chip, die noch dazu 30-Tausendfach schneller schalten können. Wäre der gleiche ungeheuere Fortschritt beim Automobil eingetreten, so würde ein heutiges Auto nur noch 50 g wiegen, 5 Millionen km/h schnell sein, eine Distanz von 500 000 km mit einer einzigen Tankfüllung zurücklegen und bei der Anschaffung nur noch 5 Cent kosten.

Die dramatische Entwicklung, die das Mooresche Gesetz in seinen verschiedenen Formen beschreibt, kann nun langsam zu einem Ende kommen, wenn sich die charakteristischen Abmessungen der Transistorstrukturen der Gitterkonstante des Siliziumkristalls nähern. Eine Alternative bieten zunächst noch sogenannte nicht-planare Transistoren, wie sie beispielsweise in Form von Prototypen bereits 2001 im Infineon-Forschungslabor untersucht und von Intel 2012 in kommerziellen Produkten vorgestellt wurden (Abb. 2.4.9). Die neue Technik nutzt die dritte Dimension, um insbesondere störende Leckströme in integrierten Schaltkreisen mit extrem kleinen MOSFETs zu minimieren. Mit den realisierten sogenannten Trigate-FETs werden erhöhte Schaltgeschwindigkeiten und reduzierte Schaltenergien erzielt, die die

Leistungsfähigkeit moderner Mikroprozessoren weiter verbessern. Interessant ist, dass es etwa zehn Jahre gedauert hat, um eine erfolgversprechende Transistorstruktur vom Prototyp im Forschungslabor zu einem marktreifen Massenprodukt weiter zu entwickeln.

Festzuhalten bleibt, dass neben den erforderlichen großen Investitionen in neue Fertigungsverfahren auch immer starke, als Innovationstreiber wirkende Persönlichkeiten notwendig sind, um die Grenzen der Massenproduktion von Mikroprozessoren immer tiefer in den Nanokosmos zu verschieben. Die Firma Intel hat nun schon über viele Jahre, wenn nicht gar Jahrzehnte eine unangefochtene Spitzenstellung in dieser wichtigen Schlüsseltechnologie behauptet, was nicht zuletzt auf die herausragenden Entwicklungsteams der Firma mit ihrem weltbekannten langjährigen Chef Mark Bohr zurück zu führen ist. Es sieht so aus, dass in den nächsten Jahren auf dem Gebiet der Prozessoren keine Technologie, auch nicht Gallium-Arsenid oder Indium-Phosphid, der Silizium-Halbleitertechnologie ernsthaft Paroli bieten kann.

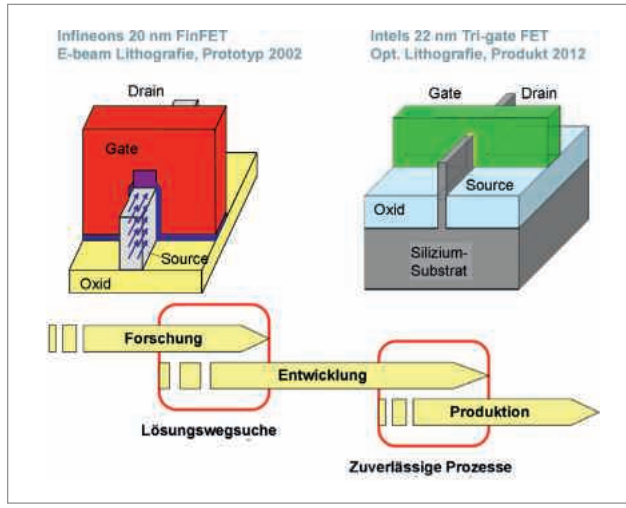


Abb. 2.4.9: Nicht-planare FET-Struktur für extrem kleine Gatelängen

Der Aufbau einer Wafer-Fabrik zur Herstellung von state-of-the-art Mikroprozessoren erfordert Investitionen von vielen Milliarden Euro (Abb. 2.4.10). Die Kosten steigen rasant mit abnehmender Strukturgröße oder anders gesagt mit fortgeschrittener Technologiegeneration. Die Bereitstellung einer neuen Technologieplattform erfordert einen deutlich wachsenden Aufwand mit überproportional zunehmenden Kosten. Die Preise für einzelne höchst anspruchsvolle Lithografie-Werkzeuge liegen leicht bei mehreren zehn Millionen, und die Ausgaben im laufenden Betrieb für Maskensätze zur Herstellung eines einzigen Prozessortyps sind bei einigen Millionen Euro anzusetzen. Nur durch die Fertigung großer Stückzahlen lassen sich die immens hohen Investitionen letztlich amortisieren.

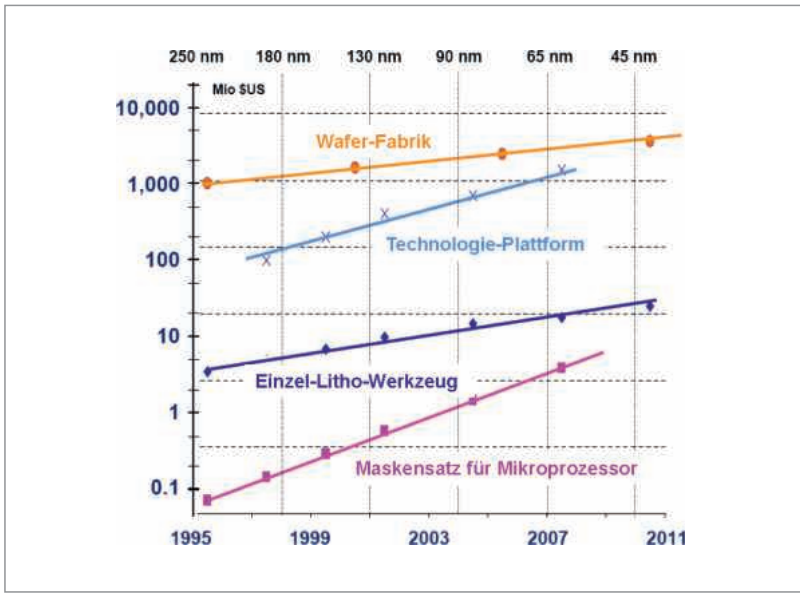


Abb. 2.4.10: Kostentrends bei der Mikroprozessorchip-Fertigung[4]

4 Semiconductor Business News 01/07/03

2.4.5 Ein Anwendungsbeispiel: Fahrer-Assistenz-Systeme

Mit der rasanten Steigerung der Leistungsfähigkeit und Komplexität integrierter Schaltkreise hat die Entwicklung der Software nicht Schritt gehalten. Das enorme Potential, das moderne Mikroprozessoren bieten, wird vielfach nur unzulänglich ausgeschöpft. Es eröffnen sich weite Anwendungsfelder und Herausforderungen, für die Universitäten wie Startups ohne große Vorinvestitionen in Apparateausstattungen lukrative Lösungen anbieten können. Das weite Feld der Mensch-Computer-Interaktion erscheint allein in den Bereichen Smart Car und Smart Environment nahezu unerschöpflich für attraktive Lösungsangebote.

Bereits im Jahr 2002 haben wir uns in der Zentralen Forschung bei Infineon um die Entwicklung eines intelligenten Bildsensors zur Überwachung des toten Winkels bei Verkehrsfahrzeugen gekümmert. Der Sensor, „Overtake-Checker“ genannt, wurde der Einfachheit halber extern am Rückspiegel des Fahrzeugs angebracht, heute gibt es bessere Lösungen. Damals brauchte man noch 16 parallel arbeitende Prozessoren, die in 130-nm-Technologie ausgeführt waren, um eine vernünftige Echtzeit-Bildauswertung zu realisieren. Eingesetzt wurden bereits hoch effiziente CCD-Kameras, für die Boyle und Smith von den Bell Laboratorien später mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden. Neben Studien zum Überholwarner wurden mit modifizierter Software auch Untersuchungen zur Abstandswarnung, Spurhaltung und Sichtverbesserung durchgeführt mit dem Ziel, durch den Systemeinsatz die Fahrsicherheit zu erhöhen.

Mit der rasch wachsenden Leistungsfähigkeit moderner Mikroprozessoren und der Fusion zahlreicher Sensordaten gewinnen hoch entwickelte Fahrerassistenzsysteme gewaltig an Attraktivität und Akzeptanz. Systeme für das automatische Einparken werden seit kurzem von vielen Automobilherstellern angeboten. Audi hat 2013 das System „Piloted driving“ vorgestellt, mit dem ein Auto selbständig in ein Park-

haus fährt, sich selbst einen freien Platz sucht und nach Rückruf auch wieder selbständig aus der Parkgarage herausfährt. Allgemeines autonomes Fahren steht vor der Tür. Zahlreiche, auch rechtliche Fragen sind noch offen und bleiben zu klären.

Es zeichnen sich Entwicklungen ab, die wir uns heute noch nicht so recht vorstellen können. Aber das war bekanntlich in der Vergangenheit nicht anders. Karl Benz war überzeugt, dass es nie mehr als 1 Million Autos auf der Welt geben würde. Lord Kelvin glaubte nicht, dass es möglich wäre, eine große Zahl von Menschen mit Flug-Apparaten zu befördern, die schwerer sind als Luft. Heute ist in Nevada bereits unter bestimmten Auflagen die Teilnahme am Straßenverkehr mit selbstfahrenden Fahrzeugen erlaubt. Schon seit Jahren sammelt Google durch das Street View Projekt Daten über unsere Straßen. Peter Gruss hat 2011 Sebastian Thrun, der das Geheimprogramm für Street View entwickelt hat, mit dem Max-Planck-Forschungspreis ausgezeichnet. Vielleicht werden künftig noch bessere Programme für noch leistungsfähigere Mikroprozessoren und die größere Beherrschung komplexer vernetzter Mikroprozessor-Systeme unsere Welt noch schneller verändern, als es heute auch nur ansatzweise vorherzusagen ist.

2.4.6 Ein kurzes Resümee

Wie kommt das Neue in die industrielle Produktion? Wir haben gesehen, dass es dafür viele verschiedene begünstigende Voraussetzungen gibt:

- große Persönlichkeiten
- die Nachfrage des Marktes (Market Pull)
- disruptive, technisch überlegene Entwicklungen
- Startups, die Marktlücken besetzen
- Technology-Push entlang einer Road Map
- Nutzung neuer Technologien für innovative Anwendungen
- die dramatisch steigende Leistungsfähigkeit von Software.

Wir haben auch gesehen, dass sich einerseits etablierte Technologien, wie zum Beispiel die Silizium-Technologie oder die optische Glasfaser-Technik, über viele Jahre gegen neue Entwicklungen erfolgreich behaupten können und dass andererseits Probleme, in die man sich lange verbissen hatte, plötzlich durch neue Erfindungen und Entwicklungen ganz anders lösbar wurden, als man es sich früher vorstellen konnte. Es gibt also keine Patentlösung, wie man das Neue in die industrielle Produktion bringt, sondern viele verschiedene Wege und Möglichkeiten, für die allesamt man offen sein muss.

2.5 Peter Fritz: Die Instrumente für Wissenschafts-Innovationen und ihre Wirksamkeit

Welche Instrumente stehen im öffentlichen Bereich zur Verfügung, um Innovationen aus der Wissenschaft zu fördern? Im Beitrag von Peter Gruss wurde ja schon deutlich, mit welchen Instrumenten die Max Planck-Gesellschaft arbeitet. Hier zeigen sich große Unterschiede zwischen den außeruniversitären Forschungsorganisationen und den Universitäten. Gerade beim Zusammenwachsen der Universität und des Forschungszentrums zum KIT habe ich persönlich unmittelbar erlebt, wie unterschiedlich das Bewusstsein in diesen beiden unterschiedlichen Bereichen und damit die Anwendung möglicher Instrumente ausgebildet sind.

Karl Ebeling hat soeben betont, wie wichtig Persönlichkeiten im Innovationsprozess sind. Aber kluge Köpfe und neues Wissen allein sind nicht ausreichend. Ich habe immer wieder festgestellt, dass diejenigen, die die eigentliche Erfindung machen, die etwas Neues entwickeln, nicht unbedingt die wirtschaftliche Verwertung Ihrer Erkenntnisse im Vordergrund sehen, sondern in erster Linie den wissenschaftlichen Ruhm. Nicht alle sehen das Potenzial für den wirtschaftlichen Wohlstand, der auch für den Einzelnen aus solchen Entwicklungen hervorgehen kann. Vor allem an den Universitäten ist das unternehmerische Denken und Handeln häufig deutlich weniger ausgeprägt. Dass kaum Nachwuchswissenschaftler aus dem Universitätsbereich an dieser Tagung teilnehmen, obwohl so viele eingeladen wurden, zeigt, dass sie sich im Wettbewerb offensichtlich veranlasst sehen, sich mehr auf ihre wissenschaftliche Arbeit zu konzentrieren und deshalb wenig Zeit für scheinbar nebensächliche Aspekte aufwenden.

Wenn man aus Wissen Werte schaffen will, dann muss das unternehmerische Handeln bereits Bestandteil der Lehre sein. Im KIT bildet das Thema Innovation nicht nur eine dritte gleichberechtigte Säule neben Lehre und Forschung, sondern zieht sich auch durch die Bereiche Lehre und Forschung.

2.5.1 Innovationsförderung in der Lehre

Selbstverständlich werden von Studierenden und Absolventen unserer Hochschulen zahlreiche Unternehmen gegründet. In den meisten Fällen handelt es sich dabei jedoch um Notlösungen, wenn es den Betroffenen nicht gelungen ist, eine Anstellung zu erlangen. Denn nach wie vor streben die meisten Absolventen der Hochschulen danach, in ein geordnetes unselbstständiges Arbeitsverhältnis zu gelangen. Die Gründung eines Unternehmens ist oft nur eine Art Lückenfüller bis zur Festanstellung. Nicht selten scheitern diese jungen Unternehmen und bilden damit abschreckende Beispiele für die nachfolgende Studentengeneration. Analysiert man die Gründe für das Scheitern, so stellt man immer wieder fest, dass zwar eine mehr oder weniger tragfähige technische Geschäftsidee vorlag, fast immer aber Kenntnisse über Unternehmensführung fehlten.

In der Lehre am KIT ist deshalb eine Ausbildung in Entrepeneurship ein Grundmodul der Curricula. Hinzu kommt, vor allem für die Ingenieure, eine Weiterbildung in den Grundlagen der Betriebswirtschaft und des Patentrechts. Dadurch werden Studierende nicht nur besser auf eine Unternehmensgründung vorbereitet, diese Ausbildung soll auch grundsätzlich das unternehmerische Denken fördern. Und sie soll auch bei den Studierenden, die in der Wissenschaft bleiben, den Grundgedanken an die Verwertung der von Ihnen errungenen Erkenntnisse frühzeitig etablieren.

2.5.2 Innovationsförderung in der Forschung

In der Forschung haben wir im Großforschungsbereich die Erfahrung gemacht, dass breit angelegte, organisierte Screeningprozesse außerordentlich wichtig sind, denn die Forscher erkennen in vielen Fällen nicht das Potenzial für die industrielle Umsetzung der von ihnen gewonnenen Erkenntnisse. Das klassische Beispiel dafür ist die Ent-

wicklung von Messverfahren zur Lösung bestimmter experimenteller Probleme, wobei den Erfindern häufig die Information fehlt, wo in anderen Industriezweigen ein solches Verfahren gegenüber der bisherigen Messtechnik Vorteile und damit eine Vermarktungsmöglichkeit bringen könnte. Es ist also sehr wichtig, die Wissenschaftler professionell zu unterstützen, um verwertbare Potenziale ihrer Arbeit heben zu können.

Dies geht im angestrebten Umfang nur, wenn geeignete Strukturen vorhanden sind, wie wir sie in Karlsruhe auch nur im Großforschungsbereich gekannt und praktiziert haben und wie sie natürlich auch bei anderen Großforschungsorganisationen mehr oder weniger ausgeprägt vorhanden sind. In den Universitäten sind diese Strukturen aus Geldmangel entweder gar nicht vorhanden oder nur als „Alibi"-Strukturelement im Organigramm aufgeführt.

Als wir uns 2006 daran machten, die Universität Karlsruhe und das Forschungszentrum zum KIT zusammenzuführen, mussten sehr viele unterschiedliche Probleme gelöst werden. Die Innovation stand dabei in der Anfangsphase nicht an erster Stelle, sie kam erst mit der Zeit in den Fokus. Dabei wurde deutlich, dass die beiden Bereiche des KIT dieses Thema von ganz unterschiedlichen Ausgangspunkten aus betrachteten. Das Forschungszentrum verfügte stets über rund 2 000 aktive Patente, während wir auf der Universitätsseite nur 50 Patente gefunden haben. Das war auch nicht verwunderlich, denn im Forschungszentrum gab es eine Patentabteilung mit 25 Mitarbeitern, mit Patentassessoren und Juristen, die sich professionell mit der Vermarktung der Ergebnisse befassten, während es auf der Universitätsseite nur eine halbe Stelle gab, die die Verbindungsstelle zum externen Technologie-Lizenz-Büro der Baden-Württembergischen Hochschulen darstellte. Diese TLB GmbH besteht seit vielen Jahren und arbeitet auch durchaus in Teilbereichen erfolgreich. Wir sind aber zu der Auffassung gekommen, dass die Suche nach verwertbaren Erkenntnissen ein integraler Bestandteil der Forschungsprozesse in den einzelnen

Forschungseinrichtungen vor Ort sein muss. Zum Beispiel spielt der Faktor Zeit eine erhebliche Rolle. Für die Ausnutzung einer verwertbaren Idee ist es entscheidend, dass ihr wirtschaftliches Potenzial frühzeitig erkannt wird, bevor eine Veröffentlichung erfolgt. Dieses Prinzip wird im wissenschaftlichen Eifer sehr häufig verletzt. Es bedarf deshalb professioneller Strukturen, die dafür sorgen können, dass zum Zeitpunkt der Veröffentlichung die patentrechtlichen Sicherung ausreichend weit gediehen ist.

2.5.3 Professionelle Innovationsförderung

Inzwischen sind wir dabei, die gesamte Kette vom Potenzial bis zum Produkt zu schließen (Abb. 2.5.1). Wir haben mit diesem Konzept auch erfolgreich am letzten EXIST-Wettbewerb des BMBF teilgenommen.

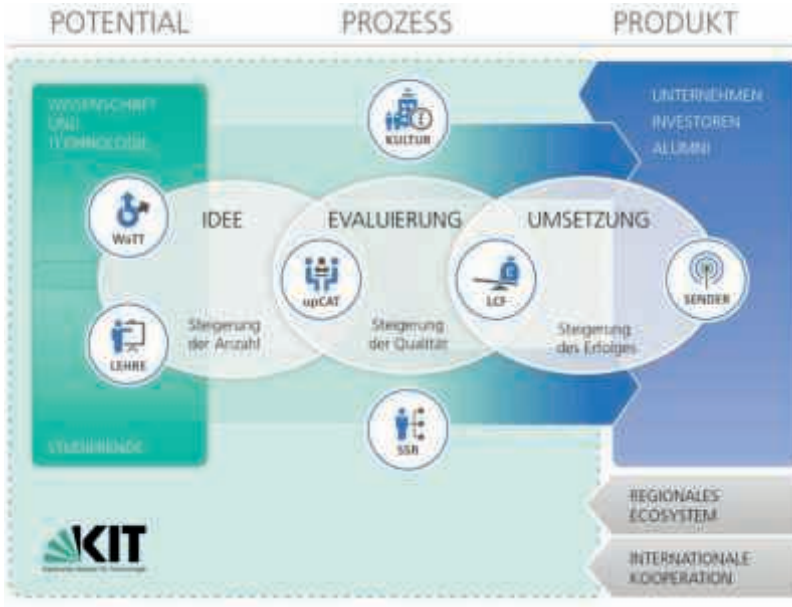


Abb. 2.5.1: Professionalisierung des Entrepeneurship-Prozesses

Dabei kommt es nicht allein auf Patente an. Das wichtigste ist Geschwindigkeit. Wir halten es für entscheidend, dass über die gesamte Kette, von der Ausbildung über die Evaluierung bis zum Produkt, alles professionell organisiert wird und dass wir die Strukturen an diese Aufgabe anpassen.

Dieser Brückenschlag zwischen Lehre und Forschung auf der einen Seite und Entwicklung und Markteinführung neuer Produkte auf der anderen Seite ist nicht einfach, weil man es auf diesen beiden Seiten mit sehr unterschiedlichen Mentalitäten zu tun hat. Wissenschaftler aus der öffentlichen Forschung und Fachleute aus der Industrie reden häufig aneinander vorbei. Oft ist es so, dass eine Idee, die Wissenschaftlern glänzend erscheint, in der Industrie nicht in gleicher Weise anerkannt wird, und umgekehrt die Industrie ganz andere Erwartungen an die Wissenschaft hat. Der Fortschritt in der Industrie wird stark von geplanten Entwicklungen, von Meilensteinplänen entlang bestehender Produktketten beherrscht, die Zuarbeit von öffentlichen Einrichtungen gerät dabei leicht in den Bereich der reinen Auftragsforschung. Die klassische Zusammenarbeit der technischen Hochschulen mit der Industrie liegt vor allem in diesem Bereich. Hier werden zwar viele Drittmittel eingeworben, die jedoch kaum mehr als die Personal-Kosten der Nachwuchswissenschaftler decken. Aus dieser Minimalfinanzierung werden allerdings in den meisten Fällen kostenlose Exklusivrechte der Firmen für die weitere Vermarktung abgeleitet.

Die großen, wichtigen Inventionen entstehen woanders, vor allem zwischen den Fachbereichen und überwiegend an Stellen, an die man vorher nicht gedacht hat. Deshalb ist es so wichtig, gerade in der freien Forschung, in der Grundlagenforschung, systematisch nach umsetzbaren Innovationspotenzialen zu suchen.

Von besonderer Bedeutung ist dabei die Brücke, die über das berüchtigte „Tal des Todes“ führt (Abb. 2.5.2).

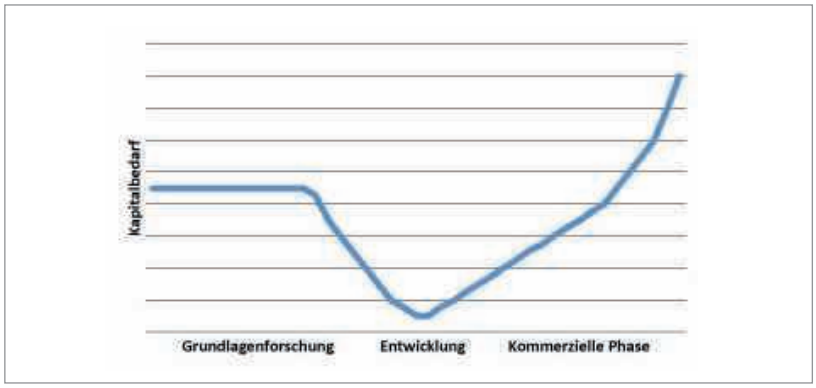


Abb. 2.5.2: Das „Tal des Todes" auf dem Weg von Erkenntnis zum Produkt.

Dieser Brückenschlag über den gefährlichen Abgrund zwischen Forschung und Produkt spielt auch im Beitrag von Peter Gruss eine große Rolle. Wichtige Elemente dieses Brückenschlages sind

- Fachkompetenz, die durch richtig zusammengesetzte Teams gewährleistet werden kann,
- Flexibilität, um rechtzeitig die richtigen Entscheidungen treffen zu können,
- Geschwindigkeit, um das richtige Fenster für das Produkt nicht zu verpassen (Time zu Market) und nicht zuletzt
- Finanzierung der Übergangsphase.

Wir haben uns von dem bisherigen Begriff des Technologietransfers verabschiedet, weil er zu stark nach dem Versuch klingt, ein in der Wissenschaft konzipiertes Produkt wie saures Bier der Industrie anzubieten. Vielmehr geht es darum, auf beiden Seiten Menschen zu haben, die die Schätze erkennen können, die aus der Wissenschaft entstehen. Wir sprechen seit vielen Jahren nur noch von Innovationsmanagement, der reine Technologietransfer repräsentiert nur einen kleinen Teil davon.

Im KIT haben wir zwei Ebenen der Kooperation mit der Industrie definiert. In der einen, kurz bis mittelfristig angelegten, geht es um die

Kreation und den Transfer von Ideen auf Institutsebene. Dabei werden Studierende und Doktoranden eingebunden, neue Ansätze an die Industrie erarbeitet und weitergegeben. Der Fokus liegt auf den jeweiligen Institutskompetenzen und der Know-how-Transfer erfolgt meist über die Köpfe der Absolventen.

Anspruchsvoller ist das Vorhaben, tatsächlich ein professionelles Business Development durchzuführen. Dabei geht es um die gezielte Entwicklung neuer Technologien und Verfahren durch Forschung und durch Validierung tragfähiger Konzepte. Schutzrechte können als Basis für eine Produktorientierung wichtig sein, sind aber nicht in allen Fällen notwendig, weil man sie auch durch hohe Geschwindigkeit bei der Umsetzung ersetzen kann. Häufig werden Patente bewusst nicht angemeldet, um eine Entwicklung nicht zu frühzeitig offenlegen zu müssen.

Wir haben uns zwischen 2008 und 2012 international nach Best-Practice-Modellen für den Innovations-Transfer aus der Wissenschaft umgesehen und dabei festgestellt, dass es durchaus Unterschiede gibt, dass diese Unterschiede aber nicht sehr groß sind. Wichtig ist in allen Konzepten, dass man sich zwischen Wissenschaft und Industrie auch wirklich als gleiche Partner versteht. Das ist in Deutschland an vielen Stellen leider noch nicht der Fall. Auf der Universitätsseite trifft man häufig ein Verhalten der Industriepartner an, die aus der Bezahlung einer Doktorandenstelle gleich die Verfügungsrechte über sämtliche Ergebnisse ableiten.

Wichtig ist auch die Auswahl des richtigen Industriepartners. Eine zu frühe Bindung kann sich als Fehler herausstellen, wenn das Unternehmen zum Beispiel aus wettbewerblichen Gründen an einer neuen Entwicklung gar nicht interessiert ist und deshalb die neuen Erkenntnisse dort in einer Schublade landen.

Beim KIT ist inzwischen ein umfassendes Innovationsmanagement aufgebaut worden (Abb. 2.5.3).

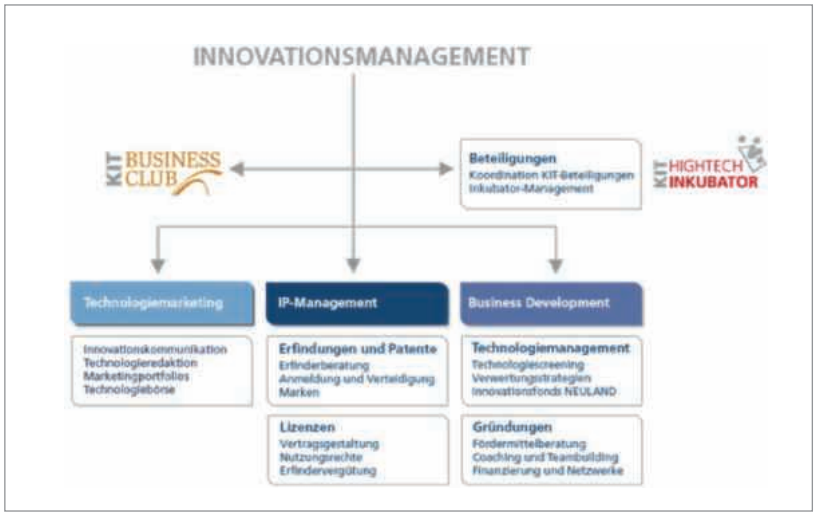


Abb. 2.5.3: Innovationsmanagement am KIT

Bei den einzelnen vom KIT betreuten Ausgründungen prüfen wir jeweils, ob sich das KIT selbst als Gesellschafter beteiligen könnte. Der Rahmen für diese Vorhaben ist eher mittelfristig angelegt.

Wir haben darüberhinaus eine Börse geschaffen, in der sich junge Wissenschaftler für die Umsetzung von Ergebnissen anderer engagieren können. Denn es sind nicht unbedingt die Erfinder selber, die auch die geeigneten Persönlichkeiten für die Umsetzung der Erfindungen darstellen.

Zum Technologiemarketing gehört neben der Technologiebörse und gezielten, betreuten Ausgründungen auch eine übergeordnete Strategie für Angebote an die Wirtschaft. Ein wichtiges Element ist dabei das IP- Management, durch das die Erfinder so entlastet werden, dass sie überhaupt bereit sind, eine Erfindung wirklich anzumelden. Denn in der Praxis scheitern solche Patentanmeldungen häufig daran, dass dem Wissenschaftler der Prozess zu langwierig und aufwändig ist. Im Interesse einer Karriere in der Wissenschaft kann es tatsächlich erfolgversprechender sein, die Zeit für das Schreiben einer neuen Veröffentlichung zu nutzen. Deshalb ist eine professionelle, zeitsparende

Vermarktungs-Unterstützung gerade von exzellenten Wissenschaftlern außerordentlich wichtig.

Eine Vermarktung über Lizenzen auf Patente wurde auf der Universitätsseite bislang kaum praktiziert, schon weil die meisten Partnerunternehmen aus der Finanzierung einer Doktorandenstelle bereits die Rechte auf die gesamte Entwicklung ableiteten. In der Realität besteht im Universitäts-Bereich ein so hoher Druck auf die Einwerbung von Drittmitteln, dass viel zu oft alle Bedingungen des Industriepartners widerspruchslos akzeptiert wurden. Wir haben deshalb einige Verträge komplett gekündigt und verhandeln über neue grundsätzlich auf der Basis neu definierter Rahmenverträge.

Unter Business Development verstehen wir den Ansatz, für Innovationspotenziale verschiedene Verwertungsstrategien zu entwickeln. Dazu gehört auch die Durchplanung einer Firmengründung gemeinsam mit einem geeigneten Partner. Wir brauchen dazu einen langen Atem und auch eine geeignete Finanzierung, die nicht synchron verläuft zu den Finanzierungsphasen der öffentlichen Zuwendungsgeber. Eine Anschubfinanzierung genügt in den meisten Fällen nicht.

2.5.4 Ein Beispiel: Celitement

Ich will diese Grundsätze an einem konkreten Beispiel näher erläutern, nämlich der Entwicklung eines modernen Zements, der nur die Hälfte des Energieverbrauchs und damit auch nur die Hälfte der CO_2-Emissionen der konventionellen Zementherstellung verursacht, die für 7,5 % aller CO_2-Emissionen verantwortlich ist, mehr als das Dreifache dessen, was der gesamte weltweite Luftverkehr verursacht. Einer Arbeitsgruppe am früheren Forschungszentrum war es gelungen, mit Hilfe der Synchrotronstrahlungsquelle ANKA die Mineralogie der Betonherstellung besser zu verstehen mit dem Ergebnis, dass auf einige Inhaltsstoffe und dann auch auf hohe Temperaturen bei der

Zementherstellung verzichtet werden kann. Aber zwischen der Entdeckung des Prozesses (Abb. 2.5.4) bis zur Pilotanlage (Abb. 2.5.5) lag ein langer, arbeitsreicher Weg.

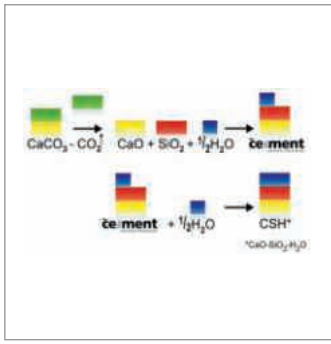


Abb. 2.5.4 : Celitement-Prozess

Abb. 2.5.5: Celitement-Pilotanlage

Als der Leiter der Erfinder-Gruppe, Peter Stemmermann, mich 2006 über seine verblüffenden Ergebnisse informierte, erschien es mir zu früh, damit sofort in die Industrie zu gehen. Das neue Verfahren versprach ein so immenses Potential, dass es eine Bedrohung für bestehende Fertigungsprozesse darstellen könnte. Damit bestand die Gefahr, dass eine solche Entwicklung aufgekauft wird mit dem Ziel, sie vom Markt fernzuhalten. KIT hat daraufhin in einer Phase „stiller" Forschung und Entwicklung die Arbeitsgruppe einschließlich des Baus einer weiteren Versuchsanlage für zwei Jahre mit eigenen Mitteln finanziert. Ziel war es, das Verfahren in dieser Zeit umfassend und weltweit patentrechtlich abzusichern. KIT war dabei in der glücklichen Lage, aus Lizenzeinnahmen über eigenes Geld zu verfügen, das über den KIT-Seed-Fonds jetzt direkt, ohne große Bürokratie, in die Absicherung dieser Entwicklung investiert werden konnte. Erst danach haben wir geeignete Industriepartner gesucht. Fündig wurden wir bei einem mittelständischen Unternehmen. Mittelständische Unternehmen sind zu 70 % Partner des KIT für Innovationsprozesse. In Großunternehmen gibt es nicht nur häufige Wechsel der Ansprechpersonen, sondern auch Einflüsse von anderen Abteilungen oder Vorstandsberei-

chen, die der unmittelbare Ansprechpartner nicht wirklich kontrollieren kann, weshalb man bei Großunternehmen für eine kontinuierlich Zusammenarbeit mehrere Hierarchie-Ebenen einbeziehen muss. Mittelständler, die selbst Firmeninhaber sind, denken aus meiner Sicht zudem in wesentlich größeren Zeiträumen und Zusammenhängen, so dass eine kontinuierliche Zusammenarbeit meistens zielführender ist.

2009 wurde die Celitement GmbH gegründet, deren Anteile zu je einem Drittel von den Erfindern, von dem beteiligten mittelständischen Unternehmer und vom KIT gehalten werden. KIT und die Erfinder sind durch einen Stimmbindungsvertrag verbunden. Die Investitionskosten trägt allein der beteiligte Unternehmer, ein deutliches Zeichen für das echte Interesse an einer offensichtlich wichtigen Innovation. Inzwischen wird die 6 Millionen teure Pilotanlage betrieben und produziert so viel von dem neuen Zement, dass damit genügend Material für qualifizierende Untersuchungen verfügbar wird. Parallel dazu wird die erste kommerzielle Anlage geplant. Der Markteintritt ist für 2015 vorgesehen. Ich bin davon überzeugt, dass sowohl die Phase der eigenen Weiterentwicklung und patentrechtlichen Absicherung wie die Wahl des Industriepartners wichtige Voraussetzungen für einen künftigen Erfolg von Celitement bilden.

2.5.5 Instrumente der Innovationsförderung am KIT

Wegen der großen Bedeutung ausreichender eigener Mittel für die Überbrückung der Phase zwischen Forschung und Markteinführung, die auch an dem Beispiel Celitement sichtbar wurde, hat KIT eine Innovations-Stiftung als gemeinnützige GmbH errichtet. Sie verwaltet alle Beteiligungen des KIT an Unternehmensgründungen und erhält die daraus resultierenden Einnahmen, um damit wieder neue Innovationsprojekte fördern zu können. Damit können wir unmittelbar schnell selbst entscheiden, ob wir eine aussichtsreiche Entwicklung weiterführen, und müssen nicht erst ein geeignetes Förderprogramm

dafür suchen oder gar erst anstoßen. Die Umsetzung einer neuen Idee ist nicht nur ein Zeitproblem.

Wenn man öffentliche Fördermittel beantragt, werden häufig Gutachter eingeschaltet. Im Beispiel von Celitement wären es mit großer Wahrscheinlichkeit Gutachter aus der Zement-Branche gewesen. Da das Verfahren potentiell getätigte Investitionen in die etablierte Technologie gefährden könnte, ist die Besorgnis sicherlich gerechtfertigt, dass eine objektive, positive Förderempfehlung fraglich sein könnte.

Das mag jetzt etwas schwarz gemalt klingen, aber ich habe in den letzten 14 Jahren durchaus die Erfahrung gemacht, dass Gutachter bei ihren Voten auch eigene Interessen verteidigt haben. Dieses Gutachter-Risiko gibt es, wenn auch seltener, auch in der reinen Wissenschaft, wenn sich Gutachter ein Gebiet reservieren und vor starker Konkurrenz freihalten wollen, es nimmt aber deutlich zu, je näher man mit dem Vorhaben an die Anwendung kommt. Hier möchte sich das KIT mit den wachsenden Möglichkeiten der Innovations-Stiftung eine größere Unabhängigkeit schaffen.

Ein weiteres wichtiges Instrument ist der KIT-Business Club, in dem 24 Unternehmen sehr unterschiedlicher Größe Mitglied sind. In regelmäßigen Treffen erfolgt hier ein Austausch, durch den unsere Leistungsfähigkeit für die Industriepartner transparent wird, wir aber auch viel Input für die künftige Ausrichtung unserer Programme erhalten. Die Mitglieder des Business-Clubs zahlen übrigens einen jährlichen Beitrag von 8 000 Euro. Über Ihre Mitgliedschaft haben Sie auch die Möglichkeit, nach speziellen Experten für besondere Probleme zu suchen zu lassen. Unternehmen tun sich sonst oft sehr schwer, in den großen Wissenschaftseinrichtungen, ganz besonders in den Universitäten, die richtigen Ansprechpartner für Ihre Bedürfnisse zu finden. Der Name von Instituten hilft da meist auch nicht weiter. Und es auch nicht gesagt, dass ein angesprochener Universitäts-Mitarbeiter so selbstlos und so gut informiert ist, dass er die Anfrage an einen besser

qualifizierten Mitarbeiter eines anderen Institutes weiterleiten würde. Der Business-Club möchte diese Kontaktaufnahme objektivieren und vereinfachen.

Eine große Bedeutung hat auch der KIT-High-Tech-Inkubator, der bewusst in direkter Nähe zum neuen Institut für Nanotechnologie eingerichtet wurde, damit die dort angesiedelten Start-up-Unternehmen auf die dortigen umfassenden Analysemöglichkeiten zurückgreifen können.

Daneben gibt es auch lokale Netzwerke wie die Innovations-Allianz Karlsruhe, in der neben dem KIT auch die Karlsruher Fraunhofer Institute, das Forschungszentrum Informatik und die Hochschule Karlsruhe Technik und Wirtschaft mitwirken. Sie kooperieren unter der Vermittlung durch das Innovationsbüro beim KIT und der Industrie- und Handelskammer Karlsruhe mit zahlreichen kleinen und mittleren Unternehmen. Betreut werden alle diese Instrumente von der KIT-eigenen Dienstleistungseinheit Innovationsmanagement.

Das Bindeglied zwischen der Innovationsförderung und der Lehre bildet das KIT-Zentrum für Entrepeneurship, in dem Studierende, Wissenschaftler und Alumni zusammenwirken mit dem Ziel, die Erfolgschancen von Unternehmensgründungen zu erhöhen. Hier beraten erfahrene Gründer neue Gründer und helfen Business-Angels, über die Hürden der Unternehmensgründung hinweg zu kommen. Insgesamt soll durch Beratung, Coaching und Vernetzung eine offene und inspirierte Gründer-Kultur geschaffen werden.

Einen besonders interessanten neuen Aspekt in der Innovationsförderung bilden die in Karlsruhe vorhandenen Geistes- und Sozial-Wissenschaften. Eine der Besonderheiten der Universität Karlsruhe und des Forschungszentrums Karlsruhe, die die Gründung des KIT 2006 so aussichtsreich erschienen ließen, war neben der nahezu gleichen Größe und der räumlichen Nähe vor allem die hohe Übereinstimmung in den

fachlichen und thematischen Kompetenzen beider Einrichtungen, die etwa zu 85 % überlappten. Nur die allerdings verhältnismäßig kleine geisteswissenschaftliche Fakultät der Universität, mit Wirtschafts- und Sozialwissenschaften aber auch philosophischen und philologischen Lehrstühlen schien dabei am Anfang randständig zu werden. Dies hat sich im Verlauf des KIT-Prozesses grundlegend geändert. Inzwischen gibt es viele Industriekooperationen, die wir ohne diese Kompetenzen nicht gewonnen hätten. Denn sowohl im Energiebereich, wie beim Automobil oder auch bei der Biotechnologie genügt es längst nicht mehr, nur die technischen Fragen zu beantworten. Hier spielen viele andere, die so genannten „weichen" Faktoren, eine Rolle. Die Integration dieser geisteswissenschaftlichen Kompetenzen war zuletzt ausschlaggebend für die Entscheidung von BMW, KIT zum Premium-Partner der Kooperation zu machen, ungeachtet des kurz zuvor zu beklagenden Verlustes des Exzellenzstatus. Zu den Premiumpartnern von BMW zählen international nur sieben Hochschuleinrichtungen, in Deutschland außer dem KIT nur noch die Technische Universität München. Auch der Automobilzulieferer Schaeffler hat sich zu einer sehr engen Kooperation entschlossen und hat auf dem KIT-Mobilitäts-Campus Büros für bis zu 50 eigene Mitarbeiter eingerichtet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Zusammenschluss der Universität Karlsruhe und des Forschungszentrums zum KIT neben den Synergieeffekten in Forschung und Lehre ganz neue Möglichkeiten in der Innovationsförderung bietet. Denn hier verbinden sich universitäre Vielfalt mit professionellem Management, hier sind finanzielle und organisatorische Strukturen entstanden, die die schwierigen Phasen im Innovationsprozess überbrücken helfen.

3. Wissenschaftsinnovationen in der technischen Welt

3.1 Klaus Helmrich: Einführung

Für einen global operierenden Technologiekonzern wie Siemens sind Innovationen die Grundlage für den Erfolg. Innovationen sind der Schlüssel zu technologischem wie gesellschaftlichem Fortschritt – und zu einer nachhaltigen Verbesserung der Lebensqualität. Sie steigern die Produktivität und Effizienz in der Fertigung, bewirken Fortschritte im Gesundheitswesen oder in der Kommunikation und tragen zur Ressourcenschonung und zum Schutz der Umwelt bei.

Die wichtigste Voraussetzung für Innovationen ist technologisches Wissen. Angesichts immer schneller und komplexer werdender Innovationsprozesse ist dabei auch die Etablierung und Weiterentwicklung von Kooperationen zwischen der öffentlichen Forschung und der Industrie elementar. Nur wer über ein starkes weltweites Wissensnetzwerk verfügt, das die Kompetenzen eigener Forscher und Experten mit denen exzellenter Partner vereint, wird sich im internationalen Wettbewerb behaupten können.

Bis heute – 25 Jahre nach ihrer Gründung – hat die Karl Heinz Beckurts-Stiftung wertvolle Beiträge geleistet, Barrieren zwischen öffentlicher Forschung und Industrie zu überwinden. Den Transfer wissenschaftlich-technischer Leistungen in die industrielle Umsetzung zu fördern, ist dabei ein Kernziel der Stiftung. Eine stärkere Verflechtung wissenschaftlicher Exzellenz mit unternehmerischem Denken und Handeln ist dafür eine entscheidende Voraussetzung.

Die Träger des Karl Heinz Beckurts-Preises verkörpern diesen Wertewandel auf vorbildliche Weise, seien es nun Vorarbeiten zur erfolgreichen Entwicklung schadstoffarmer Verbrennungsverfahren für Flug-

antriebe, die Entwicklung von Messverfahren mit Hilfe von Laserlicht oder die industrielle Anwendung des aus der botanischen Grundlagenforschung bekannten Lotuseffekts – um nur einige Beispiele zu nennen. Mit ihren herausragenden Leistungen in der Forschung und ihrem unternehmerischen Engagement stehen sie stellvertretend für ein zukunftsgerichtetes und anwendungsorientiertes Innovationsgeschehen.

Letztlich ist es gerade die industrielle Umsetzung wissenschaftlicher Ergebnisse, in der sich Fortschritt manifestiert. Erst wenn wegweisende Erfindungen in Produkten oder Lösungen umgesetzt wurden, die einen überzeugenden Wertbeitrag leisten und zu Fortschritt und Verbesserung der Lebensqualität beitragen, sind die Kriterien für Innovationen erfüllt.

Umgekehrt stellt der aus der industriellen Anwendung resultierende wirtschaftliche Erfolg sowohl einen Indikator für Innovationskraft dar – als auch die Basis für weitere Innovationen. Um Innovationskraft zu heben und Fortschritt zu ermöglichen, bemühen sich Siemens und die Karl Heinz Beckurts-Stiftung konsequent darum, eine echte Innovationskultur zu fördern. Das heißt: eine Kultur, die offen für Neues ist, nach Fortschritt strebt, aber auch Fehler zulässt. Wer den Anspruch hat, auf dem Weg in die Zukunft voranzugehen, der muss auch bereit sein, Risiken einzugehen und sich auf unbekanntes Terrain zu begeben. Letztlich steckt auch in jedem Misserfolg ein Erkenntnisgewinn – weist jeder Fehler auch ein Stück in die richtige Richtung.

Theoretisches wie angewandtes technologisches Wissen ist der Nährboden für das Innovationsgeschehen. Gleichzeitig gewinnen unternehmerisches Denken und Handeln in der Forschung zunehmend an Bedeutung. Wer Erfolg haben und technologischen wie gesellschaftlichen Fortschritt mit gestalten will, der muss sowohl ausgezeichneter Wissenschaftler als auch Unternehmer sein.

In den nachfolgenden, wirklich faszinierenden Berichten von 13 Trägern der Karl Heinz Beckurts-Preises aus den Jahren 1989 bis 2008 gibt es ein hohes Maß an Übereinstimmung, dass wir die Innovationskultur in Deutschland verbessern müssen. Denn das Potential der Forschung und das Ausbildungsniveau sind hoch. Um aus diesem Wissen schneller Produkte zu machen, sollte man in der Wissenschaft vielleicht noch mehr versuchen, Industrievertreter früher an den Arbeiten zu beteiligen.

Die Wissenschaftler müssen aber auch bedenken, dass in der Industrie nach den ersten Schritten in eine aus der Wissenschaft hervorgehende Innovation erst das eigentliche industrielle Engagement beginnt: Das Produkt muss qualifiziert, das Qualitätsmanagement gesichert, der Produktionsprozess mit großen Investitionen aufgebaut, ein Vertriebssystem errichtet und ein Servicenetz eingeführt werden. Dafür sind nach dem ersten Prototyp hohe Aufwendungen erforderlich.

Es hat sich gezeigt, dass es durchaus Unternehmer in Deutschland gibt, die hervorragende Ergebnisse aus der Wissenschaft aufgreifen, auch wenn die Wissenschaftler manchmal Überzeugungsarbeit leisten müssen. Es gibt Unternehmen, die aufgrund der Zusammenarbeit mit exzellenten Forschern cutting-edge-Technologien an der vordersten Front des Möglichen vermarkten, Produkte herstellen, die es in dieser Qualität sonst nirgendwo auf der Welt gibt. Es gibt auch Produkte, die in großen Mengen hergestellt werden, und durch enge Zusammenarbeit von Wissenschaft und Industrie immer weiter verbessert werden. Hier trägt die Zusammenarbeit von Wissenschaft und Wirtschaft tatsächlich dazu bei, die Stellung der deutschen Industrie nachhaltig zu stärken und sichere und attraktive Arbeitsplätze in unserem Land zu schaffen.

Erstaunlich und erfreulich war für mich, wie oft die Bedeutung des Beckurts-Preises als Motivator und Türöffner hervorgehoben wurde. Das bestätigt nicht nur die Bedeutung der Stiftung, es zeigt auch, dass es wichtig ist, die Arbeit verantwortungsbewusst fortzusetzen.

3.2 Wilhelm Barthlott: Von Lotusblumen zum Lotus-Effekt® – das Problem der Akzeptanz, nicht der Technologie

Was ist das schwerste von allem?
Was dir das Leichteste dünkt:
Mit den Augen zu sehen, was vor den Augen dir liegt.
J. W. von Goethe; Xenien

Im Jahr 1972 begann ich mich für die Oberflächen von Pflanzen zu interessieren, die ich damals an der Universität Heidelberg mit einem Rasterelektronenmikroskop untersuchen konnte. Abb. 3.2.1 gibt einen Eindruck von der Vielfalt der Strukturen, die man hier

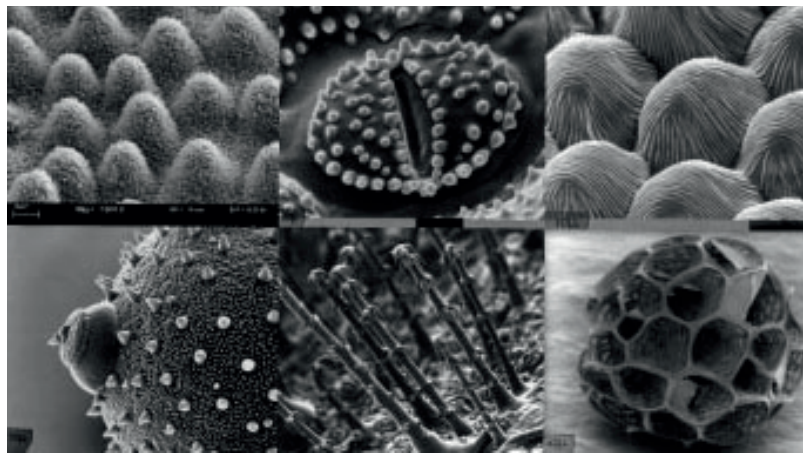


Abb. 3.2.1: Verschiedene pflanzliche Oberflächenstrukturen

beobachten kann. Niemand hat seinerzeit die funktionelle Signifikanz dieser merkwürdigen Formgebungen erkannt. Ein Lehrbuch verstieg sich sogar zu der Behauptung, dass die komplizierten Oberflächenstrukturen eher ein entwicklungsbiologisches Abfallprodukt seien. Als Biologe war mir damals auch noch nicht klar, dass die Oberflächen von Festkörpern die grundlegende Rolle in jeder Interaktion zwischen ihnen und ihrer Umwelt spielen. Aber auch die Materialwissenschaft-

ler haben diese Funktion der Oberfläche relativ spät erkannt. Im Ergebnis interessierte sich damals niemand für diese Arbeit.[1]

Inzwischen wissen wir, dass für das Auge scheinbar glatte Oberflächen eine große multifunktionale Bedeutung haben können, wenn sie im Mikro- oder Nanometer-Maßstab hierarchisch strukturiert sind. Diese Strukturierung entscheidet darüber, ob eine Oberfläche von Flüssigkeiten benetzt wird oder die Flüssigkeit abperlt. Sie ist ausschlaggebend für die Frage, ob eine Oberfläche leicht verschmutzt, wenn etwa kleine Partikel an der Oberfläche haften können. Die Oberflächenstruktur ist auch wichtig für die optischen Eigenschaften und bestimmt das Verhältnis von Reflexion und Absorption des einfallenden Lichtes. Schließlich wird auch der Verlauf von Luftströmungen entlang der Oberfläche über ihre Struktur beeinflusst; sie entscheiden darüber, ob sich Turbulenzen bilden und damit der Strömungswiderstand erhöht wird.

Die Lotusblume (Nelumbo nucifera) (Abb. 3.2.2) erwies sich als ideales Studienobjekt für die Wirkung der Oberflächenstrukturierung von Pflanzen. Im Buddhismus und Hinduismus ist die Lotusblume

Abb. 3.2.2: Blüte und Blatt der Lotusblume

1 www.lotus-salvinia.de (29.07.2014)

das Symbol der Reinheit. 2000 Jahre alte chinesische und Sanskrit-Texte beschreiben die erstaunliche wasser- und schmutzabweisende Funktion ihrer Oberfläche, zum Beispiel in der Bhagavad Gita.

In Abb. 3.2.3 sieht man die Oberflächenstruktur der Lotusblume in drei verschiedenen Vergrößerungen. Links sieht man die gesamten

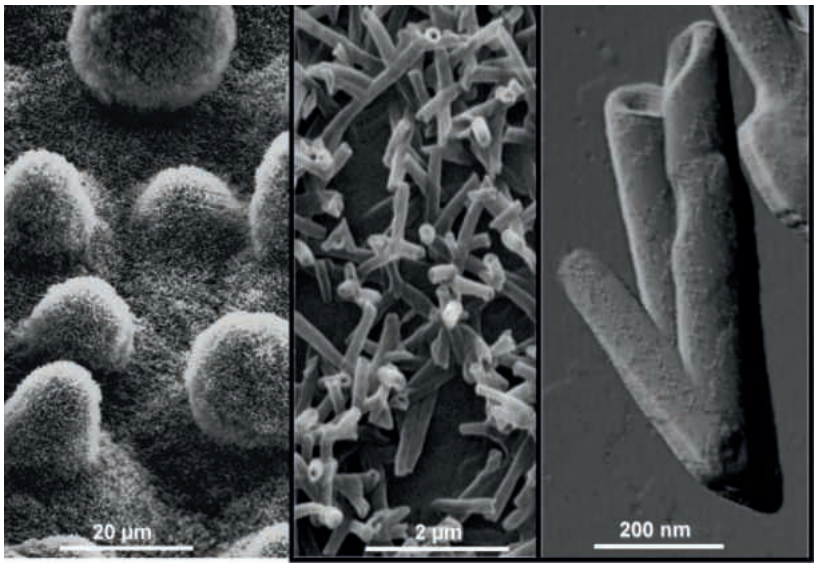


Abb. 3.2.3: Oberflächenstruktur des Lotus-Blattes in verschiedenen Vergrößerungen[2]

Zellen, die einen Durchmesser von etwa 20 µm haben. In der Mitte sieht man bei niedriger Auflösung die Wachs-Kristalle, bei denen es sich in Wirklichkeit um einen sekundären Alkohol handelt. Im rechten Bild sieht man die Struktur dieser Kristalle mit einem Durchmesser von weniger als 100 nm. Wir konnten nachweisen, dass es sich um Kristalle, tatsächlich sogar um Einkristalle handelt.

2 W. Barthlott, N. Ehler: Raster-Elektronenmikroskopie der Epidermis-Oberflächen von Spermatophyten. Trop. subtrop. Pflanzenwelt 19 (1977) Akad. Wiss. Lit. Mainz. F. Steiner Verlag, Stuttgart, 105 S.

1977 erschien unsere erste Publikation, in der wir das später als Lotus-Effekt bekannt gewordene physikalische Phänomen der Selbstreinigung hierarchisch strukturierter Oberflächen bei Pflanzen beschrieben haben. Eine Monographie über pflanzliche Oberflächen-Wachse aus dem Jahr 1981[3] enthielt weitere Details zur Funktion der Selbstreinigung und erstmals auch Hinweise auf die besonderen Eigenschaften der Schwimmfarne Salvinia, deren Oberfläche den Strömungswiderstand im Wasser verringern kann. Das Bundesministerium für Forschung und Technologie förderte 1989 ein erstes Projekt zur Untersuchung der Möglichkeiten einer biomimetischen technischen Anwendung. In einer Veröffentlichung zur Selbstreinigung von Lotus[4] erscheint 1992 erstmalig das Kunstwort „Lotus-Effekt". 1994 haben wir die Patentierung der Herstellung biomimetischer selbstreinigender Oberflächen eingeleitet. Zwei grundlegende Patente wurden für Europa, die USA und weitere Ländern erteilt. Seit 1995 ist die Bezeichnung Lotus-Effekt als Marke geschützt.

Dass von einem Lotus-Blatt Tropfen aus UHU-Alleskleber (in der wasserlöslichen Variante) spurlos abrollen (Abb. 3.2.4), habe ich zum ersten Mal 1995 bei einem der bedeutenden Unternehmen der chemischen Industrie vorgeführt. Der Forschungsleiter nahm mir den UHU aus der Hand und erklärte mir, er glaube dies nicht. Es könne nicht sein, dass ein UHU von einer Oberfläche abrolle. Nach langem Suchen besorgte er aus den Büros einen eigenen UHU, der genauso wenig haftete.

Das Experiment blieb folgenlos. 1995 gab es für diesen Effekt kein Interesse und keine Akzeptanz in der Industrie. Die großen Unterneh

3 W. Barthlott, E. Wollenweber: Zur Feinstruktur, Chemie und taxonomischen Signifikanz epicuticularer Wachse und ähnlicher Sekrete. Trop. subtrop. Pflanzenwelt 32 (1981) Akad. Wiss. Lit. Mainz. F. Steiner Verlag, Stuttgart, 67 S.

4 W. Barthlott: Die Selbstreinigungsfähigkeit pflanzlicher Oberflächen durch Epicuticularwachse. In: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (Hrsg.) Klima- und Umweltforschung an der Universität Bonn (1992) S. 117-120

Abb. 3.2.4: UHU-Tropfen auf einem Lotusblatt

men hatten alle auf einer chemisch-basierte (fluorierte polymere) Chemie gesetzt. Auf den Trick, eine im Mikro- und Nanometer-Maßstab hierarchisch strukturierte Oberflächenstruktur zu nutzen, waren sie nicht gekommen.

Ähnlich erging es uns mit unseren Untersuchungen zu einem besonderen fettlöslichen Farbstoff, Sudan-3, der bis heute bei Spezialanwendungen von der Polizei zum Beispiel zum Markieren von Geldbündeln benutzt wird. Wir konnten zeigen, dass sich dieser Farbstoff problemlos mit Regenwasser von einem Blatt abspülen lässt. 1997 wurde der Versuch, dieses Ergebnis zu publizieren, nacheinander von fünf renommierten Zeitschriften abgelehnt.

Für mich war es eine große Überraschung – und ist es fast bis heute noch –, dass mir die Karl Heinz Beckurts-Stiftung bereits 1997, im Jahr der grundlegenden Publikation, den Beckurts-Preis verlieh, während ich von Teilen der Industrie nicht nur belächelt sondern ausgelacht wurde. Die anderen großen Preise, die Nominierung zum Deutschen Zukunftspreis (1998), der Deutsche Umweltpreis und der Jan Philipp Morris Preis (1999) kamen später. Die Beckurts-Stiftung hatte ein traumwandlerisches Gespür für eine wichtige Entdeckung.

In dieser Zeit ist es uns gelungen, technische biomimetische Oberflächen herzustellen, in dem wir auf einem Wafer durch Variation der Konzentration der Lösung unterschiedlichste Kristalle züchteten. Abb. 3.2.5 zeigt eine solche Wafer-Struktur.

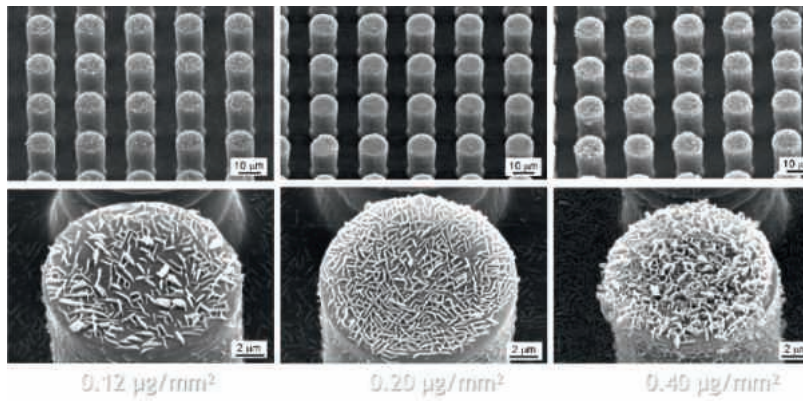


Abb. 3.2.5: Waferstruktur mit technischen biomimetischen Kristallen

Im Selbstbau haben wir in meinem Labor als Demonstrationsobjekt einen Honiglöffel hergestellt (Abb. 3.2.6), von dessen Oberfläche Honig oder Ketschup rückstandsfrei abliefen.

1999 begann dann die Industrie-Kooperation. Das erste Produkt war die Fassadenfarbe Lotusan der Firma ispo/sto, die bis heute unser wichtigster Industriepartner ist und 2010 die Patente zu selbstreinigenden Oberflächen und die Marke Lotus-Effekt® übernommen hat. In einem Film dieser Firma kann man das Prinzip des Lotuseffektes und die selbst reinigende Wirkung der Farbe sehr gut beobachten.[5] Es folgten weitere Produkte: Dachziegel (2004), Spezialgläser, ein Lotus-Spray und ein Autopflegemittel.

5 http://www.youtube.com/watch?v = KiOJNoZRd6I (26.07.2014)

Abb. 3.2.6: Honiglöffel mit Lotus-Effekt®

2001 wurde das nationale Bionik-Kompetenz-Netz BIOKON an der Universität Bonn gegründet. Die 1981 begonnenen Arbeiten zu superhydrophoben lufthaltenden Oberflächen für hydrodynamische Unterwasser-Anwendungen wurden dann im Rahmen von zwei BMBF-Projekten 2002–2007 in Bonn weitergeführt, wobei wir Salvinia, Wasserspinnen, Wasserspitzmäuse und Rückenläufer untersuchten. Eine erste Patent-Anmeldung erfolgte 2006. Bereits 2007 zeigten zwei Versuchsschiffe mit lufthaltender biometrischer Beschichtung am Development Center for Ship Technologie DST eine um 10 % verminderte Reibung. Gleichteilig gelang es, das physikalische Prinzip der Salvinia molesta aufzuklären: es handelt sich um elastische super-hydrophobe Schneebesen-förmige Haare mit hydrophilen Spitzen.[6] Dieser Effekt wurde 2008 zum Patent angemeldet, und auch Salvinia ist nun eine geschützte Marke. Abb. 3.2.7 zeigt die Funktion des Salvinia-Effekts: die Luftschicht wird stabilisiert. Noch besser sieht man das in einem Film, der im Rahmen des BMBF-BIONA-Projektes entstand.[7]

6 W. Barthlott, T. Schimmel, S. Wiersch, K. Koch, M. Brede, M. Barczewski, S. Walheim, A. Weis, A. Kaltenmaier, A. Leder, H.F. Bohn: The Salvinia paradox: Superhydrophobic surfaces with hydrophilic pins for air-retention under water. Advanced Materials 22 (2010) 1-4 [doi: 10.1002/adma.200904411] (26.07.2014)

7 https://www.youtube.com/watch?v = 1D4g_XWhyKs

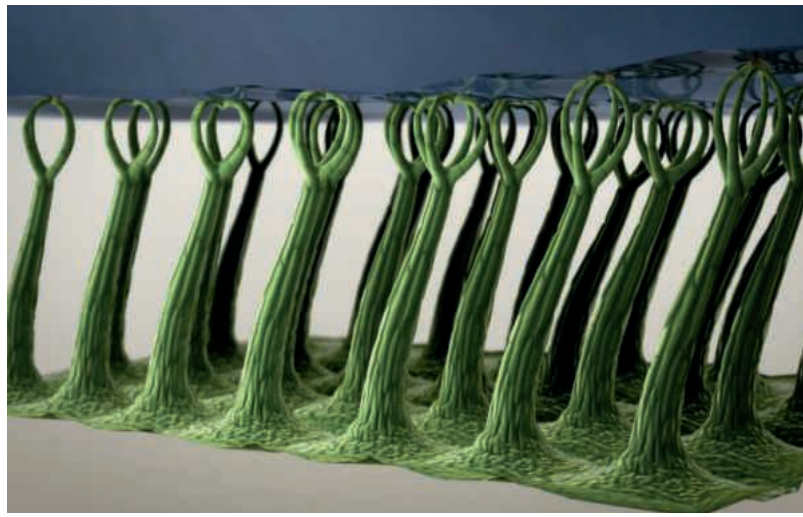


Abb. 3.2.7: Der Salvinia-Effekt

Das wirtschaftliche Potential des Salvinia-Effekts ergibt sich aus dem mit 70 % hohen Anteil der Reibungsverluste im Wasser am Gesamtenergieverbrauch eines Schiffes, der mit dem Salvinia-Effekt um bis zu 30 % vermindert werden kann.[8]

Heute gibt es funktionale biomimetische Oberflächen[9] mit vielen unterschiedlichen Anwendungsperspektiven. Aber es hat lange gedauert, bis unsere Partner in der Industrie – um mit Goethe zu sprechen – gesehen haben, was vor ihren Augen lag. Die Vielfalt der belebten Natur (Biodiversität)[10] hat in Millionen Jahren der Evolution optimierte funktionale Oberflächen geschaffen. Hartnäckigkeit und unermüdliche Überzeugungskraft sind oft notwendig, um neuen Erkenntnissen aus der Wissenschaft zu Akzeptanz zu verhelfen, vor allem, wenn sie der bisherigen Lebenserfahrung zu widersprechen scheinen.

8 http://de.wikipedia.org/wiki/Salvinia-Effekt (26.07.2014)

9 Y.Y. Yan, N. Gao, W. Barthlott: Mimicking natural superhydrophobic surfaces and grasp-ing the wetting process: A review on recent progress in preparing superhydrophobic surfaces. Advances in Colloid and Interface Science (2011) 26 p., doi: 10.1016/j.cis.2011.08.005

10 W. Barthlott, W. Erdelen, M. Rafiqpoor, M. Daud: Biodiversity and Technical Innova-tions: Biomimicry from the Macro- to the Nanoscale. In: D. Lanzerath, M. Friele (eds.): Concept and Value in Biodiversity.Routledge Studies in Biodiversity Politics and Manage-ment (2014) 300-315

3.3 Karsten Buse: Bragg-Filter in der Optik – Transfer von der Telekommunikation zum erfolgreichen Einsatz in der Laser- und Messtechnik

In älteren Lehrbüchern der Optik[1] werden dem Braggschen Verfahren zur Beugung an Schichtgittern nur wenige Zeilen gewidmet. In diesem Beitrag berichte ich über meine Arbeiten mit diesem vor etwa 100 Jahren entdeckten Effekt und den Anwendungen in der Telekommunikation, der Laser- und der Messtechnik, die sich daraus ergeben haben.

3.3.1 Optische Bragg-Filter

Bei den sogenannten „Bragg-Gittern“ oder „Bragg-Filtern“ handelt es sich in der Optik um Bauteile mit einer periodischen Modulation des Brechungsindex. Die an den einzelnen räumlichen Brechungsindex-Oszillationen zurückgeworfenen Wellen überlagern sich konstruktiv („Bragg-Beugung“), wenn die Wellenlänge und damit die Phasenbeziehung stimmt („Bragg-Bedingung“).

Erstmals wurde ein solches Phänomen im Röntgenbereich durch Vater William Henry Bragg (1862–1942) und Sohn William Lawrence Bragg (1890–1971) vor nunmehr 100 Jahren beobachtet und richtig erklärt. In diesem Fall dient die kristalline atomare Anordnung als Volumen-Beugungsgitter. Sowohl im Röntgenbereich als auch in der Optik gilt: Je mehr Gitterebenen wir haben, also je dicker das Material ist, umso „schärfer“, selektiver ist die Bragg-Bedingung. Für die Optik ist das eine hervorragende Voraussetzung, um schmalbandige Filter zu erzeugen.

In Abb. 3.3.1 ist dargestellt, dass zwei grüne ebene Laserlichtwellen (Wellenlänge 514 nm) per Interferenz ein Gitter erzeugen, welches in einem photosensitiven Material zu einer Brechungsindexmodula-

1 R. W. Pohl, Optik und Atomphysik, Berlin, Göttingen Heidelberg (1958) 107

tion im Volumen führt. An diesem „Bragg-Gitter“ kann dann Licht gebeugt werden, im gezeigten Beispiel infrarotes Licht im Telekommunikations-Wellenlängenbereich der Wellenlänge 1,55 Mikrometer = 1550 nm. Dabei erfolgt die Beugung in Reflexion; das Bragg-Gitter wirkt wie ein Spiegel, allerdings mit der besonderen Eigenschaft, sehr selektiv zu sein: Bereits eine Veränderung der Wellenlänge um nur

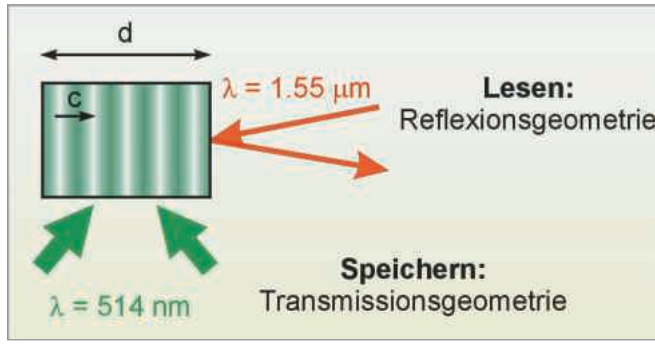


Abb. 3.3.1: Laserwellen als Bragg-Gitter

zwei Nanometer, also z. B. auf 1449 nm oder 1551 nm, reicht aus, um die Bragg-Beugung zu verhindern – solche Lichtwellen treten ungehindert durch das Material. Die Arbeiten wurden sowohl von der Deutschen Forschungsgemeinschaft als auch, besonders, von der Volkswagen-Stiftung gefördert, damals im Förderprogramm „Photonik“.

Mit dem Karl Heinz Beckurts-Preis wurden Arbeiten ausgezeichnet, die auf dem Gebiet der Materialforschung dazu geführt haben, dass die Bragg-Gitter gut geschrieben und dann dauerhaft in das Material „eingebrannt“ werden können. Auch wurden Verfahren entwickelt, mehrere Gitter zu überlagern, zu „multiplexen“, um damit Mehr-Frequenz-Filter zu realisieren. Schließlich haben die Entwicklungen dazu geführt, dass die Ziel-Wellenlängen mit zuvor unerreichter Genauigkeit getroffen werden konnten. Damit wurden dann neue Anwendungen erschlossen, was letztlich zur Zuerkennung des Preises geführt hat.

3.3.2 Telekommunikation

Basierend auf dem gewonnenen Material- und Prozess-Grundlagenwissen wurde dann eine erste Anwendung realisiert: Mehr als 40 Bragg-Filter wurden sukzessive mit der Interferenz-Technik in einen photosensitiven Kristall geschrieben und fixiert. Diese dienen zum sogenannten „Add-Drop"-Multiplexing in der Telekommunikation: Um die Übertragungsbandbreite von Glasfasernetzen besser auszunutzen, werden in jeder Faser viele Lichtwellenlängen gleichzeitig eingesetzt; jede Wellenlänge/jede Farbe stellt einen Kanal dar. Jeder Kanal kann dann separat moduliert werden und Daten transportieren. An Knoten des Netzes ist es wichtig, individuelle Kanäle „anzufassen", also von der Haupt-Datenleitug herunter zu nehmen („drop") oder hinzuzufügen („add"). Abb. 3.3.2 zeigt das Prinzip eines „Add-Drop"-Multiplexers.

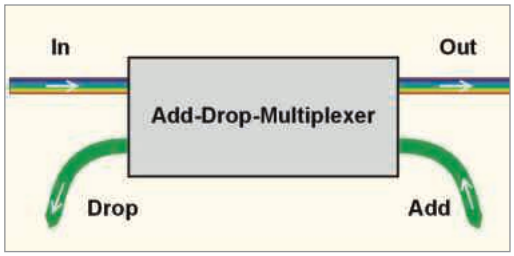


Abb. 3.3.2: „Add-Drop-Multiplexer"

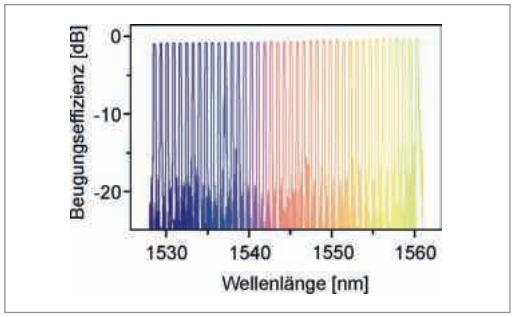


Abb. 3.3.3: Filterprofil

Ein typisches Filterprofil zeigt Abb. 3.3.3, mit der Beugungseffizienz in dB, also auf einer logarithmischen Skala. Die von der „International Telecommunication Union“ ITU vorgegebenen Wellenlängen wurden genau getroffen, die Kanäle sind sauber getrennt und die Einfügeverluste des Filters liegen nur bei wenigen dB.

Der 41-Kanal-Bragg-Filter sieht bei Beleuchtung mit weißem Licht vielfarbig aus und schaffte es 2002 auf das Titelblatt von „Science“ (Abb. 3.3.4) im Zusammenhang mit einem Artikel über das Thema „Kohärenz“.

Abb. 3.3.4: Titelblatt der Zeitschrift „Science“ mit einem Photo[2] eines $LiNbO_3$-Chips, der 41 Gitter enthält, bei Beleuchtung mit weißem Licht

Diese Anwendungsentwicklungen wurden verstärkt möglich im Rahmen der Gründung der US-Firma „Ondax, Inc.“ in Monrovia, LA County, Kalifornien, die Wellenlängerfilter für das Hochgeschwindigkeits-Datennetz herstellt und die Technologie und neue Applikationen weiterentwickelt. Drei der sechs Gründer stammen aus Deutschland, drei weitere aus den USA, darunter Prof. Dr. Demetri Psaltis vom Cal-

2 © C- Moser, Ondax Inc, mit freundlicher Genehmigung

tech. Die photosensitiven Materialien werden von einer deutschen Firma im Auftrag der Ondax, Inc. produziert.

Die Auslieferung eines ersten kompletten durchstimmbaren „Add-Drop"-Multiplexers war ein Meilenstein in der Entwicklung des damals noch jungen Unternehmens (Abb. 3.3.5)

Abb. 3.3.5: Das Ondax-Team, vorne kniend von links: Prof. Dr. Karsten Buse (2002 Universität Bonn, heute Fraunhofer IPM/Universität Freiburg), Prof. Dr. Demetri Psaltis (in 2002 CalTech, heute EPFL), Dr. Christophe Moser (in 2002 CEO der Ondax, Inc., heute Professor an der EPFL)

3.3.3 Laser- und Messtechnik

In den Jahren nach 2002 erlebte der Bereich der Glasfaserkommunikation nach einer stürmischen Entwicklung Ende der 90er-Jahre einen herben Rückschlag; die sogenannte „Internet-Blase" platzte. Die Ondax, Inc. hat die Entwicklung frühzeitig erkannt und eine neue Anwendung für die Bragg-Gitter erschlossen, welche sich sehr erfolgreich entwickelt hat: die Schärfung des spektralen Emissionsprofils von Laserdioden.

Normale Laserdioden haben eine spektral breite Emission, welche zudem von der Temperatur der Laserdiode und dem Stromfluss abhängt. Das ist für zahlreiche Applikationen ein großes Handikap und machte aufwändige aktive Steuerungen der Laserdioden notwendig. Positioniert man jedoch einen Bragg-Filter, der Licht einer Wellenlänge zurückwirft, welches die Laserdiode erzeugen kann, hinter der Laserdiode, so ändert sich die Situation schlagartig: Die Bragg-Wellenlänge legt die Laserwellenlänge fest, da die Rückkopplung bei genau dieser Wellenlänge zu einer erhöhten Verstärkung führt. Auf diese Art lassen sich Laserdioden einfach stabil betreiben. Neben den spektralen Eigenschaften wird auch das Emissions-Strahlprofil durch den Bragg-Filter verbessert, da dieser auch eine Winkelselektivität aufweist.

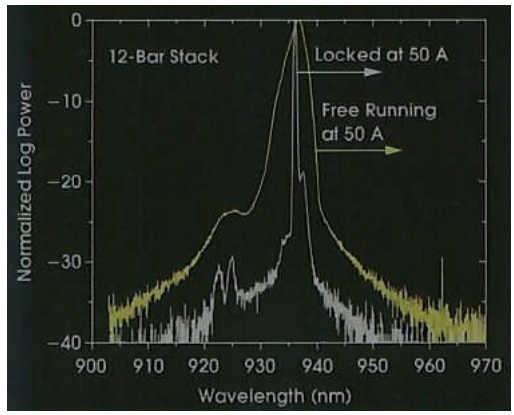


Abb. 3.3.6: Schärfung des Emissionsspektrums einer Laserdiode durch einen Bragg-Filter[3]

Abb. 3.3.6 zeigt Daten von Kunden der Ondax, Inc. Die weiße Kurve zeigt das mit dem Bragg-Filter „gelockte“/eingerastete System. Diese Kurve ist sehr viel schmaler als die gelbe, welche Daten für die frei laufende Laserdiode zeigt. Die Schärfung des spektralen Emissionsprofils der Laserdiode wird so offensichtlich.

3 C. Moser, G. Steckman: Photonics Spectra (2005) 82-86

Basierend auf dem Grundwissen, optimale optische Bragg-Filter zu erzeugen, und aufbauend auf ersten Erfolgen im Bereich der Stabilisierung von Laserdioden wurden diverse weitere Produkte generiert: Sogenannte „Notch-Filter“ dienen z. B. in der Raman-Spektroskopie zur Analyse von Substanzen in den Bereichen Medizin, Biologie und Chemie. Gitter mit räumlich variierter Periodenlänge, sogenannte „gechirpte Gitter“, kommen zum Einsatz, um ultrakurze Laserpulse zu strecken oder zu komprimieren. Durch die Unterdrückung spontaner Emission können Laser mit Bragg-Filtern auch rauschärmer gemacht werden. Und schließlich haben wir sogar die Fertigung ganzer Laserdioden und Laser begonnen, welche natürlich als Schlüsselkomponente die optischen Bragg-Gitter enthalten.

3.3.4 Der Karl Heinz Beckurts-Preis

Die Verleihung des Karl-Heinz-Beckurts-Preises im Jahr 2001 (Abb. 3.3.7) hat für mich viel bewegt und bewirkt: Die zusätzlich gewonnene Aufmerksamkeit und Anerkennung führten zu Freiräumen, die

Abb. 3.3.7: Verleihung des Karl Heinz Beckurts-Preises 2001 an Prof. Dr. Karsten Buse durch den Parlamentarischen Staatsekretär Wolf-Michael Catenhusen

Arbeiten stärker in Richtung Anwendung und Verwertung voranzutreiben. Auch hat die Aufnahme in die „Beckurts-Preisträger-Familie“ zu zahlreichen neuen Erfahrungen und Verbindungen geführt, die mir sonst verschlossen geblieben wären. Daher bin ich für die Auszeichnung weiter sehr dankbar und ermuntere die Stiftung, in ihrem Wirken nicht nachzulassen! Neben dem Hauptziel, ein bleibendes ehrendes Andenken an Karl Heinz Beckurts zu schaffen, wird hier viel für die Wissenschaft und Wirtschaft in Deutschland bewegt, ganz im Sinne des Namenspatrons der Stiftung.

3.4 José L. Encarnação: Innovation für die sozioökonomische Entwicklung, speziell in „Emerging Economies"

In diesem Beitrag geht es um eine junge, wichtige Wissenschaft der heutigen Zeit, nämlich die Informatik. Zusammen mit dem Wirtschaftswissenschaftler Horst Albach und mit dem Biologen-Ehepaar Fleckenstein war ich einer der ersten drei Preisträger der Beckurts-Stiftung im Jahr 1989. Damals habe ich den Preis für die Entwicklung und internationale Durchsetzung eines grafischen Programmiersystems als Standard erhalten. Dieser Preis hat meine Laufbahn gefördert und positiv beeinflusst. Dafür bin ich der Beckurts-Stiftung sehr dankbar.

In der Informatik ist mein Fachgebiet die Graphische Datenverarbeitung, die Disziplin der rechnerbasierten Visualisierung, Interaktion, visuellen Kommunikation und der neuen digitalen Medien. Dazu gehören auch die entsprechenden Schnittstellen und Benutzungsoberflächen. Nicht nur als Professor der TU Darmstadt, sondern auch als Direktor des Fraunhofer Instituts für Graphische Datenverarbeitung in Darmstadt war ich an der Entwicklung dieser Disziplin und ihrer vielfältigen Anwendungen stark beteiligt.

Nach der Emeritierung habe ich mich dann auch sehr damit beschäftigt, wie die Informationstechnik und dabei insbesondere die Graphische Datenverarbeitung und die zugehörigen graphisch-interaktiven Oberflächen für die sozio-ökonomische Entwicklung speziell in „Emerging Economies" eingesetzt werden können. Zusammen mit Firmen wie SAP, Nokia, Disney u. a. habe ich mich intensiv mit der Frage beschäftigt, wie man diese Entwicklung durch IT- und IT-basierte Innovationen unterstützen und beschleunigen kann. Dies ist selbstverständlich auch im Interesse unserer Wirtschaft.

Was meine ich aber mit Fortschritt durch Innovation? Auch im Sinne von Karl-Heinz Beckurts will ich hier den Unterschied zwischen Forschung und Innovation so sehen: Investiert man Geld, um neue

Erkenntnisse zu gewinnen, dann betreiben wir Forschung. Wenn investiert wird, um aus den gewonnenen Erkenntnissen und neuem Wissen Geschäfte zu erschließen bzw. zu ermöglichen, dann fördern wir Innovationen. Diese Geschäfte wiederum generieren die Mittel, die für neue Forschung notwendig sind. Dies ist ein Prozess, der letztlich die sozio-ökonomische Entwicklung jedes Landes vorantreibt. Dabei muss sichergestellt werden, dass das berüchtigte „Valley of Death“ (Abb. 2.5.2, S. 74) überwunden wird, weil sonst Vieles, was in der Forschung erarbeitet wird, nie den Weg in die Anwendung und Verwertung findet.

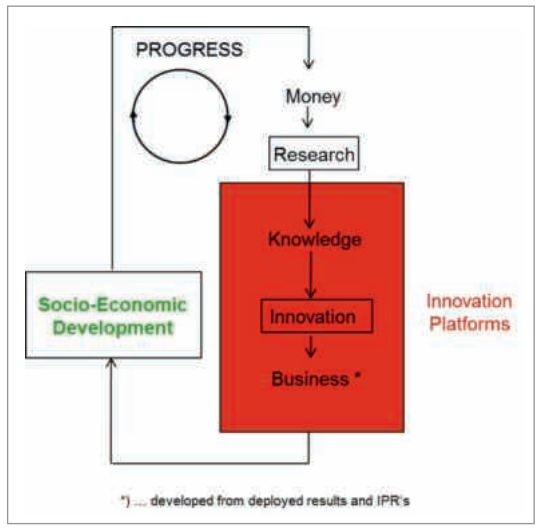


Abb. 3.4.1: Der Zyklus des Innovationsprozesses

Dieser Prozess ist auch extrem wichtig für die sozio-ökonomische Entwicklung der „Emerging Economies“. Dort fehlen aber sehr oft die für einen solchen technologischen Kreislauf notwendigen Voraussetzungen. Deswegen haben wir das Konzept der sog. „Innovations-Plattformen“ entwickelt. Dabei geht es darum, den privaten Sektor bereits im Vorfeld zu beteiligen, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse auch zur Anwendung und zur Kommerzialisierung geführt werden. Es geht darum, alle wichtigen Stakeholders (Universitäten und Institute, zuständige Agenturen und Verbände, Anwender, Industrie, Finanzie-

rungsinstitutionen) von vornherein in dem Prozess der Innovation zu beteiligen. Nur so ist eine erfolgreiche Umsetzung möglich. Eine solche Innovationsplattform unterscheidet sich von anderen Modellen, wie z. B. den Industrieparks, bei denen es um die Förderung der Ansiedlung von innovativen Unternehmen geht, von den „Living Labs", wo die Nutzer bereits frühzeitig an die Entwicklung herangeführt werden sollen, oder auch von den sogenannten „Innovation Villages", in denen der öffentliche und der private Sektor auf regionaler Ebene zusammengeführt werden sollen.

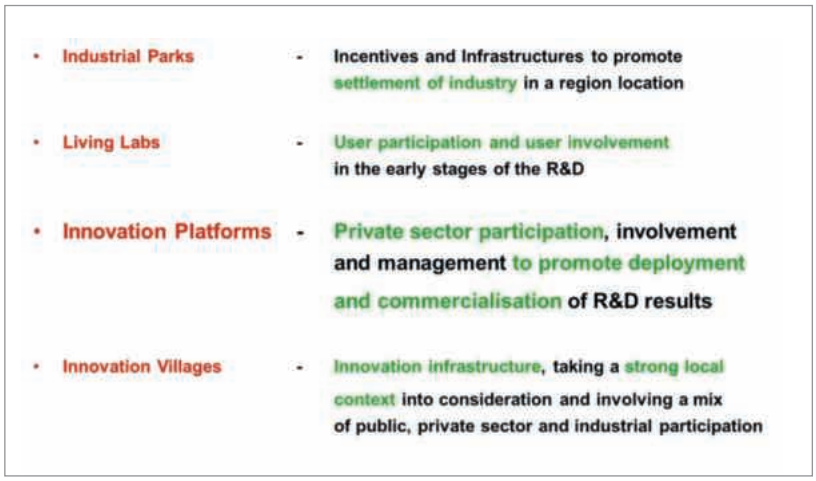


Abb. 3.4.2: Verschiedene Formen der Innovationsunterstützung

Bei einer „Innovations-Plattform" verständigen sich die für eine bestimmte Innovations-Thematik notwendigen Stakeholders auf den Rahmen für den entsprechenden Innovations-Prozess. Man verständigt sich über Hardware und Software sowie über Standards, Schnittstellen und Methoden, die zu verwenden sind, um die gewünschte Integrationsfähigkeit und Interoperabilität der im Innovationsprozess erzielten Ergebnisse sicherzustellen. Weitere Absprachen und Verträge regeln die Fragen der Integration, der Dokumentation, der IPR-Regelungen, des Managements und der Zuständigkeiten und haben das

Sichern eines erfolgreichen Innovationsprozesses und einer Kommerzialisierung der Ergebnisse zum Ziel. Die beiden Schichten, die technische und die rechtliche, an Festlegungen, Absprachen und Verträgen sind dann im Verbund die Basis für eine „Public-Privat-Partnership" zur Realisierung und Finanzierung der „Innovations-Plattform".

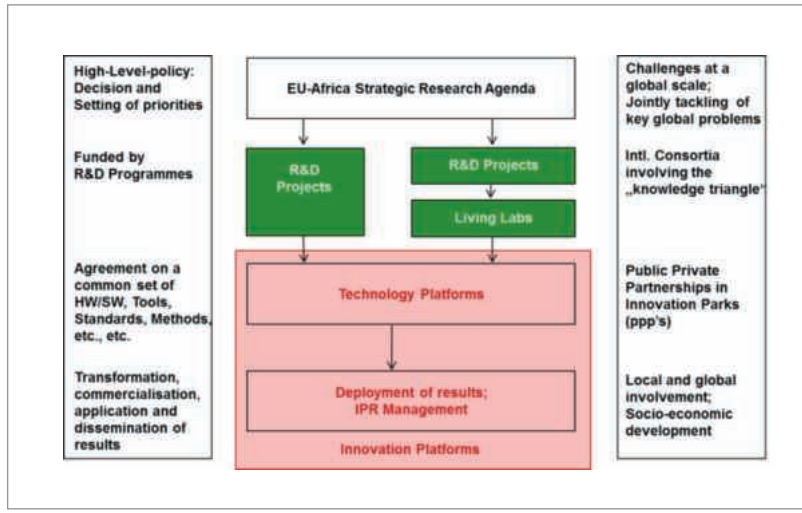


Abb. 3.4.3: Referenzstruktur einer Innovationsplattform

Diese Innovationsplattformen bringen zunächst einen themen- bzw. anwendungsbezogenen, regionalen Schub für die Umsetzung, die Kommerzialisierung und die konkrete Anwendung bestimmter Forschungsergebnisse, die in verschiedenen Projekten erarbeitet werden. Sie müssen dann skaliert werden, um Beiträge zur Lösung der jeweils angezielten „Grand Challenges", den großen Herausforderungen, wie z. B. der künftigen Energieversorgung, dem Klimawandel, der Gesundheitsvorsorge u.v.a. leisten zu können. Diese Lösungen müssen auch Beiträge zum wirtschaftlichen Wachstum, zur Reduzierung der Armut und dadurch insgesamt zur sozio-ökonomischen Entwicklung der betreffenden Regionen leisten. Die Skalierung geschieht über eine Ver-

netzung der Innovationsplattformen. Sie bilden dann eine Matrix aus Elementen, die

- Plattform-übergreifend (z. B. Informationstechnologien) und
- Regionen- (z. T. sogar Nationen-) übergreifend

zur Lösung der „cross-border" Grand Challenges (Energie, Klima, Gesundheit, etc.) beitragen.

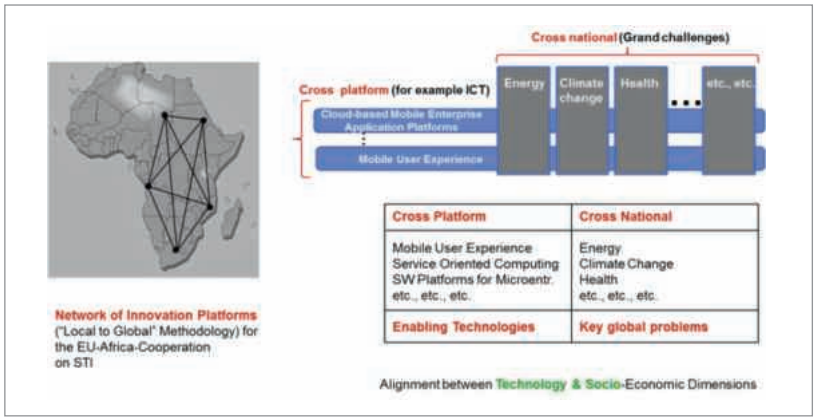


Abb. 3.4.4 : Das Skalieren der Innovation von lokal zu global (Beispiel: Afrika)

Dabei müssen wir auch die „digitale Revolution" berücksichtigen, die wir gegenwärtig weltweit erleben, und die unsere Lebens- und Arbeitsbedingungen erheblich verändert. Wie wird sich das auf die Wertschöpfung global auswirken? Können die „Emerging Economies" dabei vielleicht sogar einige Entwicklungsschritte überspringen oder schneller durchlaufen, die wir in den hochentwickelten Wirtschaften haben einzeln machen müssen? Diese Veränderungen werden beeinflusst und geprägt von Mobilität, Internet und den modernen Informationstechniken und Endgeräten (Smart-Phones, Smart-Tablets), die immer breiter verwendet werden. Sie erreichen im globalen Maßstab einen sehr hohen Durchdringungsgrad, auch in den sich entwickelnden Regionen. Es geht schon heute so weit, dass Menschen, die nicht lesen können und in Armut leben, trotzdem mit diesen Tech-

niken und Geräten umgehen können. Hier könnte ein Ansatzpunkt liegen, um diesen Menschen zu helfen und für sie neue sozio-ökonomische Entwicklungsmöglichkeiten zu schaffen und umzusetzen.

In diesem Veränderungsprozess wird aus einem System, in welchem die Menschen nur Anwender oder Konsumenten sind, ein neues System, in dem der Mensch in den Wertschöpfungsprozess selbst eingreifen kann. Der Mensch kann dann selbst in diesem Prozess „partizipieren"; er kann sogar selbst zusätzlich auch zum Produzenten werden. Dies ist dadurch möglich, dass der gesamte Wertschöpfungsprozess mehr und mehr digital wird. Das Internet wird sich auch zu einem „Internet der (digitalen) Prozesse" weiterentwickeln. Das nennt man heute „Mobile Empowerment".

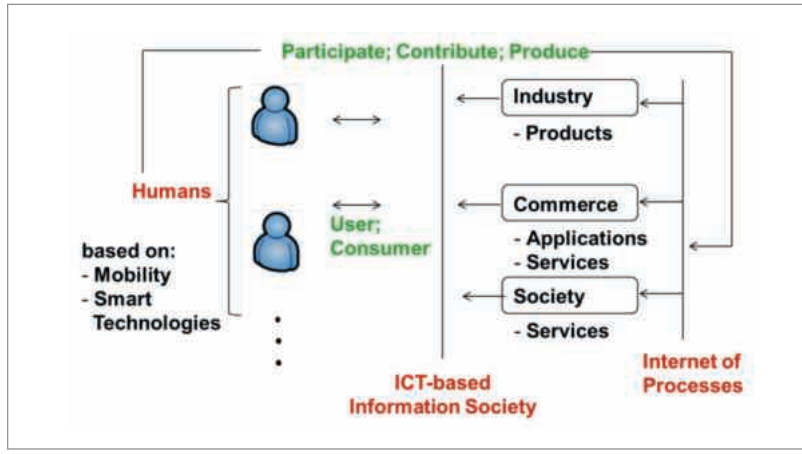


Abb. 3.4.5: „Mobile Empowerment" durch Partizipation

Analog zu den heutigen politischen und privaten sozialen Netzwerken werden neue Formen von Technologie- und Technik-Dienstleistungs-Netzwerken entstehen, die sich dann zu Exzellenzclustern für bestimmten Themen, Technologien und Anwendungen zusammenschließen und letztlich zu neuen Formen und Strukturen für Industrie und Wirtschaft führen werden. Über dieses „Internet der Prozesse und der Technologie-Dienstleistungen" werden dann Industrie und

Wirtschaft neue Formen des „Outsourcen“ finden und nutzen. Dieses global entstehende neue System der Wertschöpfung wird auch verschiedene Formen des Cloud-Computing nutzen. In dieser Vision eines neuen digitalen Wertschöpfungssystems liegt eine große Chance für die Beschleunigung der sozio-ökonomischen Entwicklung der „Emerging Economies“. Sie bringt aber auch Herausforderungen und Veränderungen für unsere eigene Industrie und Wirtschaft. Sie müssen sich aber diesem Evolutionsprozess stellen und dafür adäquate Lösungen finden. Viele der multinationalen Unternehmen sind auch schon dabei, sich diesem Evolutionsprozess strategisch zu stellen.

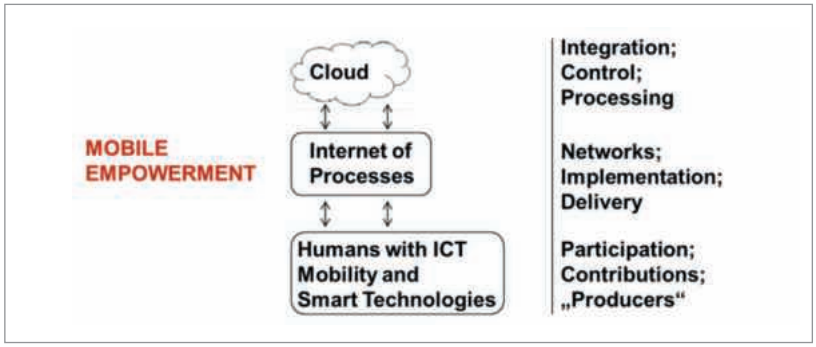


Abb. 3.4.6: Die auf Mobile Empowerment basierende Vision für die Zukunft

In einem solchen Wertschöpfungssystem können viele Menschen aktiv mitwirken, indem sie über das Internet bestimmte Dienstleistungen oder spezielle Problemlösungen anbieten und abliefern. Sie sind wie eine neue Generation von „Internet-Freelancers“, die, verstärkt durch Strukturierung in sozialen Netzen, am Wertschöpfungsprozess partizipieren. Das Ganze wird über eine Plattform integriert und verwaltet. Dies führt bei Verwendung der sog. Smart-Technologien (z. B. Smart-Phones) u. a. auch zu vielen mobilen Anwendungen und Dienstleistungen „in your pocket“. Es sind auf Mobile Empowerment basierende vertikale Anwendungen und Dienstleistungen, die insbesondere für Emerging Economies eine immer größer werdende Rolle spielen. Beispiele davon sind u. a.:

- Mobile Gesundheitsversorgung mit Pharmazeutika und medizinischen Dienstleistungen;
- Mobile Lebensmittelversorgung durch intelligente Nutzung der Lebensmitteltransporte, die sich zu dezentralen, vernetzten Versorgungseinrichtungen weiterentwickeln;
- Unterstützende Infrastruktur für den mobilen Individualverkehr außerhalb der Ballungszentren (neue Formen von Transport-Infrastrukturen);
- Mobile Schulen, die bestimmte Inhalte und Dienstleistungen abliefern;
- Mobile Unterhaltung, wie das digitale Kino „on demand“;
- Mobile Versorgung und Unterstützung von Sport-Infrastrukturen;

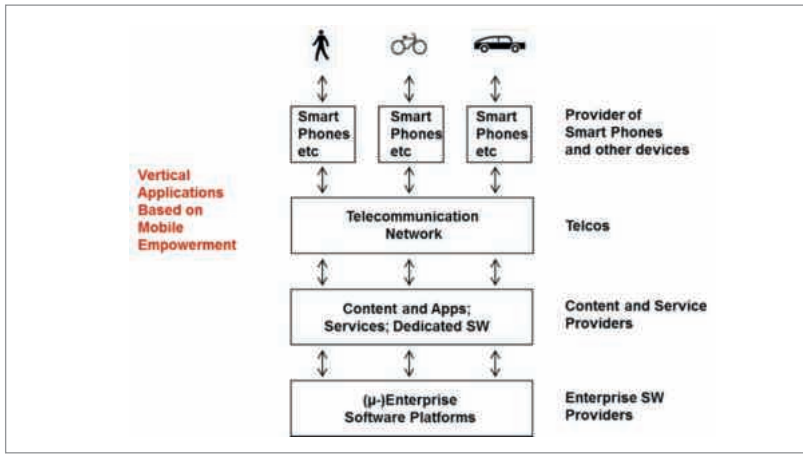


Abb. 3.4.7: Modell für die auf Mobile Empowerment basierenden mobilen Anwendungen und Dienstleistungen „in your pocket“

Eine strategische Entwicklung, Realisierung und Umsetzung dieses „Mobile Empowerment“ setzt drei Komponenten voraus: die hier beschriebenen Innovationsplattformen, ein Aufbau und Ausbilden der notwendigen menschlichen Ressourcen und ein Zusammenführen und Einbinden aller notwendigen Stakeholders.

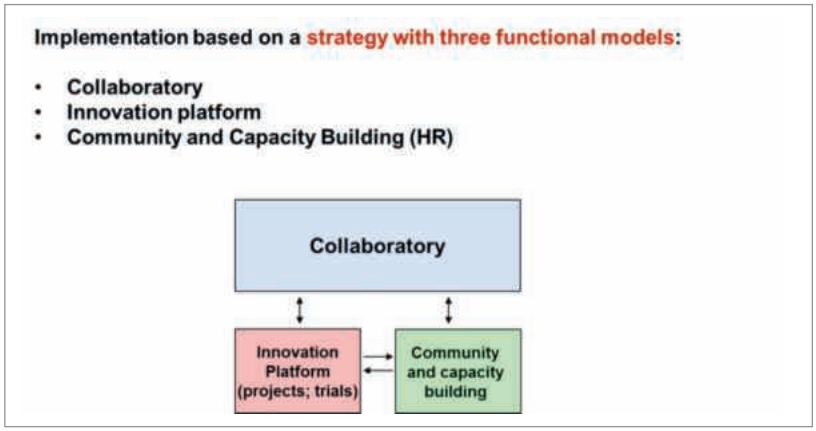


Abb. 3.4.8: Implementierungs-Strategie

Die hier präsentierten Ideen und Konzepte sind in vielfältigen Formen im Rahmen von Industriekooperationen insbesondere mit Süd-Afrika entwickelt und versucht worden. Die EU fördert viele Projekte im Rahmen der EU-Afrika-Programme, die diese oder ähnliche Ideen in Form von Pilotvorhaben ausprobieren, evaluieren und weiterentwickeln. Die Ergebnisse sind vielversprechend. Ein „best practice" Beispiel für ein solches System (Collaboratory) bildet die von der Deutschen Akademie der Technikwissenschaften (acatech) betreute deutsch-indische Partnerschaft für die Informationstechnik GRIP-IT[1].

Es besteht somit die Hoffnung, dass die neuen partizipatorischen Möglichkeiten der künftig auf IT-Netzwerken basierenden Industrie- und Wirtschaftsstrukturen auch neue Chancen und neue Wege für die sozio-ökonomische Entwicklung für die „Emerging Economies" bieten.

1 http://www.acatech.de/?id = 1073 (27.07.2014)

3.5 Franz J. Giessibl: Der qPlus-Sensor – scharfes Auge und zartfühlende Hand in der Nanowelt

Das Bessere ist der Feind des Guten.
Voltaire

In Regensburg, wo ich an der Universität arbeite, überquert eine fast 900 Jahre alte Brücke die Donau. Mit der gleichen Bewunderung, die wir heute dem Können und der Geschicklichkeit der damaligen Baumeister zollen, werden vielleicht auch die Menschen in 900 Jahren auf die Errungenschaften unserer Zeit zurückblicken. Eine der besonderen Leistungen, die in den letzten Jahrzehnten erbracht wurden, ist unser Aufbruch in die Nanowelt. Heute sind wir in der Lage, einzelne Atome auf Oberflächen abzubilden, zu untersuchen und sie mit atomarer Präzision anzuordnen. Der Steinernen Brücke des Jahres 1146 entspricht heute die gezielt aus einzelnen Atomen aufgebaute Struktur, wie sie weiter unten gezeigt wird.

Den ersten großen Schritt dazu verdanken wir Gerd Binnig und Heinrich Rohrer, die 1986 für die Entwicklung des Raster-Tunnelmikroskops mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet wurden. Viele Fachkollegen standen den Berichten von Binnig und Rohrer, ein Mikroskop mit atomarer Auflösung geschaffen zu haben, anfangs sehr skeptisch gegenüber. Erst die Abbildung einer bestimmten Siliziumoberfläche hat diese Zweifel beseitigt. Von der sogenannten Si(111)-(7x7) Oberfläche war seit langem bekannt, dass die Elementarzelle rautenförmig ist und in zwei Richtungen sieben mal so groß ist wie die Elementarzelle im Innern des Siliziumkristalls. Die Anordnung der Atome im Inneren der Zelle war unbekannt, obwohl viele sich widersprechende Modelle existierten. Die Abb. 3.5.1 zeigt das erste Bild der Silizium 7x7-Struktur. Dieser Durchbruch hat uns den Zugang zur Nanowelt erschlossen. Wie Abb. 3.5.2 zeigt, beschränken sich die Möglichkeiten dieser Technik nicht nur auf die Abbildung, man kann einzelne Atome nun auch bewegen und zum Beispiel in einer bestimmten Weise anordnen.

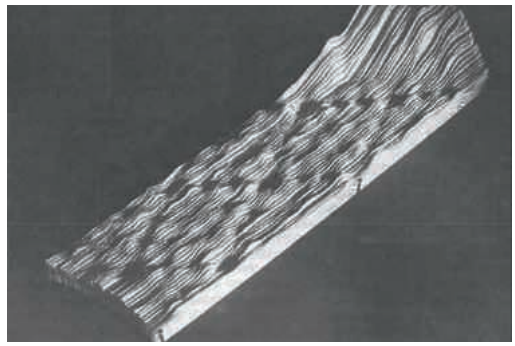


Abb. 3.5.1: Erstes Bild der Si (111)-(7x7)-Struktur, aufgenommen mit einem Rastertunnelmikroskop[1]

Wir können nun, wie einst die Brückenbauer große Steine, einzelne Atome als Bausteine verwenden.

Im gleichen Jahr, in dem Binnig und Rohrer den Nobelpreis für die Erfindung des Rastertunnelmikroskops erhielten, haben Binnig, Quate und Gerber das Tunnelmikroskop zum Rasterkraftmikroskop weiterentwickelt. Hierbei wird das Tunneln von Elektronen durch die Kraftwirkung ersetzt, die eine sehr feine Spitze beim Abtasten einer Oberfläche (Abb. 3.5.3) erfährt. Man kann damit Bilder dieser Oberflächen generieren, aber auch die Kraft messen, die zum Manipulieren einzelner Atome erforderlich ist.

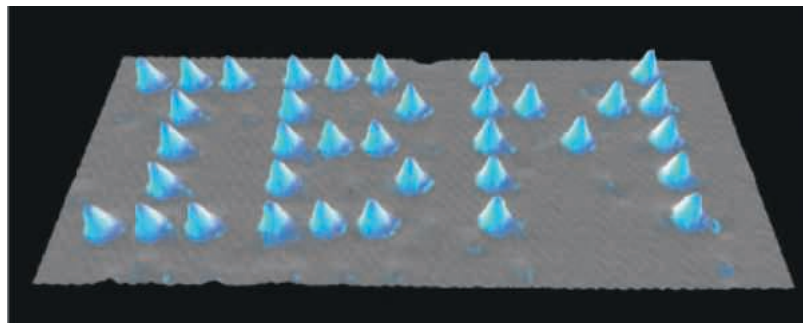


Abb. 3.5.2: Xenon-Atome auf Nickel(110)[2]

1 G. Binnig, H. Rohrer, Ch. Gerber, E. Weibel: Phys. Rev. Lett. 50 (1983) 120
2 D.M. Eigler, E.K. Schweizer: Nature 344 (1990) 524

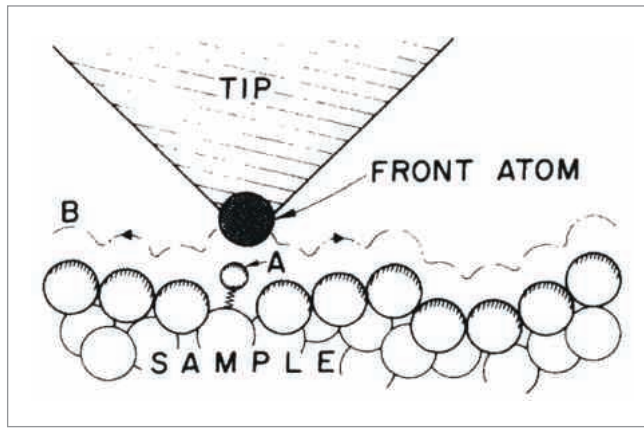


Abb. 3.5.3: Prinzip des Raster-Kraftmikroskops – die Spitze folgt der Kontur B (Fig. 1 aus der Originalarbeit von Binnig et al.[3])

Im Jahre 95 ist es mir dann gelungen, mithilfe des Rasterkraftmikroskops die Oberfläche der Silizium 7x7 Rekonstruktion mit atomarer Auflösung abzubilden (Abb. 3.5.4). Dass es neun Jahre gedauert hat,

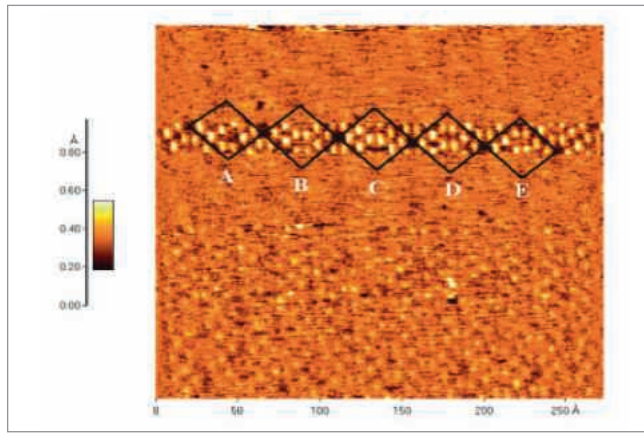


Abb. 3.5.4: Erste kraftmikroskopische Aufnahme der Si (111)-(7x7)-Struktur[4]

3 G. Binnig, C. Quate, C. Gerber: Phys. Rev. Lett. 56 (1986) 930
4 F.J. Giessibl: Science 267, 68 (1995)

bis dies gelungen ist, liegt daran, dass das Rasterkraftmikroskop sehr viel komplizierter zu handhaben ist als das Tunnelmikroskop. Die Ursache ist die feine Abtast-Nadel (Abb. 3.5.5), die aus Silizium hergestellt wird, weil im Umfeld der Entwicklung des Mikroskops in Kalifornien die Mikrosilizium-Technologie besonders hoch entwickelt war.

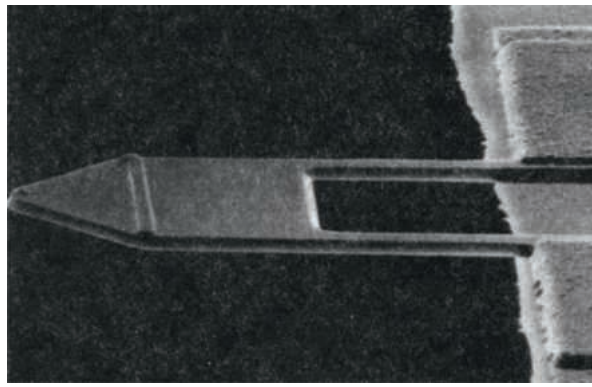


Abb. 3.5.5: Piezoresistiver Silizium-Federbalken[5]

Die Herstellung dieser Nadeln aus Silizium ist zwar kostengünstig dank der gut etablierten Silizium-Mikrotechnik, hat aber physikalisch erhebliche Nachteile: sie waren ursprünglich nicht in optimaler Federhärte erhältlich, sie haben nur eine geringe elektrische Leitfähigkeit, sie sind weich und haben nur eine begrenzte Lebensdauer wegen der starken Deformation, ihre Resonanzfrequenz ändert sich dramatisch mit der Temperatur und die Messung der Balkenbiegung ist sehr aufwändig.

Die Innovation, für die ich 2009 mit dem Beckurts Preis ausgezeichnet wurde, war nun der qPlus-Sensor (Abb. 3.5.6), der alle Vorteile

5 M. Tortonese, Stanford University 1991

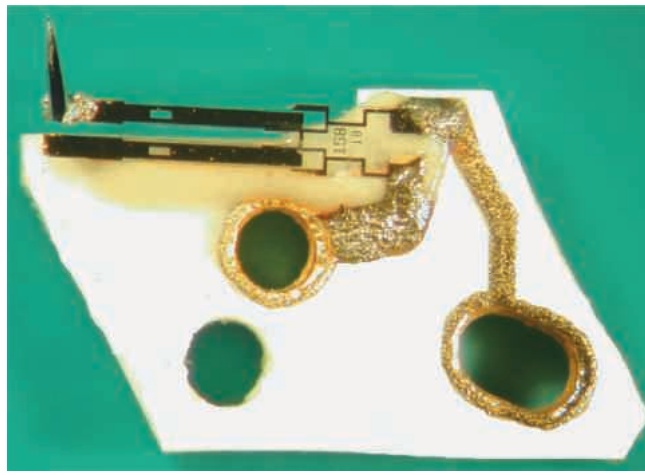


Abb. 3.5.6: qPlus-Sensor[6], bestehend aus einer Quarzstimmgabel einer Uhr, einer metallischen Spitze und einem Keramiksubstrat.

hatte, die der Siliziumsensor als Nachteile aufwies: optimale Federhärte, hohe Leitfähigkeit und Härte der Spitze, große Vielzahl an Materialien. Die Resonanzfrequenz ändert sich kaum mit der Temperatur und die Messung der Balkenbiegung ist dank des piezoelektrischen Effektes einfach. Der qPlus-Sensor besteht aus einer Quarz-Stimmgabel, wie sie in einer normalen Armbanduhr verwendet wird, auf der eine Nadel aus Wolfram mit extrem feiner Spitze angebracht wird.

Trotz dieser massiven Vorteile war es schwierig, diese Innovation durchzusetzen. Voltaire wird der Satz zugeschrieben, das Bessere sei dass der Feind des Guten. Man kann diesen Satz aber auch umkehren, denn oft ist das Gute der Feind des Besseren. Die Einführung eines neuen Produktes erfordert anfangs hohe Aufwendungen; irgendwann beginnen dann Erträge zu fließen (Abb. 5.3.7). Wenn dann nach

6 F. J. Giessibl: Applied Physics Letters 76 (2000) 1470

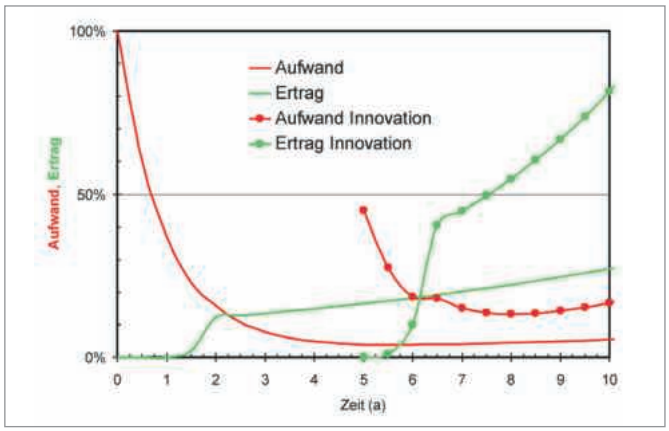


Abb. 3.5.7: Aufwand und Ertrag für ein neues Produkt und eine Innovation des Produktes

fünf Jahren jemand mit einer Innovation kommt, dann sieht ein Controller zunächst nur einen erhöhten Aufwand. Selbst wenn dieser Aufwand nur halb so groß ist wie der für die ursprüngliche Innovation, ist es nicht attraktiv, diese Innovation umzusetzen, weil zunächst die erzielten Erträge wieder wegbrechen und nicht klar ist, wann wieder gute Erträge erzielt werden. Hier kann man nur mit Vorstellungskraft Erfolg haben, wie schon Einstein sagte: „Phantasie ist wichtiger als Wissen, denn Wissen ist begrenzt“. Das Wissen ist begrenzt, die Vorstellungskraft ist unbegrenzt.

Für die Durchsetzung des qPlus-Sensors habe ich drei parallele Anstrengungen unternommen:

- Erschließung des Potenzials durch eigene Forschung, um die Überlegenheit des neuen Verfahrens zu demonstrieren,
- Kooperationen mit Pionieren der Tunnelmikroskopie
  - IBM Almaden USA (A. Heinrich et al., atomare Manipulation)
  - IBM Rüschlikon Schweiz (G. Meyer et al., Molekülabbildung),

  also nicht mit Kraftmikroskopikern, die gerade erst in die Kenntnisse investiert hatten, die man benötigt, um ein Siliziumsfederbalken zu betreiben, und schließlich
- Know-how-Transfer und Lizensierung an Mikroskophersteller.

Abb. 3.5.8 zeigt den Vergleich zwischen einer tunnelmikrospischen und einer kraftmikroskopischen Aufnahme mit einem qPlus-Sensor.

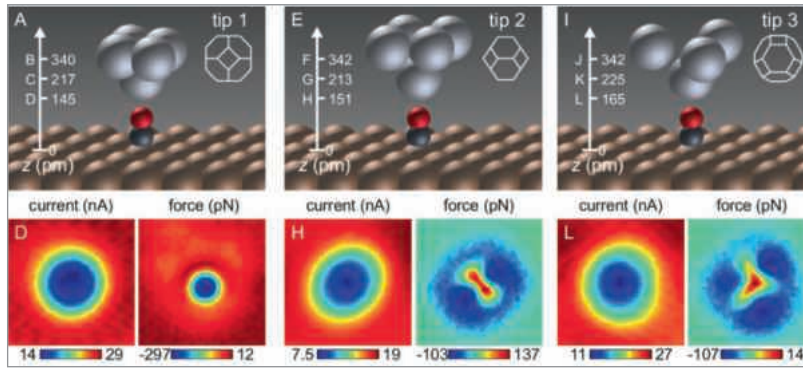


Abb. 3.5.8: Abbildung eines einzelnen CO-Moleküls durch eine Wolframspitze.[7] Auf der jeweils linken Seite der Teilabbildungen ist das Tunnelstromsignal, rechts das Kraftsignal des qPlus Sensors abgebildet. Die Ortsauflösung ist auf den rechten Teilbildern deutlich größer.

Das jeweils rechte Bild in der Frequenzverschiebung, das einen gemittelten Kraftgradienten darstellt, zeigt wesentlich mehr Details als die normale Tunnelmikroskopie. Wir können mit dieser Technik nicht nur ein einzelnes Atom betrachten, wir können auch sehen, wie dieses Atom relativ zu seinen Nachbarn orientiert ist. Wolfram hat eine kubisch raumzentrierte Struktur, deren unterschiedliche Achsen der Abbildung in den oberen Bildern der Abb. 3.5.8 gekennzeichnet sind.

Ein anderes Beispiel für die Leistungsfähigkeit des qPlus-Sensors bietet die Untersuchung einer Beobachtung, die Roland Wiesendanger, ebenfalls Beckurts-Preisträger (1999) im Jahr 2007 mit seiner Gruppe gelungen war. Mit einem Silizium-Federbalken konnten sie erstmals zeigen, dass in einem Anti-Ferromagnet (Nickeloxid) die Elektronenspins an benachbarten Nickelreihen entgegengesetzt polarisiert sind.[8]

7 J. Welker, F. J. Giessibl: Science 336 (2012) 444
8 U. Kaiser, A. Schwarz, R. Wiesendanger: Nature 446 (2007) 522

Diese Messung des Spin-Kontrasts haben wir mit dem qPlus-Sensor wiederholt. In Abb. 3.5.9 kann man erkennen, dass jede zweite Reihe etwas dunkler ist, was sich auch im Fourier-Spektrum niederschlägt. Jede zweite Nickel Atomreihe ist etwa einen Pikometer – ein Millionstel Mikrometer – niedriger als die benachbarte. Dies zeigt die ungeheure Präzision der Beobachtungsmöglichkeiten.

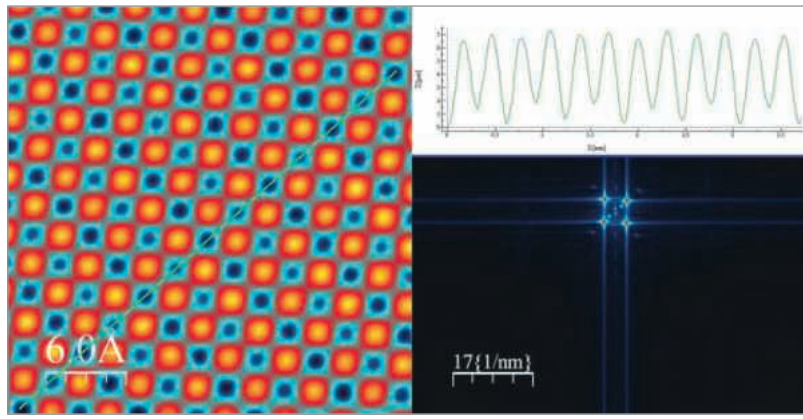


Abb. 3.5.9: Magnetische Austausch-Kraftmikroskopie mit qPlus-Sensor auf NiO (100) ohne externes Magnetfeld.[9] Jede zweite der dunkelblauen Atomreihen erscheint als Folge der entgegengesetzten Spinorientierung etwa einen Pikometer tiefer als die benachbarte.

Inzwischen kann man mit dem qPlus-Sensor auch bei Umgebungsbedingungen[10] und nicht nur bei tiefen Temperaturen und im Vakuum atomare Auflösung erreichen. Zusammen mit der Gruppe von IBM Almaden, die zum ersten Mal einzelne Atome manipuliert hat, haben wir auch die Kräfte gemessen, die dabei aufgewendet werden müssen. Darüber hat sogar die New York Times berichtet. In einer weiteren Kooperation mit IBM Rüschlikon konnten wir den Ladungszustand eines einzelnen Gold-Atoms messen.[11] 2012 sind zwei Titelblätter des Wissenschaftsjournals Science mit dem qPlus-Sensor erzeugt worden.

9 F. Pielmeier, F.J. Giessibl: Phys. Rev. Lett. 110 (2013) 266101
10 D. Wastl, A.J. Weymouth, F.J. Giessibl: Phys. Rev. B 87 (2013) 245415
11 https://www.youtube.com/watch?v = G_XWbmmu45M (27.04.2014)

Diese Beispiele zeigen sowohl die Ergebnisse der eigenen Forschung, mit der wir die Leistungsfähigkeit des neuen Sensors demonstriert haben, wie auch die Folgen der Zusammenarbeit mit anderen wissenschaftlichen Gruppen. Auch im dritten Feld waren wir erfolgreich: inzwischen benutzen zwei deutsche Firmen meinen Sensor: Omicron Nanotechnologie in Taunusstein, in verschiedenen Varianten, darunter ein Mikroskop mit vier Ärmchen zur Manipulation von Atomen, und die Firma Createc Fischer in Baden-Württemberg und Berlin, die ebenfalls zwei Typen von Tunnelmikroskopen mit dem qPlus-Sensor ausgestattet und damit zu einem Kraftmikroskop entwickelt hat. Dazu hat sich die US Firma RHK Technology eine Lizenz gesichert.

Damit hat sich die dreigliedrige Vorgehensweise aus eigener Forschung, Kooperationen mit anderen Gruppen und Industriekontakten bewährt. Zur Zeit meines Studiums war es in Deutschland eher verpönt, sich mit Anwendungsthemen zu befassen. Meine Tätigkeit nach der Promotion in einem Startup Unternehmen im Silicon Valley hat mir gezeigt, dass die renommierte Stanford Universität enge Kontakte zu Hochtechnologiefirmen unterhält. Die Freiheit der Forschung an den Universitäten ohne Bindung an wirtschaftliche Interessen ist ein wichtiges Gut. Ebenso wichtig ist aber gegebenenfalls die Möglichkeit der Umsetzung des gewonnenen Wissens in eine spürbare technische Weiterentwicklung und die Ermöglichung innovativer Produkte. Der Beckurts-Preis unterstützt diesen Kulturwandel. Deshalb bedanke ich mich noch einmal herzlich für den Preis.

3.6 Max Haider: Vom Experiment zum technischen Standard

Drei Jahre vor Franz Josef Giessibl habe ich den Beckurts-Preis ebenfalls für eine entscheidende Verbesserung der Elektronenmikroskopie erhalten, nicht allein, sondern als Experimentator zusammen mit dem Theoretiker Prof. Dr. Harald Rose, meinem Doktorvater, damals in Darmstadt, und dem Anwender Prof. Dr. Knut Urban vom Forschungszentrum Jülich (Abb. 3.6.1). Während Giessibl sich mit Rasterelektronenmikroskopen befasste, in denen die Elektronen registriert werden, die von einer vom Strahl abgetasteten Oberfläche zurückgestreut werden, haben wir die klassischen Transmissions-Elektronenmirkoskope verbessert, bei denen man die Streuung der Elektronen misst, die eine dünne Probe passiert haben.

Abb. 3.6.1: Harald Rose (links), Knut Urban (rechts) mit dem Autor dieses Beitrags

Am Beginn unserer gemeinsamen Arbeit hat Knut Urban aus der Sicht der Materialwissenschaft die Notwendigkeit einer Verbesserung der Auflösung in der Elektronenmiskroskopie begründet.

Bereits 1931 hatte Ernst Ruska das erste Elektronenmikroskop gebaut, wofür er erst 1986 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde. Dass man mit Elektronen, die sich ja ebenso wie Lichtquanten verhalten, eine genauere Abbildung erhalten kann, liegt an dem Gesetz zur Bildentstehung in Mikroskopen, das Ernst Abbe (1840-1905) aufgestellt

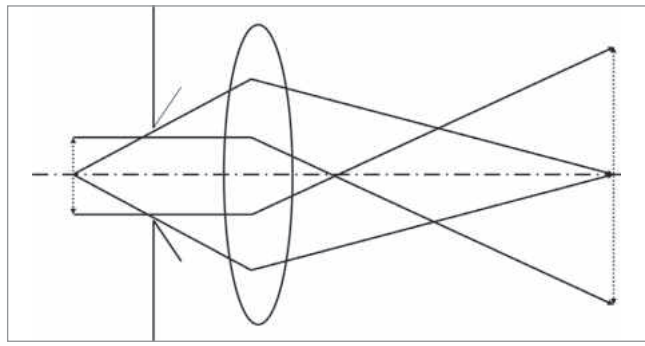


Abb. 3.6.2: Abbes Theorie der Bildentstehung im Mikroskop

hat: $d = \lambda/nA$ (Abb. 3.6.2). Der kleinstmögliche Abstand zweier Objekte, der gerade noch aufgelöst werden kann, wird mit kleiner werdender Wellenlänge λ und einer steigenden Apertur nA der Linse immer kleiner. Also steigt das Auflösungsvermögen $D = 1/d$ des Mikroskops. Während die Auflösung eines Lichtmikroskops etwa einer Wellenlänge (500 nm) entspricht, beträgt sie bei einem Elektronenmikroskop das 100-fache der sehr viel kleineren, von der Beschleunigungsspannung abhängigen Wellenlänge des Elektronenstrahls von ca. 2 pm, also ist $d \sim 0{,}2$ nm. Dass die Auflösung 100 mal größer als die Wellenlänge ist, liegt an der sphärischen Aberration, die der Licht- oder Elektronenstrahl in der Linse erleidet, weil die Laufzeit des Strahls in der Linse durch ihre Krümmung umso größere Differenzen aufweist, je größer die Apertur ist (Abb. 3.6.3).

Während man in der Licht-Optik dieses Phänomen durch Kombination von konvexen und konkaven Linsen weitgehend kompensieren kann, scheidet eine solche Lösung für die Elektronenmikroskopie aus, weil man aufgrund der Maxwellschen Gleichungen keine zerstreuenden Elektronenlinsen bauen kann, was bereits 1937 von Otto Scherzer

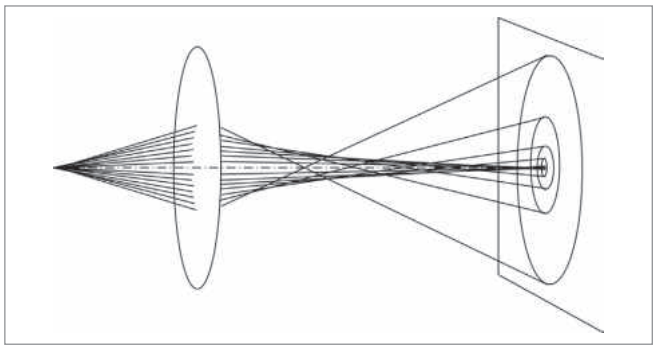


Abb. 3.6.3: Prinzip der sphärischen Aberration

erkannt wurde.[1] Dieses Problem blieb bis 1997 bestehen. Harald Rose griff die Idee Otto Scherzers auf, das Problem durch unrunde Linsen zu lösen, was bislang aber nicht gelungen war. Man benötigt dafür Multipollinsen (Abb. 3.6.4). Der Elektronenstrahl, der durch die Mitte der Magnetpolanordnung verläuft, wird durch die angelegten

Abb. 3.6.4: Hexapollinsen für die Aberrationskorrektur

1 O. Scherzer: Über einige Fehler von Elektronenlinsen, Zeitschrift für Physik 101 (1936) 9–10, 593–603

Hexapol-Felder „zerknauscht“, d.h. es wird ein starker 3-zähliger Astigmatismus eingeführt (Abb. 3.6.5). Diese Verformung im ersten Hexapolfeld wird in einem zweiten Hexapolfeld vollständig kompensiert, indem das erste Feld 1:1 in das zweite Feld abgebildet wird.

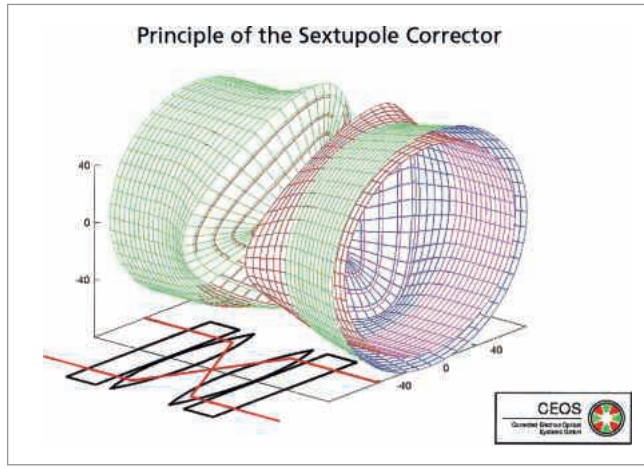


Abb. 3.6.5: Strahlverlauf im Korrektor

Was übrig bleibt, ist ein wieder rundes aber divergierendes Elektronenstrahlbündel. Wir erhalten also eine negative sphärische Aberration, die verwendet wird, um die Aberration der Objektivlinse zu korrigieren.

Abb. 3.6.6 zeigt den ersten Prototyp, den wir in Heidelberg gebaut haben. An ihm konnten wir 1997 zeigen, dass die Auflösung von 2,4 Å (= 0.24 nm) auf 1,2 Å verbessert werden konnte, was damals ein großer Fortschritt war. Er wurde noch im gleichen Jahr zum Forschungszentrum Jülich transferiert, um dort die ersten Anwendungen durchzuführen.

Abb. 3.6.6: Das erste Elektronenmikroskop mit Aberrationskorrektur

Was heute möglich ist, soll das nachfolgende Beispiel aus Jülich demonstrieren. Untersucht wurde die Struktur von PZT (Blei Zirkonat Titanat), ein Ferromagneticum, das piezoelektrische Eigenschaften hat; es ist wichtig für nichtflüchtige Speicher, wie sie in Smartphones verwendet werden. Bei einer Reduzierung der Temperatur unter die Curie-Temperatur ändert sich die Struktur der Einheitszelle. In Abb. 3.5.7 sieht man in atomarer Auflösung, dass sich bei einer Reduzierung der Temperatur die Sauerstoffatome, die zwischen den Zirkon- und Titan-Atomen (die kleineren hellen Punkte) sitzen, leicht nach oben verschoben sind. Dadurch entsteht ein Dipol, der für die Eigenschaften dieses Systems von entscheidender Bedeutung ist. Die genaue Messung der Saustoffpositionen konnte mit dieser aberrationskorrigierten Optik auf wenige pm (10–12 m) genau durchgeführt werden. Dabei konnte auch die Grenzfläche der beiden Orientierungen der Dipole bestimmt werden. In Abb. 3.6.7. können diese beiden Orientierungen der Dipole gut beobachtet werden.

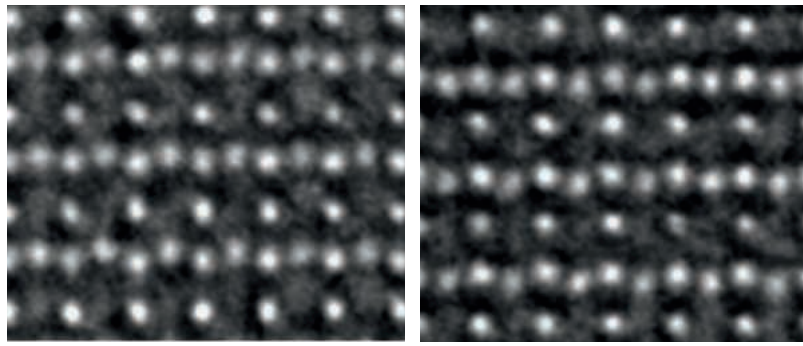


Abb. 3.6.7: Ferromagnetic domain walls in $Pb(Zr_{0.2}Ti_{0.8})O3$[2]

Die ersten kommerziellen Geräte mit unseren Korrektoren kamen 2002/2003 auf den Markt. Wir hatten uns entschlossen, die Entwicklung nicht zu lizensieren, sondern haben eine eigene Firma gegründet, in der die Korrektoren für die Herstellerfirmen entwickelt und gebaut wurden. Abb. 3.6.8 zeigt einen Korrektor. 1996, als sich der Bedarf an den Korrektursystemen abzeichnete, wurde die CEOS GmbH mit vier Mitarbeitern gegründet. Sie entwickelte die Korrektursysteme immer weiter; heute können wir bereits die 5. Ordnung korrigieren. Wir haben mit eigenem Geld angefangen – ich habe sogar mein Haus verpfändet – sind so ohne Venture-Capital ausgekommen und haben bis heute eine Eigenkapitalquote von 80 % erreicht. 2013 hatte CEOS 40 Mitarbeiter, darunter neun promovierte Physiker und 10 Ingenieure. Bisher haben wir 90 % des Gewinns immer wieder investiert.

2 C.L. Jia et al.: Nature mat. 7 (2008) 57

Abb. 3.6.8 CEOS-Korrektor

Wir beliefern heute alle Hersteller von Elektronenmikroskopen. Das sind allerdings weltweit nur noch drei, nach dem Zeiss sich auf Rasterelektronenmikroskope konzentriert hat und den Bau von hochauflösenden Transmissions-Elektronenmikroskopen eingestellt hat, da Zeiss mit dieser Technologie über viele Jahre keinen Gewinn erzielen konnte. Aus dem gleichen Grund hatte sich Firma Siemens bereits 1977 aus diesem Feld zurück gezogen. Wir haben Entwicklungsaufträge aus Japan und aus Amerika für die nächste Generation von Korrektoren, mit denen wir eine Auflösung von 40 bis 50 pm erreichen wollen.

3.7 Walter Kaminsky: Metallocenkatalysierte Olefinpolymerisation – eine erfolgreiche industrielle Umsetzung?

Wir leben im Zeitalter der Kunststoffe. In den letzten 60 Jahren ist die Kunststoffproduktion schneller gewachsen als die Stahlherstellung (Abb. 3.7.1) und hat sie um das Jahr 1987 – gemessen in Volumeneinheiten – überholt. Die Anwendungen und Einsatzgebiete der Kunststoffe sind vielfältiger geworden. Unter den verschiedenen Kunststoffen haben die Polyolefine mit den höchsten Wachstumsraten inzwischen einen Marktanteil von 50 % erreicht (Abb. 3.7.2)[1].

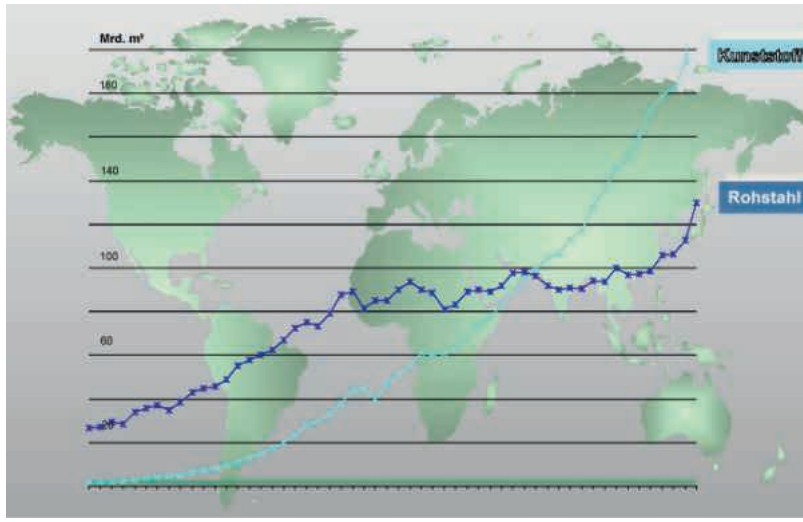


Abb. 3.7.1: Produktion von Rohstahl und Kunststoffen 1950–2010

Die Linear Low Density Poly-Ethylene (LLDPE) werden mit einem wachsenden Anteil mit den Metallocen-Katalysatoren hergestellt, für deren Entwicklung Hans-Herbert Brintzinger und ich im Jahr 1991 mit dem Karl Heinz Beckurts-Preis ausgezeichnet wurden. Sie haben nun fast einen Marktanteil von 50 % unter den Low Density PE erreicht und wachsen weiter rasch mit 5 bis 15 % pro Jahr.

1 Verband Kunststofferzeugende Industrie e. V.: Wirtschaftsdaten und Grafiken (2007)

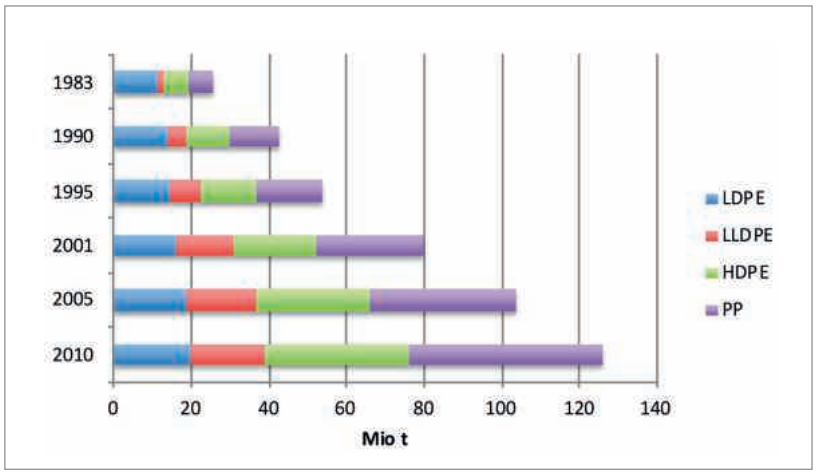


Abb. 3.7.2: Weltproduktion von Polyolefinen (Low Density Poly-Ethylen (LDPE), Linear LDPE (LLDPE), High Density PE und Polypropylen (PP)

Metallocene sind Sandwichstrukturen, bei denen an ein Zentralatom zwei aromatische Ringe gebunden sind. Als Zentralatom eignet sich besonders Zirkonium (Abb. 3.7.3). Das symmetrische Zirkonocen ergibt ataktisches PE, während das Cs-symmetrische syndiotaktisches Polypropylen hervorbringt. Man kann unterschiedliche Ringe substituieren und auch verbrücken. Solche Brücken oder Henkel (ansa-Metallocene) hat Hans Herbert Brinzinger, mein Mit-Preisträger, in Konstanz zuerst entwickelt.[2]

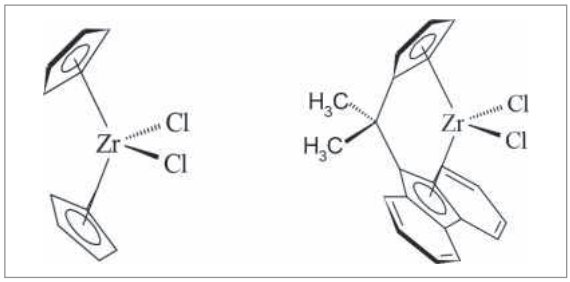


Abb. 3.7.3: Symmetrisches (links) und Cs-symmetrisches Zirkonocen

2 F.B. Wild, L. Zsolnail, G. Huttner, H.H. Brintzinger: J. Organomet. Chem. (1982) 232-233

Chirales Zirkonocen [Ethylenbis(1-indenyl)zirkoniumdichlorid] kann in drei Stereostrukturen auftreten (Abb.3.7.4). Die verschiedenen Spiegelbild-Symmetrien sind außerordentlich wichtig für die Taktizitäten, also den Molekülaufbau von solchen Poylmerketten. Die R- und S-Form ergeben isotaktisches Polypropylen, die meso-Form, die nicht optisch aktiv ist, liefert ataktisches Polypropylen.

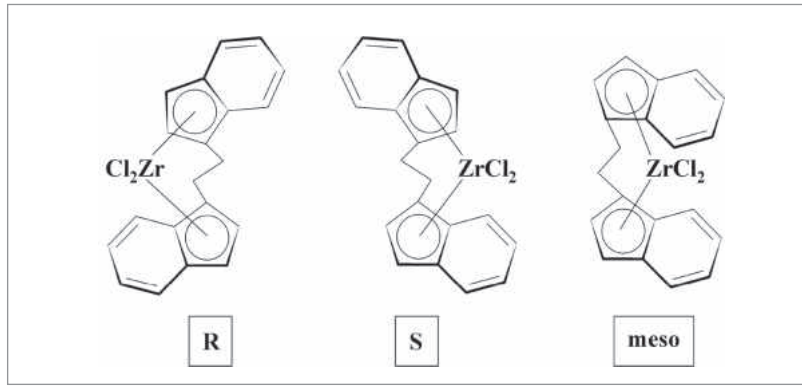


Abb. 3.7.4. Stereostrukturen des chiralen Zikonocen: die R-Form (links), die S-Form (Mitte) und die meso-Form (rechts)

Wesentlich für die Bildung eines aktiven Katalysators für die Polymerisation sind Methylaluminoxan-Moleküle (Abb. 3.7.5), die aus Sauerstoff-Aluminium-Ketten bestehen, bei denen die Aluminiumatome noch Methylgruppen tragen. Sie können sich zu großen Einheiten verknüpfen, die dann mit den Metallocenen den Katalysator bilden.[3]

Metallocene erweitern das Spektrum der Katalysatoren für die Polymerisation von Olefinen, die zuerst von Karl Ziegler und Giulio Natta entwickelt wurden, die dafür 1963 den Nobelpreis für Chemie erhielten. Sie wurden in der Vergangenheit schon im großen Maßstab eingesetzt. Aus Ethen oder Propen, Gasen, die man in Stahlflaschen bei hohem

3 H. Sinn, I. Schimmel, M. Ott, N.v. Thienen, A. Harder, W. Hagendorf, B. Heitmann, E. Haupt: Metallorganic Catalysts for Synthesis and Polymerization, W. Kaminsky (ed.) Springer, Berlin (1999) 105

Druck (Ethen bei fast 200 bar) wohl hundert Jahre aufheben könnte, ohne dass auch nur ein Milligramm Polyethylen (PE) entsteht, ermöglichen diese Katalysatoren eine Verknüpfung (Abb. 3.7.6) zu den langen Ketten im Polyethylen oder im Polypropylen (PP).

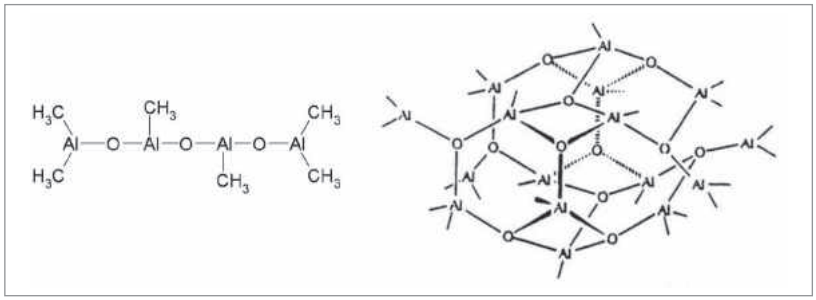


Abb. 3.7.5: Methylalumoxan Baustein (links) und Verknüpfung von vier Bausteinen (rechts)

Metallocen-Katalysatoren haben eine beachtliche Aktivität: Mit nur einem Gramm Bis(cyclopentadienyl-zirkoniumchlorid/MAO kann man 40 t PE in einer Stunde herstellen. Das ist das 10- bis 100-fache der Leistung der bisherigen Katalysatoren. Ein Makromolekül des PE mit einem Molekulargewicht von 78 000 g/mol wird dabei in weniger als einer Zehntelsekunde gebildet, und der Einbau einer neuen Ethen-Einheit in die wachsende PE-Kette dauert nur 30 Mikrosekunden. Das ist vergleichbar mit den schnellsten bekannten Wachstumszeiten in biologischen Systemen.

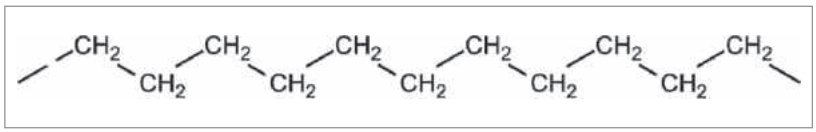


Abb. 3.7.6: Polyethylen aus Ethen (CH2=CH2) gebildet

Metallocen-Katalysatoren erlauben auch erstmals die Herstellung unterschiedlicher Mikrostrukturen des Polypropylen (Abb. 3.7.7).

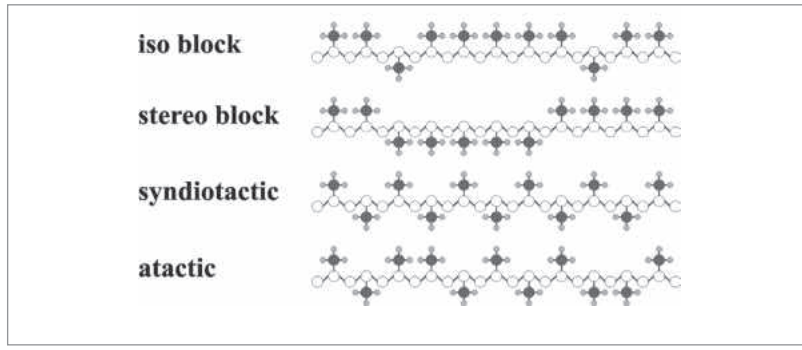


Abb. 3.7.7 Verschiedene Mikrostrukturen von Polypropylen

Man kann die Stereo-Konformation von Polypropylen mit angehängten Methylgruppen so ausrichten, dass diese alle auf einer Seite stehen, man kann Fehler einbauen, die jeweils nach bestimmten Abschnitten auftreten und so Blockstrukturen schaffen, man kann syndiotaktische, also streng alternierende, oder ataktische, also statistisch wechselnde Strukturen erzeugen. Alle diese Produkte haben höchst unterschiedliche Eigenschaften, es können hochviskose Flüssigkeiten oder kristalline Strukturen entstehen.

Neue Copolymere, die mit Metallocen-Katalysatoren jetzt bereits in großem Umfang hergestellt werden, sind, vor allem

- Ethen-Propen Copolymer (EP), ein besonders wichtiges Elastomer-Produkt, das heute vor allem für die Abdeckung von Hausdächern eingesetzt wird,
- Ethen-Propen-Dien Terpolymer (EPDM)
- Ethen-1-Olefin Copolymer (1-Buten, 1-Hexen, 1-Octen, LLDPE)
- Ethen-1-Octen Copolymer (POE, ULDPE)
- Ethen-Styrol Copolymer (ES, ESI)
- Ethen-Norbornen Copolymer (COC)
- Ethen-Norbornen Copolymer (alternierende Strukturen)

Wir haben dafür keine eigene Firma gegründet, aber ich habe sehr frühzeitig Kontakte zu den großen Chemiefirmen aufgebaut, die man

für diese Anwendungen braucht, weil der Bau z. B. einer Polypropylenanlage etwa 100 Millionen € kostet. Wir haben mit vielen dieser Firmen, auch in Deutschland, zusammengearbeitet. Daraus sind auch gemeinsame Patente entstanden, für die ich aber praktisch kaum Lizenzgebühren bekommen habe, weil der Entwicklungsprozess mit 10 bis 20 Jahren ähnlich lange gedauert hat wie in der Pharmazie. Aber ich hatte immer große Projekte gemeinsam mit den Firmen, die jährlich Drittmittel von 500 000 bis zu einer Million DM, später € eingebracht haben, so dass zeitweise 15 bis 20 Mitarbeiter nur mit dieser Forschung beschäftigt werden konnten.

Heute werden Metallocen-Katalysatoren in großem Umfang von vielen Firmen für unterschiedliche Produkte eingesetzt (Tab. 3.7.1):

Neue Generische Familie	**Markenname**	**Produzent**
Plastomere	Exact	ExxonMobil
	Affinity	Dow
	Luflexe	Basell
	Kernel	JapanPolychem
Ethylen/Norbornen Elastomere	EPO	Idemitsu
Ethylen/Octen Elastomere	Engage	DuPont Dow
Ethylen/Styren Interpolymere	Index	Dow
Elastomerische Homopolymere	PP FPO	I demitsu
Zyclische Olefin Copolymere	Topas	Ticona
	Apel	Mitsui
Poly(substituted)Norbornene	Avatrel	BF Goodrich
	Appear	BF Goodrich
	Duvcor	BF Goodrich
Flüssige Polyolefine	Trilene	Uniroyal
	Versipol	DuPont
Syndiotaktischesc Polystyren	Questra	Dow
	Xarec	Idemitsu
Polycyclohexylethylen	PCHE oder «Peachy»	Dow

Tab. 3.7.1: Produkte, die mit Metallocen-Katalysatoren hergestellt werden.

Unsere Entwicklung ist also weltweit übernommen worden. Natürlich wurde die Technologie auch in anderen Firmen und wissenschaftlichen Arbeitsgruppen weiterentwickelt, z. B. durch Basell, Dow oder Ticona, deren Topas ein neuartiges Glas-ähnliches Produkt ist. Insgesamt werden heute fast 10 Millionen t Polyolefine pro Jahr mit Metallocen-Katalysatoren hergestellt, wodurch ein Umsatz von 15 bis 20 Milliarden € entsteht.

Wie geht es weiter? Abb. 3.7.8 zeigt das Ergebnis einer von der Firma STA durchgeführten Marktanalyse.[4] Sie zeigt, wie die Ziegler-Natta-

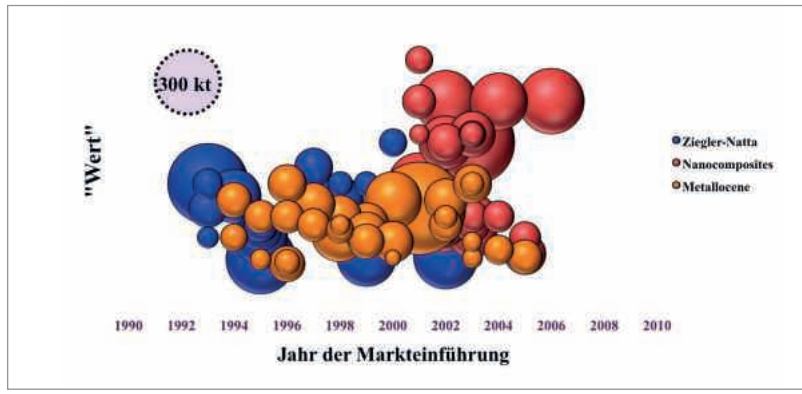


Abb. 3.7.8: Marktanalyse für Verfahren zur Herstellung von Polypropylen

Katalysatoren immer mehr von unseren Metallocen-Katalysatoren abgelöst werden und sieht die Zukunft in Nanokompositen. Der Grund dafür sind die Nachteile der meisten Kunststoffe, ihre geringe Härte, Zähfestigkeit und Formbeständigkeit. In Verbundmaterialien können diese Eigenschaften enorm erhöht werden. Allerdings dürfen für die Herstellung von Materialien im Spritzguss-Verfahren die Fasern nicht viel länger als 1 mm sein; und damit es dann immer noch Fasern sind, muss das Aspektverhältnis (Durchmesser zu Länge) von 1 zu 10 000 gewahrt werden, ihr Durchmesser muss also im Bereich von 50 nm

4 K.B. Sinclair: in Macromol. Symp. 173 (2001) 237

liegen. In diesem Bereich kann man den festen Ziegler-Natta Katalysator nicht einsetzen, man kann die Kunststoffe auch nicht gut mit den Nanofasern mischen. Es ist also außerordentlich schwierig, Verbundmaterialien mit einer homogenen Struktur zu erzielen.

Es ist jetzt aber gelungen, Kohlenstoffnanoröhrchen mit löslichen Metallocen-Katalysatoren, die auf die Oberfläche aufgebracht werden, zusammen mit Ethen oder Propen zu polymerisieren. Abb. 3.7.9 zeigt, wie gut die Adhäsion zwischen dem Kunststoff und den Nanoröhrchen ist. Es handelt sich um sogenannte multi-walled carbonnanotubes (MWCNT), wie sie von der Firma Bayer jetzt bereits relativ kostengünstig hergestellt werden. Hier sind zwanzig Kohlenstoffschichten als Röhrchen mit einem Durchmesser von 20 nm aufgewickelt, die voneinander nur 0,3 nm entfernt sind.[5]

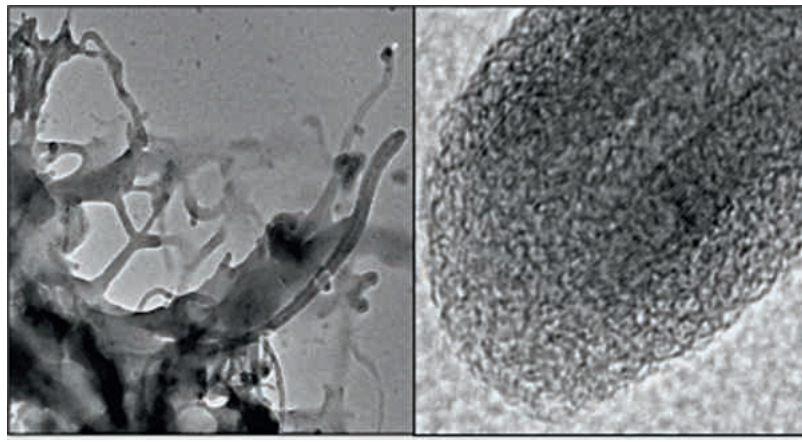


Abb. 3.7.9: Ausschnitt eines Verbunds von Kohlenstoff-Nanoröhrchen und Polypropylen

5 W. Kaminsky: Macromolecules 45 (2012) 3289

Dieser Ansatz und die Weiterentwicklung von Polymerisationskatalysatoren könnten viele neue Produkte ermöglichen:

- in der Monomerabfolge definierte Copolymerisate
- beliebig einstellbare dreidimensionale Strukturen
- Verbundmaterialien für den Automobilbau
- gesteuerte Polymersynthese durch Mikroreaktoren
- Informationsspeicherung, und Erkennung, Polymercomputer und -datentechnik
- hochselektive Polymer-Katalysatoren (keine Nebenprodukte)
- Speichersysteme für Lichtenergie.

Das ist zwar alles noch Zukunftsmusik, aber mein Nachfolger im Institut arbeitet jetzt an diesen Ansätzen. Die Entwicklung, die vor 22 Jahren mit dem Karl Heinz Beckurts-Preis ausgezeichnet wurde, dem ersten großen Preis, den ich erhielt, hat also viel bewegt.

3.8 Günter Kappler: Die BR 700-Triebwerksfamilie – eine Innovation, die in die Zukunft reicht

Im Jahr 2000 habe ich den Karl Heinz Beckurts-Preis erhalten für meine Beiträge zur Entwicklung einer Triebwerks-Familie, die ich zuerst als Professor für Flugantrieb an der Technischen Universität München und ab 1990 als Geschäftsführer der BMW-RollsRoyce GmbH geleistet habe. Was ist daraus geworden?

Innovation ist ein komplexer Prozess. Klaus Brockhoff, Beckurts-Preisträger des Jahres 1993, hat die einzelnen Stufen von Forschung und Entwicklung beschrieben, die zur Innovation führen, zunächst zur Invention, dann über Evaluierung und Markteinführung, im Erfolgsfall schließlich durch Durchsetzung am Markt und der Diffusion, nicht zuletzt auch durch Nachahmung (Abb. 3.8.1).[1]

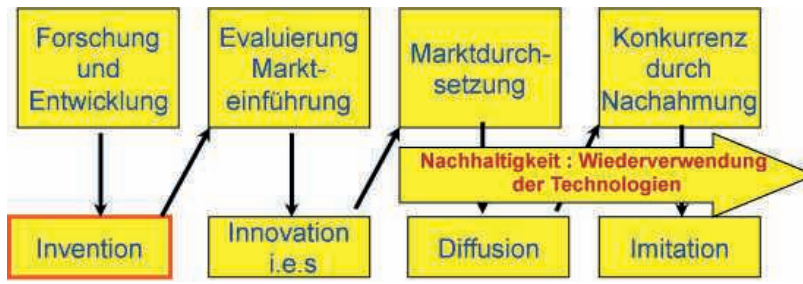


Abb. 3.8.1: Der Innovationsprozess nach Klaus Brockhoff

Für die Nachhaltigkeit dieses Prozesses ist es entscheidend, dass die entwickelten Technologien weiter verwendet werden. Der dafür wichtige und von vielen Ländern erfolgreich beschrittene Weg der Konkurrenz durch Nachahmung wird in Deutschland kaum begangen. In Deutschland haben wir dafür den Vorteil, dass Markt und Wettbewerb

1 K.Brockhoff: „Forschung und Entwicklung, Planung und Kontrolle“ 4. Auflage Oldenbourg, ISBN 3-486-24424-8

als Motoren der Innovation hoch entwickelt sind und dass wir in den Universitäten und in der Industrie über Menschen, Mentalität und Kapital verfügen, die nach Schumpeter die eigentliche Innovationsfähigkeit darstellen.[2]

Die folgende Darstellung der Entwicklung der Triebwerks-Familie BR 700 orientiert sich an dieser Systematik des Innovationsprozesses. Ende der achtziger Jahre haben wir am Lehrstuhl für Flugantriebe der TU München damit begonnen, eine Triebwerks-Familie zu konzipieren, die von einem einzigen Kerntriebwerk ausgeht. Diese Studien erfolgten als Teil einer von Herrn von Kuenheim initiierten Produktstrategie von BMW AG, die unter Leitung von Herrn Hafner durchgeführt wurde, in der die wirtschaftlichen Voraussetzungen für den Wiedereintritt der BMW AG in die Luftfahrtindustrie untersucht wurden. Bekanntlich stammt das Markenzeichen der BMW AG – der Propeller vor weiß – blauem Himmel – aus den Gründerjahren, als in der Firma vorrangig Flugmotoren hergestellt wurden. Bis zu unseren neuen Ansätzen waren Triebwerke für den zivilen Flugverkehr im Wesentlichen von militärischen Kerntriebwerken abgeleitet worden. Nun stellte sich zum ersten Mal die Aufgabe, eine Triebwerksfamilie allein für zivile Anwendungen zu entwickeln. Das Kerntriebwerk ist von besonderer Bedeutung, da es etwa 70 % der Kosten einer Triebwerk-Entwicklung beansprucht. Abb. 3.8.2 zeigt das BR 710-Triebwerk, in dem das Kerntriebwerk mit einem Niederdrucksystem verbunden ist.

2 J. Schumpeter: „Unternehmer“ Handwörterbuch der Staatswissenschaften“VIII (1927) Verlag Gustav Fischer, Jena

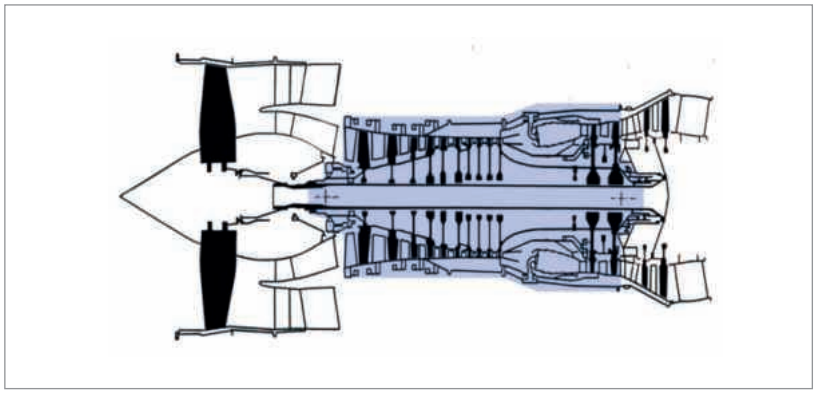


Abb. 3.8.2: Das Kerntriebwerk der BR 700-Familie

Von Anfang an wurde das Triebwerk für den Betrieb in großen Flughöhen konzipiert, weil sich abzeichnete, dass dafür in den neunziger Jahren vor allem für die Business-Jets ein großer Bedarf entstehen würde. Diese Flugzeuge verkehren nicht in den normalen Flughöhen der Passagiermaschinen um 11 km, sondern in großen Höhen um 18 km. Damit können sie direkt von Ort zu Ort über große Distanzen fliegen und auf speziellen Flughäfen, die nicht immer den Airlines offen stehen, landen. Die Passagiere erreichen damit, bei höchstem Komfort und größter Sicherheit, am schnellsten ihre Ziele rund um den Erdball.

Das Kerntriebwerk wurde mit verschiedenen Niederdrucksystemen bis hin zum Turbopropantrieb verbunden (Abb. 3.8.3); insgesamt entstanden daraus bisher drei verschiedene Antriebssysteme. Auch die Architektur des Triebwerks für das militärische Transportflugzeug Airbus A 400 M wurde daraus abgeleitet.

Der entscheidende Schritt zur Umsetzung einer Invention in eine Innovation sind die Investitionen zur Herstellung der Produkte und deren Markteinführung. Nach einer eingehenden wirtschaftlichen Analyse des neuen Marktes für Business-Jets gründeten im Jahre 1990 die BMW AG und Rolls Royce plc ein Joint Venture zur Entwicklung der BR 700-Triebwerksfamilie. Ich wurde zum Geschäftsführer für Technik und

Forschung bestellt, und konnte so die komplizierte Triebwerksentwicklung von der Konzeption zur technischen Realisierung weiterführen.

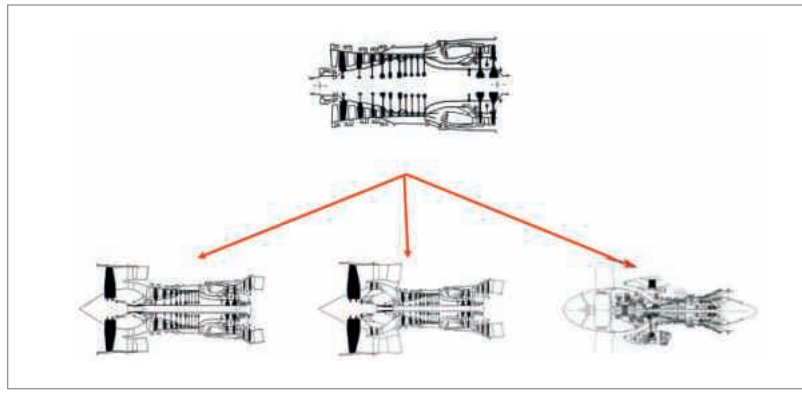


Abb. 3.8.3: Beispiele aus der BR 700-Triebwerksfamilie

Die neue Firma BMW Rolls Royce GmbH übernahm die KHD Luftfahrttechnik in Oberursel und begann am 1. Juli 1990 mit der Entwicklung der BR 700 Triebwerksfamilie. Das Projekt wurde mit einem beträchtlichen Entwicklungsbudget ausgestattet und ein sehr enger Zeitplan für die Zulassung und die Markteinführung zugrunde gelegt. Es bestand ein hohes Risiko, da in der BR700-Entwicklung neue Technologien zur Anwendung gelangten, und die neue Triebwerksfirma gegen schärfste Konkurrenz der etablierten Triebwerksfirmen bestehen musste. So legte Pratt & Whitney in Partnerschaft sowohl mit MTU als auch GE konkurrierende Triebwerksprojekte auf, und Analysten äußerten große Zweifel, ob die neue, im Aufbau befindliche Firma BMW Rolls Royce bestehen könne.

Die fortschrittlichen technologischen Leistungsdaten und die spezifische Bauweise der Triebwerke als Familienkonzept, sowie das hohe Engagement der in dem Joint Venture am gemeinsamen Projekt arbeitenden hochqualifizierten Mitarbeiter, überzeugte die Flugzeughersteller, und so kam es bereits 1992 zum ersten Liefervertrag mit der im Bau von Business-Jets führenden Flugzeugfirma Gulfstream.

Dem engen Entwicklungsplan entsprechend gelang im August 1993 der erste Testlauf des Kerntriebwerks, ein sehr bedeutsames Datum für die Evaluierung des Vorhabens. Damit konnte dem Kunden die entwickelte Hardware gezeigt werden, hier insbesondere Turbinenschaufeln, die Temperaturen von 1800 °C ausgehalten haben. 1993 wurde das Entwicklungs- und Montagezentrum in Dahlewitz (Abb. 3.8.4) eröffnet, das heute als Rolls-Royce Deutschland eine zunehmende Bedeutung als Entwicklungszentrum im englischen Konzern einnimmt.

Wichtig für die Standortauswahl für Dahlewitz war übrigens seine Lage nur 20 km vom geplanten neuen Berliner Großflughafen, dessen Eröffnung damals für 1998 versprochen worden war.

Abb. 3.8.4: BMW-Rolls Royce- Entwicklungs- und Montagezentrum in Dahlewitz

Im Jahre 1994 fand auf den neuen Prüfständen der erste Lauf des kompletten BR 710-Triebwerks statt, das nach einem mit dem Luftfahrt-Bundesamt vereinbarten Erprobungsprozess im August 1995 die Musterzulassung erhielt. Es war die erste Zulassung eines in Deutschland entwickelten und zugelassenen Serientriebwerks für die zivile Luftfahrt. Der rasche Zulassungsprozess war nur durch das Joint Venture mit Rolls Royce möglich, da er auf deren zugelassenen Materialdaten und Triebwerkserfahrungswerten beruhte.

Im Jahre 1994 erfolgte auch der Vertragsabschluss mit McDonnell-Douglas über das zweite Triebwerk der BR 700 Familie, das BR 715-Triebwerk.

Das damals modernste Flugzeug, die Gulfstream V (Abb. 3.8.5), absolvierte 1995 den Erstflug mit BR 710-Triebwerken. Dieses Flugzeug wurde von vielen Konzernen weltweit bestellt, darunter auch von BMW.

Abb. 3.8.5: Gulfstream V mit BR 700-Triebwerken

Ein weiterer namhafter Kunde der BR 715 Triebwerke wurde die kanadische Flugzeugfirma Bombardier, deren Flugzeug, der Global Express, 1996 den Erstflug durchführte.

Das Triebwerk BR 715, mit dem neu entwickelten Mitteldruckverdichter und neuer Niederdruckturbine, absolvierte 1997 in Dahlewitz seinen Erstlauf und erhielt nach Abschluss des Zulassungstests 1998 die Musterzulassung. Nur einen Tag nach der Zulassung fand in Palm Beach unter weltweiter Beachtung der Erstflug der Boeing 717 (Abb. 3.8.6) statt.

Abb. 3.8.6: Boeing 717 mit BR 715 Triebwerken

Für solch ein kompliziertes Entwicklungsprojekt braucht man, um Erfolg zu haben, die volle Unterstützung der Verantwortlichen, und eine breite Infrastruktur. So konnten wir neben den fortschrittlichen Technologien der Entwicklungsbereiche bei RR und BMW auch auf die Spitzenergebnisse der intensiv geförderten deutschen Luftfahrtforschung zurückgreifen. Wir konnten uns auf das DLR stützen und die Ergebnisse des Luftfahrtforschungsprogramms LuFo[3] ebenso verwenden wie die von TECFLAM[4]. Auf diese Weise sind auch die Arbeiten von drei weiteren Beckurts-Preisträgern in unsere Entwicklungen eingeflossen: von Sigmar Wittig (1992), Gerd Hirzinger (1996, siehe Kapitel 4.4) und Jürgen Wolfrum (1998, siehe Kapitel 3.14). Von der Werkstofftechnik bis zur Verbrennungstechnologie und Aerodynamik konnten wir in unsere Triebwerksentwicklung das höchste technische Niveau integrieren. Viele ehemalige Mitarbeiter von BMW Rolls Royce haben heute Lehrstühle an Universitäten, wie am KIT in Karlsruhe für Metallkunde und für Turbomaschinen.

Das erste deutsche Serientriebwerk hat auch unter Umweltaspekten große Vorteile. Es benötigt nicht nur 12 % weniger Treibstoff als seine Konkurrenten, sondern es ist auch das leiseste Flugzeug seiner Klasse.

3 http://www.dlr.de/pt-lf/desktopdefault.aspx/tabid-8411/ (26.07.2014)
4 http://www.pci.uni-heidelberg.de/pci/d_index.html?http://www.pci.uni-heidelberg.de/pci/cschulz/d_tecflam.html (26.07.201

Nachdem die von BMW vorgegebenen wirtschaftlichen Ziele erreicht wurden, stieg im Jahre 2000 die Firma aus dem Joint Venture aus und übertrug die Firmenanteile an RR plc. Seitdem firmiert die Firma unter dem Namen Rolls Royce Deutschland.

Die BR 700 Triebwerksfamilie mit ihren fortschrittlichen Technologien wird konsequent für neue Anforderungen des Marktes weiterentwickelt und qualifiziert sich damit als eine nachhaltig Innovation, die in die Zukunft reicht.

Im Jahre 2009 wurde das Triebwerk BR 725 (Abb. 3.8.7) zugelassen, das auf dem Kerntriebwerk der BR 710 aufbaut und ein verbessertes Niederdrucksystem aufweist.

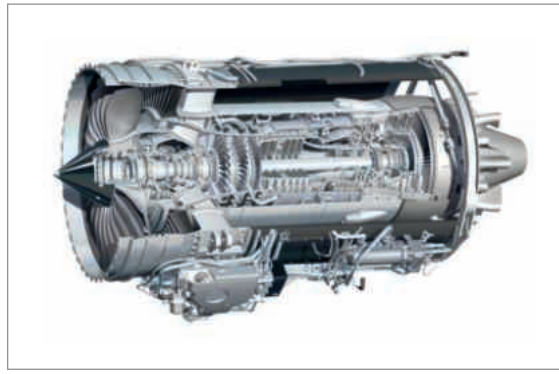


Abb. 3.8.7: Das Triebwerk BR 725

Es dient als Antrieb des neusten Business-Jets Flugzeug von Gulfstream, der 650 (Abb. 3.8.8). Das Flugzeug hält den Geschwindigkeitsrekord mit einer Flugmachzahl von 0,925 und hat die größte Reichweite von 15 000 Kilometern. Trotz des hohen Preises ist das Flugzeug so begehrt, dass man zwei Jahre auf die Auslieferung warten muss.

Abb. 3.8.8: Gulfstream 650 mit BR 725-Triebwerken

Heute haben die Triebwerke der BR 700 Familie über 13 Millionen Flugstunden absolviert. Sie werden von vier Herstellern in acht verschiedene Flugzeuge eingebaut: Gulfstream V, 500, 550 und 650, Bombardier Global 5000 und Global Express XRS, British Aerospace Nimrod und Boeing 717. Eine besondere Variante der Gulfstream 550 ist das Atmosphärenforschungsflugzeug HALO der Helmholtz-Gemeinschaft, das vom DLR betrieben wird.

Der Jahresumsatz der BMW Rolls Royce erreichte bereits im Jahr 2000 die geplanten 1 Milliarde Euro. Der Wirtschaftsplan, für den auch ich damals verantwortlich war, sah die Produktion von 600 Triebwerken vor, um namhafte Gewinne zu erzielen. Heute hat die Rolls Royce Deutschland bereits 3 000 Triebwerke der BR700 Familie hergestellt, und der Umsatz der Firma liegt, wie berichtet, bei 1,6 Milliarden €. Der Auftragsbestand reicht weit in die kommenden Jahre und damit werden die neu entstandenen ca. 3 500 hochqualifizierten Arbeitsplätze in Oberursel/Hessen und Dahlewitz/Brandenburg für die Zukunft gesichert.

Die Entwicklung der BR 700 Triebwerksfamilie geht weiter: Auf der letzten Internationalen Luft- und Raumfahrt-Ausstellung (ILA), im

September 2012, wurde ein komplett überarbeitetes Kerntriebwerk vorgestellt (Abb. 3.8.9).

Abb. 3.8.9: Das neue Kerntriebwerk auf der ILA 2012

Für die neuen Entwicklungen hat RR den Standort Dahlewitz erheblich ausgebaut und neue größere Prüfstände sowie ein neues Testzentrum für mechanische Bauteilerprobungen errichtet.

Im Rückblick werden Innovationen verkürzt als zügige, unpersönliche Erfolgsgeschichten dargestellt. Dahinter steckt aber harte Arbeit und ein hohes Risiko. Untrennbar gehört dazu eine flexible Unternehmensgeschichte, eng verbunden mit den Gründern, aber auch jedem einzelnen Ingenieur in hoch motivierten Teams. Von besonders großer Bedeutung ist die Übertragung der Innovationskultur auf die nächste Generation, denn der Wettbewerb und die Konkurrenz hören ja nicht auf.

3.9 Friedrich Kremer: Breitbandige Dielektrische Spektroskopie in der modernen Materialwissenschaft

Aus dem Spektrum der elektromagnetischen Wellen (Abb. 3.9.1) können wir Menschen nur einen winzigen Ausschnitt direkt wahr-nehmen. Für das Auge sichtbar ist der Spektralbereich von etwa 380 (violett) bis 780 nm (rot). Das längerwellige Infrarot empfinden wir über die Haut als Wärmestrahlung.

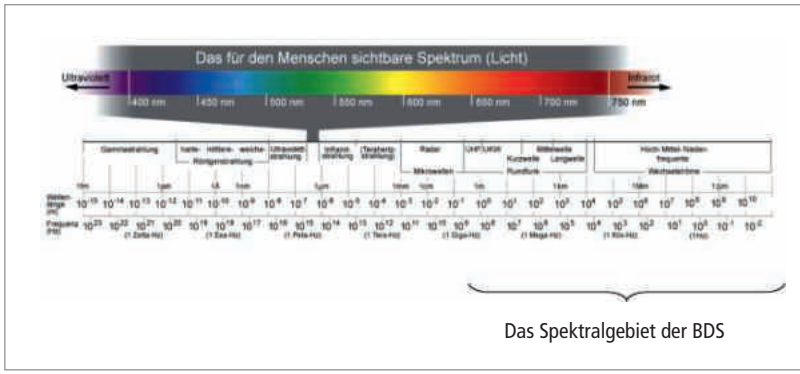


Abb. 3.9.1: Das Spektrum der elektromagnetischen Wellen, die ge-schweifte Klammer umfasst das Spektralgebiet der Breitbandigen Dielektrischen Spektroskopie (BDS).

Unterhalb des sichtbaren Bereichs schließen sich, mit immer kürzeren Wellenlängen, ultraviolette, Röntgen- und Gammastrahlen an. Oberhalb des infraroten Spektralbereiches folgt das Mikrowellengebiet mit Wellenlängen zwischen etwa 1mm und 10 cm. Der sich anschließende Wellenlängenbereich von 10 cm bis 100 Milliarden km ist für die Breitbandige Dielektrische Spektroskopie (BDS) interessant. Diese Methode spielt eine herausragende Rolle bei der Charakterisierung der elektrischen und dielektrischen Eigenschaften von Materialien in Abhängigkeit von Frequenz, Temperatur und Druck. Die wesentlichen zugrunde liegenden physikalischen Prozesse sind dabei gemäß den Maxwellschen Gleichungen Relaxation, Ladungstransport und Polarisation.

Das Anwendungspotential der BDS in der modernen Technologie kann man kaum überschätzen. Um z. B. Brennstoffzellen, Superkondensatoren, Batterien oder elektronische Schaltkreise zu entwickeln, ist die detaillierte Kenntnis der komplexen dielektrischen Funktion und der komplexen elektrischen Leitfähigkeit nötig. Diese Parameter können in einem breitbandigen dielektrischen Messsystem bestimmt werden. Aber auch für viele Fragen aus der Grundlagenforschung ist die BDS eine der zentralen Methoden geworden. Das Skalierungsverhalten von Relaxationsprozessen, die Dynamik in Nanometer-dünnen Schichten von (polymeren) Molekülen, das Schaltverhalten von Flüssigkristallen, Kristallisationsprozesse oder der Ladungstransport in ionischen Flüssigkeiten sind hierfür nur einige Beispiele.

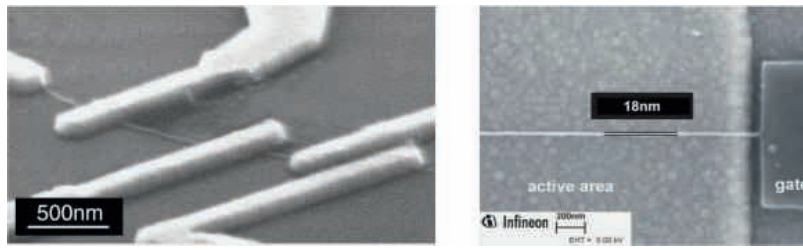


Abb. 3.9.2: Beispiele für die Messung dielektrischer und elektrischer Eigenschaften in der Nanotechnologie mit der BDS: links elektrische Kontaktfinger zur Messung des Transports von Kohlenstoff-Nanoröhrchen; rechts eine dünne Schicht in einem Transistorelement.

Als ich 1985 am MPI Mainz eine permanente Mitarbeiterstelle mit dem Auftrag antrat, ein „dielektrisches Labor“ aufzubauen, existierten weltweit keine breitbandigen Messsysteme. Ich habe sie dann selbst entwickelt, und nach nur zwei Jahren standen automatische Messgeräte zur Verfügung, die den kompletten Frequenzbereich von µHz bis 10 GHz lückenlos überdeckten und in Forschung und Industrie breites Interesse fanden. Versuche, über die damalige Patentverwertungsgesellschaft der Max Planck-Gesellschaft, die Garching Instrumente GmbH, eine Firma zu finden, die bereit war, die schon existierenden

Messsysteme weiterzuentwickeln und kommerziell zu verwerten, führten trotz fast zweijähriger intensiver Bemühungen leider nicht zum Erfolg.

Durch puren Zufall erfuhr ich in einem Telefongespräch mit dem Chef und Besitzer der (damals) Novocontrol GmbH, dass seine Firma auf der Suche nach einem neuen Produkt sei, um die bis dahin hergestellten Temperatur-Regler und Nephelometer für die Druckindustrie zu ergänzen. Wir verabredeten uns und es wurde eine Kooperation vereinbart, die nach einiger Zeit in einen Vertrag mündete, der Novocontrol GmbH das exklusive Recht sicherte, die von mir aufgebauten Messsysteme in Zusammenarbeit weiterzuentwickeln und zu vermarkten. Heute ist diese Firma (unterdessen NOVOCONTROL Technologies GmbH & Co. KG) der Weltmarktführer für breitbandige dielektrische Messsysteme. Seitdem haben sich Messelektronik und zugehörige Software stürmisch entwickelt und eine Vielzahl neuer Geräte sind dazugekommen. Abb. 3.9.3 zeigt ein Messgerät der Firma NOVOCONTROL Technologies GmbH & Co. KG.

Natürlich war es mir wichtig, die wissenschaftlichen Grundlagen und die Anwendungsgebiete der BDS weiterzuentwickeln. Der Stand dieses Gebietes ist einem Buch dargestellt, welches ich im Jahr 2003 zusammen mit Andreas Schönhals von der Bundesanstalt für Materialforschung in Berlin herausgegeben habe. Inzwischen gibt es darüber hinaus beim Springer Verlag eine neue Buchserie „Advances in Dielectrics“, die ebenfalls von mir herausgegeben wird.

Die BDS hat aber auch ganz neue wissenschaftliche Perspektiven eröffnet, wie z. B. die weltweit erstmalige Messung der molekularen Dynamik einzelner kondensierter Polymere mittels nanostrukturierter Elektrodenanordnungen. Dazu bringt man die Moleküle auf eine hoch leitfähige und ultraflache Silizium-Elektrode auf, über der dann eine Silizium-Gegenelektrode mit stark isolierenden Siliziumoxid-Nanostrukturen angebracht wird. Die Nanostrukturen dienen als

Abb. 3.9.3: Breitbandiges Dielektrisches Messsystem der Firma NOVOCONTROL Technologies GmbH & Co. KG.

Abstandshalter, sie sind nur 35 nm hoch (Abb. 3.9.4). In diesem winzigen Zwischenraum misst man zwar hauptsächlich Luft, aber eben auch einen Beitrag der einzelnen Moleküle. Zusätzlich kann man sich die Polymerketten auch im Atomkraft-Mikroskop anschauen und somit Struktur und Dynamik parallel untersuchen. Über 30 % der Polymer-Kettensegmente berühren das Substrat direkt. Da man das Molekulargewicht und die mechanische Ausdehnung kennt, kann man damit das Volumen der Nanotröpfchen bestimmen und nachweisen, dass man unter geeigneten Bedingungen vereinzelte Polymerketten erhält. Überraschenderweise findet man für die Dynamik von isolierten, einzelnen Polymerketten eine mittlere Relaxationsrate, die mit jener in einer polymeren Schmelze übereinstimmt. Selbst auf einer Skala von

wenigen nm ist die molekulare Dynamik praktisch unverändert im Vergleich zu einer freien Schmelze.

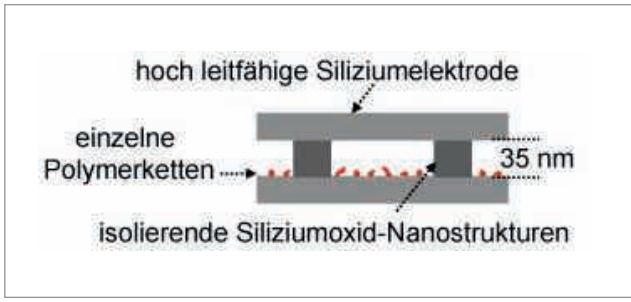


Abb. 3.9.4: Messanordnung für die BDS-Spektroskopie an einzelnen Molekülen oder Polymerketten modifiziert nach Tress et al.[1]

Die Theorie der dielektrischen Relaxation hat Peter Debye entwickelt. Er war von 1927 bis 1935 Direktor des Physikalischen Institutes der Universität Leipzig und wurde 1936 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet. Meine wissenschaftlichen Lehrer waren die Direktoren der Max Planck-Institute (MPI) für Festkörperphysik in Stuttgart und für Polymerforschung in Mainz, Ludwig Genzel und Erhard Fischer. Wichtig für den Erfolg waren auch Georg Zak, Ingenieur am MPI in Mainz und die vielen beteiligten Doktoranden und Postdoc-Wissenschaftler.

1 M. Treß et al.: "Glassy Dynamics in Condensed Isolated Polymer Chains" Science 341 (2013) 1371-1374

3.10 Walter Krenkel: Bruchzähe Keramik – zwischen Vision und Wirklichkeit

In den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts gab es ein regelrechtes „Keramik-Fieber“. Damals versuchte man, viele technische Komponenten, die hohen Temperaturen ausgesetzt waren, vor allem in Verbrennungsmotoren, aus Keramik herstellen. Die Entwicklungen von Keramikmotoren und keramischen Gasturbinen sind aber sämtlich gescheitert, weil die Schadenstoleranz der keramischen Bauteile damals zu gering war oder die Herstellkosten zu hoch waren.

Die aussichtsreichste Möglichkeit, die Bruchzähigkeit von Keramik zu erhöhen, ist die Einlagerung von Fasern in keramische Matrices. Man kennt in der Technik viele Verbundwerkstoffe, die eine polymere oder metallische Matrix aufweisen. In diesem Beitrag geht es jedoch um keramische Werkstoffe, deren Matrix aus Oxiden oder Nicht-Oxiden besteht. Es gibt darüberhinaus noch andere Methoden, Keramiken zu duktilisieren, also die Bruchzähigkeit zu steigern, wie beispielweise Partikelverstärkung oder Umwandlungsverstärkung. Das Spannungs-Dehnungs-Diagramm (Abb. 3.10.1) zeigt, dass eine mono-

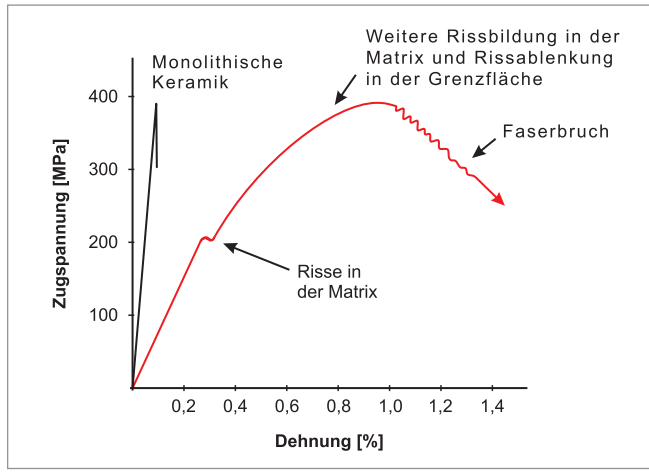


Abb. 3.10.1: Spannungs-Dehnungs-Diagramm für monolithische und faserverstärkte Keramiken

lithische Keramik unter Belastung kaum dehnbar ist, ein rein linear-elastisches Verhalten aufweist und schlagartig bricht. Das Ziel einer Einlagerung von Fasern ist es nun, ein quasi-plastisches Bruchverhalten mit möglichst hohen Bruchdehnungen zu erhalten. Man erreicht dies dadurch, dass unter äußerer Belastung entstehende Matrix-Risse an den Fasern umgelenkt werden und sich entlang der Fasern verzweigen (Abb. 3.10.2). Voraussetzung hierfür sind schwache Bindungskräfte zwischen Fasern und Matrices, also schwache Grenzflächen. Bei hohen Belastungen können auch Faserbrüche entstehen (Abb. 3.10.4) sowie einzelne Fasern oder ganze Faserbündel aus der Matrix herausgezogen werden. Ähnlich wie bei dem natürlichen Faserverbundwerkstoff Holz erhält man also keine glatten Bruchflächen, die Risslänge wird deutlich vergrößert und Bruchenergie wird dissipiert.

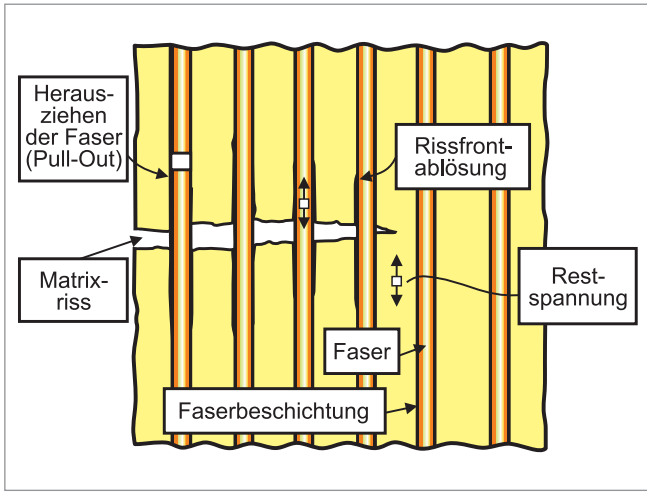


Abb. 3.10.2: Versagensmechanismen in Faserverbundkeramiken

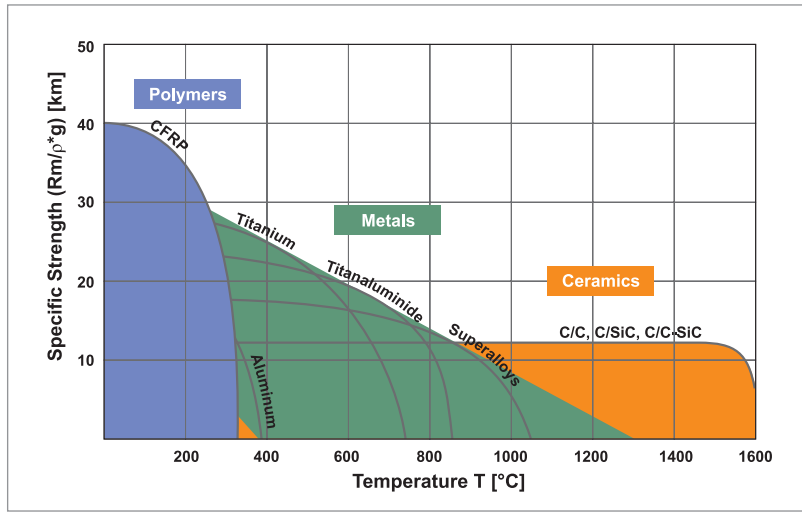


Abb. 3.10.3 Massenspezifische Festigkeiten von Materialien in Abhängigkeit von der Einsatztemperatur

Wozu dient diese Werkstoffforschung? In Abb. 3.10.3 sieht man, dass die massenspezifische Festigkeit aller Materialien mehr oder weniger mit der Temperatur abnimmt. Je niedriger also die Anwendungstemperaturen der Werkstoffe sind, desto leichter wird das Strukturbauteil und umso „einfacher“ ist Leichtbau. Die leichtesten Materialien bestehen aus polymeren Faserverbundwerkstoffen; mit steigenden Temperaturen geht der Konstrukteur zu Aluminium oder den schwereren Titan- und Nickel-Basis-Legierungen über. Keramische Verbundwerkstoffe sind für den Hochtemperaturbereich oberhalb von 1 000 °C prädestiniert und für Strukturbauteile, insbesondere im Hochtemperatur-Leichtbau, alternativlos. Das Diagramm zeigt aber auch, dass die Festigkeit der Verbundkeramiken trotz ihrer niedrigen Dichte geringer ist als die der anderen Konstruktions-Werkstoffe. Daraus kann man folgern, dass Hochtemperaturstrukturen typischerweise schwerer sind als vergleichbare Strukturen, die nur bei Raumtemperatur eingesetzt werden.

Im Jahr 2002 erhielt der Autor den Karl-Heinz Beckurts Preis für die Entwicklung eines Verfahrens, das sich inzwischen in der Industrie für viele Produkte aus Verbundkeramiken durchgesetzt hat: das Flüssigsilizierverfahren. Dieses Verfahren besteht aus drei Schritten:

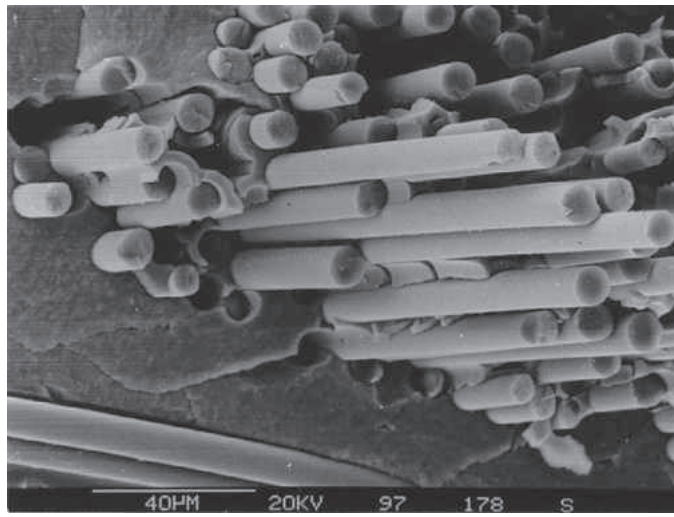


Abb. 3.10.4: Bruchfläche eines keramischen Faserverbundwerkstoffs

Zunächst werden Fasern mit einem Kunstharz getränkt und zu einem polymeren Verbundwerkstoff ausgehärtet. Anschließend erfolgen zwei Wärmebehandlungen, in denen die Matrix umgewandelt wird. Zuerst erfolgt eine Pyrolyse zur Erzeugung eines porösen Kohlenstoffkörpers, anschließend eine reaktive Metall-Schmelzinfiltration. Dank der hohen Kapillarwirkung der Fasern und der translaminaren Risse können große und dickwandige Strukturen in wenigen Minuten infiltriert und durch konsekutive Carbidbildung in wenigen Stunden keramisiert werden.

Diese Technologie wurde erstmals für Leichtbaustrukturen im Rahmen von Raumfahrtprogrammen entwickelt. Sie wurde dann auf terrestrische Produkte übertragen, es handelt sich also um einen klassischen spin-off aus der Raumfahrt. Abb. 3.10.5 zeigt ein typisches Produkt, eine Carbon-Keramik-Bremsscheibe, wie sie heute in Premium-Fahrzeugen eingesetzt wird.

Abb. 3.10.5: Keramik-Bremsscheibe der Firma Porsche

Auch als Notbremsen für Aufzüge in Hochhäusern oder im Anlagenbau werden Keramikbremsen seit Jahren serienmäßig eingesetzt. Bei diesen Hochleistungs-Anwendungen können jeweils Temperaturen von mehr als 1 000 °C auftreten, weshalb weder organische noch metallische Werkstoffe eine Alternative zu diesen Keramiken darstellen.

Die chronologische Entwicklung der Automobilbremsscheibe zeigt Abb. 3.10.6. Die Entwicklung begann im Deutschen Zentrum für Luft und Raumfahrt (DLR) in Stuttgart. Ursprünglich wurde der Werkstoff und das Herstellungsverfahren der Flüssigsilizierung

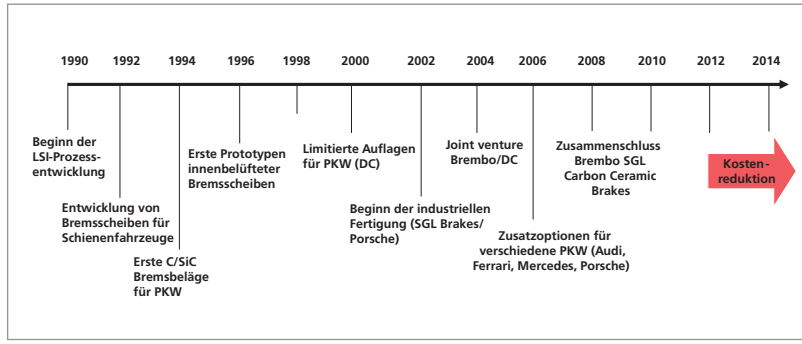


Abb. 3.10.6: Chronologie und Meilensteine bei der Entwicklung der Keramik-Bremsscheibe

für den Thermalschutz von zukünftigen Raumfahrzeugen, wie dem damals geplanten „Sänger“, entwickelt. Mit der Idee, diese Technologie auch für Bremsen einzusetzen, nahmen die Forscher des DLR 1994 eigeninitiativ mit der deutschen Automobilindustrie Kontakt auf. Nur bei Porsche ist jedoch die Idee auf Interesse gestoßen. Das Vorgehen war dann sehr pragmatisch. Es wurden Testfahrten auf Passstraßen durchgeführt, um die Tauglichkeit der Keramiken als Reibbeläge zu prüfen. Das Ergebnis war positiv, aber es zeigte sich auch, dass die konventionellen Bremsscheiben aus Grauguss nach wenigen Kilometern verschlissen waren.

Zwischen 1994 und 1996 wurde das Verfahren nun derart weiterentwickelt, dass auch komplexe Bremsscheiben hergestellt und getestet werden konnten. So wurde eine Kurzfasertechnologie zur endkonturnahen Fertigung und eine prozessintegrierte Beschichtungstechnik entwickelt, außerdem eine Fügetechnik, die sowohl eine differenzielle als auch integrale Bauweise ermöglicht. Zwischen der Patentierung und Prototyp-Entwicklung bis zur Serieneinführung 2002 sind insgesamt sieben Jahre vergangen. Heute werden mehr als 100 000 Bremsscheiben pro Jahr mit steigender Tendenz produziert. Für das normale Kraftfahrzeug sind sie mit etwa 2 000 € pro Bremssystem jedoch immer noch zu teuer. Deshalb steht bei der weiteren Entwicklung die Senkung der Herstellkosten im Vordergrund.

Zu Beginn der Markteinführung der Keramik-Bremsen wurden sehr optimistische Prognosen über die zukünftige Marktentwicklung erstellt. Sie beruhten auf der Annahme von deutlichen Volumeneffekten, also der Kostensenkung durch zunehmende Stückzahlen. Durch die Weiterentwicklung der Herstelltechnologien, insbesondere der kontinuierlichen Prozessführung von Pyrolyse und Silizierung, sollten die Herstellzeiten und damit die Kosten deutlich reduziert werden. Tatsächlich sind die Preise für die Keramik-Bremsen aber in den letzten Jahren nahezu konstant hoch geblieben. Das liegt hauptsächlich daran, dass die Automobilhersteller sehr unterschiedliche Bremsschei-

ben-Geometrien verwenden, so dass sich die erwarteten Stückzahleffekte noch nicht einstellen konnten. An der Einführung neuer Fertigungstechnologien wird daher intensiv weitergearbeitet, um die Herstellung unterschiedlicher Geometrien flexibler und kostengünstiger zu gestalten.

Das Fazit aus dieser nun 20-jährigen Forschungsarbeit lautet: Es war ein erfolgreicher Technologietransfer aus der Raumfahrt-Forschung in die deutsche Industrie möglich, dessen Implementierung Wertschöpfung und Arbeitsplätze in verschiedenen deutschen Firmen geschaffen hat. Die vorgestellte Technik hat sich heute durchgesetzt, nicht für alle Anwendungen, aber für solche mit besonders hohen Leistungsansprüchen. Für die Entwicklung des Verfahrens war die Verleihung des Karl Heinz Beckurts-Preises im Jahr 2002 ein wichtiger Meilenstein.

Der große Investitionsbedarf und die hohen Kosten für die Rohstoffe ließen damals die Ausgründung eines eigenen Unternehmens als zu risikoreich erscheinen. Das DLR hat das Verfahren aber mit Patent-Familien relativ großflächig abgedeckt. So konnten Patente verkauft oder Lizenzverträge abgeschlossen werden. Die Initiative für diese Entwicklung ging von der Wissenschaft aus, nicht von der Wirtschaft - teilweise mussten wir unsere Ideen wie saures Bier auf dem Markt anbieten. Die staatliche Förderung im Rahmen von Raumfahrt- und Materialforschungsprogrammen war für die Umsetzung der Entwicklungen in marktfähige Produkte außerordentlich wichtig. Als Fazit ist eine erfolgreiche Werkstoff- und Prozess-Innovation in einem Hochtechnologiefeld gelungen, auf dem Deutschland heute weltweit führend ist.

3.11 Markus Ortsiefer: Kleine Laser für Kommunikation und Sensorik – von universitärer Forschung zur Unternehmensgründung und industriellen Anwendung

Im Jahr 2004 sind Prof. Dr.-Ing. Markus Amann und ich für die Entwicklung neuartiger oberflächen-emittierender Laserdioden und die Umsetzung dieser Innovation durch die Gründung der Firma VERTILAS GmbH mit dem Karl Heinz Beckurts-Preis ausgezeichnet worden. Ich bin auch heute noch für die technische Leitung der Firma verantwortlich.

3.11.1 Grundlagen der VCSEL

Wir befinden uns im Bereich der optischen Technologien. Über die Bedeutung der VCSEL, der Vertical-Cavity Surface-Emitting Laserdiodes, hat schon Karl Ebeling (Abschnitt 2.4, S. 49) berichtet. Wir stellen solche Dioden sowohl für die optische Kommunikation wie für die Sensorik her.

In einem Halbleiterlaser wird Licht bei einer bestimmten Wellenlänge beim Übergang von Ladungsträgern zwischen verschiedenen Energieniveaus im Festkörper emittiert und zunächst in einem Resonator eingefangen. Das Licht, das den Resonator verlässt, hat exakt die gleiche Wellenlänge bzw. Frequenz, ist also monochrom, und schwingt auch mit der gleichen Phase, ist also kohärent. Bei einer konventionellen Laser-Diode benutzt man die Grenzfläche des Halbleiters zur Luft als „Spiegel“ für den Resonator. Im Gegensatz zu diesen Kanten-Emittern tritt der Laserstrahl bei einem VCSEL senkrecht zur Halbleiteroberfläche aus. Der Resonator wird in diesem Fall durch sog. Bragg-Spiegel (Kapitel 3.3, S. 94) gebildet, alternierende dünne Schichten mit unterschiedlichen Brechungsindices, deren Reflexionsvermögen in der Summe deutlich über 99 % liegt. Der Lichtstrahl eines VCSEL zeichnet sich durch ein rundes Strahlprofil mit geringer Divergenz aus und ist

gut zu modulieren, um Informationen zu übertragen. Die Wellenlänge des Lichts lässt sich darüberhinaus über Temperatur- und Stromveränderungen variieren. VCSEL lassen sich sehr gut mit optischen Fasern koppeln und haben nur eine geringe Leistungsaufnahme. Gegenüber herkömmlichen Lasern sind Herstellung, Test und Aufbau wesentlich einfacher.

VCSEL können in sehr kleinen Dimensionen hergestellt werden; auf einem normalen 2 Zoll-Wafer, also auf eine Halbleiterscheibe mit 5 cm Durchmesser, passen bei einer Chipgröße von 0.25 x 0.25 mm über 20 000 VCSEL (Abb. 3.11.1). Mit Blick auf die Fertigungskosten ist dies wichtig, weil heute pro Jahr ein Bedarf von vielen Millionen Stück besteht, bei steigender Tendenz. Herkömmliche VCSEL, die Licht unter 1 µm Wellenlänge, also im sichtbaren Bereich und im nahen Infrarot (vgl. Abb. 3.9.1) emittieren, werden für die Informationsübertragung mit vergleichsweise kurzen Reichweiten bis zu einigen 100 m oder in optischen Sensorikanwendungen wie z. B. Computer-Mäusen eingesetzt. Sie bestehen aus Galliumarsenid (GaAs). In modernen Rechen- und Datenzentren können mehrere Millionen VCSEL Verwendung finden.

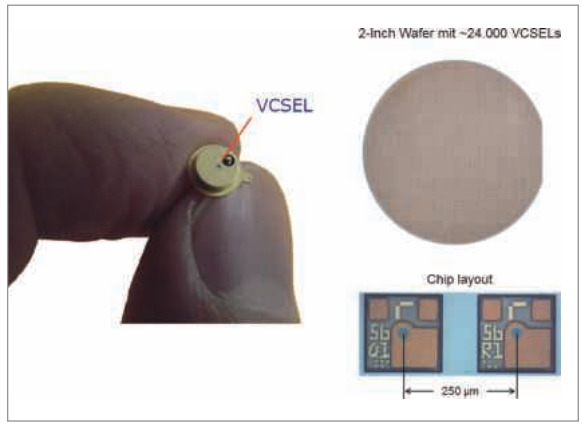


Abb. 3.11.1: Wafer mit 24 000 VCSELs (rechts oben), typische Struktur (darunter) und ein auf einem Gehäuse aufgebauter VCSEL (links)

Für die optische Nachrichtenübertragung über weitere Strecken benötigt man längere Wellenlängen von 1,3 bis 1,6 µm, um Informationen verlustfrei übermitteln zu können. Für diesen Wellenlängenbereich ist die Herstellung vertikal emittierender Laserdioden sehr viel schwieriger. VERTILAS stellt Laserdioden für diesen Wellenlängenbereich auf der Basis von Indiumphosphid (InP) her. Bei dem Übergang zu größeren Wellenlängen in unseren sogennannten BTJ-VCSEL nutzt man auch noch einen quantenmechanischen Effekt (Buried Tunnel Junction, BTJ).

3.11.2 VCSEL für die Spektroskopie

Für die Spektroskopie kombiniert man einen VCSEL mit einem Temperaturfühler und einem Thermoelement (Abb. 3.11.2), mit dem man eine bestimmte Temperatur einstellen kann. Durch Veränderung der Temperatur und des Stroms kann man die vom VCSEL emittierte Wellenlänge über einen gewissen Bereich – typischerweise einige Nanometer – durchstimmen.

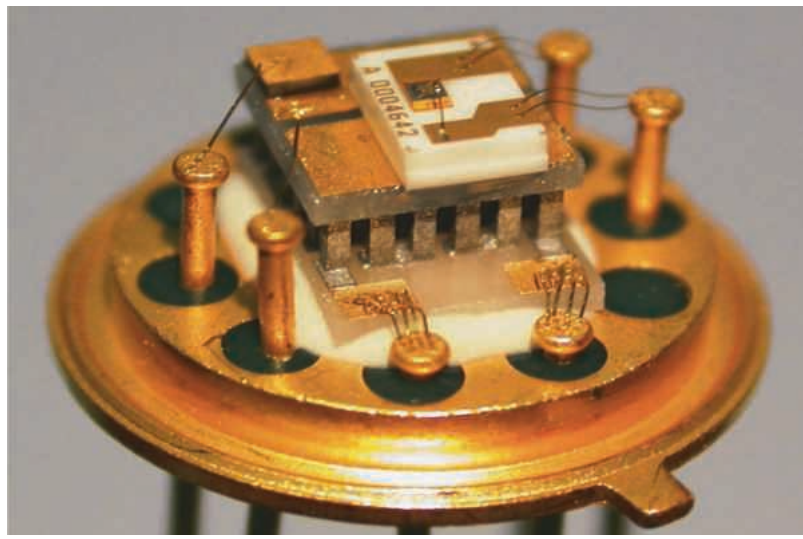


Abb. 3.11.2 VCSEL auf TO-Gehäuse mit Thermistor und Thermoelement

Bei der Tunable Diode Laser Spectroscopy (TDLS) durchstrahlt man ein Gas mit einem Laserstrahl, dessen Wellenlänge durchgestimmt wird. Bestimmte Wellenlängen aus diesem Spektrum werden von den Molekülen, aus denen sich das Gas zusammensetzt, absorbiert und sind dann in einem Detektor, der das Laserlicht nach der Passage durch das Gas analysiert, in ihrer Intensität abgeschwächt. Jedes Gas hinterläßt dabei seinen charakteristischen Fingerabdruck. Die Anwendungen dieses Verfahrens sind sehr vielfältig, sie reichen von der Gas-Analytik, in der die Zusammensetzung eines Gases ermittelt wird, über die Prozesskontrolle, z. B. bei Verbrennungsprozessen, bei denen auch die Temperaturen und Drücke der Gase ermittelt werden können, bis zur Sicherheitsüberwachung. Die Vorteile der VCSEL bestehen dabei in einem großem Abstimmbereich von mehreren Nanometern, in einer schnellen Modulation bis in den MHz-Bereich sowie in der geringen Leistungsaufnahme, was besonders bei batteriebetriebenen Überwachsungssystemen sehr wichtig ist. Abb. 3.11.3 zeigt einen Überblick über die Gase, die mit der TDLS erfasst werden können.

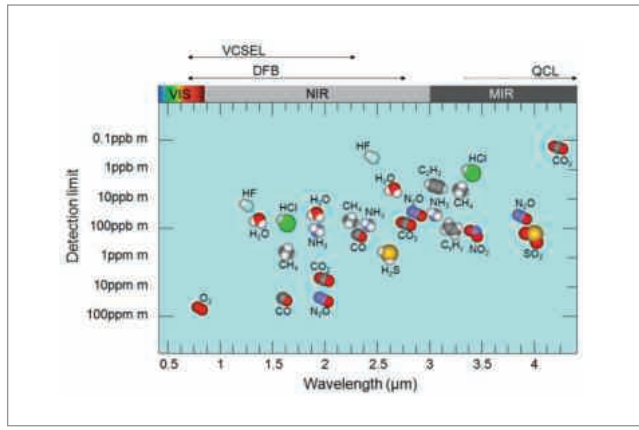


Abb. 3.11.3: Mit TDLS nachweisbare Gase, angeordnet nach der Nachweis-Empfindlichkeit (ppm = eins zu einer Million, ppb eins zu einer Milliarde Teilchen) über der Wellenlänge für die verschiedenen Lichtquellen sichtbares Licht (VIS), VCSEL, Distributed Feedback Laser (DFB), nahes und mittleres Infrarotlicht (NIR und MIR) und Quantenkaskadenlaser (QCL)

Man erkennt, dass mit der Wellenlänge die Nachweisempfindlichkeit ansteigt. VCSEL decken dabei heute einen Wellenlängenbereich von 760 nm bis 2,3 µm ab. Wir planen bei VERTILAS, diesen Bereich durch den Einsatz von Galliumantimonid (GaSb)-Bauelementen auf bis zu 3 µm auszuweiten. Abb. 3.11.4 zeigt die hohe Auflösung und die gute Übereinstimmung mit den gemessenen Linienspektren. Anwendungsgebiete liegen u. a. in der Atmosphären- und Umweltforschung und in der Petroindustrie.

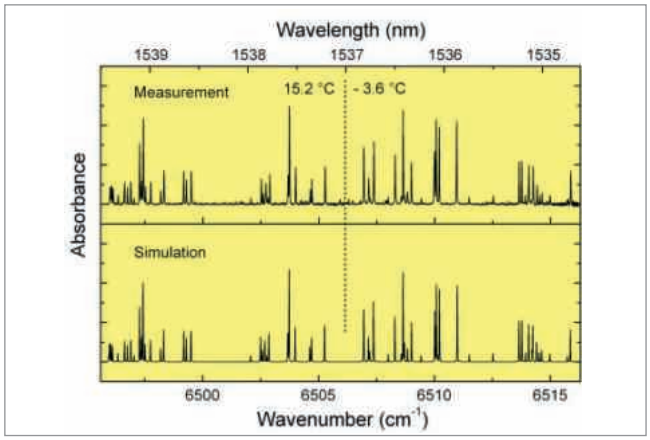


Abb. 3.11.4: Ammoniak-Spektrum, gemessen mit VCSEL im Vergleich zum simulierten Spektrum

3.11.3: VCSEL für die Informationsübertragung

Die Bedeutung der optischen Kommunikation kann man nicht genug hervorheben (vgl. Abschnitt 2.4), sie ist das Nervenzentrum unserer modernen Informationsgesellschaft. Dabei geht es aber nicht nur um die Übertragung großer Datenmengen über große Entfernungen zwischen wichtigen Knotenpunkten, sondern auch um die Verbindung mit den nachgeschalteten Einheiten bis zum Endanwender – man spricht hier von der Fiber-to-the-home-Technik. Hier besteht ein großer Bedarf für kosteneffiziente und leistungsfähige Bauelemente. Der geringe Leistungsbedarf verschafft den VCSEL dabei eine gute Ausgangsposi-

tion, denn man will natürlich den Energiebedarf des Informationssektors trotz seiner enormen Leistungssteigerung so gering wie möglich halten. Das neue Schlagwort heißt deshalb „green photonics“.

Die Leistungsfähigkeit der VERTILAS-VCSEL bei der Datenübermittlung zeigt das sogenannte Augendiagramm (Abb. 3.11.5). Die Datenübertragungsrate eines einzelnen VCSEL, den Abb. 3.11.1 zeigt, entspricht etwa 150 000 gleichzeitig geführten Telefonaten.

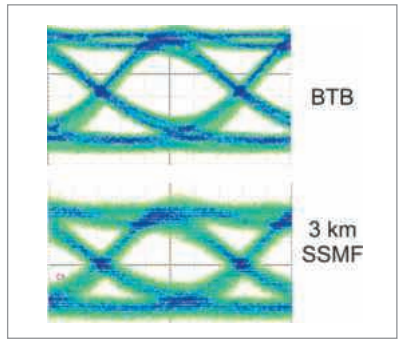


Abb. 3.11.5: Augendiagramm bei einer Übertragung von 12,5 Gb/s mit einem 1,3 µm-BTJ-VCSEL, oben bei „Back-to-Back“ (BTB)- Freiraumübertragung, unten nach 3 km in einer Standard Single Mode Faser (SSMF), aufgetragen ist die Spannungsdifferenz zwischen den binären Zuständen 0 und 1 über der Zeit.[1]

Der Beginn der Erfolgsgeschichte von VERTILAS liegt nun 15 Jahre zurück. 1997 begann an der TU München die Forschung im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 348 der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Schon zwei Jahre später gab es erste funktionsfähige Muster und 2001 haben wir die Firma VERTILAS gegründet, obwohl uns auch interessante Verwertungsangebote aus der Industrie vorlagen. Nach erfolgreicher Akquirierung von Venture Capital, vor allem von der Technologie-Beteiligungsgesellschaft der KfW-Mittelstandsbank und der High-Tech-Private Equity konnte die Firma 2002 den

1 F. Mederer: Optische Datenübertragung mit Vertikallaserdioden im Wellenlängenbereich von 650 bis 1550 nm, Göttingen (2004) 77

Betrieb aufnehmen. Im Jahr 2004 wurde die Entwicklung mit dem Karl Heinz Beckurts-Preis gewürdigt (Abb. 3.11.6).

Abb. 3.11.6: Übergabe des Karl Heinz Beckurts-Preises 2004 an Prof. Dr. Markus Amann und den Autor dieses Beitrags durch den Vorsitzenden der Stiftung, den Herausgeber dieses Buches.

Die VERTILAS GmbH blickt auf eine anhaltende Erfolgsgeschichte zurück und ist heute ein führendes und wachsendes Unternehmen bei der Entwicklung, Produktion und Vermarktung langwelliger VCSEL sowie Partner wichtiger Technologie-Projekte im nationalen und internationalem Umfeld.

3.12 Thomas Scheibel: Quo vadis Spiderman?

Spiderman, der berühmte Comic-Held, macht aus wissenschaftlicher Sicht so ziemlich alles falsch, was man falsch machen kann. Wenn er am Schluss an Materialversagen stirbt, dann hat er nicht genau genug hingeschaut, womit die Natur sein Vorbild ausgestattet hat. Ebenso wie bei der Lotus-Pflanze (Abb. 3.2) weiß die Menschheit eigentlich seit Jahrtausenden, welche besonderen Qualitäten die Spinnen-Seide hat. Schon Aristoteles hat beschrieben, dass sie sich besonders als Wundauflage eignet. Ureinwohner aus Polynesien verwenden seit undenklichen Zeiten Spinnennetze für den Fischfang. Einer meiner Ingenieure hat sich davon anregen lassen und ein solches Fangnetz rekonstruiert (Abb. 3.12.1). Damit kann man tatsächlich Fische fangen, aber das ist nicht unser primäres Ziel.

Abb. 3.12.1 Fangnetz für Fische mit Spinnenseide nach polynesischem Vorbild

Was fasziniert die Menschen seit langem an Spinnenseide? Das ist eine Kombination von Eigenschaften, wie man sie in dieser Zusammensetzung nirgendwo anders findet: zum einen eine besondere mechanische Eigenschaft, nämlich die Verbindung aus einer großen Reißfestigkeit mit einer hohen Belastbarkeit, zum anderen ist es ihre Biokompatibilität, die es für die Medizintechnik attraktiv erscheinen lässt. Denn Spinnenseide ruft keine Allergien hervor, wirkt entzündungshemmend und wundheilungsfördernd.

Außergewöhnlich ist die Belastbarkeit einer Spinnenseidenfaser, die man auch als Dehnungsarbeit beschreiben kann. Sie ist um ein Vielfaches höher als die besten von Menschen geschaffenen Stoffe (Abb. 3.12.2, S. 168) oder andere Naturfasern. Warum wird das Material also nicht genutzt, und wie kann man es herstellen oder gewinnen?

Als ich im Jahr 2002 begann, mich mit der Spinnenseide zu beschäftigen, war ich nicht der Erste. Seit 1990 hatte DuPont versucht, eine biotechnologische Spinnenseide zu entwickeln, das Projekt aber nach einem Aufwand von 40 Millionen $ im Jahr 2011 aufgegeben. Um 2000 hatte eine Firma Nexia versucht, Spinnenseidenproteine in Ziegenmilch zu produzieren, dabei zwar viel Aufsehen in der Öffentlichkeit aber nur geringe Ausbeuten und minderwertige Fasern erzielt. Dieses Projekt wurde 2006 eingestellt, hielt sich aber noch bis 2011 in den Medien.

Wir haben uns von diesen negativen Erfahrungen nicht entmutigen lassen, obwohl die ganze Fachwelt gesagt hat, dass das nicht erfolgreich sein kann, erst recht, da wir ja jung und unerfahren seien. Wir haben es trotzdem versucht, aber nach unseren ersten ermutigenden Ergebnissen wurden zwei Förderanträge abgelehnt. Mit Hilfe kleinerer Stipendien und mit Unterstützung meines Habil-Vaters Prof. J. Buchner konnten wir trotzdem weiterforschen und haben 2004 erst einmal drei Patente angemeldet und danach die Ergebnisse in wissenschaftlichen Magazinen publiziert. Dann ist unsere Arbeit so gut fortgeschritten,

dass wir 2008 die Firma AMSilk gründen konnten. Im gleichen Jahr wurde ich auch mit dem Karl Heinz Beckurts-Preis ausgezeichnet.

Warum haben wir uns für eine Firmengründung entschieden? Tatsächlich sind damals viele Firmen auf uns zu gekommen und wollten uns zeigen, wie man unsere Forschungsergebnisse umsetzen kann. Aber es waren genau die Firmen, die es zwanzig Jahre nicht geschafft hatten, die Herstellung in den Griff zu bekommen. So haben wir es vorgezogen, eine eigene Gesellschaft zu gründen. Wir fanden das Konzept sehr interessant, dass die TU München als Gesellschafter mitwirken wollte, aber, u.a. aufgrund der Genehmigungspflicht dieses Vorhabens durch das Bayerische Finanzministerium, hat es sich zwei Jahre hingezogen. Der Beckurts-Preis kam genau im richtigen Augenblick, er war für die gerade 6 Wochen alte Firma ein Türöffner, sowohl in der Industrie als auch in der Forschung.

Nach meinem Ruf 2007 von der TU München an die Universität Bayreuth habe ich die Entwicklung dort fortgesetzt. 2011 konnte die Firma AMSilk erstmals Seidenrohmaterial in größeren Mengen, im Kilogramm-Maßstab, verfügbar machen. Anfang März 2013 endlich erreichten wir, die Firma AMSilk und meine Bayreuther Gruppe, den Meilenstein, auf den wir seit vielen Jahren hingearbeitet hatten: Die erste Biotech-Spinnenseide mit naturidentischer Belastbarkeit konnte vorgestellt werden. Der Prozess ist auf industrielle Dimensionen skalierbar. Im Mai 2013 begann AMSilk in Planegg mit dem Aufbau eines Technikums für die anstehenden Skalierungsarbeiten.

Wie haben wir das Problem der Herstellung gelöst? Anders als bei Seidenraupen kann man die Seide praktisch nicht von den Spinnen selbst herstellen lassen, da sie Kannibalen sind und sie deshalb sehr aufwendig einzeln gehalten werden müssten. Als vor kurzem in der Presse über einen Umhang aus Spinnenseide berichtet wurde, der in London vorgestellt worden war, fehlte der nicht unwichtige Hinweis, dass 75 Menschen in Indonesien 1,5 Millionen Spinnen über 4 Jahre

gemolken haben, um einen einzelnen Umhang herstellen zu können. Das ist also sicher kein industrietauglicher Prozess.

Wir haben stattdessen einen Prozess gewählt, in dem zunächst Darmbakterien die Rohproteine herstellen. Er konnte von AMSilk in einem Technikum der TU München so weit entwickelt werden, dass heute bei Lohnherstellern bis in den Tonnenmaßstab genug Rohmaterial für die Faserentwicklung zur Verfügung gestellt werden kann.

Das hat es uns ermöglicht, die Herstellung der Fasern in Angriff zu nehmen. Daraus ist ein Produkt entstanden, dem wir den Namen BioSteel® gegeben haben (Abb. 3.12.2). Am 13. März 2013 konnten wir das neue Material der Presse vorstellen. Die Belastbarkeit von Biosteel ist mit der natürlicher Spinnenseide identisch.

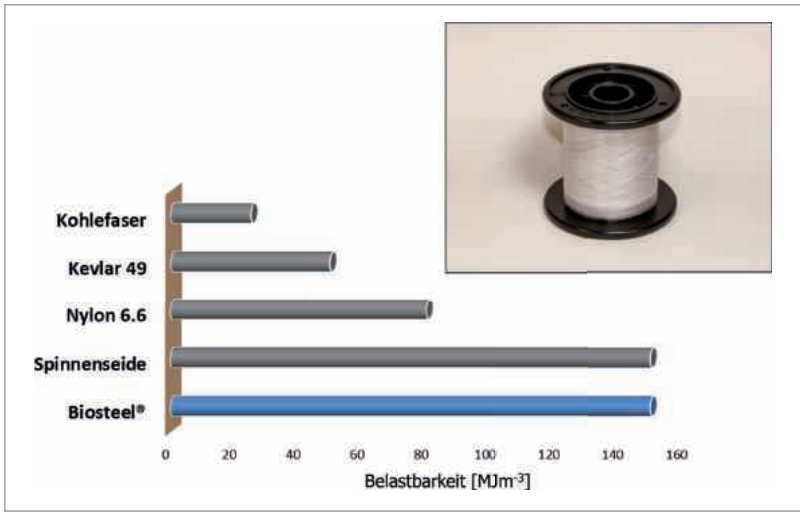


Abb. 3.12.2: BioSteel®-Vorstellung, Belastbarkeit in MJm^{-3}

Noch haben wir aber nicht alle Eigenschaften der Spinnenseide in diesem biotechnologischen Produkt abgebildet. Unser erstes Ziel, die Belastbarkeit haben wir erreicht. Unsere Faser ist wesentlich elastischer als die Naturfaser, weshalb sie für einige technische Anwendungen

noch nicht brauchbar ist. Aber zum ersten Mal ist jetzt Spinnenseide in einem technischen Prozess herstellbar.

Welche Produkte können wir damit herstellen? Ein Beispiel, das wir am Lehrstuhl für Biomaterialien an der Universität Bayreuth zusammen mit Bosch/Siemens Hausgeräte und der Sander AG entwickelt haben, ist ein mit Spinnenseide veredelter Staubsaugerbeutel. Die Rückhaltefähigkeit normaler Staubsaugerbeutel gerade für den gesundheitsgefährdenden Feinstaub bedarf dicker Abscheideschichten (meist aus Polypropylen). Mit signifikant dünneren Schichten aus einem Seidenflies können wir dieselbe Filtereffizienz für Feinstaub erreichen, aber bei signifikant verringertem Druckwiderstand des Filters und damit Energiebedarf des Staubsaugers (Abb. 3.12.3). Dabei sind in dem Beutel statt 55 g Polypropylen Feinstaubfilter nur 110 mg Seide verarbeitet worden. Da allein Bosch/Siemens Hausgeräte pro Jahr 12 Millionen Filterbeutel verkaufen, muss für diese Anwendung ein angemessen großer Produktionsprozess aufgebaut werden.

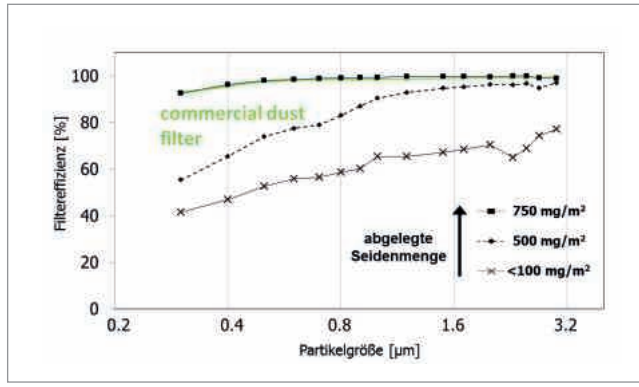


Abb. 3.12.3: Feinstaubrückhaltung von Staubsaugerbeuteln mit Spinnenseidenvlies

Die Firma AMSilk hat in der Zwischenzeit medizintechnische Produkte entwickelt. Als erstes Produkt befindet sich jetzt eine Beschichtung für ein Brustimplantat (Abb. 3.12.4) in der klinischen Erprobung. Damit kann die bei Silikon mögliche Kapselfibrose vermindert werden,

die vor allem bei Krebspatientinnen häufig zu starken Komplikationen führt, die eine zwangsweise Explantation nach sich ziehen. Wir konnten zeigen, dass durch eine Beschichtung des Implantats mit einem nur 5 µm dicken Seidenfilm diese Komplikation im Tierversuch ausblieb.

Abb. 3.12.4: Brustimplantat mit Spinnenseiden-Beschichtung

Als Nebenprodukt ist eine Kosmetikserie entstanden, weil die Zulassungsschwellen dafür niedriger sind als bei der Medizintechnik. Dies ist das erste frei auf dem Markt erhältliche Produkt, das Spinnenseiden-Proteine enthält.

Mein Dank gilt der Beckurts-Stiftung, denn der Preis hat mir sowohl bei der Umsetzung der Ergebnisse wie in der Forschung sehr geholfen, vor allem aber auch meinen Mitarbeitern.

3.13 Wolfgang Wahlster: Informationstechnologie als Innovationsmotor – Industrielle Anwendungen der DFKI-Forschungsergebnisse

Wir haben im Deutschen Forschungszentrum für Künstliche Intelligenz (DFKI GmbH) in Saarbrücken, Kaiserslautern, Bremen und Berlin viele Forschungsergebnisse erfolgreich in die Industrie übertragen. Was war unser Erfolgsrezept?

Im Jahr 2000 habe ich den Karl Heinz Beckurts-Preis für das Sprachdialogsystem VERBMOBIL erhalten, weltweit das erste Übersetzungssystem, das auf gesprochener Sprache basierte. Es war der dritte Preis in meiner Karriere, ein Jahr später sollte der Zukunftspreis des Bundespräsidenten folgen. Schon früh hatten wir das Ziel, dass dieses System auch über Mobiltelephone nutzbar sein sollte. Allerdings mussten wir uns damals noch mächtiger Rechner-Cluster im Hintergrund bedienen. Das System arbeitete in der eingeschränkten Diskursdomäne der Reiseplanung und Terminabsprache sehr zuverlässig; wir konnten spontansprachliche Äußerungen von Deutsch nach Englisch, Japanisch und Chinesisch übersetzen. Heute kann man auch von Verbmobil abgeleitete Dolmetschprogramme als Apps auf ein Smartphone laden (Abb. 3.13.1). Dafür haben wir zusammen mit unseren ehemaligen Verbmobil-Mitarbeitern verschiedene Spin-off Firmen sowohl in den USA und in Deutschland gegründet.

Wir sind auch sehr stolz, dass viele Verbmobil-Mitarbeiter später in der Industrie Führungspositionen erlangten. So wurde zum Beispiel der ehemalige VERBMOBIL-Mitarbeiter Dr. Och zum Treiber der Übersetzungssysteme von Google, die jetzt Informationsübersetzungen von Texten für fast alle Sprachpaare der Welt zur Verfügung stellen.

Abb. 3.13.1: Smartphone mit Übersetzungsfunktion von Sprache

Auch wissenschaftlich hatten wir mit diesem Projekt große Erfolge. Das erste Buch, das ich über das VERBMOBIL-Projekt veröffentlicht habe, ist längst vergriffen, aber in der Softcover Version heute ein Klassiker. Bill Gates, damals noch Chef von Microsoft, hat das Buch auf jeden Arbeitstisch seiner Dialogforscher in Redmond legen lassen, und Übersetzungssysteme sind dann auch von Microsoft aufgegriffen worden.

Insgesamt haben wir aus dem VERBMOBIL-Projekt rund 100 Spin-off-Produkte generiert (Abb. 3.13.2), unter anderem mit Siemens, Philips und der Deutschen Telekom. Wenn man heute in einem Kraftfahrzeug das Fahrtziel über Sprachsteuerung eingeben kann, dann beruht das auch auf den Patenten, die wir damals erarbeitet haben.

Wichtig für unseren Erfolg in der Umsetzung der Ergebnisse war die Gründung von Spin-off-Firmen. Das von mir geleitete DFKI ist an 68 solcher Firmengründungen über unsere Mitarbeiter beteiligt (Abb. 3.13.3). Diese große Zahl kommt auch dadurch zu Stande, dass die Gründung einer Firma im Bereich der IT-Technologien sehr viel einfacher und mit geringerem Kapital möglich ist, als etwa in der Physik

oder in der Biotechnologie. Alle diese 68 Firmen bestehen weiterhin, sie haben bis heute insgesamt etwa 2 500 neue Arbeitsplätze erbracht.

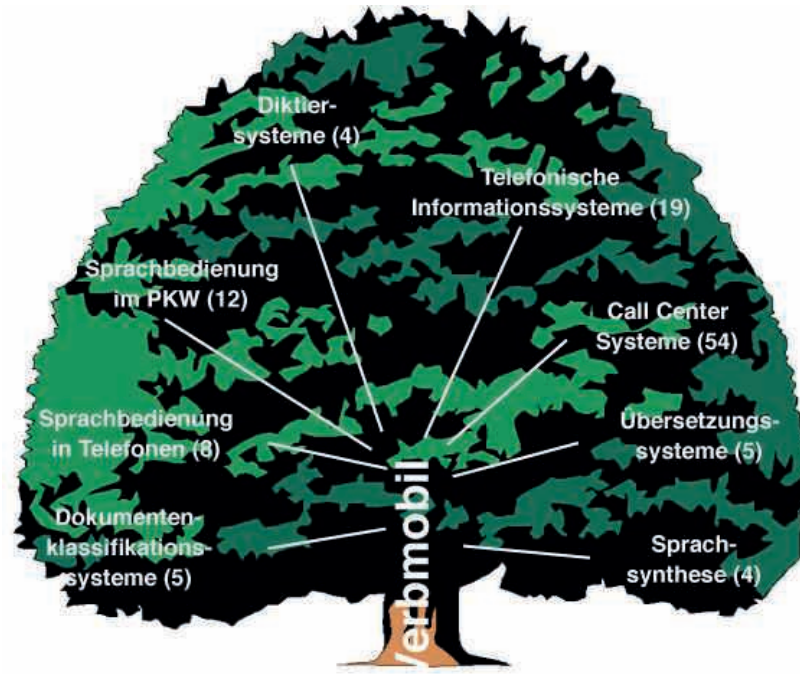


Abb. 3.13.2: Spin-off Systeme des VERBMOBIL-Projekts

Die wichtigsten Faktoren für diesen Erfolg sind aus meiner Sicht:

- Die Beteiligung der Industrie:
  Am Deutschen Forschungszentrum für Künstliche Intelligenz, aus dem alle diese Ergebnisse hervorgingen, sind neben dem Bund und drei Bundesländern 18 Unternehmen mit Stammkapitalanteilen beteiligt; sie steuern über den Aufsichtsrat das DFKI als gemeinnützige GmbH in Form einer Public Private Partnership. Damit ist das industrielle Denken von Anfang an stark in dem Forschungszentrum vertreten.

Abb. 3.13.3: Spin-off Firmen aus dem DFKI

- Die Spin-off-Freundlichkeit:
  Mitarbeiter werden bei einer Firmengründung aktiv unterstützt. Sie können zunächst parallel in Teilzeit für die Ausgründung und am DFKI arbeiten. Wir vermieten zunächst auch Räume am DFKI als Inkubationszentrum.
- Wirtschaftsfreundliche Intellectual Property-Politik:
  Die Gesellschafter und Auftraggeber unserer Arbeiten erhalten die IP-Rechte, also u. a. Patente und Lizenzen. Universitäten und Forschungseinrichtungen sollten m. E. die Patente nicht im Keller horten, sondern diese der Industrie zuführen, da nur diese die Rechte in kommerziellen Produkten umsetzen kann. Dadurch bekommen wir auch immer wieder wichtige Industrieaufträge, da der Auftraggeber weiß, dass er auch alle Rechte erhält, wenn er für ein F&E-Projekt die Vollkosten des DFKI bezahlt.
- Karrieresprungbrett für junge Talente:
  Für die meisten Mitarbeiter sollte die Tätigkeit in der Forschung nur einen Teil ihrer Karriere ausmachen. 80 % unserer Stellen am DFKI sind daher befristet. Ein Drittel unserer jungen Mitarbeiter wechselt mit ihren Ergebnissen in unsere Kooperationsunternehmen und ein weiteres Drittel erhält einen Lehrstuhl an einer Universität. Ein letztes Drittel gründet ein eigenes Unternehmen. Dadurch entsteht auch ein Alumni-Netzwerk in industriellen und akademischen Schlüsselpositionen mit derzeit mehr als 3 000 Führungskräften.

- Industrielle Tandemprojekte:
  Jedes öffentlich geförderte Projekt am DFKI soll anschließend zu mehreren industriellen Tandemprojekten führen, die ausschließlich von der Industrie finanziert werden, damit die wirtschaftliche und gesellschaftliche Relevanz der Arbeit deutlich wird.

Der lange Weg von der Invention zur Innovation soll am Beispiel der Entwicklung einer Steuerung von Infotainmentsystemen bei Motorrädern von BMW beispielhaft dargestellt werden. Das Projekt begann 2007 mit Aufgaben wie der Sprachsteuerung und des haptischem Feedback, also der Entwicklung einer multimodalen Benutzerschnittstelle zunächst mit öffentlicher Förderung durch das BMBF. Beim Motorrad besteht das Problem u. a. darin, dass diese Steuerungen auch mit Handschuhen am Lenker während der Fahrt bedient werden müssen. Nach der Vorfeldforschung mit öffentlichen Mitteln des BMBF, an der BMW als Gesellschafter unseres Instituts bereits problemlos mitwirken konnte, erfolgte der Transfer in die BMW-Forschung, der zum Prototyp führte. Im folgenden Jahr wurden die Produktfunktionen festgelegt und ein erster Demonstrator hergestellt. Nach nur vier Jahren war dann das fertige Produkt, eine intuitive haptische Bedienung des Audiosystems eines Motorrades, auf dem Markt (Abb. 3.13.4). Dieser hier beschriebene Weg stellt hinsichtlich des Kapitalbedarfs einen umgekehrten Trichter dar.

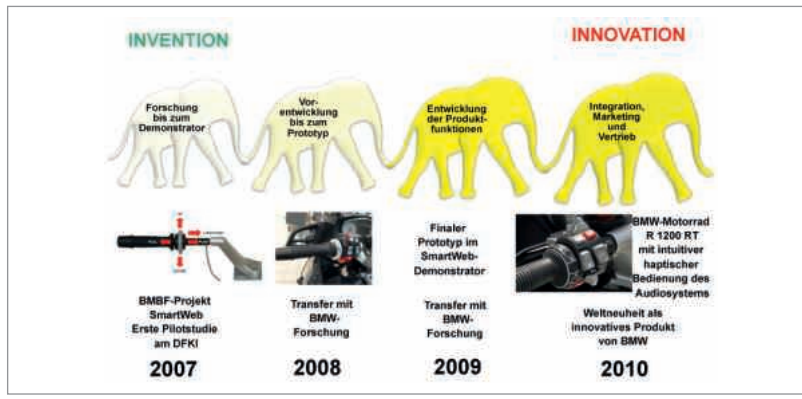


Abb. 3.13.4: Beispiel für den Weg von der Invention zur Innovation

Für jede weitere Stufe braucht man jeweils Investitionssummen, die um eine Größenordnung die vorangegangene Stufe übersteigen. Diese hohen Kosten, die ein Unternehmen aufbringen muss, um eine neue technologische Lösung zum wirtschaftlichen Erfolg zu führen, sind vielen Grundlagenforschern kaum bewusst.

Aus der Arbeit des DFKI sind viele wichtige Produktfunktionen für den Wirkbetrieb hervorgegangen (Abb. 3.13.5). Das reicht von der

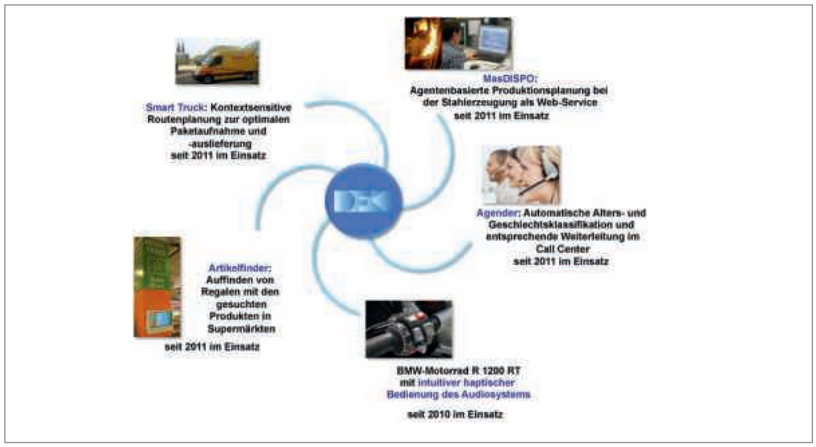


Abb. 3.13.5: Produktfunktionen aus dem DFKI

Optimierung von Produktionsprozessen in der Stahlindustrie oder der Paket-Auslieferung über die bereits geschilderte Motorradbedienung bis zu einem Produkt-Finder, einem Navigationssystem für große Supermärkte. Eine Durchbruchsinnovation von großem Nutzwert ist es auch, dass wir aus Sprachsignalen automatisch biometrische Merkmale ableiten können. So haben wir es zusammen mit Siemens für die Telekom geschafft, mit über 90-prozentiger Sicherheit Alter und Geschlecht beliebiger Telephonnutzer aus deren Sprechweise zu ermitteln. So können Mitarbeiter in Callcentern nach dem automatischen Vordialog mit einem Kunden junge oder ältere Menschen, Frauen oder Männer in ganz unterschiedlicher Weise ansprechen und damit einen besseren Kundenkontakt herstellen. Dabei entstehen keinerlei Pro-

bleme mit dem Datenschutz, da diese Informationen allein aus der Stimme entnommen werden und keine persönlichen Daten mit dem Teilnehmernamen gespeichert werden.

Unser wichtigster Erfolgsfaktor sind aber unsere Mitarbeiter. Der Technologietransfer von Wissen über Köpfe ist immer noch das wichtigste Element der Innovation. Mit der Zeit ist für das DFKI ein Ökosystem der Köpfe entstanden (Abb. 3.13.6), ein Netzwerk, das aus über 3 000 Informatikern besteht, von denen nur ein Teil bei uns arbeitet, während die anderen an den Universitäten oder in den Spin-off-Firmen Tätigen mit uns weiter in Verbindung stehen. Dadurch, dass wir viele Mitarbeiter an die Industrie weitervermittelt haben, kommen auch immer wieder neue Aufträge an das DFKI, da Exzellenz in der Forschung und das Know-How im Transfer dort bekannt sind. Dadurch entsteht ein Vertrauensverhältnis, das für das DFKI wie eine Lebensversicherung wirkt.

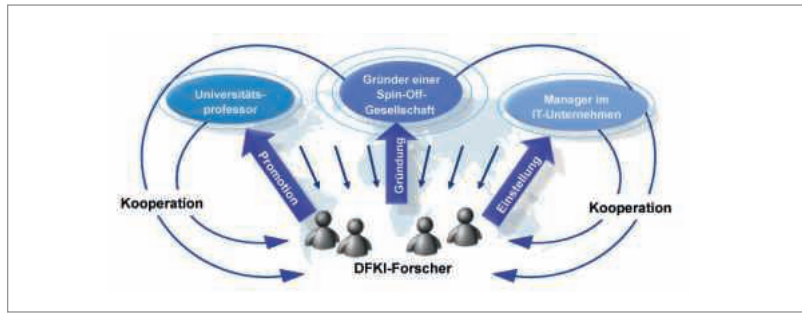


Abb. 3.13.6: Das Ökosystem des DFKI

Das Beispiel des DFKI mit seinen über 700 Mitarbeitern und einer Bilanzsumme von knapp 100 Millionen Euro pro Jahr zeigt, dass wir in der Forschung in Deutschland neben den Supertankern der Großforschung, die ihre volle Berechtigung haben, auch hochdynamische Schnellboote wie das DFKI dringend brauchen. Das DFKI gehört zum Forschungsmittelstand, der neben den Universitäten und den Großforschungseinrichtungen der Allianz die dritte Säule des deutschen Forschungssystems bildet.

3.14 Jürgen Wolfrum: Laserdiagnose und mathematische Modellierungen in der Verbrennungstechnik

Schon einer meiner Vorgänger in Heidelberg, der Homo Heidelbergensis, hat vor 700 000 Jahren die Technologie benutzt, die noch immer zu den erfolgreichsten chemischen Umsetzungen gehört: das Feuer. Auch heute sind wir noch weltweit zu über 80 % auf die Verbrennung fossiler Brennstoffe angewiesen. Dabei „verheizen" wir in einem Jahr die Menge an fossilen Vorräten, die sich in einer Million Jahre gebildet haben.

Wie kann man diese Verbrennungsprozesse besser verstehen und effizienter sowie umweltverträglicher machen? Abb. 3.14.1 zeigt eine Karte der Stickoxid (NO_x)-Emissionen im nördlichen Baden-Württemberg über dem Autobahnnetz; man erkennt, dass man ein Navigationsgerät fast durch einen NO_x-Detektor ersetzen könnte.

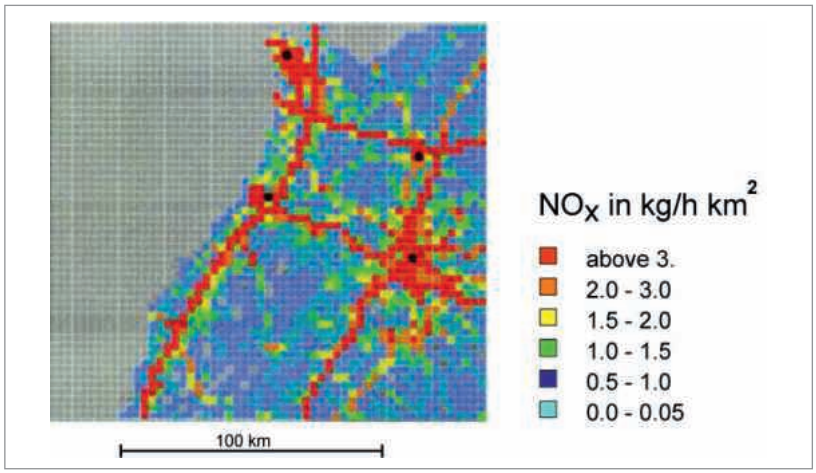


Abb. 3.14.1: NO_x-Emissionen entlang der Autobahnen in Baden-Württemberg

Diese Umwelt-Belastungen sind auf die Verbrennungsprozesse in den Motoren zurückzuführen. Als ich begann, mich mit der Verbrennung näher zu beschäftigen, wurde mir von der Industrie abgeraten, das

Thema werde irrelevant. Um das Jahr 2000, so war damals die Erwartung, würde die Hälfte der Fahrzeuge bereits mit Hilfe von Brennstoffzellen elektrisch angetrieben. Wir haben uns damals nicht von der Forschung abhalten lassen, und die Thematik ist heute so aktuell wie damals.

Damals, 1984, haben wir in Karlsruhe einen neuen Forschungsschwerpunkt TECFLAM gegründet, in dem sich etwa 200 Wissenschaftler mit dem Verständnis des Verbrennungsprozesses beschäftigten. Mit Hilfe der Laser-Spektroskopie sollten die chemischen Umsetzungen während eines Verbrennungsprozesses genauer untersucht werden, die einzelnen Reaktionen sollten im Detail analysiert und quantitativ charakterisiert werden. Andererseits sollten technische Verbrennungsprozesse dadurch optisch, also berührungsfrei untersucht werden, um auch die Transportvorgänge in den Flammen genauer beschreiben zu können. Ziel war es, die chemischen und physikalischen Wechselwirkungen in mathematischen Modellen genau abzubilden.

Wir haben damals mit vielen großen Autofirmen über das Vorhaben gesprochen, mit Daimler, BMW und Volkswagen, und die Antwort war immer die gleiche: Das mag ja wissenschaftlich interessant sein, und wir werden die Forschungen gerne unterstützen, aber wir bauen nun seit 100 Jahren Motoren und erwarten davon keinen wesentlichen Erkenntnisgewinn. Als 2002, 18 Jahre später, Ferdinand Piech vom Vorstand in den Aufsichtsrat von VW wechselte, sah er sich ein seinem Rückblick zwar in vielen Vorhersagen bestätigt, räumte aber ein, dass man nun keine modernen Einspritzmotoren ohne Laserdiagnose und mathematische Modellierung mehr bauen könne.

In den siebziger Jahren habe ich mich mit der Bildung von Stickoxiden bei Verbrennungsprozessen beschäftigt. Bis dahin waren zwei Wege bekannt:

- Die thermische NO-Erzeugung, die vor allem bei den ersten Atombombentests beobachtet wurde, wo durch die extremen Temperaturen quasi die Luft verbrannt ist; hier entsteht aus atomarem Sauerstoff (O) und einem Stickstoffmolekül (N_2) ein NO-Molekül und ein atomarer Stickstoff, der dann wieder mit molekularem Sauerstoff (O_2) zu NO und einem Sauerstoff-Atom reagiert.[1]
- Die prompte NO-Erzeugung über Kohlenwasserstoffe, wobei Kohlenwasserstoffradikale für die Teilung des N_2-Moleküls sorgen.[2]

Ich habe dann noch einen weiteren Prozess postuliert:

- Die Anlagerung von O an N_2 zu N_2O, aus dem mit einem weiteren O dann zwei NO-Moleküle entstehen.[3]

Auch dies fand man damals in der Industrie nicht sehr interessant, weil das NO-Problem als spezielles Phänomen von Los Angeles gesehen wurde. Bei uns werde das NO durch Regen ausgewaschen und damit zum Dünger für die Felder umgewandelt. Heute weiß man, dass in den modernen Gasturbinen dieser von mir aufgezeigte Kanal für zwei Drittel der NO-Bildung verantwortlich ist.

Im weiteren Verlauf der Arbeiten ist es dann zu einer Zusammenarbeit mit der Autoindustrie, mit VW, Daimler und dann auch BMW gekommen. Wir haben dafür die Motoren so präpariert, dass man den Verbrennungsprozess mit dem Laser unter realen Bedingungen studieren konnte. Dazu wurde eine 5 cm dicke Quarzplatte eingebaut

1 J. Zeldovich: Acta Physicochim SSSR. 4 (1946) 577
2 C.P. Fenimore: 13. Symp. (Int.) on Combustion, Pittsburgh (1971) 373
3 J. Wolfrum: Chem.Ing. Techn. 44 (1972) 656

(Abb. 3.14.2), der Kolben verlängert und ein Spiegel eingesetzt. Bei den ersten Untersuchungen an einem VW-TDI-Motor stellten wir fest, dass die Verbrennung eigentlich in der Kolbenmulde selbst passiert. Wir mussten also durch den Kolben sehen können. Das konnten sich unsere Industriepartner nicht vorstellen, aber ein besonders talentierter Post-Doc, Wolfgang Ketterle, zersägte den Kolben und machte daraus eine Sandwichstruktur aus Glas und Aluminium, so dass wir durch den Kolben eines laufenden Motors hindurch mit dem Laser schießen konnten. Ketterle kehrte danach zur Grundlagenforschung zurück. Mit seinen Arbeiten bei sehr tiefen Temperaturen am MIT konnte er bei der Bose-Einstein-Kondensation mit Hilfe der so entwickelten 2D-Lasertechnik den ersten „Atomlaser“ realisieren, wofür er 2001 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet wurde.

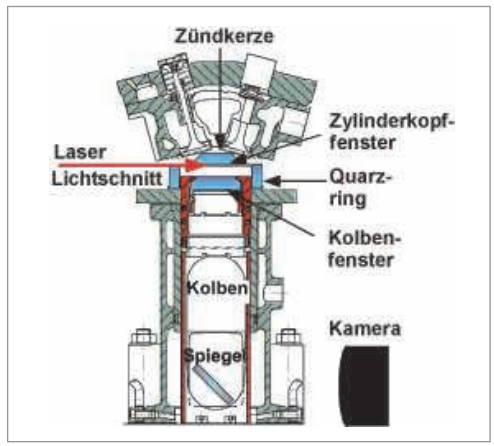


Abb. 3.14.2: Motorzylinder mit Laser-Messvorrichtung

Abb. 3.14.3 zeigt die ersten Ergebnisse der Messungen der NO-Konzentration im Verbrennungsraum des Motors. Aus den guten Übereinstimmungen zwischen Experiment und mathematischer Modellierung konnte man schließen, dass der Zeldovich-Mechanismus am meisten zur NO-Entstehung beitrug, dass also die hohen Temperaturen im Verbrennungsraum dafür verantwortlich waren. Durch ein Absenken der

Temperaturen, vor allem durch die Abgasrückführung, ließ sich also die NO-Bildung verringern.

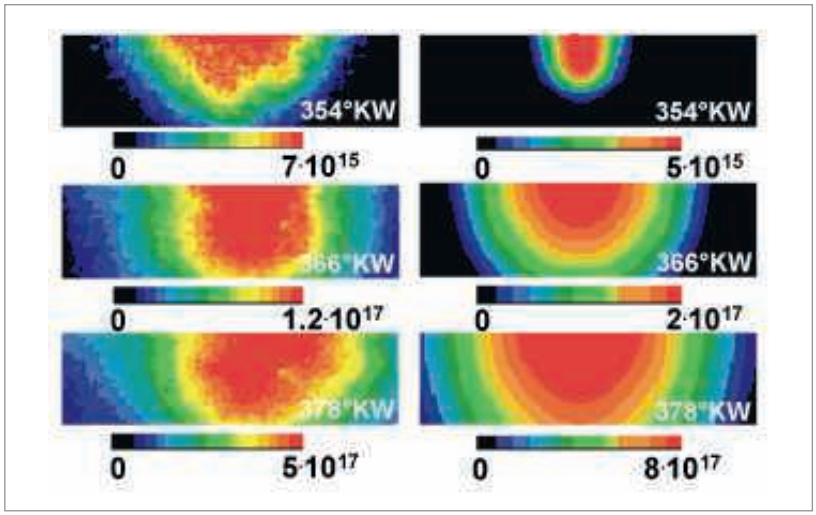


Abb. 3.14.3: NO-Konzentration (0-10^{18}Moleküle/cm^3) im Verbrennungsraum eines Otto-Motors, links Experiment, rechts Simulation

Mit dem Übergang zur Direkteinspritzung des Kraftstoffs, die allein durch den Wegfall der Pumpleistung zu 10 bis 20 % Einsparung führt, entstand das Problem, das Verhalten der Kraftstoffwolke zu untersuchen und sicherzustellen, dass im Zeitpunkt der Zündung stets ein zündfähiges Gemisch in der Umgebung der Kerze vorliegt, weil selbst Zündausfälle im Bereich von Hundertstel Promille zu einer starken Verschlechterung der Emissionsbilanz des Fahrzeugs führen würden.

Abb. 3.14.4 zeigt die Charakteristik der verschiedenen Motoren-Konzepte. Der klassische Benzinmotor mit Vergaser hat die bekannten Nachteile beim Kraftstoffverbrauch und bei den Emissionen, die einen Drei-Wege-Katalysator erforderlich machen. Diese Probleme verringern sich bei der Direkteinspritzung sowohl beim Benzin- wie beim Dieselmotor, allerdings ist die Kraftstoffwolke nicht genau definiert und damit die Verbrennung nicht optimal. Die beste Lösung stellt der

Motor mit homogener Kompressionszündung (Homogenious Charge Compression Ignition, HCCI) dar, der mit einem sehr mageren Kraftstoffgemisch bei niedrigen Temperaturen sehr effizient und emissionsarm arbeitet und ohne Katalysator auskommt.

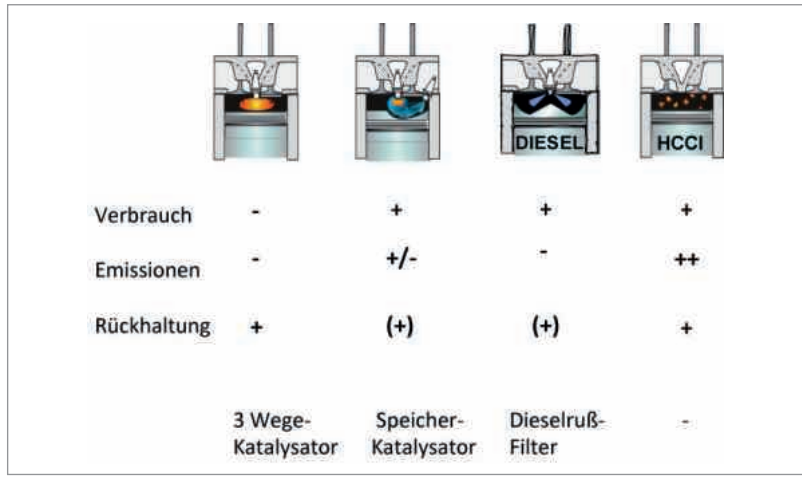


Abb. 3.14.4: Motoren-Konzepte, links Benzin-Motor mit Vergaser und Zündkerze, daneben Benzin-Einspritzmotor, gefolgt von einem Dieselmotor, rechts der moderne HCCI-Motor

Im Ergebnis sind durch die Emissionen der Motoren drastisch gesunken (Abb. 3.14.5), sie werden mit den künftigen Normen Euro 5 und Euro 6 noch weiter reduziert werden müssen, was eine stetige Weiterentwicklung der Motoren erfordert, die trotz ihrer hundertjährigen Geschichte mit modernen wissenschaftlichen Methoden auch immer noch möglich ist.

Eine andere wichtige Quelle der Stickoxide sind thermische Kraftwerke, wo man es mit einem großen apparativen Aufwand zu tun hat. An Stelle der meist verwendeten, aber sehr teuren katalytischen Abtrennung des NO, haben wir damals auch über nicht-katalytische chemische Prozesse nachgedacht. Bei dieser selektiven nicht-katalytischen

Reduktion (SNCR)[4] benutzt man Kohlenwasserstoffe wie Ammoniak oder Harnstoff zur Reduktion des Stickstoffs zu N_2. Dieser Prozess, der in Kohlekraftwerken, aber auch in Müllverbrennungsanlagen eingesetzt wird, verläuft in einem bestimmten Temperaturfenster um 1 000° Kelvin (725 °C). Er trägt zusammen mit einem bewussten Management der Rauchgastemperaturen[5] dazu bei, dass das Problem der Dioxin-Emissionen bei der Müllverbrennung der Vergangenheit angehört. Heute gibt eine moderne Müllverbrennungsanlage nur ein Hunderstel der Dioxinmenge pro Kubikmeter ab, die eine einzige Zigarette emittiert. Es hat allerdings lange gedauert, bis sich diese Erkenntnis in der Öffentlichkeit durchgesetzt hat, weil man wegen der Verteufelung der Müllverbrennung durch die Grünen diese Erkenntnisse nicht wahrhaben wollte.

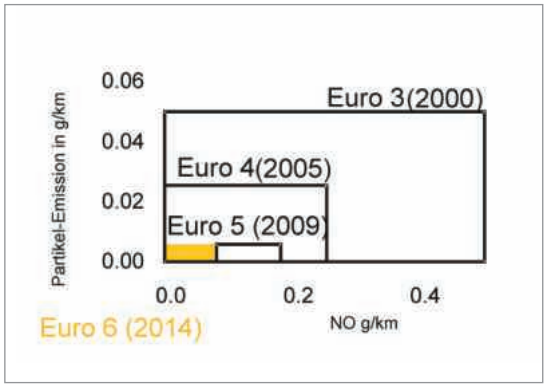


Abb. 3.14.5: Schadstoffreduzierung bei Automobilen

Heute sind Laserdiagnose und mathematische Modellierung bei der Entwicklung neuer Motoren nicht mehr wegzudenken. Aber es bedurfte hartnäckiger Bemühungen, bis wir die Industrie vom Wert dieser neuen Verfahren überzeugen konnten, für deren Entwicklung und Durchsetzung ich 1998 mit dem Karl Heinz Beckurts-Preis ausgezeichnet wurde.

4 R. Hemberger, S. Muris, K.-U. Pleban, J. Wolfrum: Combustion and Flame 99 (1994) 660
5 F. Schuler, F. Rampp, J. Martin, J. Wolfrum: Combustion and Flame 99 (1994) 431

4. Translation in der Medizinischen Forschung

4.1 Herbert Jäckle: Einführung

Am Beispiel der Biotechnologie und der pharmazeutischen Industrie zeigt sich die Bedeutung der Forschung, insbesondere der öffentlichen Forschung. Im Grunde genommen ist die moderne Biotechnologie ebenso wie die Informationstechnologie aus der Grundlagenforschung entstanden, die aus wissenschaftlicher Neugier durchgeführt wurde. Wir bezeichnen deshalb wohl zu Recht unsere modernen Wirtschaftssysteme als „knowledge based economies". Entsprechend wichtig ist deshalb die Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft und Wirtschaft.

Aus Untersuchungen in Großbritannien, die zwischen 1970 und 1982 durchgeführt wurden,[1] weiß man, dass Firmen, die mit Universitäten zusammenarbeiten, sowohl bei Reichweite und Qualität ihrer Produkte und Dienstleistungen als auch bei der Öffnung neuer Märkte, der Erschließung größerer Marktanteile und bei der Senkung der Produktionskosten doppelt so gute Werte erreichen als Firmen ohne Kooperationspartner in der Wissenschaft. Nach der gleichen Studie beruht mehr als die Hälfte des Wirtschaftswachstums auf dem Fortschritt von Wissenschaft und Technologie, während der Beitrag von Arbeit und Kapital bei 20 % liegt.

Auch in den USA ist ein wachsender Zusammenhang zwischen dem Stand der Technologie und der Leistungsfähigkeit der öffentlichen Forschung festgestellt worden. Eine Analyse von 400 000 Patenten hat gezeigt, dass sich die Zitate aus akademischen Veröffentlichungen im Zeitraum von 1985 bis 1995 vervielfacht haben; der Faktor beträgt in Deutschland 2,9, in Großbritannien 3,6 und in den USA 3,7. Dabei gibt es trotz der Globalisierung eine erstaunlich starke nationale Verbindung: Industriepatente zitieren Wissenschaftler aus dem eigenen

1 Lambert Review of Business-University Collaboration, Norwich (2003)

Land 2- bis 4-fach häufiger als der Durchschnitt.[2] Eine leistungsfähige wissenschaftliche Grundlage bleibt also wichtig für eine starke nationale Technologie.

Zu den großen Herausforderungen der Zukunft zählt neben Energie, Umwelt und Ernährung vor allem auch die Gesundheit. Wichtigste Aufgabe für die medizinische Forschung und die Pharma- und Biotech-Industrie ist es hier, ein wachsendes Alter der Menschen ohne Leiden zu ermöglichen. Die Weltbevölkerung nimmt ständig zu, man erwartet im Zeitraum von 2005–2020 ein Wachstum von 6,5 auf 7,6 Milliarden. Dabei steigt, wie Peter Gruss geschildert hat (Abschnitt 2.3, S. 25), die Lebenserwartung seit langem kontinuierlich an, so dass das Durchschnittsalter der Menschen steigt. Auch die Krankheitsbilder verändern sich, die chronischen Erkrankungen nehmen zu. Da viele Erreger von Infektionskrankheiten nach und nach resistent gegen die bisherige Antibiotika werden, muss immer wieder nach neuen Medikamenten für die Behandlung von Infektionskrankheiten gesucht werden. Hinzu kommen auch neuartige Erkrankungen, wie

- das metabolische Syndrom (das Zusammentreffen von Fettleibigkeit, Bluthochdruck, erhöhte Blutfettwerten und Insulinresistenz) als Risikofaktor für koronare Herzerkrankungen,
- das chronische Erschöpfungssyndrom
- das schwere akute Atemwegs-Syndrom, das durch den SARS-Coronarvirus, oder
- die Vogelgrippe, die durch das H5N1-Virus ausgelöst wird.

Der Forschungsbedarf nimmt also zu. Zugleich vollzieht sich im Gesundheitssystem aber ein grundlegender Strukturwandel, der durch die Fortschritte der biomedizinischen Forschung ausgelöst wird. Wie Peter Gruss bereits geschildert hat, erlangen wir zunehmend Einsicht

2 F. Narin, K.S. Hamilton, D. Olivastro: "The increasing linkage between U.S. technology and public science", Research Policy 26,3 (1977) 317-330

in den Mechanismus von Krankheiten. Wir verstehen die komplexe Natur der biochemischen Reaktionswege und ihrer systemischen Effekte immer besser durch die Genetik und Transgenetik und durch die „omics"-Technologien (Genomics, Proteomics, Transcriptomics, Metabonomics). Die Erstellung eines vollständigen menschlichen Genoms unterschreitet zurzeit die 1000 $-Kostengrenze und wird damit künftig zur Routineuntersuchung.

In Zukunft werden wir neue Wege für die Validierung von neuen Therapien und Medikamenten gehen müssen. Wir werden sinnvolle Krankheitsmodelle entwickeln und dafür Zellsysteme und Tiermodelle, aber auch Daten von stratifizierten Patientenproben verwenden. Wir werden durch Pharmacogenomics, die Untersuchung von biochemischen Reaktionswegen und durch Systembiologie bessere Voraussagen machen können hinsichtlich der Absorption, der Verteilung, des Metabolismus und der Ausscheidung von Medikamenten.

Damit verschwinden die klassischen „Blockbuster"-Medikamente, die mit großen Budgets erforscht und in den Markt eingeführt werden – das klassische Erfolgsmuster der Pharmaindustrie. Sie werden ersetzt durch neue Medikamente, die hoch spezifisch sind und mit kleinen Budgets für Forschung und Marketing auskommen – der neue Biotech-Ansatz.

Diese Veränderungen zeichnen sich in der Entwicklung des industriellen Gesundheitssektors in den letzten zehn Jahren bereits ab. Wie Abb. 4.1.1 zeigt, verhalten sich die jungen biotechnologischen Unternehmen bei den Forschungsaufwendungen zur Pharmaindustrie wie David zu Goliath. Die Zahl der jährlich aus der Forschung hervorgehenden neuen Medikamente ist in der Pharmaindustrie jedoch ständig gesunken, während die biotechnologischen Unternehmen schon lange eine höhere Produktivität als die Pharmaindustrie haben, da sie fast halb so viele neue Medikamente mit einem Drittel oder Viertel des

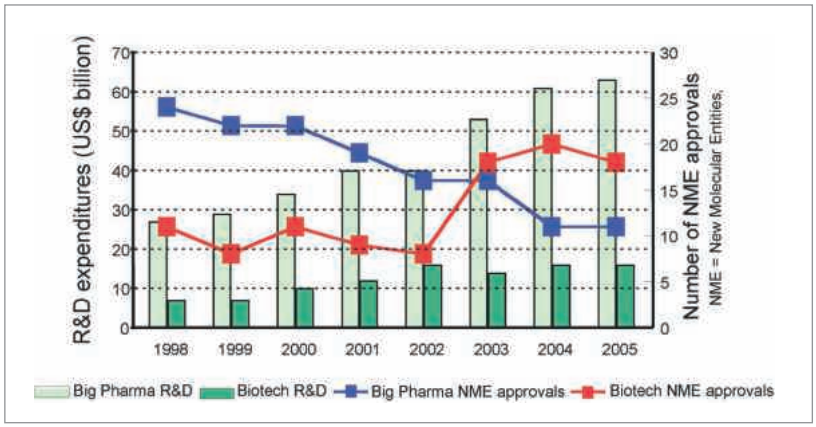


Abb. 4.1.1: Forschungsausgaben der Pharmaindustrie und der biotechnologischen Unternehmen in Milliarden US $ und Zahl der neuen Medikamente im Markt (New Medical Entity=NME)

Forschungsaufwandes der großen Unternehmen hervorbringen. Seit 2003 ist die Produktivität der biotechnologischen Firmen noch weiter nahezu auf das Doppelt gestiegen. Die großen Pharma-Unternehmen haben zusätzlich noch das Problem, dass sie etwa ein Drittel ihres Umsatzes mit Medikamenten erwirtschaften, für die der Patentschutz bereits abgelaufen ist.

In der Gesundheitsindustrie werden wir also einen Übergang erleben von großen individuellen Firmen zu einem hoch vernetzten System aus Wissenschaftlern in der öffentlichen Forschung und in der Industrie, welche die gesamte Kette von der Grundlagenforschung über die angewandte Forschung bis zum Medikament vollständig abdecken. Für den einzelnen Wissenschaftler in der Industrie bedeutet das den Übergang vom bisherigen Denkschema „Not Invented Here“ (NHI) zum neuen Paradigma „Proudly Found Elsewhere“ (PFE). In der Zukunft muss sich also die angewandte Forschung in der Industrie auf herausragende Ergebnisse der Grundlagen- und angewandten Forschung und auf ein intensives Netzwerk abstützen, das durch Interaktionen, Kooperationen, Joint Ventures und Unternehmensgründungen gebildet wird. Wissenschaft und Wirtschaft müssen zu einem Gesamt-

system zusammenwachsen, um die neuen Möglichkeiten der biotechnologischen Medizin im Interesse der Patienten auszuschöpfen.

Die nachfolgenden Beiträge von zehn Beckurts-Preiträgern bieten vielfältige Einblicke in die möglichen Anwendungen der modernen Biomedizin, von der Gewinnung von Medikamenten und Fungiziden aus Naturstoffen über das Design von Antikörpern und Proteinen bis hin zum virtuellen Patienten. Wir erleben auch an Beispielen wie der Schwerionentherapie, der Computer-Tomographie, der Fernhantierung und der Retina-Implantate, wie technische Innovationen die Medizin bereichern können.

Die Preisträger haben mit der Industrie durchaus unterschiedliche Erfahrungen gemacht. Je bekannter ein Phänomen in der Industrie ist, um so einfacher war es, einen industriellen Partner von der Bedeutung der Innovation zu überzeugen. Die Nutzung von Naturstoffen, deren Bedeutung schon länger erkannt worden war, konnte in ihrer Bedeutung rascher erkannt werden, als etwa die revolutionär neuen Ideen von Andreas Plückthun zum Proteindesign.

Die meisten Innovationen hatten ihre Ursache in der Neugier der Wissenschaftler, nicht in der konkreten Suche nach Lösungen für ein Problem. Und auch nach erfolgreichen Umsetzungen blieb bei den meisten diese Begeisterung für das Neue erhalten: „Stay hungry, stay foolish!“ ist das Motto von Andreas Plückthun. Gerade bei den so gewonnenen neuen Erkenntnissen trafen die Wissenschaftler aber auch oft auf unüberwindbare Skepsis bei den angesprochenen Industrieunternehmen. Dann haben sie zur Selbsthilfe gegriffen und eigene Unternehmen gegründet. Bedauerlicherweise zeigte sich auch in mehreren Beiträgen die große Bedeutung des Kommerziellen: Wichtige Neuerungen, wie hervorragende Impfstoffe oder die Schwerionentherapie, scheitern, weil mit ihnen nicht genug Geld zu verdienen ist.

Leider hat sich auch gezeigt, dass der Transfer von neuen Erkenntnissen in die Industrie im Pharmabereich in Deutschland schwieriger ist als in anderen Teilen der Welt und die Suche nach Venture Capital auch meist nur im Ausland zum Erfolg führt. Das zeigt sich auch an den Lizenzeinnahmen der MPG, die vor 20 Jahren noch zu 80 % aus Deutschland kamen. Heute hat sich dieses Verhältnis fast umgekehrt.

Aus mehreren Beiträgen kann man auch schließen, dass es keine intelligente Unterstützung der Innovationen aus der Wissenschaft durch die Politik gibt. Hier herrscht offenbar ein sehr erfolgsorientiertes Denken vor, und es gibt, leider auch bei einem Teil der Gutachter, zu wenig Vertrauen in die Wissenschaftler, die aus Neugier immer wieder Neuland betreten, wo man die wirklich neuen Erkenntnisse gewinnen kann.

4.2 Timm Anke: Vom Naturstoff zum Agrarfungizid

1975 begannen wir uns in Tübingen in einem Sonderforschungsbereich „Chemische Biologie der Mikroorganismen“ mit der Frage zu befassen, wie man Naturstoffe auch als Pflanzenschutzmittel einsetzen kann. Die in sehr großer Vielfalt in der Natur auftretenden Pilze schienen sich dafür besonders zu eignen, weil sie stets in der Wechselwirkung mit anderen biologischen Systemen leben und deshalb auch Strategien entwickelt haben müssen, sich gegen konkurrierende Pilzarten zu behaupten. Wir begannen unsere Untersuchungen mit antibiotisch aktiven Sekundär-Metaboliten von Basidiomyceten, einer Gruppe von Pilzen, die bislang kaum auf Wirkstoffe untersucht worden war. Gleich zu Anfang isolierten wir die Strobilurine (Abb. 4.2.1), selektiv antifungisch wirkende Stoffe, die man aus Kulturen des heimischen Kieferzapfenrüblings gewinnen kann. Bald darauf gelang es Wolfgang Steglich in Bonn, die Strukturen aufzuklären. Die erste Publikation zu diesen Verbindungen erschien 1977.

Abb. 4.2.1: Strobilurin A und produzierende Pilze

Die Wirkung der Strobilurine beruht darauf, dass sie den mitochondrialen Elektronentransport in dem Cytochrom bc1-Komplex behindern und dadurch die Bildung von ATP blockieren, also die Atmung ihrer Konkurrenten hemmen (Abb. 4.2.2)[1,2]. In Säugetieren werden sie abgebaut und damit entgiftet.

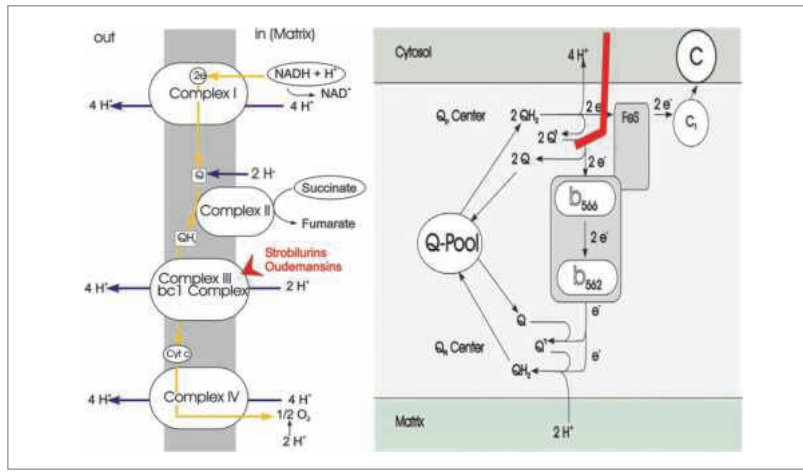


Abb. 4.2.2: Wirkungsweise der Strobilurine

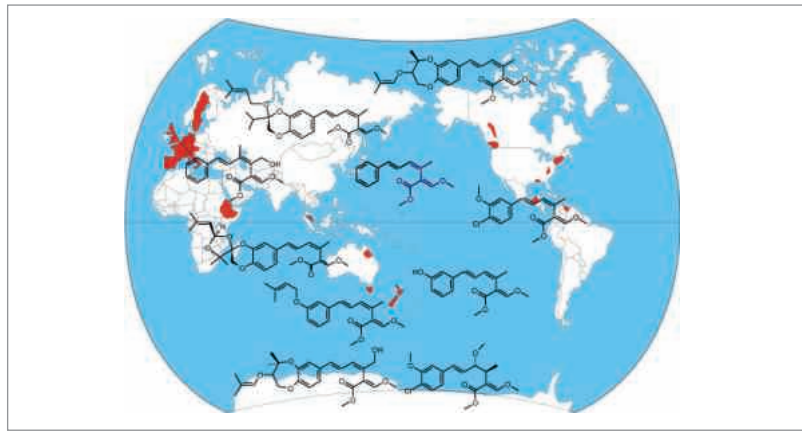
Strobilurin produzierende Basidiomyceten gibt es überall auf der Welt (Abb. 4.2.2), über 20 natürliche Strobilurine sind inzwischen bekannt.

Auch wenn wir gleich zu Anfang die richtigen Kandidaten gefunden hatten, war der Weg vom Naturstoff zum praktisch einsetzbaren Fungizid noch weit (Abb. 4.2.3). 1980 meldete Hoechst ein erstes Patent für ein synthetisches Strobilurin A an, das mangels ausreichender Wirksamkeit gegen Dermatophyten nicht weiterverfolgt wurde. Im Rahmen eines BMBF-Projektes wurden von der BASF ab 1983 Strobi-

1 W. F. Becker, G. von Jagow, T. Anke and W. Steglich: Oudemansin, strobilurin A, stro-bilurin B and myxothiazol: New inhibitors of the bc1 segment of the respiratory chain with a E-ß-methoxyacrylate system as common structural element. FEBS-Letters 132 (1981) 329-333

2 P. Kraiczy, U. Haase, S. Gencic, S. Flindt, T. Anke, U. Brandt & G. von Jagow: The molecular basis for the natural resistance of the cytochrome bc1 complex from strobilurin-producing basidiomycetes to Center Qp inhibitors. Eur. J. Biochem. 235 (1996) 54-63

lurine systematisch über ihre Einsetzbarkeit als Agrar-Fungizide untersucht. Als größtes Problem für die praktische Anwendung stellte sich die Lichtempfindlichkeit der Wirkstoffe heraus, das mit den ersten sogenannten Oximeter-Derivaten gelöst werden konnte. 1996 brachte dann die BASF mit Kresoximmethyl das erste Pflanzenschutzmittel auf Strobilurin-Basis auf den Markt. Das war auch das Jahr, in dem Wolfgang Steglich und ich mit dem Karl-Heinz Beckurts-Preis ausgezeichnet wurden. Weitere Produkte, auch von konkurrierenden Unternehmen folgten in den nächsten Jahren.



Ab. 4.2.3: Vorkommen von Strobilurin produzierenden Basisiomyceten auf der Welt

Am 30. Juni 2011 schrieb die Zeitschrift AgroNews: „The strobilurins are an outstanding new class of fungicides. Registrations have been obtained on a wide range of crops throughout the world, to the point where the strobilurins can now be considered to be one of the most valuable classes of single-site fungicides ever discovered by the agrochemical industry. They have set new standards in disease control and, more importantly for the grower, in the delivery of improved yields and quality. Indeed, the success of the strobilurins in the fungicide market simply reflects the benefits that they bring to those producing the crop."[3]

3 http://news.agropages.com/News/NewsList---0------strobilurins---0---News---t.htm (26.07.2014)

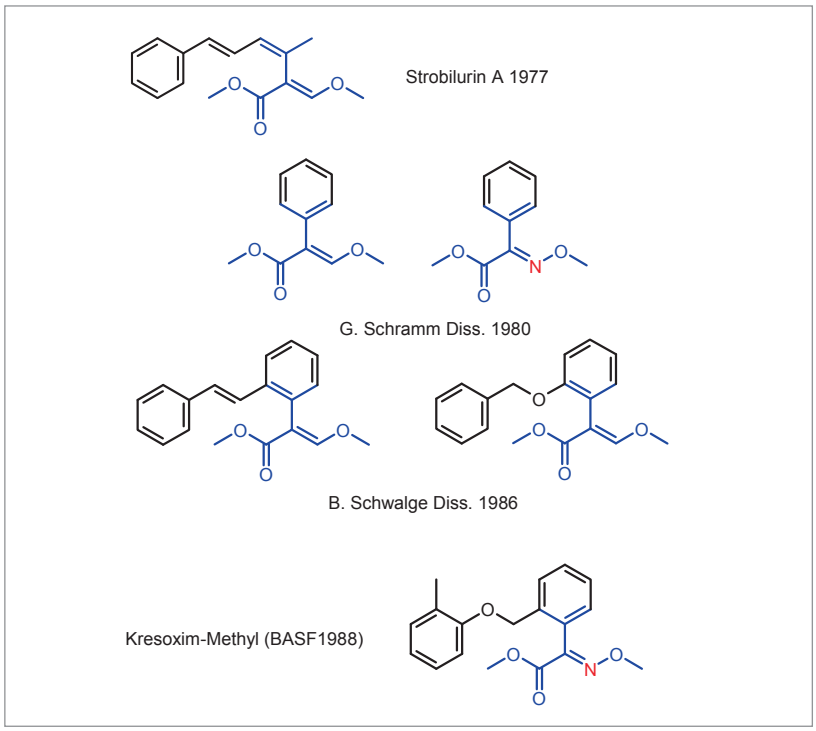


Abb. 4.2.4: Der synthetische Weg vom Naturstoff zum Agrarfungizid

Die wichtigsten Vorteile der Strobilurine[4] sind

- eine neue Wirkungsweise (Qo I Inhibitoren)
- eine hohe Wirksamkeit gegen die wichtigsten Schadpilze
- die Verwendbarkeit bei einer Vielzahl von Pflanzen
- systemische und präventive Aktivität
- Umweltverträglichkeit.

Sie spiegeln sich im Markterfolg der Strobilurin-Fungizide wider, die zwischen 2006 und 2011 rasant mit 20 % pro Jahr zulegten und im Jahr 2011 ein Marktvolumen von über 3 Milliarden $ erreichten.

4 H. Sauter, W. Steglich, T. Anke: Strobilurine: Evolution einer neuen Wirkstoffklasse. Angew. Chem. 111 (1999) 1416-1438; Int. Ed. 39 (1999) 1328-1349

4.3 Jens Frahm: Die Beschleunigung der Magnetresonanz-Tomographie durch FLASH I und II – zwei Erfahrungen

Die Magnetresonanz-Tomographie (MRT) ist heute ein in der Diagnostik vielfach eingesetztes bildgebendes Verfahren zur Darstellung der Struktur und Funktion von Geweben und Organen im Körper. In einem MRT-Gerät werden die Wasserstoffatomkerne (Protonen) des Körpers, der sich in einem starken Magnetfeld befindet, durch elektromagnetische Wechselfelder im Radiofrequenzbereich angeregt; die von ihnen anschließend ausgesandte Strahlung kann durch die Zuschaltung von Magnetfeldgradienten mit hoher räumlicher Auflösung registriert werden, meist in zahlreichen Schnittbildern der untersuchten Zone. Für die Darstellung von dynamischen Vorgängen in Echtzeit müssen die einzelnen Aufnahmen sehr schnell erfolgen. In diesem Beitrag berichte ich über unsere Erfahrungen mit zwei Verfahren, die sich im Abstand von ziemlich genau 25 Jahren auf unterschiedliche Art und Weise mit der Beschleunigung der MRT befassen.

Während sich FLASH I auf eine rein physikalische MRT-Methode zur mindestens 100-fachen Reduktion der Messzeit bezieht, ermöglicht FLASH II eine nochmalige Beschleunigung der FLASH-Aufnahmen bis in den Bereich der Echtzeit. So betragen die typischen Messzeiten eines Schnittbildes nach FLASH I 0.5 bis 2 Sekunden – und nach FLASH II nur noch 20 bis 40 Millisekunden. Damit schafft die MRT einen erneuten Durchbruch, der nun auch schnelle physiologische Prozesse einer filmischen MRT-Untersuchung zugängig macht. Die Palette der Anwendungen reicht von diagnostischen Erweiterungen bis zu neuen wissenschaftlichen Möglichkeiten (z.B. Zugang zu turbulentem Fluss). Zur Zeit bereits erprobte medizinische Felder reichen von der kardiovaskulären MRT in Echtzeit (ohne EKG-Triggerung, bei freier Atmung, mit funktionellem Zugang zu einzelnen oder irregulären Herzschlägen) über Gelenkbewegungen bis hin zu bisher nicht denkbaren Untersuchungen von Schluck- und Sprechbewegungen. Natürlich gibt es auch einen Zugang zur Peristaltik, zur fetalen Bildgebung,

oder zur interventionellen MRT-Kontrolle minimal-invasiver Eingriffe. Darüber hinaus arbeiten wir bereits auf FLASH II-Grundlage an Weiterentwicklungen, die auf dynamische Weise eine quantitative Kartierung zusätzlicher Funktionsparameter ermöglichen werden (z. B. Durchblutung, Temperatur). Die vielen Vorteile des von uns entwickelten Verfahrens der Echtzeit-MRT sind unseres Erachtens so groß, dass wir eine allgemeine Verfügbarkeit in jedem MRT-System in spätestens 5 Jahren erwarten.

Beide Verfahren, FLASH I (1985) und FLASH II (2010), wurden von der MPG patentiert, die Translation und Vermarktung gestalten sich jedoch völlig unterschiedlich.

4.3.1 FLASH I

Bis 1985 war es gelungen, die anfangs noch sehr schlechte Bildqualität der 1973 erstmalig beschriebenen MRT-Technik mit Hilfe der sogenannten Spin-Echo-Technik langsam zu verbessern (Abb. 4.3.1). Allerdings wurden für einzelne Bilder Messzeiten von mehreren Minuten benötigt.

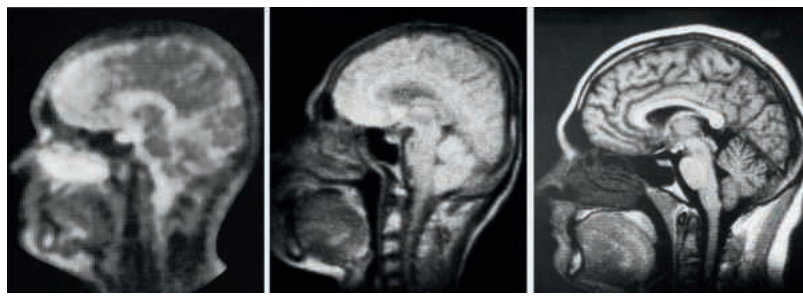


Abb. 4.3.1: MRT-Aufnahmen aus den Jahren 1982, 1984 und 1985

Im Februar 1985 konnte ich zusammen mit Axel Haase, Dieter Matthaei, Wolfgang Hänicke und Klaus-Dietmar Merboldt das Patent für FLASH I anmelden. FLASH I brachte eine Beschleunigung um mehr

als einen Faktor 100. Wir nutzten statt der Spin-Echo-Technik das Gradientenecho-Signal und setzten kleinere Anregungsimpulse ein, um bei jedem der 128–256 Teilexperimente einer MRT-Aufnahme nur einen Teil des zur Verfügung stehenden Signals zu verwenden. Auf diese Weise konnten wir die Wartezeiten zwischen den Teilexperimenten von den bis dahin üblichen 1 bis 5 Sekunden auf 2 bis 10 Millisekunden reduzieren. Erstmalig gab es schnelle Einzelbilder, dynamische Bildserien, EKG-synchronisierte Herzfilme, dreidimensionale Aufnahmen, Angiographie und Flussmessungen. Diese sich damals unmittelbar ergebenden Anwendungen wurden rasch zu einer wesentlichen Grundlage der gesamten modernen MRT. Aufgrund der Tatsache, dass die Messtechnik sofort auf allen MRT-Geräten implementiert werden konnte (durch Umprogrammierung der Radiofrequenz-Impulse und Schaltungen der drei orthogonalen Magnetfeldgradienten ohne Änderung der Bildberechnung), wurde FLASH I innerhalb von 6 bis 12 Monaten von allen medizintechnischen Herstellern auf ihren MRT-Systemen den radiologischen Kunden zur Verfügung gestellt.

Der Verkauf eines MRT-Systems ohne FLASH-Technik war nicht mehr denkbar, aber die Hersteller verweigerten eine Lizenzierung trotz patentrechtlicher Sicherung und entsprechender Information durch die MPG. In der Folge gab es gegenseitige Nichtigkeits- bzw. Verletzungsklagen in Europa, USA und Japan. Nach 7 Jahren komplizierter Patentauseinandersetzungen standen am Ende Vergleichsverhandlungen, die zu Lizenzierungen von FLASH I durch alle MRT-Hersteller führten. Die Gesamteinnahmen für die MPG belaufen sich auf 155 Millionen Euro.

FLASH I führte zu einer breiten medizinischen Nutzung der MRT und ermöglichte fantastische Fortschritte. Dennoch gelang auch mit diesem Verfahren kein unmittelbarer MRT-Zugang zu schnellen physiologischen Prozessen – bis zu einer uns selbst überraschenden Entwicklung im Jahr 2010: dynamische MRT in Echtzeit.

4.3.2 FLASH II

Das neue Verfahren FLASH II, für das ich im März 2010 zusammen mit Martin Uecker und Shuo Zhang ein inzwischen erteiltes US-Patent beantragte, beschleunigt die Aufnahmetechnik – im Vergleich zu 1985 – um das 10 000-fache. FLASH II verändert nicht die grundsätzlichen physikalischen Parameter von FLASH I, sondern nutzt eine verbesserte Form der Bildberechnung, die es uns ermöglicht, einen erheblichen Teil der üblicherweise zur Bildrekonstruktion benötigten Teilexperimente wegzulassen (z. B. nur 7–15 Teilexperimente zu verwenden). Die Bildberechnung erfolgt als die Lösung eines nichtlinearen inversen Problems, wobei die iterative numerische Schätzung durch eine zeitliche Regularisierung, z. B. mit dem vorhergehenden Bild einer Serienaufnahme, stabilisiert wird.

FLASH II ermöglicht wiederum völlig neuartige Anwendungen, zum Beispiel

- eine einfache Untersuchung, die ein unangenehmes und langwieriges Verfahren ablösen wird: Schluckvorgänge (mit Ananassaft) können vom Mund (z. B. zur Untersuchung neuro-muskulärer Erkrankungen) bis zum Magen sichtbar gemacht werden (z. B. für die Reflux-Diagnostik)[1].
- eine verbesserte kardiale Funktionsdiagnostik: Das Herz kann nun in Echtzeit beobachtet werden (Abb. 4.3.2), während heutige MRT-Filme aus EKG-synchronisierten Teilmessungen entstehen, die über 10–15 Herzschläge verteilt und oft bei Atemstillstand aufgenommen werden müssen. Die Vorteile der Echtzeit-Betrachtung sind die freie Atmung, ein funktioneller Zugang zu einzelnen Herzschlägen, unmittelbare physiologische Reaktionen auf medikamentösen Stress

1 http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d1/Realtime_mri_swallowing.ogv (26.04.2014)

oder physische Belastung, Untersuchungen von Arrhythmie-Patienten oder von Kindern ohne die Notwendigkeit einer Narkose.[2]

- eine Erweiterung der anatomischen Echtzeit-MRT auf quantitative Messungen des Blutflusses durch Adaptation der flusskodierenden Phasenkontrast-Technik (erhebliche klinische Relevanz für die Ausflussmessung des Herzens).[3]

Anders als bei FLASH I sind wir dieses Mal jedoch gefordert, die translatorische Entwicklung selber voranzutreiben. Die aufwändige Bildberechnung erfordert einen substanziell besseren Rechner als in der heutigen Ausstattung kommerzieller MRT-Systeme üblich, so dass eine unmittelbare Übernahme der Technologie nicht möglich ist. Darüber hinaus warten die Hersteller die Ergebnisse der klinischen Erprobungen ab. Sie werden sich aller Voraussicht nach erst danach dem zunehmenden Druck beugen und die Nachfrage der radiologischen Kunden stillen.

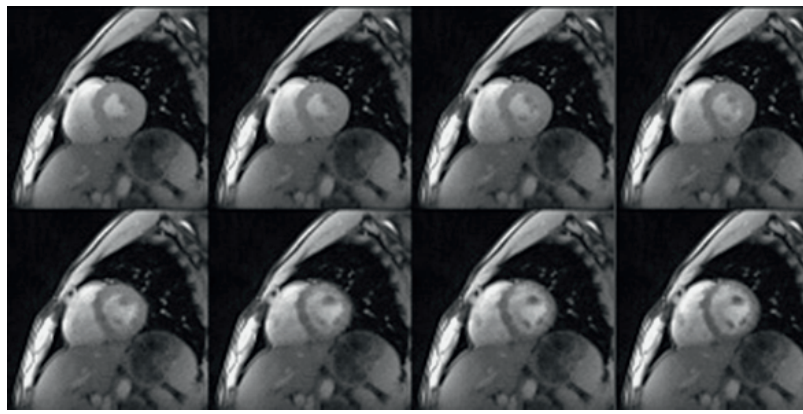


Abb. 4.3.2: Echtzeit-MRT des Herzens von der systolischen Kontraktion (oben links) bis zur frühen diastolischen Phase (unten rechts) mit einer zeitlichen Auflösung von 33 Millisekunden.

2 http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c5/Realtime_mri_heart_sa_30fps.ogv (26.04.2014)

3 http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/00/Rt_mri_flow_aorta_27fps.ogv (26.04.2014)

Folgende Schritte haben wir bisher nach der Erfindung und Patentierung von FLASH II unternommen:

- Umsetzung der Datenaufnahme: Die reine Messtechnik von FLASH II ist ohne Probleme auf allen bestehenden Geräten implementierbar, eine Hardware-Änderung ist nicht erforderlich. Einspielungen der Messtechnik benötigen in der Regel weniger als 15 Minuten (bisher auf mehreren Systemen bei 3 verschiedenen Feldstärken erfolgt).
- Realisierung der Bildberechnung: Dies erfordert einen hoch parallelisierten Algorithmus, der zudem auf einem Rechner mit mehreren Grafikkarten (GPU) implementiert werden muss, um ausreichend kurze Rechenzeiten zu ermöglichen. Wir haben daher 2010 entschieden, dieses Problem selber anzugehen und können heute eine fertige technologische Lösung anbieten: unser GPU-Rechner (8 Grafikkarten, Nettokosten ca. 15 000 Euro) schafft aktuell mehr als 20 Bilder pro Sekunde.
- Systemintegration: Als weitere technische Leistung von erheblicher Bedeutung konnte dieser GPU-Rechner – gewissermaßen als Bypass und für einen klinischen Nutzer völlig unsichtbar – vollständig in die Software-Architektur und Hardware eines kommerziellen MRT-Systems (Siemens) integriert werden: entsprechende Implementierungen gibt es in unserer Einrichtung sowie in der Universitätsmedizin Göttingen (Zeitaufwand der Ausstattung: unter 2 Stunden).

Die vorstehenden technischen Lösungen stellen eine unabdingbare Voraussetzung für die klinische Erprobung der Echtzeit-MRT dar, die wir ebenfalls selbst in Kooperation mit der Universitätsmedizin Göttingen angehen. Sie soll für die kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik ab Mitte 2014 auf das Klinik-Netzwerk im BMBF-geförderten Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung ausgedehnt werden.

Parallel erfolgen zusammen mit dem Fraunhofer MEVIS-Institut in Bremen die notwendigen mathematischen Erweiterungen der Auswertesoftware für die Echtzeit-MRT. Dies gilt insbesondere für eine

verlässliche und voll-automatische Segmentierung des Myokards und der Gefäße aus 300 bis 500 Bildern einer Echtzeitserie statt wie bisher mit teilweise manueller Kontrolle aus 25 Bildern eines EKG-synchronisierten Films.

Formal besteht ein wissenschaftliches Kooperationsabkommen unserer Einrichtung mit Siemens Healthcare. Aus nicht völlig einsichtigen Gründen zögert der Hersteller aber, die breite Erprobung der Echtzeit-MRT mit eigenen Kräften rasch und effektiv zu unterstützen. Dies ist vor allem deshalb verwunderlich, da aus unseren mittlerweile mehr als 25 Publikationen zum Thema (und vielen Vorträgen) deutlich wird, dass diese Technologie wirklich realistisch ist, eine bisher unerreichte Bildqualität liefert, große praktische Vorteile verspricht, neue diagnostische Möglichkeiten eröffnet und weiterhin Entwicklungspotential bietet. Die medizinischen Vorteile sind so immens, dass die Echtzeit-MRT auf jeden Fall kommen wird. Der wissenschaftlich-technische Vorsprung von vielleicht 2 Jahren, den wir erarbeitet haben, wird jedoch ohne medizintechnische Unterstützung leichtfertig aus der Hand gegeben.

Das in diesem Fall beobachtbare Verhalten entspricht meinem allgemeinen Eindruck, den ich auch aus anderen Beiträgen in diesem Symposium gewonnen habe: Die Wissenschaftler haben sich in den letzten 25 Jahren bei passender Gelegenheit sehr in die Richtung einer potentiellen Anwendung und Vermarktung bewegt, die Industrie ist uns aber kein Stück entgegengekommen. Das Fazit für FLASH II lautet daher: Wir müssen alles alleine machen, von der Erfindung, über die technische Machbarkeit bis hin zur klinischen Erprobung. Und am Ende werden wir wohl auch wieder die Patente verteidigen bzw. durchsetzen müssen.

4.4 Gerd Hirzinger: Robotik und Mechatronik – vom Weltraum über die Chirurgie bis zum kulturellen Erbe

Dieser Beitrag hätte auch in Kapitel 3 über Innovationen in der technischen Welt eingeordnet werden können, aber er hat mit dem Thema Chirurgie auch starke Bezüge zur Gesundheitsforschung. Ich habe mich beim Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) in Oberpfaffenhofen über viele Jahre mit dem Gebiet der Mechatronik beschäftigt, die als engste Integration von Maschinenbau, Elektrotechnik und Informatik eine Schlüsseltechnologie in unserer Industriegesellschaft darstellt. Die Anwendungsgebiete sind vielfältig: Sie umfassen Satellitentechnik, Feuer-Detektion, Kameras, Industrieroboter, Fahrzeugtechnik, Elektromobilität, Flugzeugtechnik und unbemannte Flugsysteme, aber auch Medizintechnik.

Für die enge Zusammenarbeit mit der Industrie in vielen Gebieten, vor allem aber bei der Robotertechnik, bin ich 1996 mit dem Beckurts-Preis ausgezeichnet worden. Damals ging es um eine höhere Dynamik der Roboter und die sensorische Rückkopplung. Unsere Zusammenarbeit mit der Augsburger Firma KUKA hat zweifellos zum Durchbruch der Robotertechnik im Automobilbau beigetragen.

Abb. 4.4.1: Roboter in der Automobilproduktion

Heute sind Industrieroboter aus der KFZ-Produktion (Abb. 4.4.1) nicht mehr wegzudenken. Der deutsche Roboterhersteller KUKA ist heute die Nummer zwei in der Welt. Jetzt arbeiten wir zusammen an „soft robotics“, also feinfühlig nachgiebigen Robotern (Abb. 4.4.2), die keine Gefahr mehr für ihre Umgebung darstellen und deshalb keine Schutzzäune brauchen, also Roboter die man anfassen und deren Steifigkeit man unterschiedlich einstellen kann. Die Daimler AG hat sich jetzt entschieden, diese Robotergeneration künftig im Automobilbau einzusetzen; dafür werden gegenwärtig bei KUKA 1 000 Roboter gebaut.

Abb. 4.4.2: „Softe“ Roboter

Und inzwischen stehen 2-armige „Oberkörper“ auf Rädern oder 2 Beinen im Mittelpunkt der Entwicklung, wie der weiterhin bekannte JUSTIN, der dank seiner „Augen“ im Kopf in der Lage ist, zwei gleichzeitig zugeworfene Bälle aufzufangen. Solche humanoide Systeme sollen künftig nicht nur als Produktionsassistenten in der Fabrik arbeiten, sondern auch Hol-Bring-Dienste für Bettlägerige leisten.

Wir entwickeln diese Robotertechnik auch für die Unterstützung von kranken und alten Menschen. Die vielleicht spannendste Entwicklung in jüngster Zeit galt einem Greifarm, der von einer ab dem Hals querschnittsgelähmten Frau über am Kopf angebrachte Sensoren gesteuert wurde, wobei die Trainingszeit nur eine Viertelstunde betrug.

Die für diese Roboter entwickelten, besonders dynamischen und doch sensiblen Antriebe können auch in der engeren Medizintechnik Verwendung finden. Mit Hilfe dieser Motoren haben wir z. B. auch ein künstliches Herz entwickelt, das dank der induktiven Energiezufuhr von außen auf die Durchführung von Kabeln und Schläuchen verzichten kann und beide Herzkammern unterstützt.

Abb. 4.4.3: Humanoide Systeme

Im Weltraum ist unser Thema immer wieder die Fernsteuerung und Fernprogrammierung von teil-autonomen Mechanismen im Orbit. So waren wir 1993 die ersten, die einen kleinen Roboter im Weltraum, und zwar an Bord des Space Shuttle COLUMBIA der NASA, erfolg-

reich von der Erde ferngesteuert haben. Ein paar Jahre später durften wir dann gemeinsam mit den Japanern deren ersten freifliegenden Weltraumroboter von der Wissenschaftsstadt Tskukuba aus fernsteuern und fernprogrammieren.

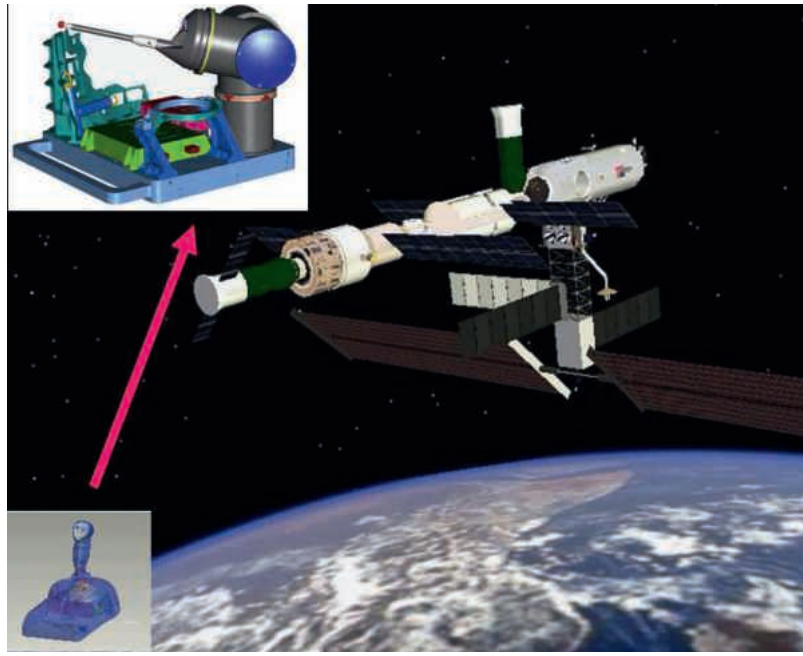


Abb. 4.4.4: Der kleine ROKVISS-Manipulator an der ISS

Unser letztes Projekt war ein Arm an der internationalen Raumstation (ISS) (Abb. 4.4.4), den wir von der Erde aus ferngesteuert haben, und zwar vorzugsweise während des Überflugs, weil dann die Verzögerungszeiten mit 20 ms besonders gering sind. Dabei haben wir Stereobilder und eine Kraftrückkopplung genutzt, so dass wir über 300 km Entfernung die auftretenden Kräfte gespürt haben. Wir haben in dieser sog. Telepräsenz-Technik inzwischen mehr Erfahrung als die NASA, und ihre Bedeutung wächst, zum Beispiel auch für das Einsammeln von Weltraumschrott, der zu einer großen Bedrohung für die Raumfahrt geworden ist. Durch das Telepräsenz-Konzept kann man Manipulatoren überall dort fernsteuern, wo man selbst nicht hin

gelangen kann. Das funktioniert heute auch über das Internet. Dabei treten auf der Erdoberfläche auch nur Verzögerungszeiten von bis zu 500 ms auf, die man durch entsprechende Algorithmen kompensieren kann.

Telepräsenz ist aber auch ein wichtiges Anwendungsfeld in der Chirurgie, wenn man im Körper Eingriffe vornehmen will, ohne ihn aufzuschneiden. Die Robotik wird dadurch in Zukunft auch die Medizin revolutionieren, weil sie schonende und präzise Eingriffe erlaubt.

Mit der minimalinvasiven Chirurgie (der sog. Schlüssellochchirurgie) haben wir uns schon seit Beginn der Neunzigerjahre beschäftigt, weil sie in Form der Roboterfernsteuerung auch für die Weltraumfahrt von großer Bedeutung sein kann. Die ersten, die sich mit solchen Operationstechniken bereits Anfang der neunziger Jahre befasst haben, waren Wissenschaftler des Forschungszentrums Karlsruhe (heute KIT), deren Erfahrungen aus der Fernhantierung und Fernsteuerung von Anlagen mit radioaktiven Stoffen herrührten (Abb. 4.4.5).

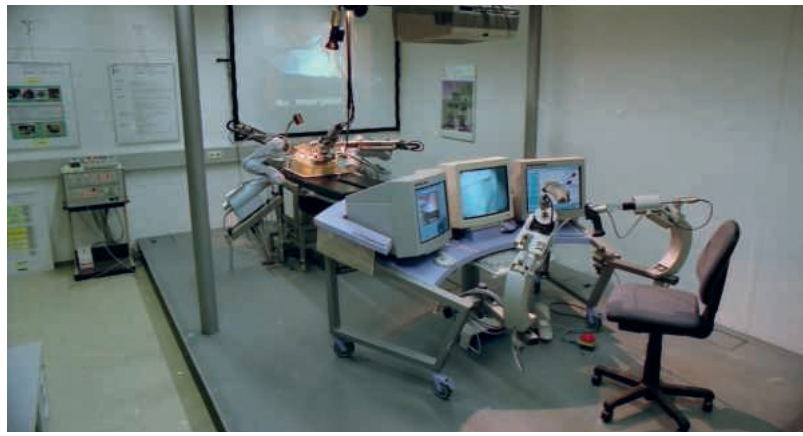


Abb. 4.4.5: ARTEMIS-System des Forschungszentrums Karlsruhe 1995

Dann gewann das Thema in den USA aber große Bedeutung, weil man dort vor allem an die Versorgung von Verwundeten im Krieg dach-

te, mit der Vorstellung, dass der Chirurg von einem Bunker aus die Verletzten auf dem Schlachtfeld versorgt. Deshalb wurde diese Technik mit 70–90 Millionen $ pro Jahr massiv gefördert. Als Ergebnis ist nun das amerikanische Da Vinci-System heute weltweiter Monopolist. Es überträgt die Bewegungen der Chirurgen-Hände geradezu intuitiv auf die von 2 Manipulatoren geführten Instrumentenspitzen im Inneren des Patienten, über den sich der Chirurg nicht mehr beugen muss, weil er einige Meter entfernt an einem Steuerpult sitzt. Das System kann das Zittern der Hand wegfiltern und Bewegungen skalieren, so dass dann 1 cm Handbewegung nur eine Auslenkung der Instrumentenspitze von 1 mm verursacht und damit eine hohe Präzision ermöglicht. Die Geschwindigkeit der Operation ist jetzt ähnlich schnell wie bei der traditionellen Operationstechnik. Ein solches System kostet ungefähr 2,5 Millionen € und gehört heute eigentlich in jede anspruchsvolle Klinik. Weltweit werden mit dieser Technik 10 000 Operationen pro Woche durchgeführt. Im letzten Jahr hatte die Firma den dreifachen Umsatz des weltweit zweitgrößten Herstellers für Industrieroboter. Nachdem es in der Vergangenheit mit dem Robodoc-System bei Hüftoperationen zeitweise einen Rückschlag für die Chirurgierobotik gegeben hatte, hat sich mit dem Da Vinci-System die minimalinvasive Roboter-Chirurgie meines Erachtens endgültig durchgesetzt.

Für eine ähnliche Entwicklung am DLR mit einem flexiblen OP-System MIRO, das technologisch noch wesentlich anspruchsvoller ist als das Da Vinci-System (Abb. 4.4.6), haben wir dabei im Gegensatz zu den US-Kollegen auch früh die Kraftreflexion eingeführt. Das ist zwar aufwändig, weil man dafür viele Motoren in die Handcontroller einbauen muss, aber viele Chirurgen wünschen sich, in den Händen die Kräfte an den Instrumenten zu spüren. Schließlich haben wir auch einen alten Traum verwirklicht und eine Methode für die Herzchirurgie entwickelt, bei der die Instrumente und das Endoskop den Bewegungen des Herzens automatisch folgen, so dass der Chirurg operieren kann, als ob das Herz stillstände. Dies ist eine auf schneller Bildverarbei-

tung beruhende anspruchsvolle Technik. Da sich dann Herz und Roboter-Arme synchron bewegen, zeigt das Fernsehbild dem Chirurgen ein scheinbar stillstehendes Szenario.

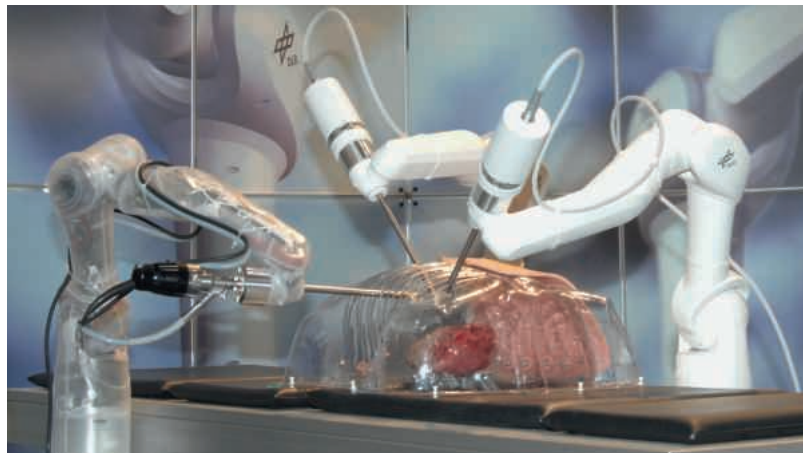


Abb. 4.4.6: MIRO-System des DLR, Roboter-Chirurgie durch kleine Einstiche

Durch Ultraschall und andere Sensorik werden mit Fiberoptik bei unserem System auch zusätzliche Informationen übertragen. Um den Patienten schnell operationsbereit zu machen, wird der zu operierende Bereich optisch abgetastet. Daraus wird dann ein 3D-Modell des Körpers errechnet, das mit den Tomographie-Daten überlagert wird. Damit können unabhängig von der Lage des Patienten sofort Markierungen auf den Körper projiziert werden, die die günstigsten Einstichpunkte für die 2 Instrumente und das Endoskop zeigen und die optimale Position der Roboter am Krankenbett vorgeben. Hinzu kommen Stereo-Endoskope, die auch Vergrößerungen zeigen können, so dass der Chirurg eine weit bessere Sicht als bei konventionellen Operationen gewinnt.

Leider haben wir in Deutschland keinen großen „Medizin-Player“ gefunden, der sich die Konkurrenz mit dem Marktführer Intuitive Surgical mit seinen 2 000 Mitarbeitern, die das Da Vinci-System herstellen, zutraut. Wir haben intensive Gespräche mit Siemens geführt, aber

dort zögert man, neben der anerkannten Position in den bildgebenden Verfahren für die Diagnose in das für Siemens neue Feld der Therapie und Chirurgie einzusteigen. Wir haben uns deshalb jetzt mit einem großen Unternehmen in USA zusammengetan, zumal es die Zusage gab, ein Chirurgie-Robotik-Zentrum in unmittelbarer DLR-Nähe aufzubauen.

Zum Schluss will ich das Spektrum unserer Arbeiten noch durch einige Beispiele der multiskaligen 3D-Welt-Modellierung ergänzen. Wir haben die dafür erforderlichen Stereo-Algorithmen zunächst an einer vom DLR entwickelten Kamera getestet, die seit fast 10 Jahren mit der ESA-Sonde Mars Express den Mars umkreist, und so die Marsoberfläche modelliert.

Abb. 4.4.7: 3D-Modellierung von Skulpturen und Prunkräumen

Aber danach haben wir auch in Deutschland Landschaften und Städte modelliert und wenden die Verfahren längst auch auf Kulturdenk-

mäler an. So haben wir Prunkräume der bayerischen Königsschlösser dreidimensional modelliert, und auch das Markgräfliche Opernhaus in Bayreuth wird zur Zeit submillimetergenau modelliert, so dass man dieses einzigartige Bauwerk notfalls detailgetreu rekonstruieren könnte, wenn es einmal zerstört werden sollte. Bald wird man all das interaktiv im Internet „besuchen“ können.

Aber auch die Daimler-Oberklasse nutzt diesen Stereoalgorithmus, der die Bilder zweier kleiner im Rückspiegel versteckter Kameras auswertet und so beiträgt, Kollisionen zu vermeiden. Damit kommen wir dem Beispiel näher, das ich vor etwa 10 Jahren bei einer Pressekonferenz zur Erklärung der Schlüsseltechnologie Mechatronik genannt habe, die „intelligente Mechanismen“ schafft: Das Auto der Zukunft, das sich weigert, einen Unfall zu begehen.

4.5 Gerhard Höfle: Was ist aus Epothilon und den anderen Cytostatika aus Myxobakterien geworden?

Im Jahr 2004 sind Hans Reichenbach als Mikrobiologe und ich als Chemiker, beide vom heutigen Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, damals GBF, mit dem Karl Heinz Beckurts-Preis ausgezeichnet worden für die Erschließung der Myxobakterien als neue Produzenten für Naturstoffe, die als Wirkstoffe praktische Anwendungen in der Medizin oder im Pflanzenschutz haben können. Schon in den achtziger und neunziger Jahren haben wir uns intensiv mit den Myxobakterien befasst, tausende Stämme wurden isoliert, auf Wirkstoffbildung gescreent und ebenso viele Proben wurden chemisch untersucht. Eine besondere Leistung war die Herstellung neuer Naturstoffe in größeren Mengen für industrielle Tests, im Gramm-Maßstab bis in einem Fall hin zu 1 kg, denn Myxobakterien sind als anspruchsvolle Organismen im großen Maßstab schwer zu kultivieren.

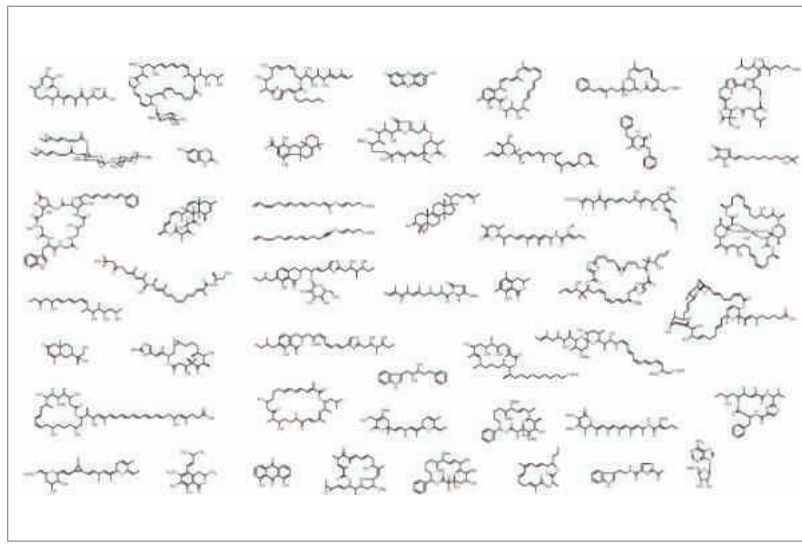


Abb. 4.5.1: Strukturvielfalt der von Myxobakterien gebildeten Wirkstoffe

Abb. 4.5.1 zeigt eine Auswahl von Substanzen, die mit Myxobakterien produziert werden können. Im Screening zeigten sich antibiotische, antifungische, cytotoxische oder immunsuppressive Wirkungen, was eine Anwendung in der Medizin oder im Pflanzenschutz nahelegt. Anders als in vielen technischen Fachrichtungen wäre es illusorisch, für die Entwicklung eines dieser Stoffe sogleich eine Ausgründung zu versuchen oder mit einer kleinen Biotech-Firma zusammenzuarbeiten. Man muss in diesem Fall vielmehr versuchen, die ganz großen Pharma- und Pflanzenschutz-Unternehmen zu gewinnen, um eine solche Substanz praxisrelevant testen zu können. Erst nachdem ein Partner Tier- oder Feldversuche durchgeführt hat, kann man überhaupt beurteilen, ob die Substanz eine Chance hat, praktisch angewendet zu werden. Wenn das gelingt, ist man aber auch mehr oder weniger in der Hand dieser Firma. Denn man kann die gewonnenen Information über die Substanz nicht zu einem neuen Partner mitnehmen. Als nächstes muss geprüft werden, ob es unerwünschte Nebenwirkungen gibt, was zu einer frühen Beendigung der Entwicklung führen kann. In dieser Zeit erarbeitet die betreffende Firma mit der Kenntnis der Struktur neues Know-how und verfasst darüber zahlreiche Dossiers, auf die man als wissenschaftlicher Partner keinen Einfluss hat, die sich dann aber als hinderlich für die Anmeldung eigener Folgepatente erweisen. Es kann auch vorkommen, dass das Interesse des ausgesuchten Partners nachlässt oder dass die Entwicklung verschleppt wird, um andere eigene Projekte zu schützen. Erst wenn alle diese Hürden überwunden sind, kann man auf eine positive Entwicklung hoffen, wobei dann der Markterfolg noch keineswegs programmiert ist. In der Regel stürzen auf diesem etwa 10 Jahre langen Weg die meisten potentiellen Pharma- oder Pflanzenschutzmittel ab, nur ein ganz kleiner Bruchteil wird später ein Marktprodukt. Wir haben zwar immer gehofft, aber nie recht geglaubt, dass dies mit einer unserer Substanzen zu schaffen wäre.

Am Beispiel des Epothilons will ich im Folgenden zeigen, von welchen Faktoren es abhängt, ob eine solche Substanz zu einem Markterfolg

werden kann. Epothilon wirkte in unseren Tests antifungisch, cytotoxisch und immunsuppressiv. Unser damaliger Partner, Ciba-Geigy, hat dies durch Untersuchungen in den eigenen Testsystemen zwar bestätigt, aber die cytotoxische Wirkung erwies sich nicht als interessanter als die bekannter Stoffe. Auch die antifungische Wirkung weckte Erwartungen – aber es gab eine gravierende Nebenwirkung: Die behandelten Pflanzen gingen ebenfalls ein, weil die Substanz überaschenderweise auch herbizide Eigenschaften hat und die beiden Wirkungen nicht trennbar sind. Für eine Anwendung als Immunsuppressivum erwies sich die therapeutische Breite als zu gering. Damit war nach zwei Jahren die Substanz im Regal verschwunden, und wir hatten längst an anderen Neuentdeckungen gearbeitet.

Zu unserem großen Glück hat unabhängig von uns 1995 Merck Sharp & Dohme in den USA den Wirkmechanismus des Epothilons aufgeklärt: Es wirkt auf das Tubulinsystem (Abb. 4.5.2, rechts), indem es die Depolymerisation der Microtubuli und damit die Zellteilung hemmt.

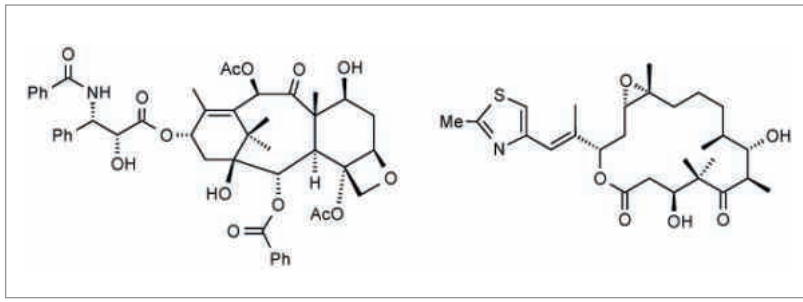


Abb. 4.5.2: Strukturen von Taxol (links)[1] und Epothilon B (rechts)[2]

Das war höchst aufregend, denn zur damaligen Zeit gab es nur eine einzige Substanz mit diesen Eigenschaften, nämlich den aus Eibenrinde gewonnenen Wirkstoff Taxol (Abb. 4.5.2, links), der 1993/94

1 M.C. Wani, H.L. Taylor, M.E. Wall, P. Coggon, A.T. McPhail: J. Am. Chem. Soc. 93 (1971) 2325
2 G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach: Angew. Chem. 108 (1996) 1671-1673; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 35 (1996) 1567-1569

als Krebsmedikament, vor allem gegen Brustkrebs, auf den Markt gekommen war. Sensationell war an der Publikation von Merck Sharpe & Dohme, die bald erfolgte, nachdem sie festgestellt hatten, dass die Struktur bereits in unseren Händen war, dass Epothilon auch gegen multiresistente und vor allem Taxol-resistente Tumorzellen bis zu 2 000 mal stärker wirkte als Taxol. Zu dieser Zeit war Taxol schon auf dem Weg, ein Blockbuster zu werden, es erschien damals als Wunderdroge. Um so größer war die Aufregung in der Community und bei den Pharmafirmen, dass nun ein Wirkstoff mit den im Vergleich zu Taxol immensen Vorzügen der Restistenzbrechung zur Verfügung stand. Man erwartete, dass Epothilon das Taxol in wenigen Jahren vom Markt verdrängen würde. Alle namhaften Chemiker stürzten sich auf diese neue Struktur; in kurzer Zeit entstanden etwa 20 unterschiedliche Totalsynthesen.

Auch wir haben am Epothilon weitergearbeitet und daneben intensiv nach einem Industriepartner gesucht, nachdem Ciba Geigy nicht interessiert war. Über ein Jahr lang haben wir alle namhaften deutschen Firmen nacheinander zu überzeugen versucht und uns händeringend bemüht, dieses Projekt hier in Deutschland zu platzieren und unser know-how und unseren Produktionsstamm, mit dem man anders als bei der Totalsynthese rasch große Mengen des neuen Stoffes herstellen kann, zu nutzen. Im Rückblick war dieses Jahr vergeudet. Allen deutschen Firmen, mit denen wir intensiv verhandelt hatten, erschien das Projekt angesichts der internationalen Konkurrenz zu riskant. Nur unser Wunschpartner Schering war weiter interessiert, hat sich dann aber eigenständig ohne uns auf den Weg gemacht. Schließlich haben wir uns mit Bristol-Myers Squibb (BMS) als Partner verbündet, die damals – zu unserem Glück – hofften, ihr Taxol mit dem neuen Wirkstoff ersetzen zu können. Wir selbst haben semi-synthetisch an dem Molekül weitergearbeitet, mehrere hundert Strukturvarianten hergestellt und bei BMS testen lassen. Unabhängig davon hat auch BMS selbst an der Strukturoptimierung gearbeitet. Auch die Konkurrenz hat versucht, die pharmakologischen Eigenschaften des Epothilons aufzubessern.

Denn die Wirkung allein macht noch kein Medikament: Es muss im Organismus stabil bleiben, darf nicht zu schnell und nicht zu langsam metabolisiert werden, damit es zur rechten Zeit ausgeschieden werden kann, darf nicht unspezifisch an Proteine binden und muss ausreichend wasserlöslich sein. Um dies zu erreichen, muss man ausgehend von der Grundstruktur funktionelle Gruppen variieren, die dann vorhersehbar oder im glücklichen Zufall diese Eigenschaften erreichen, ohne die cytotoxische Wirkung zu schmälern. Das ist ein heikles Spiel, das zahlreiche Varianten und umfangreiche Testreihen erfordert, mit denen dann der Kandidat für klinische Studien herausgefiltert wird. Abb. 4.5.3 zeigt die Strukturen von Epothilonen, die schließlich in klinischen Studien getestet wurden.

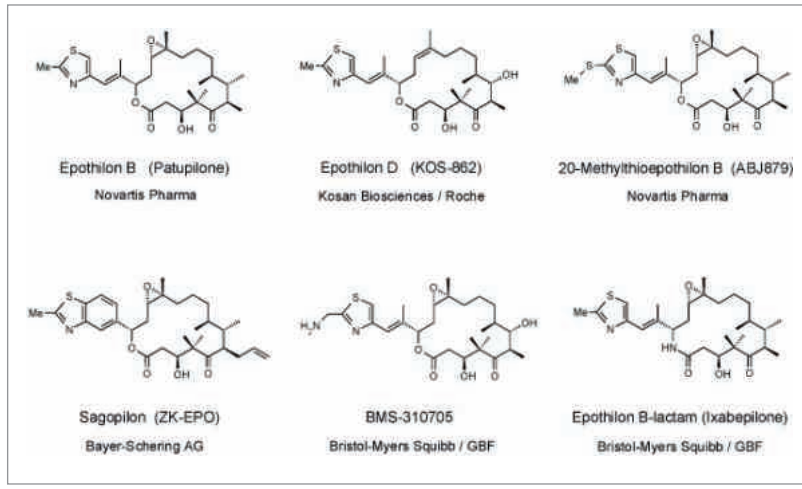


Abb. 4.5.3: Epothilonderivate, die in klinischen Studien getestet wurden[3]

Oft führen winzige Veränderungen zu besonderen pharmakologischen Eigenschaften und eröffnen den Entwicklern neue Möglichkeiten für die Patentierung. Wir haben zum Beispiel eine Aminogruppe einge-

3 G. Höfle, H. Reichenbach in G.M. Cargg, D.G.I. Kingston, D.J. Newman (Edit.): Anticancer Agents from Natural Products, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton, London, New York (2012) 513-573

führt, die bei unvermindert guter Wirkung die Wasserlöslichkeit gewährleistet (untere Reihe Mitte). Zusammen mit BMS wurde der Sauerstoff im Lakton des fermentierten Naturstoffs durch einen Stickstoff ersetzt – das klingt einfach, erfordert aber eine ganze Reihe neuartiger Syntheseschritte. Die ersten Verbindungen (obere Reihe) sind wegen ungünstiger Nebenwirkungen oder mangelnder Wirkhöhe ziemlich früh aus der klinischen Prüfung herausgefallen. Obwohl unsere Kandidaten bereits sehr gut waren, erschien mir als Nicht-Mediziner die Verbindung von Schering, da sie sich insbesondere im Tierversuch auch als erfolgreich gegen Hirntumore erwies, als die aussichtsreichere. Unglücklicherweise wurde aber die weitere klinische Prüfung nach der Übernahme von Schering durch Bayer wegen interner Konkurrenz zu eigenen Cytostatica eingestellt, aus wissenschaftlicher Sicht eine kurzsichtige Entscheidung. Für die Schering-Wissenschaftler war dies eine schwere Enttäuschung, denn es war abzusehen, dass Sagopilon, wie sie ihre Variante getauft hatten, wirklich ein sehr gutes Medikament hätte werden können.

Für uns war diese Entscheidung ein Glücksfall, denn unsere beiden etwa gleich guten Derivate blieben somit für die Markteinführung übrig. Bei der Auswahl zwischen den beiden Stoffen ließ sich BMS pragmatisch von der Frage leiten, welche Verbindung bereits weiter entwickelt war, aus unserer Sicht unklug, da das von uns synthetisierte Derivat einige Vorteile versprach. Aber man war überzeugt, dass es sehr wichtig ist, mit einem neuen Wirkstoff als erster auf den Markt zu kommen. Das Ixempra, wie es dann genannt wurde, erhielt 2007 die Zulassung der Food and Drug Administration (FDA) für den US-Markt. Unmittelbar darauf haben die Konkurrenten ihre Entwicklungen eingestellt.

Abb. 4.5.4 zeigt das heutige Produkt. Ein Blockbuster ist dieses Medikament nicht geworden. Taxol ist noch immer der Renner auf dem Markt und erzielt über eine Milliarde $ Umsatz. Ixempra wird auch in Zukunft wohl der kleine Bruder des Taxol bleiben. Seit einigen Jahren

arbeiten bereits Generica-Firmen daran, die Herstellung zu übernehmen und, wenn unsere Patente ausgelaufen sind, in den Markt einzusteigen.

Abb. 4.5.4: Ixempra, wie es heute auf dem Markt ist.

Zum Schluss will ich noch drei andere Stoffe erwähnen, die zu den Cytostatica zählen, auf welche ich mich in diesem Beitrag beschränkt habe. Disorazol ist eine Substanz mit immenser Toxizität, weniger als 10 pg/ml reichen aus, um in der Zellkultur 50 % der Zellen abzutöten. In den ersten Tierversuchen hat sich gezeigt, dass ein solcher Stoff ohne therapeutische Breite und somit gar nicht anwendbar ist. In der jetzt schon über zehn Jahre dauernden Entwicklung versucht man deshalb, die Substanz über sogenannte Linker mit einem Transportvehikel zu verknüpfen, das die toxische Substanz in die Nähe des Tumors oder direkt in die Tumorzelle transportieren soll. Mit einer vom HZI bereitgestellten Disorazolvariante verfolgt Aeterna Zentaris diese Strategie, indem Disorazol mit einem Neurohormon verknüpft zu einem (Hirn)-Tumor transportiert und erst dort wieder freigesetzt wird, um seine toxische Wirkung zu entfalten.

Ähnliches geschieht in den letzten Jahren bei der Firma Endocyte bei der Entwicklung des Tubulysins, einer ebenfalls hochtoxischen Substanz. Auch sie wird durch über ein Konjugat, hier mit Folsäure, in die Turmorzelle transportiert. Tierversuche haben vielversprechende Ergebnisse erbracht, an denen wir aber nicht mehr beteiligt sind; wir wissen nur, dass die klinischen Prüfungen in diesem Jahr begonnen haben.

Beim letzten Kandidaten, den ich erwähnen möchte, dem Argyrin, handelt es sich um eine Substanz, die viele Jahre in unserem Regal gelegen hat. Sie ist zwar cytotoxisch, aber so milde, dass sich bisher niemand dafür interessiert hat. An der medizinischen Fakultät in Hannover wurde nun aber entdeckt, dass Argyrin das Proteasom hemmt, das bei der Vermehrung von Tumorzellen eine große Rolle spielt.[4] Auch Argyrin wird nun mit dem Ziel einer klinischen Studie weiterentwickelt.

Mit diesen drei Substanzen verbinden wir die Hoffnung, dass noch mindestens ein weiteres Tumor-Medikament aus Myxobakterien auf den Markt kommen wird.

4 I. Nickeleit, S. Zender, F. Sasse, R. Geffers, G. Brandes, I. Sörensen, H. Steinmetz, S. Kubicka, T. Carlomagno, D. Menche, I. Gütgemann, J. Buer, A. Gossler, M. P. Manns, M. Kalesse, R. Frank, N. P. Malek: Cancer Cell 14 (2008) 23

4.6 Hans Lehrach: Der virtuelle Patient – die Basis der Medizin der Zukunft

Viele Beiträge haben sich schon mit der personalisierten Medizin, also der optimalen Behandlung des einzelnen Patienten unter Berücksichtigung aller Umstände, befasst. Dieses Prinzip hat in der Medizin eine lange Tradition in den Bereichen, in denen es anwendbar war, vor allem in der Chirurgie. In der medikamentösen Behandlung sind wir davon aber leider weit entfernt. Typischerweise ist das Beste, das wir momentan erreichen können, eine Stratifizierung der Patienten in zwei oder mehr Gruppen, bei denen es mehr oder weniger wahrscheinlich ist, das sie auf ein bestimmtes Medikament ansprechen. Ein klassisches Beispiel davon ist die Stratifizierung der Patienten mit Darmkrebs in zwei Gruppen auf der Basis eines Tests, der feststellt, ob das k-Ras Gen eine bestimmte Mutation trägt. Patienten mit dieser Mutation im Tumor sprechen generell nicht auf eine Klasse von Medikamenten an, die die Funktion des Rezeptors für den Epidermalen Wachstumsfaktor blockieren, während zumindest ein Teil der Patienten ohne diese Mutation auf diese Therapie anspricht.

Warum ist also die optimale Behandlung des einzelnen Patienten, die „personalisierte Medizin“ bei einer chirurgischen Behandlung selbstverständlich, bei der medikamentösen Therapie aber undenkbar? Die Ursache dafür liegt in der Menge an relevanten Daten, die wir für die Charakterisierung der für die Behandlung relevanten Eigenschaften des Patienten zur Verfügung haben, sowie der Verfügbarkeit einfacher Verfahren, um aus diesen (patientenspezifischen) Daten Voraussagen über die Wirkung (und Nebenwirkungen) machen zu können. Bei chirurgischen Eingriffen, zum Beispiel, sind beide Voraussetzungen gegeben: Wir haben über bildgebende Verfahren in der Medizin große Mengen von Daten, die den individuellen Patienten charakterisieren, und der Arzt kann aus diesen Daten normalerweise direkt auf die Erfolgsaussichten eines bestimmten Eingriffs schließen.

Bei medikamentöser Therapie ist im Normalfall keine der beiden Voraussetzungen erfüllt. Informationen über den Zustand der komplexen Netzwerke biologischer Prozesse im einzelnen Patienten, die durch das Medikament beeinflusst werden sollen, stehen dem Arzt normalerweise nicht zur Verfügung, und selbst wenn er die Informationen hätte, wäre es noch immer äußerst schwierig, daraus die Wirkung und Nebenwirkungen von Medikamenten vorauszusagen, die in vielen Zelltypen mit verschiedenen Intensitäten mit einer Vielzahl von Targetproteinen interagieren.

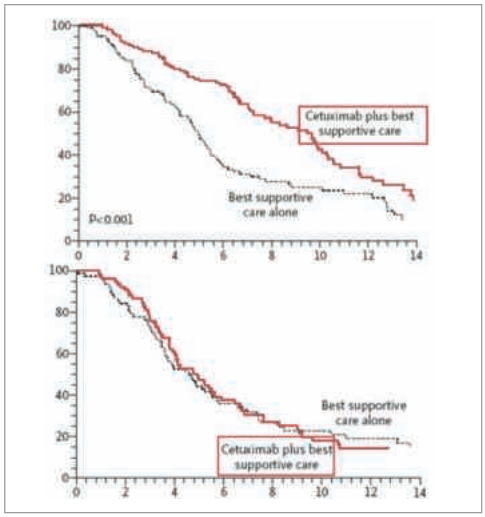


Abb. 4.6.1 Stratifikation bei EGF-Rezeptor Antagonisten, oben mit kRAS-Wildtyp, unten mit kRAS-Mutante. Die vertikale Achse stellt das Gesamtüberleben dar (%); die horizontale Achse, die Monate nach der Randomisierung[1]

Besonders dramatisch ist das Problem beim Krebs. Abb. 4.6.1 zeigt am Beispiel des Kolon-Karzinoms, dass ein EGF (Epidermaler Wachstumsfaktor)-Rezeptor-Antagonist bei Patientenpopulationen ohne Mutation des kRAS-Gens eine lebensverlängernde Wirkung hat, die bei Vorliegen einer Mutation jedoch ausbleibt. In diesen letzteren Fällen geben

1 C.S. Karapetis et al.: N. Engl. J. Med. 359 (2008) 1757-65

wir vielleicht 30 000 Euro aus, um die Patienten kränker zu machen, als sie sonst wären, da die negativen Wirkungen eines Medikaments, das die zentralen Signalwege im Körper lahmlegt, dann nur im Tumor nichts bewirken können.

Krebs ist ein besonders gutes Beispiel für die Notwendigkeit einer personalisierten Medizin. Die Heilungsraten sind schlecht und werden immer schlechter:

- Die Heilungsraten vieler häufiger Krebsformen haben sich nur wenig geändert, obwohl inzwischen wohl 1 Billion Euro für die Krebsforschung ausgegeben wurde.
- Im Mittel sprechen nur 28 % der Patienten auf viele der modernen Krebsmedikamente an.
- Die Kosten der Entwicklung neuer Krebsmedikamente werden immer höher. Die Zahl der Neuzulassungen schrumpft.
- Im Zug der zunehmenden Alterung der Bevölkerung steigt die Anzahl der neuen Krebsfälle pro Jahr in Deutschland ständig. 2012 waren es 12,5 Millionen, bis 2030 wird mit einer Verdoppelung gerechnet.

Das Problem der medikamentösen Behandlung ist nicht nur die oft fehlende Wirkung der Medikamente. Eine Studie in den USA aus dem Jahr 2000 kam zu dem Ergebnis, dass von 225 000 Todesfällen

- 2 000 durch unnötige Operationen
- 7 000 durch falsche Medikation in Krankenhäusern
- 20 000 durch andere Fehler in Krankenhäusern
- 80 000 durch Infektionen in Krankenhäusern und
- 106 000 durch Nebenwirkungen von Medikamenten

verursacht wurden.[2] Grob zusammengefasst kann man also sagen, dass Ärzte die dritthäufigste Todesursache in den USA sind.

2 B. Starfield: JAMA 284 (2000) 483-85

Was kann man also tun? Eine wichtige Rolle kann die Statistik spielen. Hier kann man von der Wettervorhersage lernen. Obwohl es seit 1670 Barometer gab, hat erst 1860 Admiral Fitzroy, Kapitän von Darwins Expeditionsschiff Beagle, das Barometer nach zahlreichen Erfindungen zur Wetterprognose eingesetzt. Fitzroy war der Erste, der die Bedeutung des Sinkens oder Steigens des Luftdrucks erkannte und für die Veröffentlichung von Wetterprognosen nutzte. Die Engländer, gefolgt von den Franzosen, waren die Ersten, die die Bedeutung dieses Instruments erkannten und sie in allen Hafenstädten aufstellten, damit die Seeleute sie vor dem Auslaufen betrachten konnten. Heute spielen in der Wettervorhersage komplexe Computermodelle eine bedeutende Rolle. Wie hier werden auch in anderen Bereichen von Computern Millionen von Gleichungen gelöst. So haben Computersimulationen im Automobilbau die realen Crash-Tests fast vollständig abgelöst. Ein virtueller Crashtest kostet nur 1 % eines realen, gibt aber viel mehr Informationen weil er praktisch beliebige Situationen virtuell durchspielen kann.

Gemessen daran befindet sich die Medizin heute noch in der Mitte des 19. Jahrhunderts. Was benötigen wir, um diese Methoden auch auf die Medizin zu übertragen? Es geht im Grunde um drei Komponenten:

Zunächst benötigen wir die Kenntnis über die molekularen Vorgänge, die in die Modelle eingebaut werden müssen – dies entspricht in den Wetterprognosen der Physik der Vorgänge. Darüber haben wir aus der so stark geförderten Krebsforschung sehr viele Daten – etwa alle 30 Sekunden erscheint eine Veröffentlichung −, von denen die meisten jedoch nicht für eine Diagnose oder Behandlungsentscheidung in Betracht gezogen werden. Abb. 4.6.2 stellt das kumulierte Volumen des Budgets des National Cancer Institute (NCI) der USA dar, ein Gesamtfördervolumen, das von 1975 bis 2010 auf das 2 000-fache gestiegen ist, der Abnahme der Sterblichkeitsrate gegenüber, die nur um 10 % gesunken ist. Wir müssen die Wirksamkeit der in der Krebsforschung gesammelten Erkenntnisse erhöhen.

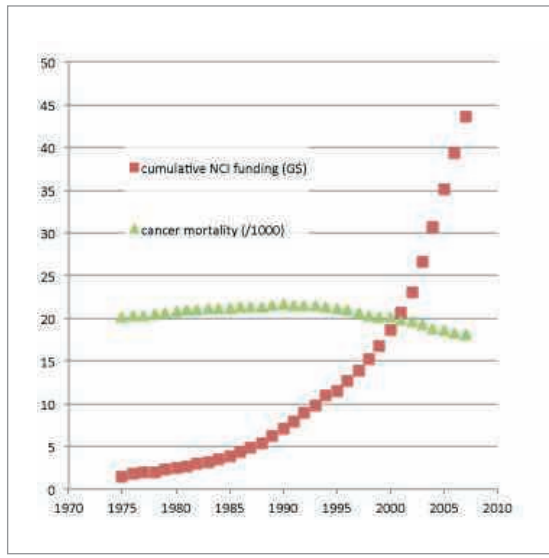


Abb. 4.6.2: Kumulative Förderung der Krebsforschung in den USA in Milliarden $ und Entwicklung der Sterblichkeitsrate pro 1000 Personen in den USA[3]

Der zweite Faktor ist der permanente Anstieg der Rechenleistung von Computern, die uns zur Verfügung steht. Abb. 4.6.3 zeigt den Bedarf nach mehr Rechenleistung in der Medizin, der erst die bildgestützten Verfahren und die Genomanalyse ermöglicht hat und für die personalisierte Medizin noch weiter gesteigert werden muss, aber auch kann, wenn die bisherige Entwicklung der Technologie anhält.

Als dritte und entscheidende Komponente brauchen wir, um den Tumor eines Patienten modellieren zu können, Millionen von Datenpunkten. Eine Rechnung, die nur auf zwei Datenpunkten beruht, wird auch auf den größten Computern keine bessere Voraussagekraft haben können. Seit kurzer Zeit sind wir nun in der Lage, das Äquivalent für die molekularen Analysen zu generieren; den Beginn markiert das Human-Genom-Projekt, an dem wir beteiligt waren. Inzwischen beträgt die Leistung einer modernen Maschine etwa der von einer Million der damals verwendeten.

3 H. Westerhoff, private Mitteilung

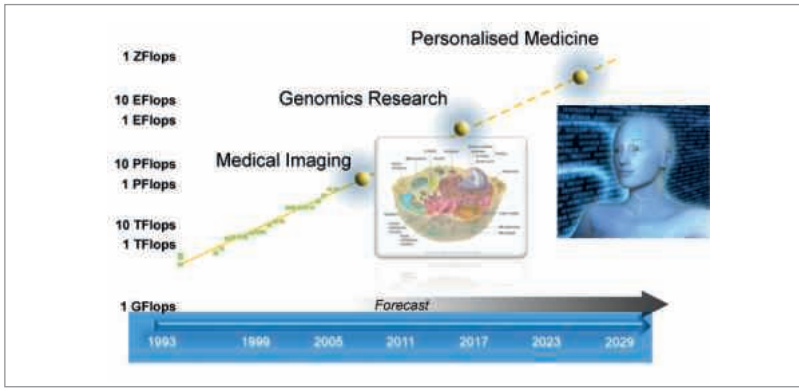


Abb. 4.6.3: Bedarf an Rechenkapazität für den Fortschritt zur personalisierten Medizin[4]

Eine Folge dieser Explosion der Sequenzierungstechnologie (Abb. 4.6.4) ist die Senkung der Kosten für eine Genomsequenzierung von etwa 3 Milliarden $ vor 15 Jahren auf nur noch 1 000 $ heute.

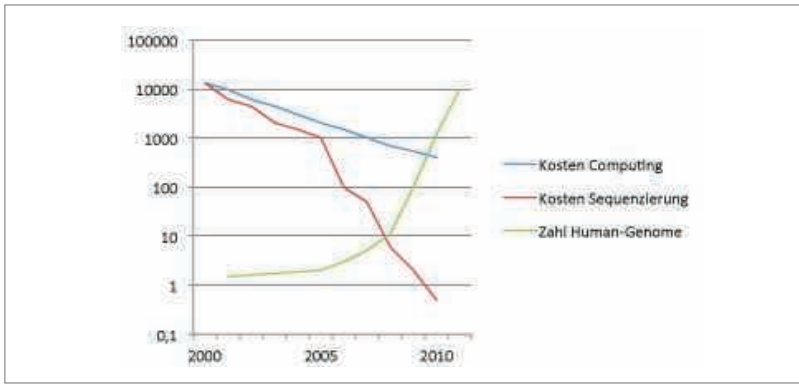


Abb. 4.6.4: Entwicklung der Kosten der Gen-Sequenzierung

Wir haben damit eine neue Situation. Plötzlich ist die Technologie vorhanden, um den Patienten durch DNA-Sequenzierung, durch Genom-Transkription und andere Verfahren molekular analysieren zu können. Ähnliche Entwicklungen laufen aber auch in anderen

4 www.top500.org (26.07.2014)

Bereichen ab, so in der Analyse der Proteinkomponenten (das Proteom), zum Beispiel das von Ruedi Aebersold in Zürich entwickelte SWATH-System[5] für eine quantitative Proteomanalyse.

Seit 10 Jahren arbeiten wir an Computermodellen, die in einem objekt-dokumentierten Modellierungssystem die biologischen Netzwerke abbilden. Dazu verwenden wir etwa 4 000 Komponenten, Reaktionen, kinetische Parameter und etwa 600 Gene, daneben aber auch mutierte Gene, externe Aktivatoren und Inhibitoren, die aber noch lange keine vollständige Beschreibung des Systems darstellen. Diese molekularen Modelle der einzelnen Zellen interagieren dann über Signalaustausch und ergeben so ein Modell des Menschen, das allerdings noch eine geringe Auflösung hat. Wir modellieren den Menschen nicht als hochaufgelöstes Individualmodell, sondern versuchen, zwischen etwa hundert verschiedenen Zelltypen zu differenzieren, die miteinander interagieren können, um beispielsweise den Tumor, die Pharmakologie und die Nebenwirkungen modellieren zu können.

Ein Beispiel für die Anwendung dieser Modellierung ist das Projekt Treat 20 – Metastatic Melanoma Translational Medicine, in dem wir mit der Charité zusammenarbeiten. Darin werden die Tumore von Patienten sequenziert, das Genom des Tumors und das des Patienten sowie das Transkriptom des Tumors. Zusammen mit den Proteomanalysen ergeben sich gewaltige Datenmengen, etwa 10 Terabyte (TB) pro Patient, mit denen man errechnen kann, wie die Chromosomen der Patienten beschaffen sind. Abb. 4.6.6 stellt schematisch dar, wie wir aus dem Next Generation Sequencing (NGS) mit hohem Durchsatz über Patienten-spezifische Krebsmodelle zu Patienten-spezifischen Therapievorschlägen kommen wollen. Dazu werden an den Modellen der Patienten sehr viele mögliche Medikamente ausprobiert, für die wir die Dissoziationskonstanten an die entsprechenden Targets

5 http://www.absciex.com/applications/biomarker-discovery-and-omics-research/swath-acquisition?country = Germany (26.07.2014)

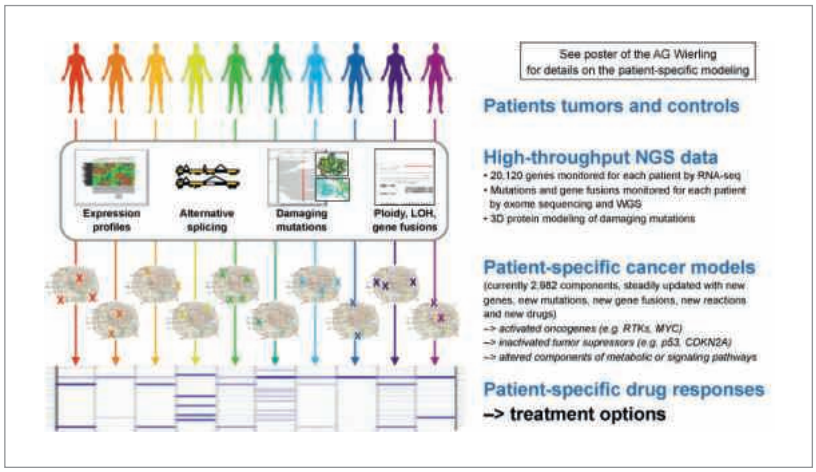


Abb. 4.6.6: Patientenspezifische Modellierung und Therapie[6]

kennen, um die vielversprechendste Therapie zu finden. Obwohl diese Entwicklung noch am Anfang steht, haben wir bereits erste klinische Erfolge sehen können. In weiteren Projekten wird es jetzt notwendig sein, diesen Ansatz der personalisierten Krebstherapie zu entwicklen, der im Prinzip darauf beruht, die bei so komplexen Systemen unvermeidbaren Fehler an Computermodellen des Tumors (und des Patienten) zu machen, statt unter hohen Kosten einen signifikanten Teil der Patienten mit Medikamenten zu behandeln, die ihnen mehr schaden als helfen.

Zur Umsetzung dieser Entwicklung haben wir ein Start-up-Unternehmen gegründet, Alacris Theranostics, das seit einigen Jahren versucht, diese Verfahren in die Onkologie zu bringen, andererseits aber auch, mit Pharmafirmen zusammenzuarbeiten. Denn der klassische Pharma-Prozess ist letztlich zum Scheitern verurteilt. Die mittlere Ansprechrate der mechanistischen Drogen für die Onkologie liegt bei 28 %, unter 20 % besteht keine Möglichkeit, eine Zulassung zu erhalten. Mit Hilfe der Modellierung sollte es einerseits möglich sein, den Entwicklungsprozess zu virtualisieren, wodurch beispielsweise in der

6 © H.-J. Warnatz, mit freundlicher Genehmigung

Autoindustrie die Entwicklungszeit für ein neues Auto von sechs auf zwei Jahre verkürzt werden konnte. Andererseits besteht aber auch die Chance, für die Mehrheit der Medikamentengruppen, die zur Zeit im Zulassungsverfahren scheitern, eine Zulassung zur individuellen Behandlung derjenigen Patienten zu bekommen, denen das Medikament helfen würde. Die Virtualisierung kann also die Erfolgsrate der Medikamentenentwicklung, zuerst beim Krebs, später aber auch bei allen anderen Krankheiten von einigen Prozent auf vielleicht 50 % heben. So kann man auch „gefallene Engel", Medikamente, die mit hohem Aufwand entwickelt wurden, aber auf Grund eines zu geringen Anteils von Patienten, die auf das Medikament ansprechen, nicht zugelassen werden konnten, mit relativ geringem Aufwand für spezifische Patientengruppen zugelassen bekommen und damit bisher todgeweihten Patienten vielleicht eine erfolgversprechende Therapie anbieten.

Was ich hier beschreibe, ist eine Revolution der Medizin – Geld kann man dafür erst bekommen, wenn man bewiesen hat, dass das neue System besser funktioniert, und leider nicht in der Phase, in der man es braucht, um dies zu beweisen.

Würden Sie in einem Flugzeug fliegen, das nicht zuerst im Computer entwickelt und getestet worden ist? Würden Sie in einem Flugzeug fliegen wollen, dessen Pilot noch nie auf diesem Flugzeugtyp geflogen ist? Würden Sie mit einer Therapie behandelt werden wollen, die nicht an Ihrem 'virtuellen Zwilling' als für Sie optimal selektioniert und sorgfältig getestet wurde, wenn Sie diese Möglichkeit hätten? Sie könnten diese Möglichkeit haben, wenn Sie mithelfen, das enorm hohe Potential dieser neuen Ansätze zu entwickeln!

4.7 Andreas Plückthun: Design, Selektion und Anwendung rekombinanter Proteine

What I cannot create I do not understand.
Richard Feynman

Die Kommerzialisierung meiner Arbeiten an Proteinen hat eine lange Vorgeschichte. Sie beginnt in Harvard 1984, als die molekularbiologischen Techniken noch in den Kinderschuhen steckten. Zu dieser Zeit wurde die zielgerichtete Mutagenese erfunden und dazu verwendet, zu zeigen, dass Enzyme ihre Funktion verlieren, wenn man den aktiven Rest in Alanin mutiert. Das fand ich nicht besonders überraschend und demnach nicht sehr interessant und suchte nach einem neuen Projekt, das sich mit der Modifizierung von Antikörpern befassen sollte. Damals war nur eine einzige Kristallstruktur mit gebundenem Antigen bekannt, die jedoch ohne jede medizinische Bedeutung war. 1985 gab es noch keine Technologie für menschliche Antikörper, es gab noch keine therapeutischen Antikörper, und bei der Industrie war keinerlei Interesse für Antikörper- und Proteintechnologien vorhanden, weil sich monoklonale Antikörper aus Mäusen als ungeeignet erwiesen hatten.

1985 war es mein Plan, Antikörper nach Belieben manipulieren zu können, letztlich um spezifische Mutationen einzubauen, was zu vielen Anwendungen führen kann. Quantitative Struktur-Funktions-Beziehungen sollten entwickelt werden, weil dieses Wissen irgendwann nützlich sein könnte, Antikörper am Computer zu designen. Falls bei diesem Plan alles schief gehen würde, hätte man immer noch solides akademisches Wissen angehäuft. Der Anfang war also ganz und gar akademisch.

In Martinsried (1985–1993), in einer Zeit, in der erste technische Fortschritte der Molekularbiologie schon langsam sichtbar wurden, begann die Arbeit dann mit einem ersten Schritt, der Entwicklung eines bewusst einfachen und schnellen Expressionssystems mit E. coli und synthetischen Genen, da die Polymerase-Kettenreaktion, mit der man

DNA in vitro vervielfältigen kann, noch nicht erfunden war. Wir arbeiteten mit minimalen Fragmenten des Antikörpers (Fv, Fab, scFv) die durch Sekretion in *E. coli* gewonnen wurden. Damit konnte Arne Skerra (Kapitel 4.9) im Rahmen seiner Dissertation 1988 zeigen, dass man auf diese Art die Proteine reinigen kann, und die Proteine vollständig aktiv und korrekt gefaltet sind.[1]

Damit war die einfache Manipulation von Antikörpern möglich. Es stellte sich heraus, dass viele Antikörper Probleme mit Aggregation und Faltung aufwiesen, die wir aber durch sorgfältige biophysikalische Untersuchungen und den Einbau entsprechender Mutationen beheben konnten. Damit konnten wir idealisierte Antikörpersequenzen realisieren.

Daraus entstand die Idee, eine Bibliothek von idealisierten Antikörpern aufzubauen (HuCAL = Human Combinatorial Antibody Library), in dem man die natürliche Diversität des menschlichen Antikörper-Repertoires mit seinen 10^{10} verschiedenen funktionalen Molekülen (Abb. 4.7.1) mit der synthetischen Diversität von künstlichen Master-

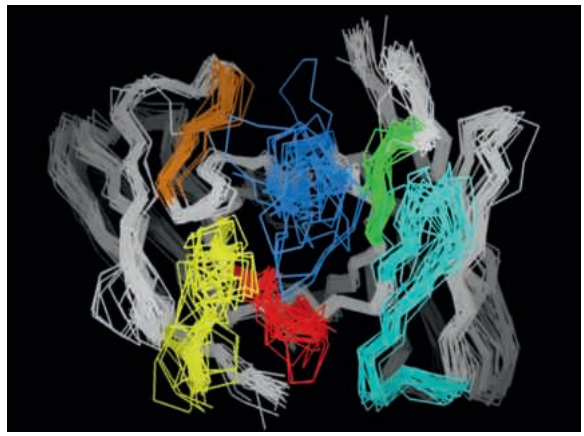


Abb. 4.7.1: Typische Molekülstruktur der Antikörper: Antigen Bindungsstelle

1 A. Skerra, A. Plückthun: Science 240 (1988) 1038-1041

genen verbindet, die man vollständig ingenieurhaft beherrschen kann (Abb. 4.7.2). Wir haben dazu die Verwandtschaft der bekannten Antikörpergene analysiert, nach Subtypen gruppiert, und für jeden Subtyp einen Konsensus-Sequenz bestimmt, die so einen typischen Vertreter darstellt. Dort hinein wurden dann Bibliotheken für die Loops nach Strukturprinzipien eingebaut. Man hat somit eine synthetische, gleichmäßige Repräsentation des Repertoires geschaffen.

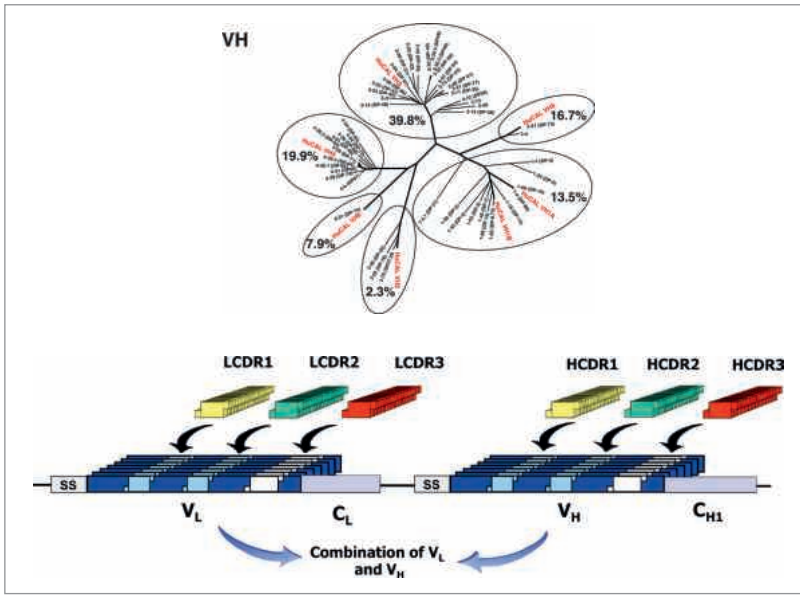


Abb. 4.7.2: Das HuCAL-Prinzip, der Kombination von Daten über menschliche und synthetische Antikörper über Mastergene

Um zu bindenden Molekülen zu kommen, letztlich, um das Immunsystem des Menschen im Reagenzglas zu imitieren, brauchen wir:

- ein Repertoire: unsere HuCAL-Bibliothek
- eine Selektions- und Evolutionstechnologie, die zu damaligen Zeit von George Smith als Phage Display[2] beschrieben worden war.

2 G. P. Smith: Science 228 (1985) 1315–1317

1991 waren wir so weit, dass sich die Frage nach einer kommerziellen Umsetzung stellte. Denn uns war klar, dass Grundlagenforschung dann besonders wichtig ist, wenn sie zu Anwendungen führt. Die Gründung einer Firma war damals eine defensive Überlegung – eine Firmengründung war 1991 absolut jenseits des Normalen –, aber wir hatten in der frühen Martinsrieder Zeit extrem schlechte Erfahrungen in der Zusammenarbeit von akademischer Wissenschaft und der Pharmaindustrie gemacht. Wir hatten keine Visionäre als Kontaktpersonen gefunden, vielmehr herrschte eine heftige Abneigung, Risiken einzugehen, ein Projekt musste zu 99 % berechenbar sein und die Agenda war extrem kurzfristig. Man fühlte sich als Wissenschaftler eher wie eine ausgepresste Zitrone als wie eine Pflanze, die gepflegt wurde. Uns war also klar, dass ein anderes Bindeglied zwischen Forschung und Anwendung notwendig war.

In Harvard hatte ich die Erfahrung gemacht, dass Wissenschaftler, die eine eigene Firma gegründet hatten, durchaus auch weiterhin in der akademischen Welt ernst genommen wurden. Für einen Aufbruch in die industrielle Umsetzung unserer Ergebnisse sprach auch die Überlegung, dass Erfahrungen und Methoden daraus die akademische Forschung weiterbringen könnten. Das größte Problem war 1991 jedoch die Finanzierung einer solchen Firma. Wagniskapital stand in Deutschland nicht zur Verfügung, denn biotechnologische Firmen gab es per definitionem nur in Kalifornien. Wir haben uns deshalb um eine direkte Investition von Pharmafirmen bemüht. Eine typische Reaktion lautete:

„Herzlichen Dank für die Unterlagen zum Thema Antikörper-Technologien von Dr. Schneider. Ich habe den Vorschlag von unseren Herren prüfen lassen. Es besteht bei Boehringer keinerlei Interesse, sich an dem Unternehmen oder an dem Forschungsprojekt zu beteiligen. Es bestehen sogar erhebliche Zweifel, ob auch nur geringste Erfolgsaussichten vorliegen."

1992 haben wir die Firma Morphosys in Martinsried gegründet und sie 1999 an die Börse gebracht (Abb. 4.7.3).

Abb. 4.7.3: Der Morphosys-Vorstand 1999 in der Frankfurter Börse (von links nach rechts: Dave Lemus (CFO), Thomas von Rüden (CSO), Simon Moroney (CEO) und Andreas Plückthun, Mitgründer und Mitglied des Aufsichtsrats)

Heute hat Morphosys 400 Mitarbeiter, die Marktkapitalisierung liegt aktuell bei 725 Millionen €. 2012 betrug der Umsatz 51,9 Millionen €, wovon 21,7 Millionen € in die eigene Forschung und Entwicklung flossen. Die Firma ist seit mehreren Jahren profitabel; das operative Ergebnis betrug 2012 2,5 Millionen €. Bearbeitet werden zur Zeit 20 klinische Programme, davon neun in Phase 2 und 11 in Phase 1. Unter den vier eigenen Programmen ist das Projekt Rheumatoide Arthritis am weitesten fortgeschritten. 16 Programme werden gemeinsam mit sieben Industriepartnern entwickelt. Zusammen mit den Programmen in früheren Stadien werden insgesamt 76 Projekte bearbeitet.

1993 erhielt ich einen Ruf an die Universität Zürich, dem schwer zu widerstehen war. Inzwischen waren die Technologien der Molekularbiologie deutlich weiter fortgeschritten. Dort widmete ich mich der Frage, ob man das Selektionsverfahren verbessern kann. Ideal wäre

es, die Beschränkung der Bibliotheksgröße aufzuheben, die unweigerlich durch Transformation von Bakterien entsteht, und die Mutagenese besser „einzubauen“, also eine echte Evolution zu realisieren. Der ganze Prozess sollte in vitro ablaufen. Die Frage, ob die Antikörper korrekt falten, konnte durch Katalyse der Disulfid-Brücken positiv beantwortet werden. Das hat zu dem Verfahren geführt, das wir Ribosome Display[3] genannt haben. Darin wird die DNA in vitro transskribiert und translatiert, das Protein bleibt durch einige Tricks mitsamt seiner eigenen mRNA am Ribosom hängen, durch Herausnahme der Binder kann man die genetische Information extrahieren und, wenn man will, in einer neuen Runde weiter evolvieren.[4] Man erhält also ein Darwinsches System im Reagenzglas nach den Prinzipien Auswahl des Leistungsfähigsten und Erhöhung der Diversität, das die Grundlage für die nächsten Technologien bilden kann.

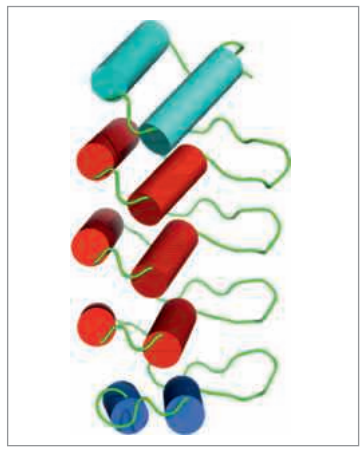


Abb. 4.7.4: Struktur der Designten Ankyrin Repeat Proteine (DARPins)

Nach unseren umfangreichen Arbeiten über Antikörper kann man sagen, dass das Stabilitätsengineering funktioniert, aber auf Grenzen stößt. Kann man andere Bindungsproteine finden, die diese Grenzen

3 http://en.wikipedia.org/wiki/Ribosome_display (26.07.2014)
4 J. Hanes, A, Plückthun: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997) 4937

überwinden können? Wenn man das Konzept abstrahiert, dann sieht man, dass wir alle Technologien und das Know-how haben, die für den Aufbau von Bibliotheken, für die Selektion und für die Evolution notwendig sind – und sie sind unabhängig von den Molekülen des Immunsystems. Andere Moleküle können also ebenso als spezifische Bindungsmoleküle entwickelt werden. Wir haben dafür die Repeat-Proteine ausgewählt, die eine extrem robuste Struktur haben (Abb. 4.7.4) und mit ihrer Reihe von α-Hairpins und der Oberfläche der zwei antiparallelen β-Helices eine extrem stabile und modifizierbare Bindungsoberfläche bereitstellen. Diese DARPins binden spezifisch und hoch affin an sehr verschiedene Targets. Abb. 4.7.5 zeigt einige der von uns gelösten Kristallstrukturen mit gebundenen DARPins.

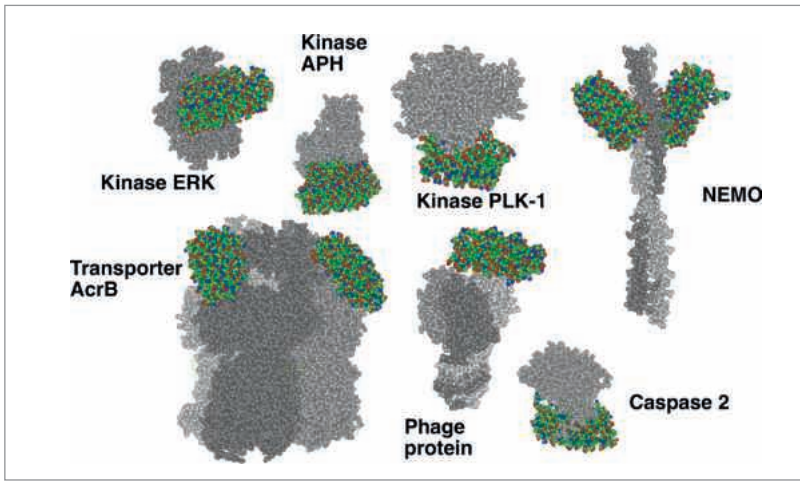


Abb. 4.7.5: Bindungen von DARPins an verschiedene Proteine: Strukturen der Komplexe

Im Vergleich zu Antikörper Fab-Fragmenten zeigt sich eine ähnliche Bindungs-Oberfläche für das Zielmolekül, aber ein völlig anderes molekulares Design des Bindungsmoleküls. Wichtig an diesem Konzept ist, dass es auf diese Weise sehr einfach geworden ist, multispezifische Moleküle auf unzählig verschiedene Arten herzustellen, die es nun erlauben, in einem Molekül mehrere Targets zu erkennen, und die lokalisierte Aktivitäten ermöglichen, wenn eine Bindung an bestimm-

te Rezeptoren erfolgt. Neue Aktivitäten von Rezeptoren können neue Verbindungen schaffen. Weitere Vorteile sind die leicht erreichbare Verlängerung der Halbwertszeit der Moleküle, die geringe Aggregationstendenz, die die Formulierung mit sehr hohen Proteinkonzentrationen erlaubt, die problemlose Herstellung und die robusten chemischen Kopplungen. Für die Forschung ist es wichtig, dass sie sehr leicht kristallisierbar und in zellulare Sensoren überführbar sind. Sie erschließen dadurch viele neue Anwendungen.

2004 haben wir eine neue Firma gegründet: „Molecular Partners AG“ (Abb. 4.7.6). Die private Firma, die durch starke Investoren gestützt

Abb. 4.7.6: Die Gründung von Molecular Partners 2004

wird, hat heute 65 Mitarbeiter. Sie hat ein anderes Geschäftsmodell als Morphosys, nämlich hauptsächlich eine eigene Pipeline zu entwickeln (Abb. 4.7.7). Das am weitesten fortgeschrittene Produkt ist ein DARPin-basiertes anti-angiogenes Medikament zur Therapie der altersbedingten Makuladegeneration und des diabetischen Makula-Ödems. Zur Zeit wird es in Phase 2b an 200 Patienten klinisch getestet und mit dem Konkurrenzprodukt Lucentis® von Roche verglichen, einem zugelassenen Fab-Fragment. Die Vorteile unseres Produkts sind, dass es eine höhere Affinität aufweist, dass man es extrem hoch formulieren kann, weil es nicht aggregiert, und dass es im Auge eine längere Halbwertszeit hat. Es besteht deshalb die Hoffnung, dass die Anwen-

dung vielleicht nur alle drei oder sogar nur alle sechs Monate notwendig ist, während Lucentis® monatlich verabreicht werden muss.

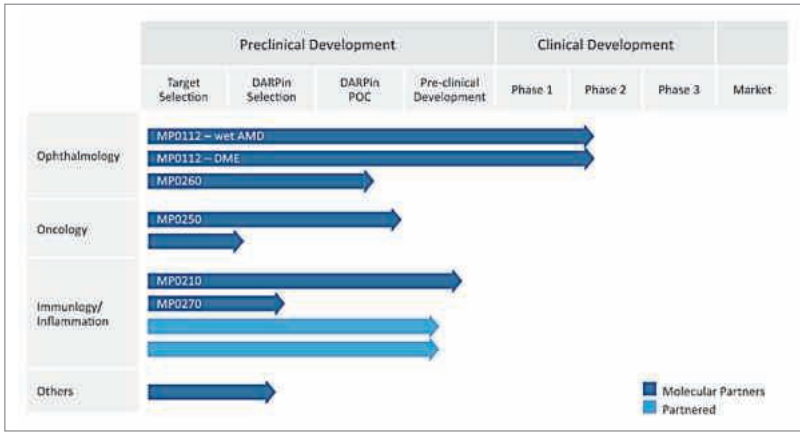


Abb. 4.7.7: Die Pipeline von Molecular Partners AG (Frühjahr 2013)

Aus den Erfahrungen mit den beiden Unternehmensgründungen lassen sich einige Schlussfolgerungen ziehen. Als Morphosys 1992 gegründet wurde, war das Wagnis-Kapital das entscheidende Problem – das ist heute nicht mehr der Fall. Die Firma wurde sehr früh gegründet, so dass die Technologie in der Firma noch weiterentwickelt werden musste – nicht ideal, aber unvermeidbar. Die Firma wurde mit der ursprünglichen Idee profitabel, was bei Unternehmensgründungen nur selten gelingt. Heute ist Morphosys ein wichtiges Unternehmen auf diesem Gebiet – das darf man durchaus als Erfolg verbuchen.

Die Gründung von Molecular Partners war in dem professionellen Umfeld in Zürich wesentlich einfacher. Sie erfolgte sehr spät, denn die großzügige akademische Förderung erlaubte es relativ lange, die Technologie zu entwickeln. Wagnis-Kapital war kein Problem. Heute ist die Firma sicherlich auf einem guten Weg. Wichtige Schlussfolgerungen aus diesen Erfahrungen sind:

- Ein Unternehmen sollte erst gegründet werden, wenn die Technologie reif ist.
- Die Technologie sollte deshalb so lange wie möglich im akademischen Umfeld entwickelt werden. Leider gibt es diese großzügige Technologieförderung auch in der Schweiz heute nicht mehr, so dass wir nach anderen Mitteln und Wegen suchen müssen.

Nach meiner Meinung ist die Aufgabe der industriellen Forschung die Entwicklung der Technologie von morgen. Wenn die akademische Forschung dabei mitwirkt, verkauft sie sich unter Wert. Ihre Aufgabe ist Vision für die Technologie von übermorgen. Sie sollte dem Primat des Wünschbaren über dem Machbaren folgen. Zu allen Vorhaben, die wir begonnen haben, kam aus der Industrie immer der gleiche Kommentar:

„Es wird nicht funktionieren und niemand braucht es."

Dadurch motiviert arbeiten wir längst an neuen Ideen, die vielleicht eines Tages einmal mehr diesen Aussagen widersprechen könnten:

- Der Aufbau eines modularen Bindungssystems für Peptide aus Armadillo Repeat Proteinen, die Peptide binden können, im Prinzip in einer konzeptionell ähnlichen Weise wie ein Strang der DNA den anderen erkennt,
- Das Evolvieren stabiler G-Protein gekoppelter Rezeptoren (GCPR), eine völlig andere Technologie, die zum Screening von neuen Medikamenten sehr nützlich sein könnte.

Dem Einwand, dass das alles nicht funktionieren und von niemand gebraucht werde, kann man nur entgegentreten, wenn man Steve Jobs Devise folgt:

Stay hungry! Stay foolish!

4.8 Peter H. Seeberger: Impfstoffe und Wirkstoffe – von der Grundlagenforschung zur Anwendung

Infektionskrankheiten sind eine der wichtigsten Ursachen für Krankheiten und Todesfälle (Abschnitt 2.3). Impfstoffe können deshalb nicht nur viele Leben retten, sie sind auch die preiswerteste Möglichkeit einer Gesellschaft, sich vor diesen Krankheiten zu schützen. 9 Millionen Kinder unter fünf Jahren sterben jedes Jahr an Infektionskrankheiten (Abb. 4.8.1). Ein Drittel von ihnen könnte davor bewahrt werden, wenn wir die existierenden Impfstoffe flächendeckend einsetzen würden. Weitere Infektions-Erkrankungen können wir nur vermeiden, wenn wir dafür neue Impfstoffe entwickeln.

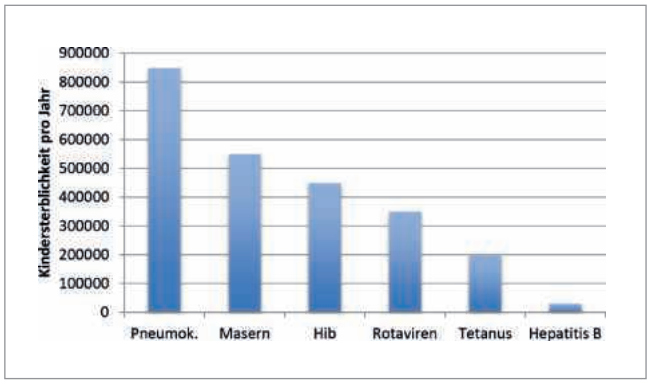


Abb. 4.8.1: Kindersterblichkeit durch Infektionskrankheiten

Heute gibt es drei auf Kohlehydraten basierende Impfstoffe. Kohlehydrate umgeben verschiedene Pathogene, Bakterien oder Viren; dadurch kann unser Körper diese Invasoren erkennen und vernichten. Das erste Bakterium, gegen das es in Deutschland einen Impfstoff gab, war 1992 das Haemophilus influenzae b (Hib), ein gramnegatives Bakterium, das fieberhafte Infektionen des Nasenrachenraums mit Mittelohr-, Nasennebenhöhlen- und Lungenentzündung auslösen und zu Hirnhautentzündungen führen kann. Bleibende Schäden und Todesfälle sind möglich. Ein zweiter Impfstoff ist Menactra, das ge-

gen Meningokokken-Infektionen wirkt, die eine Hirnhautentzündung auslösen können. Besonders wichtig war die Einführung von Prevenar, das gegen Pneumokokken schützt, die ebenfalls Lungen-und Hirnhautentzündungen verursachen können, und zwar deshalb, weil es zu einem Blockbuster wurde. Pfizer macht mit diesem Impfstoff mittlerweile einen Umsatz von mehr als 5 Milliarden $ pro Jahr. Früher hieß es oft, mit Impfstoffen sei kein Geld zu verdienen, nicht zuletzt, weil ihre Entwicklung noch länger als die von Wirkstoffen, nämlich 15 bis 20 Jahre dauert. Aber nun sind Impfstoffe auch wirtschaftlich attraktiv.

Bei diesen modernen Vakzinen handelt es sich um konjugierte Impfstoffe. Die Körper von Kindern, die weniger als zwei Jahre alt sind, und von Menschen über 65 Jahren können Kohlehydrate nicht als Fremdstoffe erkennen; das Antigen, meist ein aus dem Bakterium gewonnenes Polysaccharid, wird deshalb an ein Protein gebunden. Auf diese Weise könnte man theoretisch Impfstoffe gegen alle Bakterien herstellen, die Zucker auf Ihrer Oberfläche haben, das Problem ist jedoch, dass viele Bakterien nicht kultivierbar sind oder in der Kultur ihre Zucker nicht preisgeben. Deshalb haben wir uns als Chemiker der Aufgabe verschrieben, die Zuckerketten dieser Pathogene chemisch herzustellen. Wir erzeugen als Antigen ein synthetisches Oligosaccharid, das über einen „Linker“ mit einem Träger, einem synthetischen Glycolipid verbunden wird (Abb. 4.8.2). Diese komplett synthetischen Moleküle benötigen keine Immunverstärker (Adjuvantien) mehr, die oft unangenehme Nebeneffekte aufweisen. Außerdem können wir bei diesen Stoffen auf die Kühlung verzichten, die bis zu 50 % der Kosten der Impfung in tropischen Gebieten ausmachen.

In den letzten Jahren haben wir sehr viele verschiedene Impfstoffprojekte vorangetrieben. Der Prozess ist relativ einfach zu verstehen. Wir betrachten das Bakterium, auf dem typischerweise ein einzelner Zucker sitzt, der normalerweise bekannt ist. Wir können diesen Zucker synthetisieren und anschließend konjugieren, und damit die Substanz im Tierversuch testen. Bis hierhin können wir die Entwicklung im

Max-Planck-Institut durchführen. Für die vorklinische und klinische Testphase ist dann ein Industriepartner erforderlich. 2002 habe ich, damals noch am MIT, eine Firma, Ancora Pharmaceuticals, gegründet, die die Entwicklung von drei Impfstoffen gegen Krankenhauskeime vorantrieb und Ende 2013 verkauft wurde. Zurzeit bereiten wir eine weitere Ausgründung in Deutschland vor.

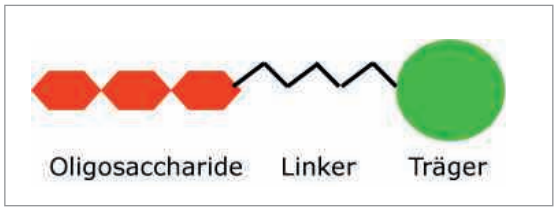


Abb. 4.8.2: Anatomie von Kohlehydrat-Impfstoffen der Zukunft

Die Schlüsseltechnologie ist die Synthese von Kohlehydraten. Zwar waren wir nicht die ersten, die solche Kohlehydrate (Abb.4.8.3)

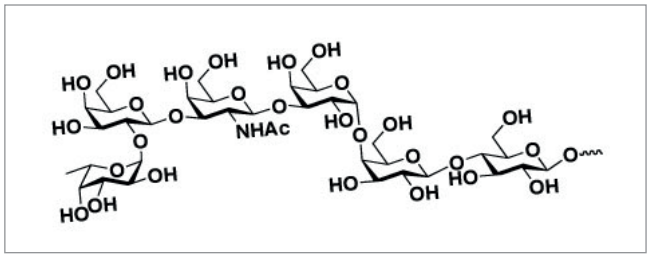


Abb. 4.8.3: Struktur eines Oligosaccharids

herstellen konnten, aber typischerweise haben Teams von fünf Mitarbeitern dafür 12 bis 18 Monate benötigt. Wir haben einen Syntheseautomaten (Abb. 4.8.4) entwickelt, mit dem die Herstellung nun weniger als einen Tag dauert. Dieses Gerät und die nötigen Zuckerbausteine werden von der Ausgründung GlycoUniverse in Berlin vertrieben. Wir haben damit die Möglichkeit, sehr schnell verschiedene Moleküle her-

zustellen, die wir dann patentieren und weitergeben können. Diese chemische Grundlagen-Entwicklung ist die Basis für unsere Fähigkeit zur Herstellung von synthetischen Impfstoffen.

Abb. 4.8.4: Oligosaccharidsyntheseautomat Glyconeer.

Bereits im Jahr 2002 haben wir ein Molekül entdeckt, das als Malaria-Toxin für den Tod von über einer Million Kindern pro Jahr verantwortlich ist. Wir haben dazu die Hypothese aufgestellt, dass Neugeborene durch Antikörper, die von der Mutter übertragen werden, vorübergehend geschützt sind. Nach drei Monaten bis zum Alter von zwei Jahren steigen die Erkrankungen dramatisch an. Aber Erwachsene und ältere Kinder sind in den endemischen Gebieten semi-immun. (Abb. 4.8.5). Hierfür sind im Körper gebildete Antikörper zuständig, die wir als Impfstoffe replizieren wollten. Wir haben dies auch tatsächlich erreicht, und konnten Antikörper gegen das Toxin in Kindern und Erwachsenen hervorrufen. Damit haben wir eine 100-prozentige Erfolgsrate erreicht. Doch dieses extrem erfolgreiche Projekt, dass 2008 zum Karl-Heinz Beckurts Preis geführt hat, wurde von unserem Partner, einer Pharmafirma, deren Namen nicht genannt werden darf, eingestellt, weil damit kein Geld zu verdienen ist und weil die Firma Angst hatte, die Herstellung der Impfstoffe selbst bezahlen zu müssen. Nachdem die Geheimhaltungspflicht dieses Jahr endet, treiben wir die Impfstoffentwicklung in Berlin voran.

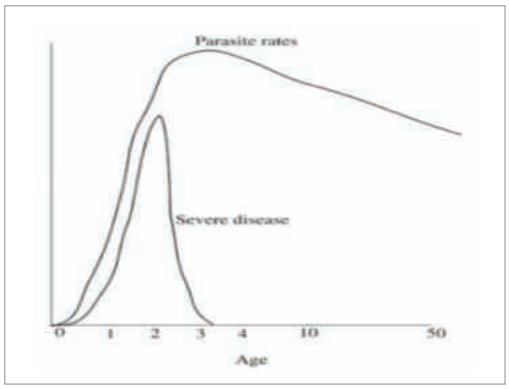


Abb. 4.8.5: Schwere Erkrankungen und Parasiten-Raten als Funktion des Alters

Wir haben damals noch eine interessante Entdeckung gemacht und einen Nebeneffekt gefunden. Unsere Testpersonen waren Schweizer, und bei vielen dieser niemals von Malaria infizierten Personen fanden wir auch Antikörper gegen das Toxin. Wir fanden heraus, dass die Zucker der Malaria an der Oberfläche ganz ähnlich denen der Toxoplasmose sind, mit denen viele Menschen infiziert sind. Probleme entstehen dabei nur bei Neuinfektionen von schwangeren Frauen, weil es zu schweren Schädigungen des Fötus kommen kann. Da ein Test mehrere 100 € kosten kann, wird er in Deutschland nur bei Privatpatienten eingesetzt. Dank unseres Zufallsfundes haben wir nun eine Methode, die auf Glycan-Microarrays basiert, mit dem man ganz klar zwischen bestehenden und neuen Infektionen unterscheiden kann. Dieses Produkt wird jetzt auslizenziert.

Zurzeit beschäftigen wir uns mit Streptococcus pneumoniae, einem Bakterium, dem jedes Jahr mehrere 100 000 Kinder zum Opfer fallen. Die Einführung von Prevenar und eines ähnlichen Produkts von Merck hat dazu geführt, dass man hier Ohrinfektionen, Lungen- und Hirnhautentzündungen sehr stark einschränken kann. Dabei besteht allerdings noch eine große Herausforderung für die Immunologen, denn es gibt insgesamt 96 verschiedene Stämme dieses Bakteriums. In der ersten Variante des Medikaments waren davon sieben, im der zweiten zehn und in der dritten sind nun 13 davon abgedeckt. Als Folge der Impfun-

gen setzen sich aber immer wieder andere Stämme durch (Abb. 4.8.6). In den kommerziellen Produkten findet sich nie der Serotyp 2, der für den Tod von mehreren Tausend Kindern pro Jahr in Bangladesch verantwortlich ist, möglicherweise auch, weil dort keine Kaufkraft für derartige Impfstoffe vorhanden ist. Deshalb arbeiten wir momentan an einem vollsynthetischen Vakzin, das die meisten der Serotypen abdeckt. Das Interesse der Industrie dafür ist beachtlich, weil für diese Impfungen auch ein großer Markt besteht. Wir sind insgesamt davon überzeugt, dass noch in vielen Ländern ein erheblicher Bedarf und ein großer Markt für weitere Impfstoffe vorhanden ist.

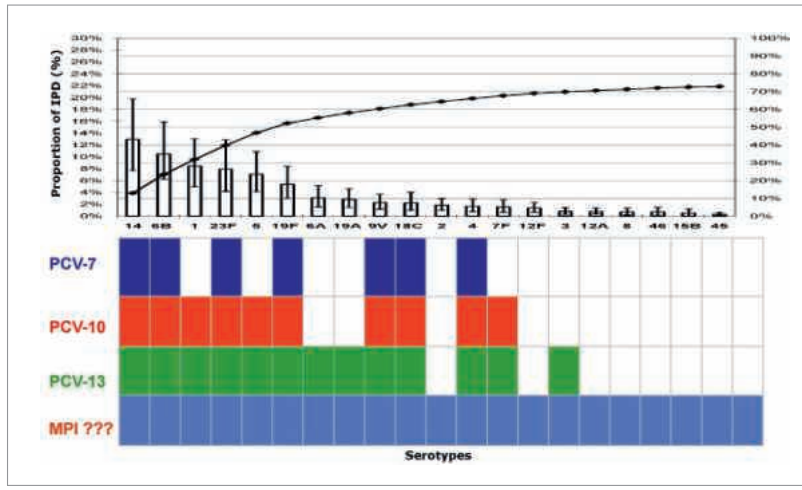


Abb. 4.8.6: Wirksamkeit verschiedener Vakzine auf die unterschiedlichen Serotypen von Streptococcus pneumoniae

Durch Zufall sind wir aber auch auf eine neue Produktionsmethode für den wichtigsten Wirkstoff gegen Malaria gestoßen, das Artemisinin. Die ursprüngliche Idee für das Projekt hatte mit Malaria nichts zu tun. Ich war interessiert an der Wirkung des Singulett-Sauerstoffs, in dem eines der beiden Valenz-Elektronen des Sauerstoff-Moleküls O_2 umgedreht wird; durch Bestrahlung mit Licht erreicht man diesen kurzlebigen angeregten Zustand, der dank seiner höheren Energie

ein sehr gutes Oxydationsmittel ist. Er wird in der Chemie und der pharmazeutischen Industrie so gut wie nicht eingesetzt, weil der Prozess schwer skalierbar ist. Bestrahlt man ein Volumen mit einer sauerstoffhaltigen Lösung mit Licht, so wird in der unmittelbaren Nähe zur Lampe viel Licht absorbiert, mit wachsendem Abstand wird die absorbierte Lichtmenge aber logarithmisch geringer. In unserem Team sind wir auf eine neue Lösung für die Herstellung von Singulett-Sauerstoff gekommen: wir haben einen dünnen durchsichtigen Schlauch um eine längliche Lampe gewickelt, so dass das ganze Material gleichmäßig belichtet wird.

Wir haben diese neue Methode auf das Artemisinin angewendet, einen Wirkstoff, der in der chinesischen Medizin seit 200 v. Chr. angewendet wird. 1972 gelang chinesischen Wissenschaftlern die Entschlüsselung des Moleküls. Der Grund dafür war der Vietnamkrieg: Die Amerikaner hatten gute Malaria-Medikamente, die Vietnamesen nicht. Das Artemisin-Molekül (Abb. 4.8.7) ist chemisch wegen des Endoperoxids sehr interessant, das ergibt eine sehr reaktive Spezies.

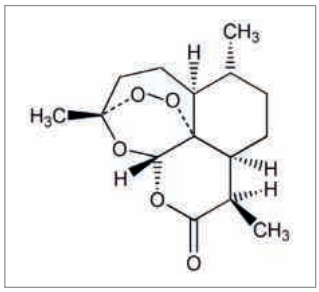


Abb. 4.8.7: Das Artemisinin-Molekül

Das Problem ist, dass man sehr viele der Artemisinin-Kombinationstherapien braucht, 2009 waren es ungefähr 200 Millionen Tonnen des Wirkstoffs. Die Pflanze enthält nur 0,4 – 1,0 % dieses Wirkstoffs. Die große Nachfrage nach der Artemisia-Pflanze hat den Preis von Artemisinin zeitweilig von 200 auf über 1 000 $ pro Kilogramm steigen

lassen. In diesem Jahr brauchen wir 330 Millionen Dosen, und zwar zu billigen Preisen, damit sie sich die Menschen auch in Afrika und Asien leisten können. Aus der Pflanze können diese Mengen nicht zu günstigen Preisen gewonnen werden. Deshalb haben wir über eine synthetische Erzeugung nachgedacht. Dabei gingen wir von der Dihydroartemisininsäure aus, die anders als das Artmisinin selbst in großen Mengen in der Pflanze vorkommt und heute im Maßstab von 100 t weggeworfen wird. Im letzten Jahr konnten wir zeigen, dass wir mit Photochemie in 4,5 Minuten von diesem Abfallstoff zum gesuchten Produkt kommen können. Inzwischen haben wir einen neuen Reaktor gebaut, der mit LEDs als Lichtquelle arbeitet und bei sehr hoher Reinheit eine Ausbeute von 65 % erreicht. Wir rechnen damit, dass das beantragte Patent für dieses Herstellungsverfahren bald erteilt wird. Wir sind für diese Entwicklung von einer Pharmafirma heftig attackiert worden. Dabei wollen wir nur erreichen, dass dieses wichtige Malaria-Medikament für möglichst viele Menschen zu einem möglichst günstigen Preis verfügbar wird.

Es gibt nun drei Wege zur Herstellung des Artemisinin: der traditionelle Weg der Extraktion aus der Pflanze ergibt nur eine Ausbeute von 0,4–1,0 Prozent und führt zu Kosten von etwa 350 $ pro Kilogramm, der Preis schwankt zwischen 300 und 1 200 $ pro Kilogramm bei einer jährlichen Produktion von etwa 150 Tonnen. Die Bill and Melinda Gates Foundation hat mit einem Aufwand von 43 Millionen $ die Entwicklung eines Verfahrens zur Gewinnung von Artemisinin aus genetisch veränderter Bierhefe gefördert; das Produkt wird von Sanofi-Aventis in einem semi-synthetischen Batch-Verfahren zu Kosten von ca. 450 $/kg im Maßstab von 60 t/a hergestellt. Unser Prozess verläuft kontinuierlich, die Kosten liegen weit unter 350 $/kg und die Menge ist leicht skalierbar. Wir können in unserem Durchflussreaktor (Abb. 4.8.8) als Ausgangsstoff sowohl die Dehydroartemisininsäure, das Abfallprodukt der Pflanze, oder die Bierhefe verwenden.

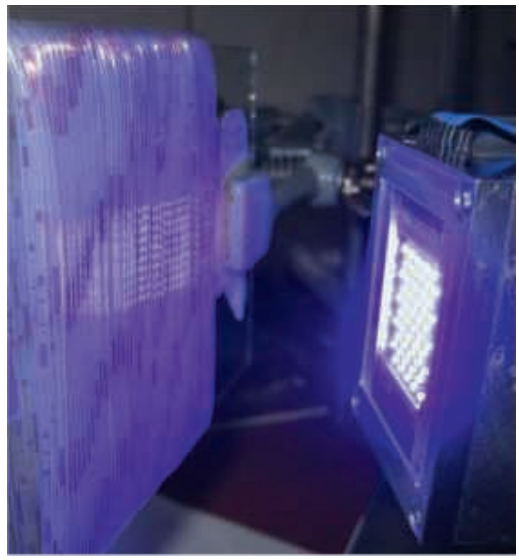


Abb. 4.8.8: Durchflussreaktor

Momentan bauen wir im Rahmen einer von meinem Mitarbeiter Dirk Pohlmann ausgegründeten Firma „Artemiflow“ einen 1 t-Reaktor, mit dem wir den Preis noch einmal reduzieren können. Diese Firma ist nicht auf wirtschaftlichen Erfolg ausgerichtet, sondern soll möglichst vielen Menschen Zugang zu diesem Medikament ermöglichen. Der nächste Schritt wird dann ein 10 t-Reaktor sein, der die Größe eines normalen Tisches haben wird. Die Anlagekosten für diese Durchfluss-Chemie sind wesentlich geringer als die für herkömmliche Reaktoren, und die Technik ist auch für die kostengünstige Herstellung anderer Antibiotika einsetzbar.

Keines dieser erfolgreichen Projekte ist durch die gezielte Suche nach Impfstoffen oder Medikamenten gegen Malaria oder andere Krankheiten entstanden. Ihre gemeinsame Ursache war stets unser Interesse an reiner Grundlagenforschung, wir wollten einfach nur sehen, was passiert, wenn man in einem Sauerstoffmolekül die Elektronen herumdreht, oder Zucker herstellen. Basierend auf dieser Grundlagenforschung kam es sehr schnell zu anwendbaren Verfahren, die wir in Ausgründungen umsetzen.

4.9 Arne Skerra: Anticaline durch Protein-Design – vom Labor in die klinische Anwendung

Biopharmazeutika sind auf dem Vormarsch, ihr Anteil am gesamten Markt wächst zu Lasten der chemischen Wirkstoffe; die großen Moleküle überholen also die kleinen. In zehn Jahren hat sich der Markt für Pharmaprodukte (Abb. 4.9.1) insgesamt mehr als verdoppelt, die Biopharmaka darunter sind aber auf den fünffachen Wert angestiegen.

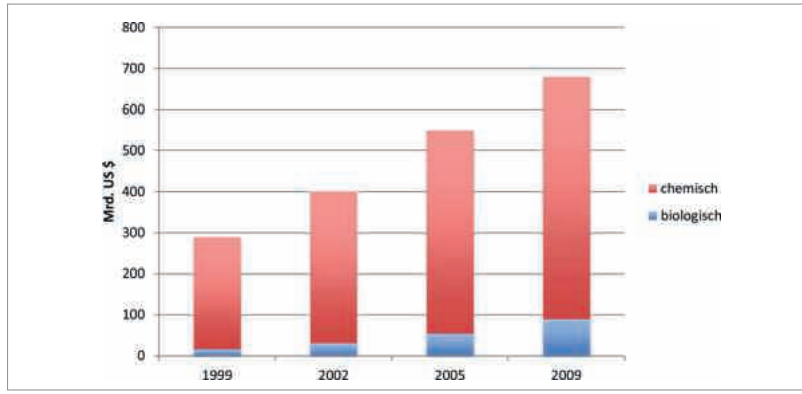


Abb. 4.9.1: Marktentwicklung der chemischen und biologischen Pharmaprodukte 1999 bis 2009

Peter Gruss hat in seinem Beitrag (Kapitel 2.3, S. 25) vor allem über die Möglichkeiten der Genomics, der Proteomics und der Stammzellen berichtet und von der Proteintechnologie nur als ein Beispiel die Makula-Degeneration erwähnt, an der auch Andreas Plückthun und ich mit unterschiedlichen Ansätzen arbeiten. Abgesehen von diagnostischen Anwendungen, wo vor allem die Antikörper eine große Rolle spielen, haben die Proteine insgesamt als therapeutische Wirkstoffe (sogenannte Biologics) während der letzten 20 Jahre zunehmende Bedeutung erlangt, wobei sie in nahezu allen wichtigen Krankheitsbereichen eingesetzt werden können. Die therapeutischen Proteine lassen sich heutzutage im Prinzip in vier Gruppen einteilen (Tab. 4.9.1).

1. Protein-Therapeutika mit enzymatischer oder regulatorischer Aktivität
   a. Ersatz eines defizienten oder anomalen Proteins (z. B. Insulin)
   b. Verstärkung eines bestehenden Regulationsmechanismus (z. B. Erythropoetin)
   c. Neuartige Funktion oder Aktivität (z. B. bestimmte Thrombolytica)
2. Protein-Therapeutika mit spezieller Zielaktivität
   a. (Inhibitorische) Wechselwirkung mit einem Molekül oder Organ (z.B. Antikörper)
   b. Zielgerichteter Transport von Verbindungen oder Proteinen (z. B.Protein/Wirkstoff-Konjugate)
3. Protein-Impfstoffe
   a. Schutz gegen externe Pathogene
   b. Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen
   c. Krebs-Immuntherapie
4. Protein-Diagnostika
   a. In-vivo Bildgebung in der Onkologie
   b. In-vivo diagnostische Reagenzien allgemein

Tab. 4.9.1: Funktionelle Klassifizierung von proteinbasierten Therapien (Stand 2009)[1]

Im Verlauf meiner wissenschaftlichen Laufbahn habe ich, aus der Zusammenarbeit mit Andreas Plückthun (Abschnitt 4.7, S. 228) heraus, zunächst mit dem Engineering von Antikörpern begonnen. Im Zusammenhang mit der erstmaligen Entwicklung eines Verfahrens zur gentechnischen Herstellung funktioneller Antikörperfragmente in dem Laborbakterium Escherichia coli sind mir Ende der achtziger Jahre die Nachteile der molekularen Architektur von Antikörpern bewußt geworden, u. a. deren enorme Molekülgröße und die komplizierte Zusammensetzung aus mehreren Polypeptidketten.

Als ich mich in den 90er Jahren zunehmend auf das Protein-Design spezialisierte, zunächst am MPI für Biophysik, dann an der TU Darmstadt, bin ich auf die Idee gekommen, eine Nachfolgetechnologie für die Antikörper zu entwickeln, die sogenannten Anticaline®. Dabei handelt es sich um künstlich erzeugte, kleine und robuste Proteine,

1 B. Leader, Q.J. Baca, D.E. Golan, Nat. Rev. Drug Discov. 7 (2008) 21-39

die ähnlich den Antikörpern vielfältige Antigenstrukturen hochspezifisch binden können.[2] Als Alternative zu den gerade erst für therapeutische Anwendungen florierenden Antikörpern kam das Konzept der Anticaline verhältnismäßig früh.

Um die Anticalin-Technologie weiter zu entwickeln und ihr den Weg in die kommerzielle und auch klinische Anwendung zu ebnen, habe ich 2001 die PIERIS AG gegründet. 2005 wurde ich, nicht zuletzt wegen dieser erfolgreichen Firmengründung, für die Entwicklung der Anticaline mit dem Karl Heinz Beckurts-Preis ausgezeichnet.

Daneben habe ich mit meinen Mitarbeitern eine andere sehr erfolgreiche Technologie entwickelt, das Strep-tag®. Hierbei handelt es sich um ein molekulares Werkzeug für die effiziente Hochdurchsatz-Proteinreinigung mit breiter Anwendung in der Proteintechnologie und Proteomforschung, das inzwischen weltweit vermarktet wird.[3]

Obwohl sie gegenwärtig die erfolgreichste Klasse von Proteintherapeutika darstellen, mit etwa 30 zugelassenen Wirkstoffen zur Behandlung von Krebs bis Autoimmunerkrankungen, zeigen die Antikörper auch problematische Aspekte. Abb. 4.9.2 illustriert die typische Y-Struktur eines Antikörpers, der mit seinen beiden Fab-Armen am oberen Ende jeweils ein Antigen binden kann und mit dem Fc-Teil am unteren Ende seine immunologischen Funktionen vermittelt. Diese im Immunsystem nützliche molekulare Architektur beruht auf der komplizierten Zusammenlagerung von vier langen Aminosäureketten, was die Herstellung der Antikörper teuer und aufwendig macht. Zudem gibt es auch Fälle, in denen die Antikörper Nebenwirkungen aufweisen oder unerwünschte Eigenschaften haben. Schon vor über 20 Jahren hatte ich daher die Vision, smarte Proteine zu entwickeln, die weniger komplex aufgebaut und viel kleiner sind, aber – ähnlich den Antikör-

2 A. Richter, A. Skerra, BIOspektrum 20 (2014) 503-505
3 A. Skerra, BIOspektrum 9 (2003) 189-192

pern – immer noch die Hauptaufgabe übernehmen können, Antigene hochaffin binden und ggf. blockieren zu können.

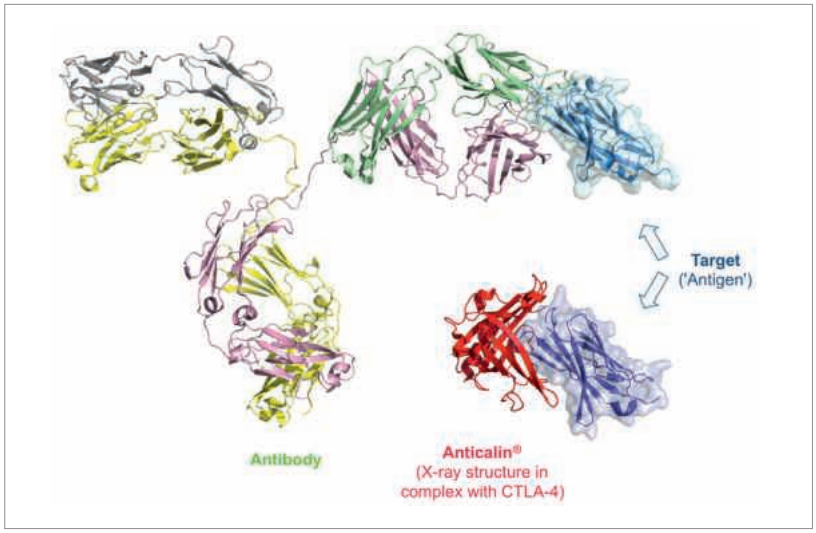


Abb. 4.9.2 Antikörper und Anticalin

In Abb. 4.9.2 sieht man, dass ein Anticalin bloß etwa ein Zehntel der Größe des Antikörpers hat. Es hat eine ähnlich gestaltete Bindungstasche mit vier strukturell hypervariablen Schleifen. Die natürlichen Vorbilder der Anticaline sind die in unserem Körper vorkommenden Lipocaline, die in den achtziger Jahren erstmals ins Blickfeld gerückt und heute sehr viel besser bekannt sind. Diese relativ kleinen Proteine (mit 160 bis 180 Aminosäuren) dienen zur Speicherung oder dem Transport empfindlicher Moleküle (z. B. Vitamin A). Wir kennen inzwischen über 200 Lipocaline aus unterschiedlichsten Organismen, von denen ca. zehn im Blut des Menschen zirkulieren. Parallel zur Entwicklung der Anticalin-Technologie haben wir uns um die Aufklärung der molekularen Strukturen natürlicher Lipocaline bemüht; etwa die Hälfte der menschlichen Lipocaline ist inzwischen in meinem Labor erfolgreich strukturell analysiert worden.

Abb. 4.9.3: Strukturelle Überlagerung unterschiedlicher Lipocaline (links) im Vergleich zu den variablen Bindedomänen verschiedener Antikörper (rechts)

Generell zeichnen sich die Lipocaline durch eine Kelch-Form aus, wie in Abb. 4.9.3 zu sehen – daher auch der Name, der vom griechischen Calyx (Kelch) abgeleitet ist. Zu einer Zeit, als erst zwei Lipocalin-Strukturen zur Verfügung standen, entwickelten wir das Konzept, dieses Prinzip aus einem konservierten Gerüst (als Beta-Barrel bezeichnet) und einer variablen Schleifenregion, die die Bindunstasche für einen Liganden bildet, in eine Protein-Biotechnologie umzusetzen. Unsere Ausgangshypothese wurde inzwischen mit zahlreichen neuen bekannten Strukturen sowohl von natürlichen Lipocalinen als auch von den ersten künstlichen Anticalinen (siehe unten) bestätigt.

Abb. 4.9.3 zeigt, dass das in Schwarz dargestellte Beta-Barrel, mit hellgrau gefärbten Schleifen am geschlossenen unteren Ende, hoch konserviert ist, wohingegen die farbig wiedergegebenen Loops, die am oben offenen Ende den Eingang zur Bindungstasche bilden, sowohl in der Länge wie von der Aminosäuresequenz her sehr variabel sind, sogar variabler als die entsprechenden Binderegionen der Antikörper. Der große Unterschied zwischen diesen beiden natürlichen Proteinklassen besteht allerdings darin, dass wir im Gegensatz zu den Antikörpern für die Lipocaline kein aktives Immunsystem besitzen, denn der Mensch hat bloß die etwa zehn ererbten Vertreter mit ihren festgelegten biologischen Funktionen, die innerhalb des Organismus nicht weiter variiert werden können.

Wir mussten also in den neunziger Jahren erst die Technologien entwickeln, um ortsgerichtet Zufallsmutationen in die Schleifenregionen einführen zu können und dann mittels Phage-Display – oder inzwischen mit moderneren Methoden wie dem Bacterial Surface Display – aus solchen Molekül-Bibliotheken jene Proteine zu selektieren, die zufällig eine Bindungstasche mit komplementärer Struktur zu einem vorgegebenen Liganden aufweisen und dieses Target fest binden.

Der erste für therapeutische Anwendungen nennenswerte Durchbruch war das in Abb. 4.9.4 dargestellte Lipocalin, welches ein Protein-Antigen bindet: den für die Immuntherapie von Krebs oder von Infektionserkrankungen vielversprechenden T-Zelloberflächen-Rezeptor CTLA-4. Dabei handelt es sich nicht mehr um ein kleines Molekül, wie es meist von den natürlichen Lipocalinen erkannt wird, sondern um ein medizinisch relevantes Makromolekül.

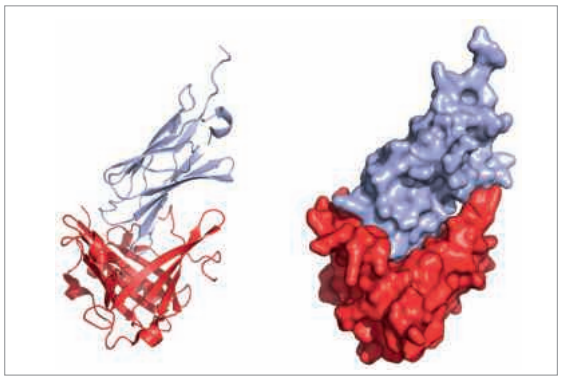


Abb. 4.9.4: Hohe strukturelle Komplementarität zwischen einem Anticalin (rot) und seinem Protein-Target CTLA-4 (links Bänderdarstellung; rechts molekulare Oberflächen)

Abb. 4.9.5 zeigt eine Übersicht von Anticalinen, deren Kristallstrukturen wir mittlerweile gelöst haben; man sieht, welch unterschiedliche Molekülstrukturen diese Anticaline hochspezifisch erkennen und binden können. Wie oben erwähnt, hat CTLA-4 hat mit der Immunregulation zu tun, und man kann mit dessen Blockade T-Zellen stimulieren, um damit gegen Krebs oder Infektionserkrankungen vorzugehen.

ED-B ist dagegen ein indirekter Tumor-Marker, weil alle neu gebildeten Blutgefäße in Tumoren speziell diese Domäne in dem Extrazellulärmatrix-Protein Fibronektin exprimieren.

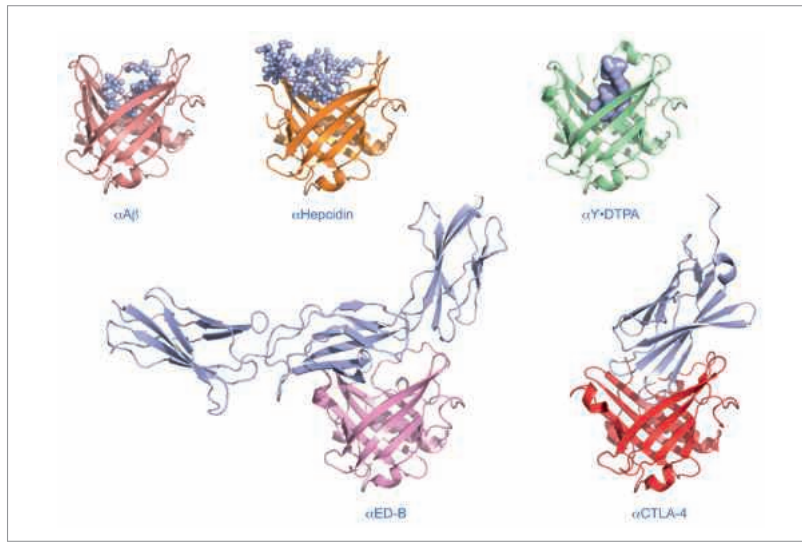


Abb. 4.9.5: Anticaline können Target-Moleküle unterschiedlicher Art fest binden, von kleinen Molekülen (ein Metallchelat für die Nuklearmedizin) über Peptide (Aβ, Hepcidin), bis zu Proteinen (CTLA-4, ED-B in Fibronektin)

Besonders spannend ist ein Anticalin, welches das Alzheimer β-Peptid neutralisiert und aufgrund von Daten aus Tierstudien vielversprechend hinsichtlich der Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen erscheint. Ein genereller Vorteil dieser kleinen Proteine besteht darin, dass sie besser die Blut-Hirn-Schranke überwinden und anders als Antikörper keine Hirnentzündungen hervorrufen können.

In die Firma PIERIS, die wir 2001 gegründet haben, sind über die vergangenen 12 Jahre mehr als € 45 Millionen Venture Capital geflossen. Darüber hinaus konnten wir hochrangige Kooperationen mit namhaften Pharma-Firmen eingehen, was beachtliche Erlöse mit sich brachte: 2009 mit ALLERGAN, 2010 mit SANOFI, 2011 mit Takeda

und Daiichi-Sankyo. PIERIS entwickelt differenzierte therapeutische Proteinwirkstoffe in Gebieten mit hohem medizinischem Bedarf und kommerziellem Potential, insbesondere für Indikationen in der Onkologie, der Immunologie und der Anämie. Mit bis zu 45 Mitarbeitern hat die Firma in den letzten zwei Jahren eine wachsende, attraktive Drug Pipeline aufgebaut (Abb. 4.9.6).

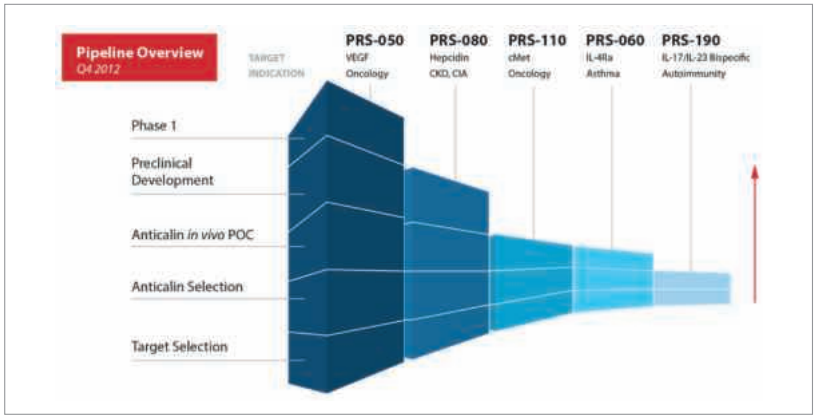


Abb. 4.9.6: Pipeline der PIERIS-Projekte

Unser erstes Anticalin PRS-050 hat die klinische Phase 1 schon erfolgreich abgeschlossen; es hemmt das Neuwachstum von Blutgefäßen in Tumoren, indem es den vaskulären Endothelwachstumsfaktor (VEGF-A) blockiert. Zur Zeit suchen wir nach einem großen Pharma-Partner, der das Projekt weitertreiben kann. Für den zweiten Wirkstoffkandidaten PRS-080, ein Anticalin gegen das regulatorische Peptid Hepcidin, haben wir mit Hilfe einer EU-Förderung das Konsortium EUROCALIN geschmiedet, das aus Universitäten und mittelständischen Unternehmen besteht, die unter anderem für die biotechnologische Produktion zuständig sind. Dieses Anticalin bietet eine Ergänzung zu Erythropoetin bei der Behandlung von Blutarmut, denn es gibt viele Patienten, die dagegen resistent werden. Diese produzieren häufig zu große Mengen von Hepcidin, einem körpereigenen Peptid, das verhindert, dass Eisen zur Neusynthese von roten Blutkörperchen verfügbar

gemacht wird. Wir können diesen Effekt mit unserem Anticalin blockieren, was in Tierversuchen bestätigt werden konnte.

Aus der Erfahrung der biochemischen Wirkstoff-Forschung am Beispiel unserer Anticaline heraus bin ich neuerdings für ein allgemeines Problem sensibilisiert worden, das derzeit einen Flaschenhals bei der Entwicklung von therapeutischen Proteinen und Peptiden darstellt: deren sehr kurze Plasma-Halbwertszeit, also die Zirkulationsdauer im Blut. Das betrifft alle Proteine bzw. Peptide mit Ausnahme der Antikörper, für deren Erfolg gerade die Eigenschaft einer langen Wirkdauer maßgeblich ist. Aber alle klassischen Blockbuster, wie Erythropoetin, Interferon oder Wachstumshormone, haben im Menschen eine Halbwertszeit von bloß wenigen Stunden; sie werden sehr schnell wieder über die Niere ausfiltriert.

Für die therapeutischen Proteine gibt es bisher nur ein etabliertes Verfahren, das diesen Effekt verlangsamt, das Anhängen von Polyethylenglycol (PEG), eines synthetischen Materials, das im Körper nicht abgebaut werden kann. Inzwischen sind mehr als zehn Medikamente dieser Art auf dem Markt. In der Pharmaindustrie wächst aber die Sorge vor Nebenwirkungen, weil sich dieses Polymer bei hoher Dosierung über die Zeit nicht nur in der Niere anreichern kann, sondern auch in der Milz und sogar im Gehirn.

Um für dieses Problem eine bessere Lösung zu bieten, haben wir als Protein-Designer eine biologische Alternative zur PEGylierung entwickelt: die sogenannte PASylierung®. Diese Technologie basiert auf dem Konzept, dass ungefaltete Polypeptide Zufallsknäuel bilden können, was ihr molekulares Volumen scheinbar vergrößert und damit auch die Filtration durch die engen Poren in der Niere erheblich verlangsamt. Die Grundlage dafür bilden von uns entdeckte Sequenzen aus den natürlichen Aminosäuren Prolin, Alanin und Serin, kurz PAS[4].

4 A. Skerra, BIOspektrum 15 (2009) 689

Diese bilden ein hoch wasserlösliches biologisches Polymer, das als Fusionsprotein mit dem eigentlichen Pharmazeutikum auf einfache Weise gentechnisch verknüpft werden kann.

PAS-Sequenzen sind im Blutplasma stabil, können aber von intrazellulären Enzymen, insbesondere in der Niere, abgebaut werden. Sie beeinflussen die biologische Wirkung des mit ihnen verbundenen Proteinwirkstoffs nur marginal und haben sich im Tierversuch als nicht immunogen erwiesen. Die Lebensdauer eines Medikaments im Körper läßt sich dadurch um einen Faktor 10 bis 100 steigern, was durch Wahl der PAS-Länge gezielt eingestellt werden kann.

Die hohe Effektivität dieses Verfahrens zeigt neben der Entwicklung von Therapeutika auch für Anwendungen in der biomedizinischen Grundlagenforschung hohes Potential. Neue Biopharmaka werden zuerst im Tierversuch, meist in der Maus, getestet. Bei diesem kleinen Organismus gibt es aber Skalierungsprobleme, da die Zirkulationsdauer einer Substanz generell sehr viel kürzer ist als im Menschen (oft nur wenige Minuten). Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit zur Überdosierung, was vermehrt Nebenwirkungen auslösen kann. Durch die einfach anwendbare PASylierung können daher im Tierversuch wesentlich realistischere Ergebnisse erzielt werden, wie unter anderem an dem Stoffwechselregulator Leptin eindrucksvoll gezeigt werden konnte.

Diese Innovation hat zu bislang zwei Patentanmeldungen und zur Gründung der XL-protein GmbH geführt. Das Interesse der Pharmaindustrie an dieser Technologie war so groß, dass wir die Firma ohne Investoren gründen konnten, weil bereits genügend Test- bzw. Entwicklungsaufträge für PASylierte Biopharmazeutika vorlagen. Man kann bei der Umsetzung der Ergebnisse wissenschaftlicher Forschung also auch unmittelbar wirtschaftlichen Erfolg haben, wenn man eine innovative und überzeugende Problemlösung zum rechten Zeitpunkt in einem sich günstig entwickelnden technologischen Umfeld anzubieten hat.

4.10 Wilma Kraft Weyrather: Tumortherapie mit schweren Ionen – von der Forschung in die Industrie und wieder zurück

Die Bestrahlung bösartiger Tumore ist neben oder in Verbindung mit der Chirurgie und der Chemotherapie die wichtigste Waffe im Kampf gegen den Krebs. Heute wird dafür vor allem Röntgen-Bremsstrahlung – hochenergetische Photonen aus Elektronen-Linearbeschleunigern – eingesetzt. Wenn dicht neben dem Tumor wichtige, kritische und strahlenempfindliche Organe liegen, benutzt man eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), wobei der Strahl aus vielen Einschußrichtungen in Kreuzfeuertechnik auf den Tumor konzentriert wird, um die Nebenwirkungen der Bestrahlung möglichst gering zu halten. Für diese schwierigen Fälle bietet die Bestrahlung mit Ionen noch ein weitaus größeres Potenzial, die Strahlendosis auf das Tumorgewebe zu konzentrieren und gesundes Gewebe auszusparen. Wie Abb. 4.10.1 (links) zeigt, geben Photonen die meiste Energie unmittelbar nach Eintritt in das Gewebe ab; ihre Dosis fällt mit wachsender Eindringtiefe.

Dagegen haben Ionen-Strahlen die Eigenschaft, ihre Energie ganz überwiegend am Ende ihrer Reichweite abzugeben. Dass man diese Reichweite durch die Energie des Beschleunigers genau einstellen kann, erlaubt es, das gesamte Tumorgewebe durch Scannen des Strahls gleichmäßig zu bestrahlen, ohne die Umgebung zu schädigen. Aus diesem Grund sind seit den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts in der ganzen Welt viele Bestrahlungszentren mit einem Protonen-Beschleuniger gebaut worden, in Europa etwa zwölf.

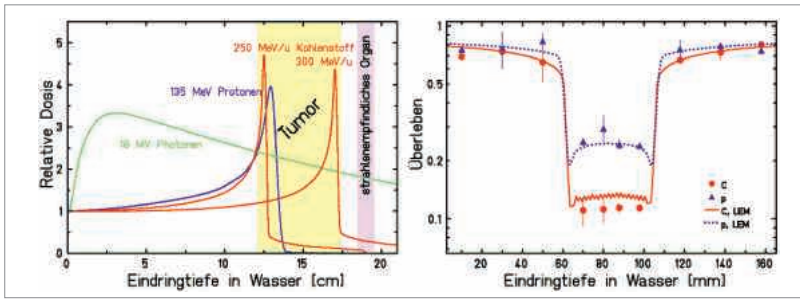


Abb. 4.10.1:Energiedeposition von Gamma-, Protonen und C-Ionenstrahlen in Wasser als Gewebeäquivalent (links)[1], Überleben von CHO-K1 Zellen nach Bestrahlung mit Protonen (p) oder Kohlenstoffionen (C) im Vergleich zu Modellrechnungen mit dem ‚Local Effect Model' (LEM) (rechts).

Schwere Ionen, z. B. Kohlenstoff-Ionen, sind jedoch bei strahlenresistenten Tumoren auch im Vergleich zu Protonen im Tumorbereich noch wesentlich wirksamer, während sie sich im Eingangskanal ähnlich wie Photonen und Protonen verhalten (Abb. 4.10.1 rechts). Wie Abb. 4.10.2 zeigt, werden typischerweise bei einer Photonen-IMRT etwa 50 %, bei einer C-Ionentherapie 80 bis 100 % der Energie im Tumor deponiert.

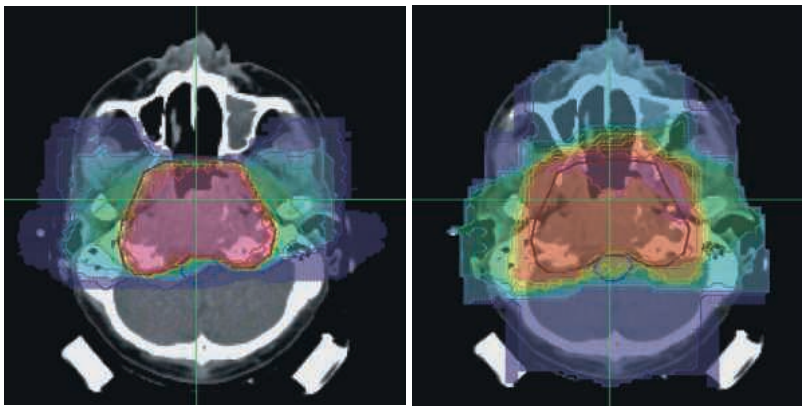


Abb. 4.10.2: Tumor-Kontrollrate bei Schwerionenbestrahlung (links) und Photonen-IMRT (rechts)[2]

1 T. Elsässer et al.: Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys. 78 (2010) 1177-83
2 © O. Jäkel, DKFZ Heidelberg, mit freundlicher Genehmigung

Die Schwerionentherapie mit 3-dim Scanner wurde bei der Gesellschaft für Schwerionenforschung in Darmstadt, heute GSI Helmholtz-Zentrum für Schwerionenforschung entwickelt. 1982 begannen wir in der GSI mit Experimenten und der Theorie für die Rasterscantechnik, mit der der Strahl in Energie und Richtung so gesteuert wird, dass der ganze Tumor Pixel für Pixel gleichmäßig bestrahlt wird. 1988 – 1991 wurde der erste Prototyp eines magnetischen Scanners am Schwerionen-Beschleuniger SIS erprobt. Um die bei schweren Ionen komplexe biologische Strahlenempfindlichkeit in die Bestrahlungsplanung einbeziehen zu können, wurden das ‚Local Effect Model' (LEM) und das Planungsprogramm TRiP98 entwickelt, die es erlauben, die 'Relative Biologische Wirksamkeit' (RBW) in jedem Bestrahlungspunkt zu berücksichtigen. 1993 begann der Aufbau einer erste Therapie-Einheit zusammen mit der Universität Heidelberg, dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem heutigen Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR), und im Dezember 1997 konnte der erste Patient bestrahlt werden. Zwischen 1998 und 2008 wurden im Rahmen eines Pilot-Projektes 440 Patienten bestrahlt. Die guten Ergebnisse der klinischen Tumorkontrolle bestätigten die Erwartungen (Abb. 4.10.3).

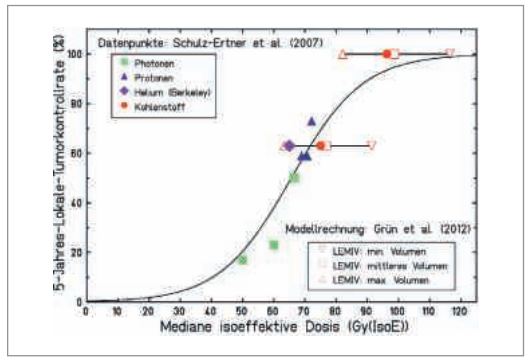


Abb. 4.10.3: 5-Jahres-Tumorkontrolle bei konventioneller Photonentherapie und Bestrahlung mit Protonen, He- und C-Ionen im Vergleich zu Modellrechnungen mit dem 2Local Effect Model" (LEM)[3,4]

3 D. Schulz-Ertner et al.: Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys. 68 (2007) 449-57
4 R. Grün et al.: Phys. Med. Biol. 57 (2012) 7261-74

Bereits 1998 waren die Ergebnisse, die wir an dem für die Kernphysik gebauten Beschleuniger in Darmstadt erzielten, so überzeugend, dass mit der Planung einer ersten speziellen Anlage in Heidelberg begonnen wurde, der Heidelberger Ionen-Therapie HIT.

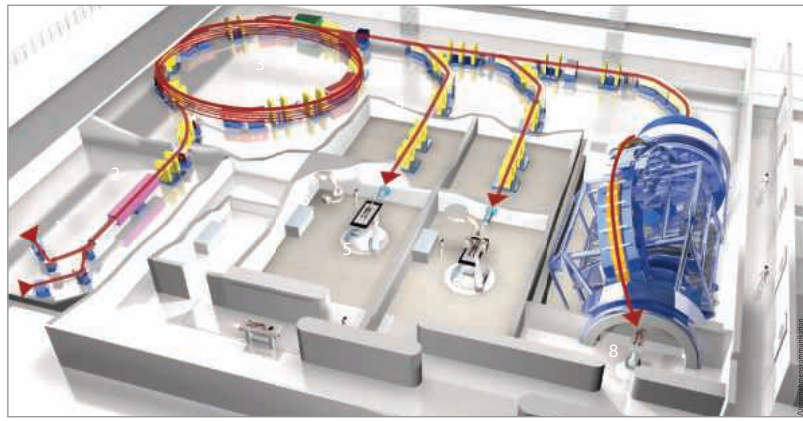


Abb. 4.10.4: Plan der HIT in Heidelberg, oben links der Beschleuniger, rechts daneben die Strahlführung zu den Behandlungsräumen, rechts die „Gantry", eine um 360° drehbare Strahlenquelle

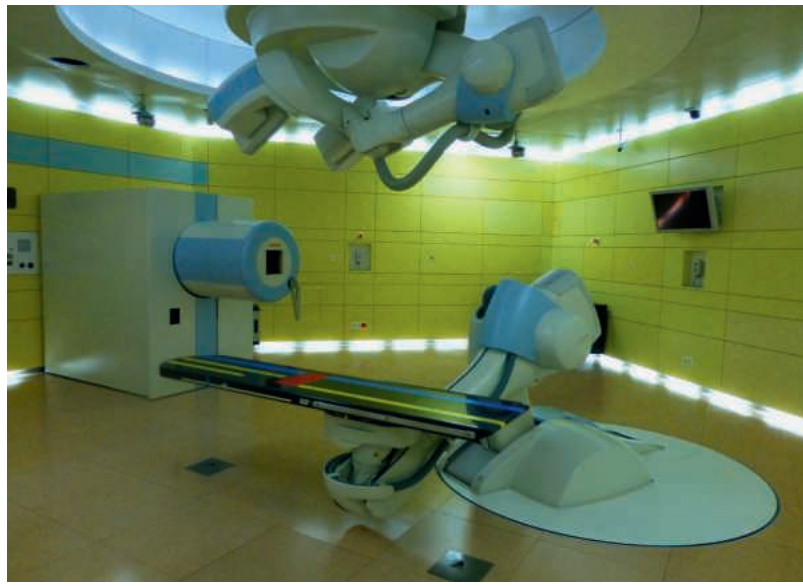


Abb. 4.10.5: Behandlungsraum im MIT Marburg

Von 2003–2008 baute die GSI in Heidelberg den Beschleuniger und die Strahlführung auf. 2009 begann der klinische Betrieb am HIT. Auch an der italienischen Anlage in Pavia wurde der Injektor von der GSI geliefert. Die erste klinische Anlage zur Bestrahlung mit Schwerionen war bereits 1993 in Chiba (Japan), noch ohne Scanner, in Betrieb gegangen. In Europa wurden zahlreiche Projekte geplant, neben Pavia auch in Lyon, Wien und in England, in Deutschland neben Heidelberg auch in Marburg und in Kiel.

So viele Projekte konnte die GSI als Forschungszentrum nicht aufgreifen. Der Vorstandsvorsitzende des Rhön-Klinikums, das in Deutschland weitere Anlagen aufbauen wollte, wollte das Projekt von der bisherigen Federführung der Forschung in die Hände einer großen Firma legen und begann 2002 Verhandlungen mit der Siemens AG. Siemens gründete 2003 die Abteilung Partikel-Therapie und schloss einen umfassenden Vertrag mit der GSI, der exklusive Lizenzen für die Patente und einen Know-how Transfer ebenso enthielt, wie einen Mitarbeiteraustausch. 2003/2004 übernahm Siemens beim HIT Heidelberg Konstruktion und Bau des Rasterscans und das Bestrahlungssystem, der Beschleuniger wurde von der GSI gebaut, und 2005 folgte der Vertrag mit dem Rhön-Klinikum, diesmal für die gesamte Anlage in Marburg, der zwei weitere an anderen Kliniken folgen sollten. 2006 wurde in Marburg der Grundstein gelegt. Gleichzeitig übernahm Siemens die Bestrahlungsplanung für die Anlage in Pavia. Für das groß angelegte Nordeuropäische Radioonkologische Centrum Kiel, für das 2008 der Grundstein gelegt wurde, sollte Siemens ebenfalls eine Schwerionen-Bestrahlungsanlage liefern. Schließlich komplettierte noch ein Auftrag der Fudan University in Shanghai das positive Bild dieses Transfers einer Entwicklung aus der Forschung in die Industrie. Siemens war mit diesen Projekten so beschäftigt, dass sie weitere Planungen in Europa zurückstellten.

Doch dann kam der große Knall: Am 18. Juli 2011 beendeten Siemens und das Rhön-Klinikum den Vertrag zur Errichtung der Partikelthe-

rapieanlage in Marburg, und Siemens kündigte den Ausstieg aus der Partikeltherapie an. Was war geschehen? Siemens war zu dem Ergebnis gelangt, dass die Anlagen nicht wirtschaftlich betrieben werden könnten.

Der Schlüssel zur Wirtschaftlichkeit liegt bei diesen sehr teuren Anlagen letztlich in der Zahl der Patienten, die in einem Jahr behandelt werden können. Bei den Bestrahlungen in der GSI wurde mit 30 000 bis 50 000 Pixeln pro Tumorfeld gerechnet; das ergibt pro Fraktion eine Bestrahlungszeit von knapp 10 Minuten, die mit wachsenden Erfahrungen bis auf gut 5 Minuten reduziert werden konnte. Mit dieser Technik haben wir die guten Tumorkontrollwerte erzielt. Die Extrapolation für die klinische Anwendung mit drei bis vier Bestrahlungsplätzen ergab unter Berücksichtigung der Vorbereitungszeiten, dass nach einer Anlaufphase die Bestrahlung von wenigstens 1 000 Patienten pro Jahr möglich sein sollte. Dass das realistisch war, zeigen die inzwischen bei HIT gesammelten Erfahrungen. Dort wird diese Zahl auch aktuell für den Endzustand erwartet, nachdem bereits im 4. Jahr 700 Patienten bestrahlt werden konnten. Siemens und das Rhön Klinikum hatten für Marburg mit deutlich mehr Patienten pro Jahr gerechnet. Mitte 2011 waren das Rhön Klinikum und Siemens zu dem Ergebnis gekommen, dass diese erhöhten Patientenzahlen mit der aktuellen Technologie nicht erreichbar sind und damit das geplante Geschäftsmodell des Rhön Klinikums nicht realisierbar war. Wegen der hohen Entwicklungskosten und der geringen Ertragserwartungen zog Siemens daraufhin die Reißleine.

Von dem Ausstieg der Siemens AG nicht betroffen waren die Anlagen HIT in Heidelberg, die mit Siemens Bestrahlungstechnik und -planung seit 2009 mit großem Erfolg in Betrieb ist, in Pavia, die seit 2011 arbeitet, und in Shanghai, die 2015 den Betrieb aufnehmen soll. Während der Weiterarbeit an diesen Projekten hat Siemens die Partikeltherapieanlage in Marburg als Forschungs- und Entwicklungsanlage verwendet, um die Technologie zu verbessern. In Kiel wurde der bereits fertige

Beschleuniger abgebaut, und für mögliche weitere Projekte bedeutete die Entscheidung das Aus. Das Schicksal der Marburger Anlage war lange offen. Derzeit laufen Verhandlungen zwischen dem Rhön-Klinikum und HIT, eine gemeinsame Betriebsgesellschaft zu gründen, und mit Siemens, mit dem Ziel, die Anlage von Siemens zu übernehmen und damit einen klinischen Betrieb ab 2015 aufzunehmen.

In anderen Teilen der Welt schreitet der Bau von Schwerionen-Therapiezentren fort. MedAustron in der Wiener Neustadt ist im Bau, in Japan sind zusätzlich zu den drei vorhandenen Anlagen eine weitere im Bau und eine in der Planung. In den USA haben das Department of Energy (DOE) und das National Institute of Health (NIH) die Planung einer Anlage ausgeschrieben.

Die schwierige Übertragung von neuen Technologien aus der Wissenschaft in die Industrie kann, wie dieser traurige Fall zeigt, selbst dann noch scheitern, wenn die Technologie von einem großen Industriepartner übernommen und als neue Betätigungsfeld aufgebaut wurde, falls sich die wirtschaftlichen Erwartungen nicht erfüllen.

4.11 Eberhart Zrenner: Retina-Implantat für Blinde – vom Labor ins „wahre Leben" – Chancen, Hindernisse, Misserfolge und Durchbrüche

Am Anfang stand eine „crazy idea". Wenn alle ein Vorhaben für verrückt erklären, sollte man es wahrscheinlich bleiben lassen, wenn alle es für realistisch halten, wird es vermutlich langweilig, aber wenn die Meinungen darüber gespalten sind, sollte man es beginnen, habe ich mal gehört. Als 1995 das Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMBF) eine Auschreibung zu elektronischen Retina Implantaten – in Anlehnung and die bereits sehr erfolgreichen Cochlea-Implantate – durchführte, gingen 3 Projekte an den Start, wovon schliesslich nur unseres, das mit der „crazy idea", 10 Jahre später übrig geblieben war.

Die „crazy idea" des von mir ins Leben gerufenen SUBRET-Konsortiums war, mit Hilfe eines unter die Retina implantierten „Kamera-Chips" mit 1500 Verstärkern blinden Menschen wieder Seheindrücke zu vermitteln, die unabhängige Orientierung und Mobilität ermöglichen und im Alltag helfen sollen. Verrückt war die Idee insofern, als für die Einpflanzung eines elektronischen Implantats ins Auge weder in der Biologie oder in der Technik noch in der Chirurgie Voraussetzungen vorhanden waren. Auf der anderen Seite gibt es weltweit ca. 1,5 Millionen Blinde infolge einer erblichen Netzhautdegeneration („Retinitis Pigmentosa", abgekürzt RP), bei denen also die Stäbchen und Zapfen der Netzhaut degeneriert sind (Abb. 4.11.1). Dahinter sitzt jedoch immer noch ein großartiger Neuro-Computer bestehend aus den vielfältigen Nervenzellen in der inneren Netzhaut, der die Informationen aus 120 Mio. Fotorezeptoren extrem schnell verarbeitet und verdichtet, den man aber nur nutzen kann, wenn man das gesamte maximal 2/10 mm dicke „medical device" unter der Retina implantiert, also zwischen die verbliebenen Nervenzellen der inneren Netzhaut und der Aderhaut. Der Degenerationsprozess der Fotorezeptoren führt ja bei diesen Patienten zu einem Verlust der lichtgesteuerte Eingangssi-

gnale der retinalen Stäbchen und Zapfen und zu Ablagerungen von Zellschutt in der Netzhaut, sodass das empfundene Bild durchlöchert und immer kleiner wird, ein Röhrenblick entsteht und schließlich häufig Blindheit eintritt.

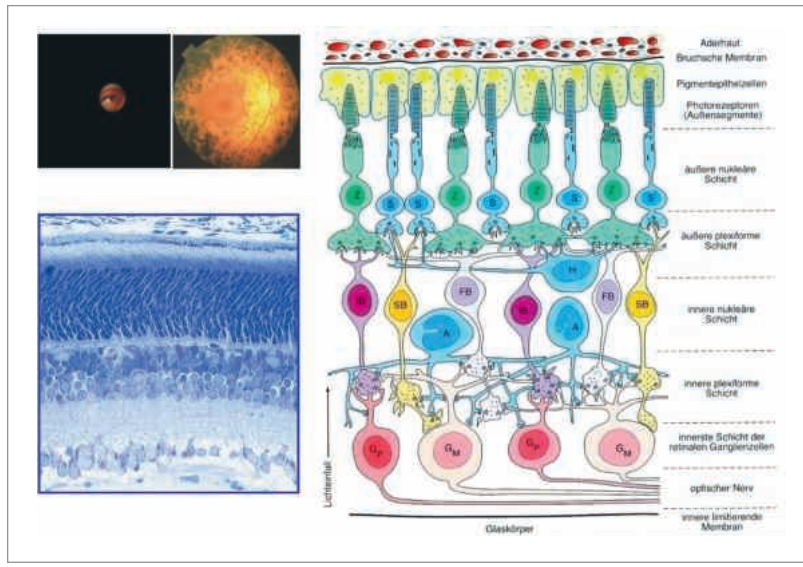


Abb. 4.11.1: Aufbau der Netzhaut des menschlichen Auges, links oben: Blick auf den Augenhintergrund mit den dunklen Zellschutt-Pigmenten und der kleinen zentralen noch intakten Restinsel neben dem Sehnervenkopf, links unten: histologischer Schnitt durch eine normale Retina, rechts: Aufbau der Netzhaut. Unter den Photorezeptoren wird der subretinale Chip implantiert. Die vom implantierten „Kamera-Chip" stimulierten Zellen der inneren Netzhaut verarbeiten das Bild und geben es an die Sehnervenfasern weiter.

Die Idee war, die degenerierten Fotorezeptoren durch technische Lichtempfänger zu ersetzen: Der „Kamera-Chip" besteht aus 1500 Fotodioden, jede mit einem Verstärker und einer winzigen Elektrode versehen; er wird unter die Netzhaut eingepflanzt. Das vom Auge erzeugte Bild fällt ganz normal auf diesen Chip und wird Punkt für Punkt analysiert und verstärkt. Die elektrischen Signale werden dann durch das Metallelektroden-Feld auf die Bipolarzellen, Ganglienzellen und Amakrinzellen der inneren Netzhaut übertragen, so dass das Bild auf natürliche Weise in der Netzhaut verarbeitet und vom Sehnerv an das

Gehirn weitergeleitet werden kann. Dieser Teil des Sehsystems ist bei RP-Patienten, die früher sehen konnten immer noch in ausreichendem Maß erhalten, so dass der eingangs erwähnte „Neurocomputer" prinzipiell doch wieder genutzt werden kann, aber niemand wusste 1995, ob das funktionieren kann.

Unser Ansatz ist auch heute noch weltweit der einzige, bei dem technische Lichtempfänger im Auge sitzen, sich also mit Augenbewegung mitbewegen, der mit einer relativ hohen Auflösung von 1 500 Fotozellen ausgestattet ist und als Retina Implant Alpha-IMS (Retina Implant AG, Reutlingen) inzwischen in Europa als Medizinprodukt zugelassen ist. Das ebenfalls zugelassen amerikanische Wettbewerbs-Produkt, (Argus II, Second Sight, Sylmar, USA) überträgt ein von einer Kamera aufgenommenes Bild mit Hilfe eines im Brillengestell untergebrachten Senders auf ein nicht-lichtempfindliches Netzhautimplantat mit nur 60 Elektroden, das auf der Netzhaut sitzt.[1]

Zurück zu den Anfängen: 1995 hatten wir einen erfolgreichen Antrag an das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gestellt, wie das an der Universität üblich ist. Unser Konsortium aus verschiedenen Institutionen, das sich mit der Elektronik (IMS-Stuttgart) der Augen-Chirurgie (Universität Regensburg), den Patienten und ihrer Pathophysiologie (Augenklinik Tübingen) und und der Biologie in den Materialwissenschaften (NMI Reutlingen) befasst, hat in den ersten sieben Jahren die Voraussetzungen für dieses Projekt entwickelt. Damals war die entscheidende Frage, ob das Projekt überhaupt machbar ist, vor allem, ob die Netzhaut einen solchen Chip toleriert und ob ein solcher Chip die Umgebung der Netzhaut verträgt. In Tierversuchen (1995–2002) ergab sich, dass die Netzhaut den Chip durchaus verträgt, der Chip aber nicht die Netzhaut, denn das Augeninnere ist wie jede salzig-feuchte Umgebung sehr schlecht für elektronische Bauelemen-

1 E. Zrenner: Fighting blindness with microelectronics, SCIENCE Translational Medicine 5 (2013) 210ps16

te. Unbekannt war damals auch, wie groß die Ladungen sein müssen, die die Verstärker der Photozellen an die Zellen der Netzhaut übertragen sollten, ohne dass sie schädigend wirken. Dann musste das System natürlich auch in vivo geprüft werden. Dazu musste vor allem ein neues chirurgisches Verfahren entwickelt werden, wie man winzige Elektronikchips unter die Netzhaut implantieren kann (Abb. 4.11.2).[2] Aus diesen Erkenntnissen wurde dann ein erster implantierbarer Chip generiert. Damals war es der Traum, mit 6–8 Helligkeitsstufen in den Fotozellen die Erkennung eines Gesichts zu ermöglichen. Tatsächlich haben wir inzwischen unter den 40 operierten Patienten einige, die Gesichtsmimik erkennen können.

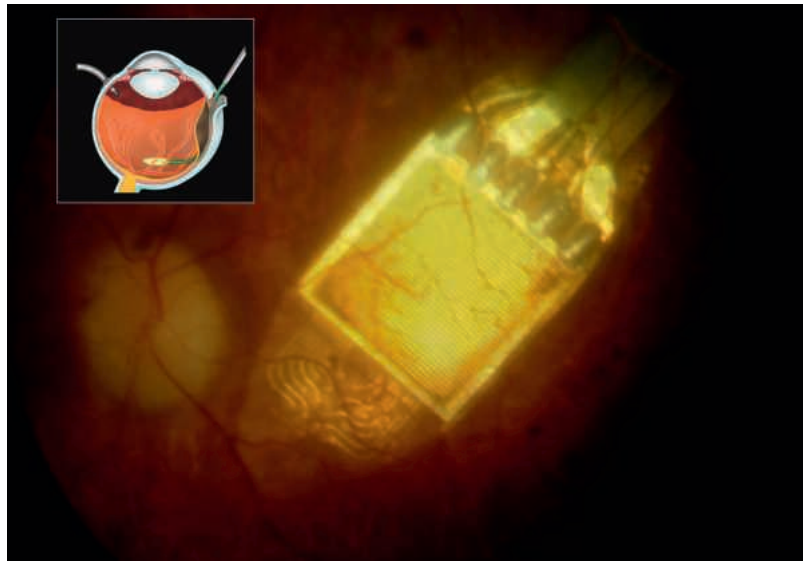


Abb. 4.11.2 Der Blick durch die Pupille auf die Netzhaut, nach Implantation eines subretinalen „Kamera-Chips" mit 1500 Pixeln unter die durchsichtige Netzhaut. Links oben, oberhalb des Sehnervenkopfes, ist die Position im Auge schematisch eingeblendet; nach rechts oben verläuft das Versorgungsbändchen mit den Leiterbahnen; auf der Zunge des Implantats befinden sich weitere, direkt ansteuerbare Elektroden für Messzwecke.

2 H.G. Sachs,, T. Schanze, U. Brunner, H. ailer, C. Wiesenack: Transscleral implantation and neurophysiological testing of subretinal polyimide film electrodes in the domestic pig in visual prosthesis development. J. Neural Eng. 2 (2005) 57–64

Aber wie sollte das Ganze finanziert werden? Im Jahr 2003, nach den ersten beiden Förder-Phasen des BMBF, die uns die Entwicklung überhaupt ermöglicht hatten, sollte die erste klinische Studie beginnen. Wir hatten für 2005 den ersten Einsatz am Menschen eingeplant und ermittelt, dass wir bis 2012 insgesamt 30–40 Millionen € benötigen würden. Das BMBF betrachtete jedoch die entwicklungsnahe Forschung als abgeschlossen und bot uns für die Fortsetzung nur noch eine 50-prozentige Finanzierung an; die andere Hälfte sollte durch Industriebeteiligungen finanziert werden. Wir haben sehr viele Unternehmen und Investoren gefragt, auch Siemens, Bosch und Zeiss, aber keines wollte in diesem risikoreichen Stadium in das Projekt einsteigen. Das war unser großes schwarzes Loch. Ausreichend Mittel vom Steuerzahler (BMBF) gab es nicht mehr, da der Prototyp ja „fertig" sei. Mittel der Industrie gab es noch nicht, denn der Einsatz beim Patienten war noch nicht gezeigt worden. Große Firmen, die das Vorhaben finanzieren könnten, hatte Schwierigkeiten, weil das Projekt für mutige Entscheidungen an der Firmenspitze zu klein und für Entscheidungen der mittleren Ebene zu risikoreich war. Der mutige Privatunternehmer einer kleineren Firma, der eine solche Entscheidung treffen könnte, konnte für ein so teures Risikoprojekt nicht gefunden werden. Wir steckten also in einem ins Stocken geratenen Prozess, in dem die Wissenschaft zwar im Tierversuch eine wegweisende und machbare Innovation erzeugt hatte, die Umsetzung in ein Produkt der Wirtschaft aber noch nicht möglich war. Die große Frage: „Wer investiert?" war also ungelöst, aber wir wollten trotzdem weitermachen.

In dieser etwas verzweifelten Situation entschieden sich die Leiter der beteiligten Institutionen im Jahr 2003, eine eigene Firma zu gründen, die Retina Implant AG. Das Businesskonzept überzeugte die Juroren des Start-awards, so dass unsere junge „Professorengesellschaft" immerhin gleich den ersten Platz belegte und das Gründungskapital etwas aufbessern konnte. Doch hauptsächlich ging es um die Freude der Forschers an der Realisierung ihrer Idee. Wir wollten endlich

loslegen mit einer klinischen Studie und, von uns selbst gesteuert, so schnell wie möglich ein klinisch anwendbares, sicheres und im Alltag nützliches Netzhautimplantat haben. Dann sind wir aber vom Labor in die Wirklichkeit gestoßen worden. Man muss sich ja vor Augen halten, dass in Deutschland jährlich etwa 30 000 Insolvenzen eintreten. Wir hatten aber eine gute Chance, die nötigen Investitionen zu finden, denn das Tübinger Universitätsklinikum hatte für 9 Patentfamilien die Schutzrechtsanmeldungen seit 1996 innerhalb eines Konsortialvertrages übernommen und bereits über 400 000 € dafür ausgegeben. Am Ende hat sich diese Investition für das Klinikum gerechnet, denn die neu gegründete Retina Implant AG hat später die Patente gekauft. Sehr geholfen hat uns die in Deutschland einzigartige Situation in Tübingen, wo an der Universität neben der Augenklinik auch ein Institut für Augenheilkunde besteht, in dem sieben Vollzeitprofessuren im Bereich der Retinaforschung zusammenarbeiten. Beide zusammen bilden ein Zentrum für Augenheilkunde mit einer engen Interaktion zwischen Klinik und Forschung. Eine solche, für die Translation wichtige Voraussetzung durch das sehr enge Zusammenspiel einer jeweils durch einen eigenen Direktor mit eigenem Budget geleiteten Instituts für Grundlagenforschung einerseits und für klinisch-augenärztliche Praxis und Forschung andererseits gibt es sonst nur noch in Paris und London.

Im Jahr 2003 war es aber noch ein völlig ungeklärtes Problem, wer die Produkt-Forschung und Entwicklung bei einer Ausgründung unterstützt und begleitet: die am Produkt interessierte Firma, der am Profit interessierte Venture-Capitalist, Hedge Fonds, Seed-Firmen, die mit wenig Geld große Kredite aufnehmen wollen, die Banken, die inhaltlich keine Kenntnisse haben und ohne Sicherheiten kein Risiko dieser Art übernehmen wollen, die Steinbeis-Stiftung, die eine Möglichkeit wäre, aber die Gesamtsumme schwer stemmen könnte, oder Inkubator-Systeme? Wir haben schließlich Business Angels gefunden und mit Hilfe der anderen Hälfte vom BMBF zunächst einmal auf Kante genäht die erste klinische Studie auf den Weg gebracht. Wir hatten

Glück, dass der damalige Technik-Vorstand der Carl Zeiss Meditec AG, Herr Dr. Wrobel, der sich geärgert hatte, dass seine Firma in das Projekt nicht eingestiegen ist, zu uns als CEO wechselte und dass Herr Rubow als CFO und erfahrener Kaufmann von unserem Partner NMI zur neuen Firma wechselte und dass beide seit nunmehr 10 Jahren die Firma erfolgreich leiten. Riesen-Glück hatten wir auch, dass 2005, als der erste Patient tatsächlich die Richtung von Linien und einfache Muster erkennen konnte und nun große Summen für eine volle klinische Zulassung benötigt wurden, ein Privat-Investor einstieg, der seither die Entwicklung finanziert und mit kaufmännischem Rat hervorragend begleitet. Unter dem Strich ist die Gründungsgeschichte ein Musterbeispiel gelungener staatlicher Technologieförderung: In der Hochrisikophase, bei der keiner einen Euro investieren will, fördert der Staat und wenn die Grundlagen erforscht wurden, dann entsteht arbeitsplatzschaffende internationale Spitzentechnologie. Das Risiko ist noch lange nicht vom Tisch, aber für die konkrete Umsetzung speziell in klinische Anwendungen braucht es privates Risikokapital mit „langem Atem“, denn jetzt beginnt erst die teure und langwierige klinische Erprobung.

Bei der ersten klinische Studie haben wir 2005 zunächst sehr vorsichtig mit Einzelelektroden begonnen, dann mit Gruppen, Linien und Mustern, einschließlich großer Buchstaben in einem zusätzlichen 16-Elektroden-Feld (in Abb 4.11.2 auf der Zunge des Implantats sichtbar). Schon der erste Patient konnte gut definierte einzelne gelblich-graue Punkte ausmachen und horizontale und vertikale Linien unterscheiden. Damit war mit dem noch kabel-gestützten ersten Implantat bewiesen, dass das Prinzip funktioniert. Auf dieser Grundlage haben wir dann die Pilotstudie bis 2009 durch Investoren finanzieren können. Wir haben sehr viel bei den ersten 8 Patienten gelernt, zu Operationstechniken und Verträglichkeit, zu optimalen Strommustern, zu Reizschwellen und Mustererkennung, aber auch geeigneten Testverfahren für diese neue Art des Sehens. Das Ergebnis bei Aufgaben im täglichen Leben mit dem Chip war aber zunächst enttäuschend.

Beim neunten und zehnten, und dann besonders beim elften Patienten klappte es plötzlich auch mit Seh-Aufgaben des täglichen Lebens. Der Grund war, dass unsere Chirurgen zum ersten mal den Chip unter die Fovea implantiert hatten, während vorher aus Vorsichtsgründen die Chips außerhalb der Fovea implantiert worden waren. Die Fovea ist die Stelle des schärfsten Sehens der Netzhaut, von der aus ein kleines Bündel der Sehnerven zum Gehirn geht, das besonders viele Gehirnzellen anspricht. Nun konnten die Patienten Gegenstände, Teller, Besteck, und vieles andere erkennen und in günstigen Fällen auch Buchstaben lesen.[3] Von dem ersten Patienten, der seinen Namen lesen konnte und darin Schreibfehler entdeckte, gibt es einen Film,[4] den ich bereits 2009 bei der Verleihung des Karl-Heinz Beckurts-Preises gezeigt habe. Dieser Erfolg hat uns ermutigt, eine Hauptstudie mit dem inzwischen fertig entwickelten drahtlosen Implantat Alpha–IMS zu starten, das die Versorgungs-Energie und Steuersignale kabellos auf eine Empfangsspule unter der Haut induktiv überträgt. Damit konnte 2010 eine Hauptstudie begonnen werden, bei der sich alle Komponenten einschließlich der Stromversorgung und der Signalübertragung im Körper befinden. Abb. 4.11.2 zeigt das System, das aus 1 500 Photodioden und ihren Verstärkern und Elektroden besteht, deren „elektrisches Bild“ etwa fünf mal pro Sekunde übertragen wird. Abb. 4.11.3 zeigt den im Auge implantierten Chip, der ein rautenförmiges Gesichtsfeld von 15 Grad diagonal ergibt, das dem blinden Patienten wieder ein kleines Fenster zur Welt eröffnet.

Inzwischen sind weitere 29 Patienten in der Hauptstudienphase in Tübingen, Oxford, London, Dresden, Budapest, Singapur und Hongkong mit dem Implantat Alpha-IMS operiert worden.

3 E. Zrenner et al.: Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words. BIOL. SCI. 278 (2011) 1489-1497

4 https://www.youtube.com/watch?v = TolP6ZbI7C8

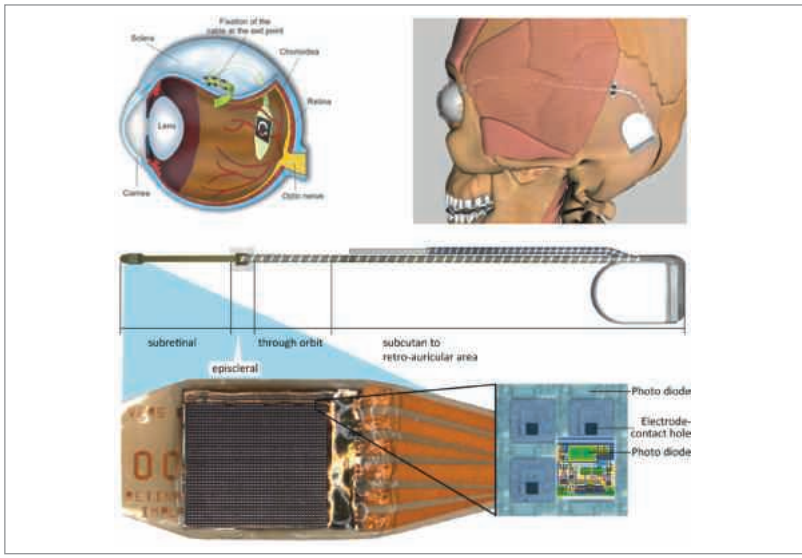


Abb. 4.11.3 Das derzeit eingesetzte und der EU zugelassene Implantat Alpha – IMS (Retina Implant AG). Links oben die Position des Implantats im Auge, rechts oben die Position der subdermalen Empfangsspule hinter dem Ohr und des Zuführungskabels, in der Mitte das Gesamtimplantat , unten die vergrößerte Spitze des Implantats mit dem in Abb 4.11.2. gezeigten „Kamerachip".

Der Patient/die Patientin bedient das Implantat im Auge durch eine kleine Fernbedienung, deren dünnes Kabel Ohrstöpsel-ähnlich in der Sendespule hinter dem Ohr mündet. Von dort läuft unter der Haut ein Versorgungskabel zur Augenhöhle, das an seinem Ende mit einer dünnen Folie mit Gold-Leiterbahnen verbunden ist, die zum subretinalen Chip unter der Fovea führen und den Chip mit Strom und Steuersignalen versehen (Abb 4.11.4).

Damit können mit einem Batterie- und Steuerkästchen, wie beim Schwarzweiß-Fernseher, die Helligkeits- und Kontrastwerte reguliert werden. Die Patienten können nun unbekannte Objekte, den Ausdruck von Gesichtern, Gegenstände auf dem Tisch oder Kleidungsmuster erkennen, und sie können bewegte Objekte in der Natur und im Verkehr erfassen. Damit können sie im täglichen Leben selbstständiger handeln, etwa den Türknauf finden, das Telefon abheben oder ein Glas greifen. Das funktioniert bei Tageslicht ebenso wie auch

abends bei Kunstlicht. Das Bild wird in bis zu 9 Graustufen gesehen, erscheint etwas unscharf und leicht flimmernd, wie bei einem alten schwarz/weiß Fernsehgerät. Einige Beispiele sind am Ende eines Videos dargestellt, das für „Die Sendung mit der Maus" produziert wurde.[5] Die Beobachtungszeit der erfolgreich operierten Patienten reicht inzwischen über 1,25 Jahre. Es traten keine schweren Nebenwirkungen auf. Die ersten Veröffentlichungen liegen vor,[6] und seit 2014 ist ein weiter verbessertes Implantat im Einsatz.

Abb. 4.11.4 Links oben: Die Sendespule hinter dem Ohr wird durch einen Magneten in der subdermalen Empfangsspule festgehalten. Links unten: Röntgenbild mit Empfangsspule und Kabelführung zur Augenhöhle. Rechts unten: Steuereinheit für die Einstellung von Helligkeit und Kontrast. Rechts oben: Nutzung des Implantats im Restaurant erlaubt die Lokalisation des Bierglases und des Bestecks.

Nicht bei allen Operierten sind die gleichen Seh-Erfolge zu beobachten. Manchmal ist die Netzhaut so stark degeneriert, dass kein oder nur geringes Sehvermögen erzielt wird. Immerhin sind aber bei drei-

5 https://www.youtube.com/watch?v = de_StGJOcAQ
6 K. Stingl, ..., E. Zrenner: Artificial vision with wirelessly powered subretinal electronic implant alpha-IMS. BIOL. SCI. 280 (2013) 20130077

viertel der Operierten wieder Sehleistungen zu verzeichnen und bei etwa der Hälfte auch echter Nutzen im täglichen Leben.

Nach einem aufwändigen Zulassungsverfahren erfolgte im Sommer 2013 die Zertifizierung des Implantats als Medizinprodukt durch den „notified body“ für den Einsatz in Europa; ein wesentlicher Meilenstein war erreicht. Für einige Standorte in Deutschland wurde jüngst auch eine Übernahme der Kosten durch die Krankenkassen positiv verhandelt.

Für die Firma Retina Implant sieht es also gut aus, sie ist durch viele engagierte und motivierte Mitarbeiter gewachsen (Abb. 4.11.5) und hat ihre eigene Produktionsstätte aufgebaut. Um die Zulassung in den USA bemühen sich derzeit unsere amerikanischen Partner am Wills Eye Hospital in Philadelphia. Das wird der nächste Schritt sein.

Abb. 4.11.5: Die Mitarbeiter der Retina Implant AG freuen sich über die Zulassung des Implantats.

Welche Lehren kann man aus diesen Erfahrungen für die Translation von Ergebnissen aus der Forschung in die Industrie ziehen? Wesentliche Gründe dafür, dass es oft nicht klappt oder so langsam geht, sind, dass die Forscher zu wenig Erfahrung in Wirtschaftsfragen haben und den Markt und die Wettbewerber nicht kennen, dass das Team streckenweise nicht stimmt, weil insbesondere ein erfahrener

Experte aus der Wirtschaft fehlt, dass das Geld zu knapp ist, weil Venture Capital-Geber ängstlicher werden und einen verkürzten Zeit-Horizont fordern und weil große Firmen erst einsteigen, wenn das Produkt praktisch fertig ist. Große Firmen kaufen lieber die Firma mit dem fertigen Produkt, als dass sie in der risikoreichen Entwicklungsphase einsteigen.

Eine nicht zu unterschätzende Bedeutung kommt dabei Translationsinstituten, wie dem NMI Naturwissenschaftliche-Medizinischen Institut in Reutlingen zu. Viele Ideen wurden hier verwirklicht, z. B. Form und Material der Elektroden. Aber auch die ersten Entwicklungsarbeiten der Retina Implant AG konnten in diesem hervorragenden Inkubator in gemieteten NMI-Laborräumen vorgenommen werden.

Auch darüber hinaus sind zahlreiche begleitende Maßnahmen aller Akteure notwendig. Die Universität als Heimstatt der reinen Forscher muss auch denen, die nicht in der reinen Forschung bleiben wollen, optimale Möglichkeiten bieten. Dazu gehört die Beurlaubung von Wissenschaftlern für einen Zeitraum von fünf Jahren mit Rückkehrmöglichkeit für die „Gründungs-Baby-Pause“ ebenso wie eine Teilzeitbeschäftigung, mit der Mitarbeiter einer Ausgründung den Kontakt mit der Forschung halten und am Know-how Transfer teilnehmen können. Die Universitäten sollten auch den Transfer in den Wirtschaft zu ihrem Aufgabengebiet zählen; mit dieser Ausrichtung hat die Universität Tübingen in der Exzellenzinitiative II übrigens auch den Exzellenzstatuts geschafft. Große Firmen, wenn sie schon nicht in die risikoreiche Entwicklungsphase eintreten wollen, sollten wenigstens Brückenköpfe zu den Universitäten errichten. Das BMBF sollte gute Projekte bis zur vollen Reife bringen dürfen, und Erlöse aus der Privatisierung staatlicher Einrichtungen könnten in gemeinnützigen Projekten (z. B. gGmbHs zur Produktentwicklung) auch als Risikokapital stärker investiert werden. Schließlich wären auch leistungsorientierte Gehaltsbestandteile für Transfer-Innovationen an wissenschaftlichen Einrichtungen wünschenswert; dies ist in den Tarifverträgen des öffentlichen Dienstes

(TöVD) sogar prinzipiell möglich, kommt aber sehr selten wirklich zur Anwendung.

Natürlich stellen wir unsere Forschungs-und Entwicklungsarbeit zum Retina-Implantat an den Universitäten mit der Zulassung nicht ein. Das BMBF hat soeben für das Forschungsinstitut für Augenheilkunde Tübingen ein weiteres Grundlagenprojekt zur Elektrostimulation der Netzhaut mit fast 1 Mio Euro bewilligt. Die neuen Partner am Institut für Mikroelektronik der Universität Ulm haben seit 2010 wesentliche Verbesserungen bereits umgesetzt. Dabei muss man auch die Begrenzungen der Biologie berücksichtigen: Mit der Elektrostimulation verhält es sich nicht so wie mit den natürlichen chemischen Transmittern, mit dem man die Zellen der Netzhaut einzeln ansprechen kann. Wir können die Photozellen vielleicht einen Faktor zwei enger anordnen, müssen dann aber besondere Verschaltungen verwenden, wie es die Natur auch macht, damit kein Übersprechen eintritt. Mit einer Verdoppelung der Auflösung könnte man eine Sehschärfe von 10 % erreichen, mit dem man z. B. mit einer Lupe die Zeitung lesen kann. Es gibt also noch vieles zu tun, eine ganz normale Entwicklung, wie bei Herzschrittmachern, Cochlea-Implantaten und eigentlichen allen anderen technischen Produkten, die allesamt im Lauf der Zeit immer weiter verbessert werden. Wichtig ist, dass die Einführung in die klinische Praxis geschafft ist, dann bekommt der natürliche Verbesserungszyklus auch eine Eigendynamik, die zu weiteren Sehleistungen führen dürfte.

5. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die 23 Einzelfallstudien der Preisträger des Karl-Heinz Beckurts-Preises einerseits und die fünf Übersichts-Vorträge andererseits ergeben ein spannungsreiches Gesamtbild für die Umsetzung von Ergebnissen aus der Grundlagenforschung in die Wirtschaft. In den Einzelfallstudien werden die vielfachen Probleme sichtbar, auf die die Wissenschaftler mit ihren Ideen über neue Anwendungen ihrer Erkenntnisse in der Industrie stießen. Häufig werden Wissenschaftler mit ihren neuen Ideen eher wie lästige Bittsteller behandelt denn als Glücksbringer für neue Produkte und Märkte. Das hat rationale und irrationale Gründe. Emotional sind die Fachleute der Industrie, die überzeugt sind, ihr Metier zu beherrschen, selten begeistert von einem Externen, der behauptet, eine noch bessere Lösung für ihre Aufgabe zu haben. Ökonomisch hat das Beharrungsvermögen seine rationale Grundlage in erster Linie in der Verteidigung der getätigten Investitionen. Und in der Tat können neue Verfahren, wie das Peter Fritz in seinem Beitrag am Beispiel des neuen Zements Celitement gezeigt hat, die gesamten weltweit bestehenden Produktionsanlagen plötzlich veraltet erscheinen lassen, so dass durchaus eine realistische Gefahr besteht, dass ein falscher Industriepartner ein neues Verfahren erwirbt und dann in der Schublade verschwinden lässt. Immer wieder wird deshalb von Industrieunternehmen versucht werden, die Vorteile neuer Verfahren nach Möglichkeit durch eine Weiterentwicklung ihrer bisherigen Produktionstechniken einzuholen. Besonders eindrucksvoll kann man diese Entwicklung in der von Karl Ebeling geschilderten Siliziumtechnik sehen, die die vielfach prognostizierten Begrenzungen der weiteren Miniaturisierung immer wieder überwunden hat.

Dagegen zeigen die Übersichtsbeiträge eindrucksvoll, wie sehr wissenschaftliche Erkenntnisse die Welt, unsere Lebensbedingungen und natürlich auch die industriellen Produktionsprozesse verändern. Wenn Peter Gruss die Zukunft einer personalisierten Medizin heraufbeschwört, dann läutet er damit gleichzeitig möglicherweise das Ende der bisherigen linearen Entwicklungspipeline für Medikamente der großen Phar-

ma-Unternehmen und den Beginn einer neuen, offenen Zusammenarbeit zwischen akademischer Forschung und Pharmaindustrie ein. Der Fortschritt der Informations- und Kommunikationstechnologien, den Karl Ebeling beschrieben hat, hat nacheinander viele Jahrzehnte lang wichtige Technologien, wie die Schreibmaschine, den Fernschreiber oder mechanische Rechenmaschinen aussterben lassen. Neue Industrien für Bau und Betrieb von mobilen Telefonen, Computern und die Entwicklung der für sie erforderlichen Software sind entstanden.

In der makroskopisch Sicht ist also der Siegeszug des Neuen, das aus der Wissenschaft entsteht, nicht aufzuhalten. Dennoch ist dieser Prozess, wie die Einzelstudien eindrücklich zeigen, kein widerstandsloser Fortschritt. Der technologische Wandel, wie wir ihn in den letzten Jahrzehnten außerordentlich eindrücklich erlebt haben, setzt sich aus vielen kleinen Schritten zusammen, bei denen sich das Neue stets gegenüber dem Bewährten durchsetzen muss.

Bei der Gegenüberstellung der Makroskopischen Entwicklung, wie sie die Übersichts-Beiträge beschrieben haben, und den Einzelfallstudien muss auch bedacht werden, dass die allgemeine Entwicklung international verläuft, während die Fallstudien ganz überwiegend Erfahrungen in Deutschland beschrieben haben. Das Phänomen, dass sich die bewährten Technologien lange gegen Neuerungen wehren, ist auch international zu beobachten. Nach wie vor gibt es jedoch deutliche Hinweise darauf, dass diese Hemmnisse in Deutschland stärker ausgeprägt sind als in anderen Ländern, wie Achim Bachem anhand von statistischen Daten und einer traurigen Liste bedeutender Erfindungen zeigte, die in Deutschland entstanden, jedoch in anderen Ländern umgesetzt worden sind.

Aus der makroskopischen Sicht könnte man die Lehre ziehen, dass sich das neue bessere Verfahren schon irgendwann durchsetzen wird. Tatsächlich haben viele Einzelfallstudien gezeigt, dass Geduld offenbar eine wichtige Eigenschaft von Innovatoren sein muss. Aber

auch Hartnäckigkeit gehört dazu. Und von beidem benötigt man in Deutschland offenbar mehr als in anderen Ländern.

Trotz der zu überwindenden Hindernisse sind die Fallstudien in diesem Buch fast durchweg Erfolgsgeschichten. Das mag daran liegen, dass sich überwiegend erfolgreiche Wissenschafts-Innovatoren zu einem Beitrag zum Jubiläumssymposium entschlossen haben. Sicher sind unter den Beckurts-Preisträgen auch einige, denen der Transfer in die Industrie nicht gelungen ist. Aber von vielen Preisträgern, die keine Beiträge geleistet haben, kennen wir die Erfolge.

Das Symposium hat gezeigt, dass sich in den 25 Jahren, die seit der Gründung der Stiftung vergangen sind, im deutschen Wissenschaftssystem viel verändert hat. Im Gegensatz zu früher sind nun viele Wissenschaftler durchaus aufgeschlossen oder sogar stark daran interessiert, neue Erkenntnisse selbst in die Anwendung zu führen und daran, wenn möglich, auch zu partizipieren. Und das früher in der Wissenschaft verbreitete elitäre Denken im Sinne einer reinen, profitfreien Wissenschaft ist inzwischen einem nüchternen und pragmatischen Ansatz gewichen. Viele Wissenschaftler, junge ebenso wie manche hoch angesehenen arrivierten Professoren schrecken heute nicht mehr davor zurück, eine eigene Firma zu gründen. Immer häufiger wird vor einer Veröffentlichung neuer Ergebnisse geprüft, ob nicht zunächst ein Patent angemeldet werden sollte. Neue Formen des Zusammenlebens von Wissenschaft und Wirtschaft werden erprobt: Firmen eröffnen Labors in besonders geeigneten herausragenden wissenschaftlichen Instituten oder engagieren sich gemeinsam mit Partnern aus der Wissenschaft beim Aufbau von Technologieplattformen oder Versuchsanlagen.

Allerdings ist diese Entwicklung im deutschen Wissenschaftssystem ungleich verteilt. Während die besonders stark ausgebildete außeruniversitäre Forschung Organisationsformen aufbauen kann, die sie zu einem gleichberechtigten Partner von Industrieunternehmen macht, tun sich die Universitäten mangels geeigneter Infrastruktur und Fachkom-

petenz hier noch sehr schwer. Dieser Nachteil des Universitäts-Sektors wiegt umso schwerer, als es ja diese Umgebung ist, von der die meisten Studierenden geprägt werden. Das Beispiel des KIT, das den Gedanken der Ergebnis-Umsetzung bis hin zur Firmengründung zum festen Bestandteil der Lehre gemacht hat, müsste mehr Nachahmer finden, auch wenn dieses Ziel an normalen Universitäten ohne eine gleich große außeruniversitäre Forschung viel schwerer zu realisieren sein wird. Vor allem im universitären Bereich gibt es also nach wie vor einen erheblichen Bedarf, die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Innovationsförderung zu verbessern. Auch in der Wirtschaft hat sich in den vergangenen 25 Jahren einiges verändert. Waren viele Unternehmen und Verbände früher noch der Meinung, dass der Staat Forschungsmittel verstärkt Ihnen direkt zuwenden und weniger intensiv in Universitäten und andere Forschungseinrichtungen investieren sollte, weil sie glaubten effektiver für den Fortschritt sorgen zu können, so haben heute doch einige Unternehmen die Bedeutung einer gut ausgestatteten freien Grundlagenforschung an den staatlichen Einrichtungen erkannt, weil nur von dort das wirklich Neue, das Unerwartete kommen kann. So sind es gerade auch besonders grundlegend wissenschaftlich geprägte Institute, in denen heute mehr und mehr Industrieunternehmen auch eigene Labors platzieren, um damit unmittelbarer am Fortschritt teilhaben zu können. Es wäre zu wünschen, dass diese hoffnungsvolle Entwicklung der letzten Jahre anhält und sich aus den wenigen Pilotvorhaben mit der Zeit eine echte Normalität des Miteinander entwickelt.

Das Ziel eines besseren Übergangs von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die Wirtschaft, dem sich die Karl Heinz Beckurts-Stiftung verschrieben hat, ist näher gekommen, aber noch nicht erreicht. Innerhalb des deutschen Wissenschaftssystems wird man vor allem die Defizite im universitären Bereich bekämpfen müssen. Der Bewusstseinswandel, der sich in der Wissenschaft schon weiterentwickelt hat, muss fortgesetzt, verstärkt aber auch in die Wirtschaft getragen werden, damit beide Seiten sich weiter aufeinander zu bewegen können.

6. Die Autoren

Prof. Dr. Timm Anke

ist Biochemiker und leitet das von ihm 1998 gegründete Institut für Biologie und Wirkstoffforschung (IBWF e. V.). Er war bis 2010 Professor für Biotechnologie an der Universität Kaiserslautern. Zusammen mit Prof. Dr. Wolfgang Steglich erhielt er 1996 den Beckurts-Preis für die Erforschung bislang unbekannter Naturstoffe aus Pilzen und den gelungenen Transfer der Ergebnisse von der Hochschule in die industrielle Anwendung, die zu einer völlig neuen Klasse von Agrarfungiziden geführt hat.

Prof. Dr. Achim Bachem

ist Mathematiker und war nach zehn Jahren im Vorstand des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt (DLR) 2006–2014 Vorsitzender des Vorstands des Forschungszentrums Jülich. 2011–2014 war er auch Vorsitzender des Vorstands der Karl Heinz Beckurts-Stiftung.

Prof. Dr. Wilhelm Barthlott

ist Botaniker und war bis 2011 Direktor des von ihm gegründeten Nees-Institutes für Biodiversität der Pflanzen und des Botanischen Gartens der Universität Bonn. 1997 wurden seine Arbeiten zum Antihaft-Mechanismus pflanzlicher Oberflächen und dessen Anwendung durch die Entwicklung neuartiger unverschmutzbarer Werkstoffe mit dem Beckurts-Preis ausgezeichnet.

Prof. Dr. Karsten Buse

ist Physiker und leitet seit 2011 das Fraunhofer-Institut für Physikalische Messtechnik in Verbindung mit einer Professur am Institut für Mikrosystemtechnik der Universität Freiburg. Zuvor war er 10 Jahre Professor an der Universität Bonn. Für die von ihm mitgegründete Firma ONDAX in Kalifornien, bei der er viele Jahre Mitglied im Vor-

stand war, ist er weiter als Berater tätig. Für seine Untersuchung photosensitiver Kristalle und Gläser, die als schmalbandige Wellenlängenfilter in der Telekommunikation und Lasertechnik eingesetzt werden und die erfolgreiche Unternehmensgründung wurde ihm 2001 der Beckurts-Preis verliehen.

Prof. Dr. Karl Joachim Ebeling

ist Physiker und seit 2003 Präsident der Universität Ulm. Dort leitete er seit 1989 das damals neu gegründete Institut für Optoelektronik, unterbrochen durch eine dreijährige Tätigkeit als Forschungsdirektor von INFINEON. Er ist Mitglied im Kuratorium der Karl Heinz Beckurts-Stiftung. Für die Entwicklung neuartiger Vertikal-Laserdioden für die optische Nachrichtenübertragung und den Transfer der Ergebnisse in die Industrie wurde er 1997 mit dem Beckurts-Preis geehrt. Er ist Mitbegründer der Firma u-l-m photonics, die heute im Besitz von Philips erfolgreich Vertikal-Laserdioden produziert.

Prof. Dr. José L. Encarnação

ist Informatiker und seit 1975 Professor an der Technischen Universität Darmstadt. Dort leitete 1984–2009 das von ihm gegründete Zentrum für Graphische Datenverarbeitung und 1987–2006 auch das gleichnamige Fraunhofer-Institut. Er war unter den ersten drei Beckurts-Preisträgern des Jahres 1989 für sein umfassendes Wirken für die graphische Datenverarbeitung und die Übertragung der Erkenntnisse in die Wirtschaft.

Prof. Dr. Jens Frahm

ist Physiker. Er ist wissenschaftlicher Leiter sowie geschäftsführender Alleingesellschafter der gemeinnützigen Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. Seine Arbeiten führten zu einer enormen Steigerung der

zeitlichen Auflösung der Magnetresonanz-Tomografie, die der Medizin vollständig neue Diagnosemöglichkeiten erschloss. 1991 wurde ihm dafür der Beckurts-Preis verliehen.

Dr. Peter Fritz

ist Ingenieur der Verfahrenstechnik, insbesondere der Energie- und Kerntechnik und seit Ende 2013 Inhaber der Dr. Peter Fritz Consulting GmbH in Weingarten/Baden. Zuvor war er Vizepräsident für Forschung und Innovation des KIT Karlsruhe und von 1999 bis 2009 Mitglied des Vorstands des Forschungszentrums Karlsruhe. Mit seiner umfangreichen Industrieerfahrung insbesondere in der Energiewirtschaft und dem Anlagenbau hat er die Innovationspolitik des KIT entscheidend professionell geprägt.

Prof. Dr. Franz J. Giessibl

ist Physiker und seit 2006 Inhaber des Lehrstuhls für Angewandte und Experimentelle Physik an der Universität Regensburg. Er ist ein Pionier der Rasterkraftmikroskopie, die er durch die Entwicklung eines mit einem Quarzfederbalken arbeitenden Sensors um weitere Anwendungsmöglichkeiten bereicherte. Mit dem Beckurts-Preis im Jahr 2009 wurde auch sein hartnäckiges Engagement für den Transfer des Sensors in weltweit führende Forschungslaboratorien und in industriell hergestellte Kraftmikroskope gewürdigt.

Prof. Dr. Peter Gruss

ist Zellbiologe. Er war von 2002 bis 2014 Präsident der Max Planck-Gesellschaft, der er seit 1986 als wissenschaftliches Mitglied und Direktor der Abteilung „Molekulare Zellbiologie“ am MPI für biophysikalische Chemie in Göttingen angehört. Er war einer der ersten, der eine Karriere in der Grundlagenforschung mit der Gründung einer Firma in Deutschland verband. Bereits 1977 schuf er zusammen mit

Herbert Jäckle und anderen die DeveloGen AG zur Entwicklung neuer Behandlungsmethoden von Stoffwechsel- und endokrinologischen Erkrankungen mit einem Schwerpunkt auf Diabetes, die heute Teil der Firma EVOTEC ist.

Dr. Max Haider

ist Physiker und Geschäftsführer der von ihm zusammen mit Dr. Joachim Zach 1996 gegründeten CEOS GmbH. Diese Firma setzt die bahnbrechenden Ergebnisse zur Vermeidung von Abbildungsfehlern bei Elektronenmikroskopen um, die aus seiner Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Harald Rose (TU Darmstadt) und Prof. Dr. Knut Urban (Forschungszentrum Jülich) hervorgingen. Dafür wurde den drei Wissenschaftlern 2006 der Beckurts-Preis zuerkannt.

Klaus Helmrich

ist Diplom-Ingenieur (FH) der Elektrotechnik. Als Mitglied des Vorstands der Siemens AG ist er seit 2011 Chief Technology Officer und seit 2013 auch Arbeitsdirektor. Als Nachfolger von Karl Heinz Beckurts ist er satzungsgemäß stellvertretender Vorsitzender der Karl Heinz Beckurts-Stiftung.

Prof. Dr. Gerd Hirzinger

ist Ingenieur. Er baute von 1992–2012 das Institut für Robotik und Mechatronik des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt (DLR) in Oberpfaffenhofen zu einem der weltweit größten Zentren für angewandte Roboterforschung aus. Aus dem breiten Spektrum seiner Arbeiten mit Anwendungen in der Raumfahrt, der Medizin und bei der Bewahrung von Kulturgütern wurden insbesondere seine Beiträge zur Entwicklung von Industrierobotern 1996 mit dem Beckurts-Preis gewürdigt, weil sie entscheidend dazu beitrugen, dass die deutsche Industrie in diesem Gebiet zur Weltspitze zählt.

Prof. Dr. Gerhard Höfle

ist Chemiker. 1975 bis 2005 leitete er die Abteilung für Naturstoffchemie bei der Gesellschaft für Biotechnologie (GBF) in Braunschweig, heute Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung. Im Jahr 2004 wurde ihm zusammen mit Prof. Dr. Hans Reichenbach für die gemeinsamen Arbeiten auf dem Gebiet der Sekundärmetaboliten aus Myxobakterien, aus denen verschiedene erfolgversprechende Medikamente für die Krebstherapie hervorgingen, der Beckurts-Preis verliehen.

Prof. Dr. Herbert Jäckle

ist Entwicklungsbiologe und war von 2002 bis 2014 Vizepräsident der Max Planck-Gesellschaft, der er seit 1991 als wissenschaftliches Mitglied und Direktor am MPI für biophysikalische Chemie in Göttingen angehört. Zusammen mit Prof. Dr. Peter Gruss hat er 1997 eine der ersten Firmengründungen aus der biologischen Grundlagenforschung in Deutschland initiiert. Er ist Mitglied des Kuratoriums der Karl Heinz Beckurts-Stiftung.

Prof. Dr. Walter Kaminsky

ist Chemiker. Von 1979–2006 war er Inhaber des Lehrstuhles für Technische und Makromolekulare Chemie der Universität Hamburg und zeitweise Direktor des gleichnamigen Institutes. 1991 erhielt er zusammen mit Prof. Dr. Hans-Herbert Brintzinger (Universität Konstanz) den Beckurts-Preis für die gemeinsamen Arbeiten zur Entwicklung von Metallocen-Katalysatoren, die heute eine große Rolle in der Herstellung von Polyolefinen spielen.

Prof. Dr. Günter Kappler

ist Ingenieur. Als Professor für Flugantriebe und Direktor des Instituts für Luft- und Raumfahrt der Technischen Universität München entwickelte er seit 1982 die Grundlagen für eine neue Triebwerksfa-

milie speziell für hoch fliegende Geschäftsflugzeuge. Es gelang ihm, BMW für diese Entwicklung zu interessieren. 1991 wechselte er als Geschäftsführer zu der neugegründeten BMW Rolls Royce Aero Engines GmbH, die zu einem führenden Unternehmen im Triebwerksbau wurde. Nach der Übernahme der Firma durch Rolls Royce wandte er sich anderen Aufgaben zu. So leitete er die Entwicklung des größten europäischen Turboproptriebwerks, der TP400-D6 zum Antrieb des militärischen Transporters A400M. Seine Verdienste für das Entstehen einer neuen Triebwerksfamilie aus der universitären Forschung heraus wurden im Jahr 2000 mit dem Beckurts-Preis anerkannt.

Prof. Dr. Friedrich Kremer

ist Physiker. Er leitet die Abteilung für Molekülphysik am Institut für Experimentelle Physik I der Universität Leipzig. Für seine Arbeiten an dünnen Schichten von Polymeren im Nanomaßstab entwickelte er die Breitbandige Dielektrische Spektroskopie zu hoher Leistungsfähigkeit. Es gelang ihm, eine Firma für diese neue Technik zu interessieren, die jetzt Weltmarktführer in diesem Spezialgebiet ist. 2005 wurde er dafür mit dem Beckurts-Preis ausgezeichnet.

Prof. Dr. Walter Krenkel

ist Ingenieur und seit 2004 Inhaber des Lehrstuhls Keramische Werkstoffe der Universität Bayreuth. Als Mitarbeiter des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt (DLR) in Stuttgart gelang es ihm, die Entwicklung von Faser-Verbundwerkstoffen aus der Raumfahrtforschung mit Hilfe des Flüssig-Silizierverfahrens auf terrestrische Anwendungen, insbesondere für Hochleistungs-Bremssysteme zu übertragen. 2002 wurde diese Leistung mit dem Beckurts-Preis prämiert.

Prof. Dr. Hans Lehrach

ist Genetiker und seit 1995 Direktor des Max Planck Instituts für molekulare Genetik in Berlin. 1997 bis 2001 war er Sprecher des Deutschen Humangenomprojekts. Seine Arbeiten zur systematischen Genomanalyse mit Hilfe von innovativen Hochdurchsatz-Technologien und der Bioinformatik, die bis heute den Zeitaufwand und die Kosten der Genomanalyse dramatisch reduzieren, bilden die Grundlage für die künftige personalisierte Medizin. 2008 wurde aus seiner Gruppe die start-up-Firma Alacris Theranostics GmbH gegründet. Breits im Jahr 2004 wurden seine Leistungen mit dem Beckurts-Preis gewürdigt.

Dr. Markus Ortsiefer

ist Physiker und Forschungsdirektor der Firma VERTILAS GmbH, die aus dem Walter Schottky-Institut der Technischen Universität München gegründet wurde. Zusammen mit dem Institutsleiter und Inhaber des Lehrstuhls für Halbleitertechnologie, Prof. Dr. Markus Amann, entwickelte er neuartige oberflächen-emittierende Laserdioden im langwelligen Spektralbereich, die große Bedeutung für die optische Gas-Sensorik und für die Datenübertragung über Glasfaserleitungen haben. 2004 wurden Markus Amann und Markus Ortsiefer dafür mit dem Beckurts-Preis ausgezeichnet.

Prof. Dr. Andreas Plückthun

ist Chemiker und Direktor des Departments für Biochemie an der Universität Zürich. Er ist ein Pionier des Antikörper-Engineerings, der mit seinen Arbeiten die Voraussetzungen für eine vollsynthetische humane Antikörper-Bibliothek geschaffen hat. Da er für seine revolutionären Ideen keine Interesse in der Industrie fand, gründete er mehrere Firmen, u. a., Morphosys AG und Molecular Partners AG, die sich erfolgreich am Markt bewähren. Im Jahr 2004 folgte bereits der Beckurts-Preis.

Prof. Dr. Manfred Popp

ist Physiker. Als Leiter der deutschen Energieforschung 1976 bis 1987 arbeitete er eng mit Karl Heinz Beckurts zusammen und wirkte nach Beckurts Tod im damaligen Bundesministerium für Forschung und Technologie an der Gründung der Stiftung mit. Von 1991 bis 2006 leitete er das Forschungszentrum Karlsruhe und initiierte die Fusion mit der Universität zum Karlsruher Institut für Technologie, dem Mitveranstalter des Symposiums. Von 2000 bis 2008 war er Vorsitzender des Vorstands der Karl Heinz Beckurts-Stiftung, dem er weiterhin angehört.

Prof. Dr. Thomas Scheibel

ist Biochemiker und Inhaber des Lehrstuhls für Biomaterialien an der Universität Bayreuth. Als Erstem gelang es ihm, die an Festigkeit und Belastbarkeit allen anderen bekannten Stoffen überlegene Spinnenseide biotechnologisch herzustellen. Zusammen mit der Technischen Universität München, wo er mit den Arbeiten zur Spinnenseide begonnen hatte, gründete er 2008 die AMSilk GmbH. Im gleichen Jahr entschied sich das Kuratorium der Karl Heinz Beckurts-Stiftung für ihn als Preisträger.

Prof. Dr. Peter H. Seeberger

ist Chemiker und Biochemiker. Nach Professuren am MIT und der ETH Zürich ist er seit 2009 Direktor des Max Planck Instituts für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam. Seine Entwicklung der automatisierten Synthese komplexer Zucker war die Basis für neue Diagnostika und neue Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten. Aus seiner Gruppe entstanden bisher vier Ausgründungen: Ancora Pharmaceuticals (2002) und i2chem (2005) in den USA sowie GlycoUniverse und Artemiflow (beide 2012) in Deutschland. Ein besonderes Augenmerk seiner Forschung ist die Bekämpfung von Krankheiten in Entwicklungs- und Schwellenländern. Seine Leistungen im Bereich der Zuckerchemie wurden 2008 mit dem Beckurts-Preis gewürdigt.

Prof. Dr. Arne Skerra

ist Biochemiker und Inhaber des Lehrstuhls für Biologische Chemie an der Technischen Universität München. Nach Pionierarbeiten auf dem Gebiet des Antikörper-Engineerings hat er mit den Anticalinen eine neue Klasse von alternativen Rezeptorproteinen konstruiert. Trotz großen Interesses in der Pharma-Industrie hat er zur Entwicklung von Therapeutika auf Grundlage der Anticaline, z. B. zur Tumorbekämpfung, 2001 die PIERIS AG gegründet. Dies wurde 2009 gefolgt von der XL-protein GmbH, die die PASylation Technology vermarktet. 2005 wurde er als Träger des Beckurts-Preises ausgewählt.

Prof. Dr. Wolfgang Wahlster

ist Informatiker und Inhaber des Lehrstuhls für Künstliche Intelligenz an der Universität des Saarlandes. Er leitet das Deutsche Forschungszentrum für künstliche Intelligenz (DFKI GmbH), das weltweit das größte Institut auf diesem Forschungsgebiet ist. Mit dem Projekt VERBMOBIL wurde er zum Pionier der Sprachdialogsysteme, die heute in vielfältigen Formen, so in Navigationssystemen, Call Centern und Übersetzungssystemen, zum Einsatz kommen. Aus dem DFKI sind 68 neue Firmen entstanden. Schon im Jahr 2000 wurden seine Leistungen mit dem Beckurts-Preis gewürdigt.

Dr. Wilma Kraft-Weyrather

ist Biophysikerin am GSI Helmholtz-Zentrum für Schwerionenforschung in Darmstadt. Zusammen mit Dr. Michael Scholz und Dr. Michael Krämer erhielt sie 2003 den Beckurts-Preis für ihre Arbeiten zur Anwendung von Schwerionenstrahlen für die Behandlung schwer therapierbarer Tumoren, die erfolgreich an dem Schwerionenbeschleuniger der GSI erprobt wurde. Sie setzte sich auch maßgeblich für die klinische Nutzung des Verfahrens ein, für das in Deutschland in Heidelberg und Marburg und in vielen anderen Ländern der Welt Behandlungszentren errichtet wurden und werden.

Prof. Dr. Jürgen Wolfrum

ist Physikochemiker und Seniorprofessor für physikalische Chemie an der Universität Heidelberg. Kurz nach der Ermordung von Karl Heinz Beckurts entging er durch glückliche Umstände dem gleichen Schicksal. In dem Projekt TECFLAM nutze er die Laserspektroskopie in Verbindung mit mathematischer Modellierung zur genauen Untersuchung von Verbrennungsprozessen in Fahrzeugmotoren, Kraftwerken und Müllverbrennungsanlagen, die sich nach anfänglichem Zaudern der Industrie für die Entwicklung effizienter und emissionsarmer Verbrennungsprozesse durchgesetzt haben. Im Jahr 1998 wurden seine Leistungen mit dem Beckurts-Preis ausgezeichnet.

Prof. Dr. Eberhart Zrenner

ist Seniorprofessor am Werner Reichardt Centrum für integrative Neurowissenschaften in Tübingen und Augenarzt am Department für Augenheilkunde der Universität Tübingen. Als Professor für Augenheilkunde und Gründungsdirektor des Forschungsinstituts für Augenheilkunde an der Universität Tübingen entwickelte er 1995 bis 2013 ein Verfahren, mit dem erblindeten Menschen eine Neuroprothese in Form eines Photozellen-Chips mit Verstärkern und Elektroden unter der Netzhaut implantiert wird. Um die für die klinische Erprobung des Vorhabens vom Bundesministerium für Bildung Wissenschaft geforderte Industriebeteiligung zu realisieren, gründete er die Firma Retina Implant AG. Im Jahr 2009, in dem der Nachweis erbracht wurde, dass es möglich ist, mit Hilfe des Implantats Personen zu sehen und große Buchstaben zu lesen, wurde seine Arbeit mit dem Beckurts-Preis gewürdigt. Inzwischen ist das Implantat bei insgesamt 43 Patienten implantiert worden und hat die Zulassung als kommerzielles Medizinprodukt erhalten.