

Name der AiF-Mitgliedsvereinigung (MV)

AiF-Vorhaben-Nr:

Blatt-Nr.:

AiF-Antrags-Nr.: /

Aktenzeichen der MV

(wird von der AiF eingesetzt)

Kurzbeschreibung zum Forschungsantrag

1. Forschungsthema

Ein hochsensitiver optischer Sensor für den direkten Schnellnachweis von Virusantigenen in klinischem Material („VirusSENS“).

2. Wissenschaftlich-technische und wirtschaftliche Problemstellung

- Anlass für den Forschungsantrag

Um die zunehmenden Möglichkeiten antiviraler Therapie optimal nutzen zu können, sind heute für die Frühdiagnostik und das Monitoring einer Virusinfektion schnelle, leicht durchführbare Verfahren erforderlich, die quantitative Ergebnisse liefern, standardisierbar sind und in Sensitivität und Spezifität an die PCR herankommen. Die Testergebnisse müssen auch Entscheidungshilfen sein: für eine preemptive Therapie bei immunsupprimierten Patienten, für die Indikation einer Therapie, für die Kontrolle des Therapieverlaufs und für die Bestimmung ihres Endes sowie für die Dauer der Isolierung von Patienten. Für die schnelle Diagnose und das Monitoring einer Therapie ist der direkte quantitative Nachweis von Virusbestandteilen im klinischen Material die einzige Möglichkeit. Neue, höchst sensitive Detektionssysteme eröffnen heute auch im Bereich der Virusdiagnostik erhebliche Verbesserungsmöglichkeiten.

Ziel des geplanten Vorhabens ist die Entwicklung eines einfachen Sensors, der es erlaubt, geringe Mengen von Virusantigenen in klinischem Probenmaterial ohne vorherige biologische Amplifikation, entsprechend den oben genannten Kriterien nachzuweisen. Die Herausforderung und damit auch der Schwerpunkt des Vorhabens liegt in der technischen Entwicklung und Realisierung des geplanten Sensors. Für den „*proof of principle*“ wird das pp65-Phosphoprotein des Zytomegalievirus (CMV) eingesetzt, das der früheste diagnostische Antigen-Marker einer aktiven CMV-Infektion in Blutzellen ist.

Der hier vorgeschlagene Sensor vereint eine innovative Oberflächenbeschichtung mit einem neuartigen, auf der Kombination von Mikrostrukturierung und TIRF basierenden Verfahren der Fluoreszenzdetektion. Am Ende des Vorhabens soll ein voll funktionsfähiges System für den quantitativen Nachweis von pp65-Antigen als Beispielantigen aufgebaut und unter Laborbedingungen erprobt werden. Im Erfolgsfall kann dieses Konzept auch für andere Krankheitserreger und Antigene Verwendung finden.

- Ausgangssituation

Für die Diagnose einer frischen/aktiven Virusinfektion ist der Nachweis des Virus die Methode der Wahl. Es ist daher äußerst wünschenswert, die prinzipiell möglichen Antigennachweise methodisch so fortzuentwickeln, dass sie auch ohne in vitro Amplifikation eine hohe Sensitivität (in attomolaren Bereich, aM = 10^{-18} M) erreichen. Die neu zu entwickelnde Methodik muss dabei sensitiv, gut standardisierbar, leicht und schnell durchzuführen, wenig störanfällig und kostengünstig sein. Eine weitere, wesentliche Forderung besteht in einer guten Quantifizierbarkeit der Ergebnisse, da dies die Voraussetzung für rechtzeitige klinische und therapeutische Maßnahmen (Therapie-Indikation und Therapieüberwachung, frühzeitiges Erkennen von Virus-Resistenzentwicklung, Patientenisolierung) ist.

- Stand der Forschung

Für den direkten Nachweis von Antigenen wird heute grundsätzlich eine Sensitivitätssteigerung durch Kombination der bestehenden Immunoassays mit verschiedenen Detektionssystemen angestrebt.

Auch im Bereich der Virologie wird an der Verbesserung von Nachweissystemen gearbeitet, was teilweise schon zum Einsatz in der Hepatitis-B-Virus- oder HIV-Diagnostik gelungen ist. In der Mehrzahl werden allerdings immer noch zahlreiche Antigennachweise, vor allem bei der Erfassung respiratorischer Viren, mit nicht ausreichender und schwankender Qualität geführt. Im direkten Vergleich mit der PCR schneiden diese Verfahren bis heute meist schlechter ab.

Der Stand der Technik zeichnet sich damit durch hohe Kosten, Zeitverlust und/oder durch nicht standardisierte Verfahren aus. Ringversuche zur Qualitätssicherung existieren nicht.

Die Anwendung von Oberflächen als heterogene Phase ist in der Analytik gängige Praxis. Meist werden Kunststoffoberflächen angewendet, die keine guten optischen Eigenschaften besitzen. Der Nachweis erfolgt über enzymatische Reaktionen, die einen Farbumschlag verursachen, der entweder makroskopisch (ja/nein) oder spektrophotometrisch ausgewertet wird. Diese Systeme erlauben die Untersuchung jeweils nur einer Spezies. Die Ergebnisse sind von der Reaktionszeit abhängig und können nicht absolut

miteinander verglichen werden, sondern immer nur relativ zu einem Standard. Durch die kovalente Kopplung von Proteinen an Glas über Silane und bifunktionelle Reagenzien wie Glutaraldehyd wird eine hohe chemische und mechanische Stabilität erreicht. Eine von Gering et al. vorgeschlagene Methode erlaubt die Kopplung über die Fc-Region der Immunglobuline und somit eine Exposition der antigenbindenden Fa und Fb Regionen. Diese Methode soll in unserem Vorhaben mit der direkten Glutaraldehyd-Anbindung verglichen werden.

Ein wesentliches Merkmal des geplanten Verfahrens stellt die Fluoreszenzanregung unter Totalreflexionsbedingungen dar, kombiniert mit einem mikrostrukturierten Trägerelement zur Verstärkung der Anregung. Diese Art der Anregung unter Totalreflexionsbedingungen ist bereits seit vielen Jahren ein etabliertes Verfahren, um grenzflächennahe Fluorophore hochselektiv anzuregen. Hierzu ist auch die Theorie zur Beschreibung des evaneszenten Feldes in Abhängigkeit verschiedenster Parameter (u.a. Wellenlänge, Einfallswinkel, Brechungsindizes der Schichten, analytische Beschreibung von Vielschichtmodellen, wie z.B. einer aufliegenden Zelle mit Zellmembran und Zytoplasma) in der Literatur beschrieben. Beispielsweise lassen sich in der TIRFM (Total Internal Reflection Fluorescence Microscopy) selektiv Vorgänge in der Zellmembran untersuchen. In der Analytik sind TIRFS (Total Internal Fluorescence Spectroscopy) – Microarray-Reader kommerziell verfügbar, die eine selektive Anregung nur der an die Oberfläche der Microarrays gebundenen Fluorophore erlauben.

Es sind auch verschiedene Fluoreszenz-Sensoren unter Ausnutzung der Totalreflexion in der Literatur beschrieben. Z.B. gibt es TIRF-Sensoren für die Detektion von Hormonen in Milch und von Pestiziden in Trinkwasser, die eine gleichzeitige Quantifizierung mehrerer Analyte mit sehr guter Sensitivität erlauben.

Keines der genannten Systeme steht für einen Antigennachweis zur Verfügung. Selbstverständlich werden die genannten und z.T. erprobten Ausführungen in dem geplanten Vorhaben als mögliche (Teil)-Lösungsansätze geprüft.

3. Forschungsziel / Ergebnisse / Lösungsweg

3.1 Forschungsziel

Ziel des geplanten Vorhabens, welches als produkt- und verfahrensorientiert eingeordnet werden kann, ist, einen Sensor zum Nachweis geringer Mengen von Virus-Antigenen in klinischem Probenmaterial ohne biologische Amplifizierung zu entwickeln. Die wesentlichen Merkmale dieses Sensors sollen sein:

- modularer Aufbau (mobiles System mit beschichtetem Träger als Einwegartikel)
- hochsensitiv und multivalent (Nachweis mehrerer Antigene)
- schnelle (Testdauer < 30min) und quantitative Ergebnisse (Therapieverlaufskontrolle)
- einfach in der Bedienung
- preisgünstig

3.1.1 Angestrebte Forschungsergebnisse

- wissenschaftlich-technische Ergebnisse

Kernelement des Systems ist ein mit Fangantikörpern beschichteter **Träger**, an dem durch eine Aufkonzentrierung der Antigene die geforderte hohe Empfindlichkeit des Systems erzielt werden soll. Der Antigennachweis erfolgt über die Fluoreszenz spezifisch gebundener fluoreszenzmarkierter Antikörper.

Der mit Fangantikörpern beschichtete Träger soll unmittelbar nach der Probenentnahme mit der Probenflüssigkeit benetzt werden. Die darin befindlichen Antigene werden durch die Fangantikörper an die Trägeroberfläche gebunden, aufkonzentriert und stabilisiert. Danach dient der Träger als feste Phase für die weiteren Reaktionen mit den für das gesuchte Antigen spezifischen, fluoreszenzmarkierten Nachweisantikörpern. Daraufhin wird der Träger in die **Sensoreinheit** eingebracht und das Fluoreszenzsignal bei optischer Anregung detektiert. Der Träger soll ein Einwegartikel sein, d.h. Material und Geometrie der Träger müssen eine kostengünstige Herstellung erlauben, während das eigentliche Nachweisgerät aufwändiger, aber für den niedergelassenen Arzt kosteneffektiv sein soll.

Die Fluoreszenzanregung soll unter Totalreflexionsbedingungen erfolgen. Dies erlaubt eine selektive Anregung nur der fluoreszierenden Antikörper, die spezifisch über die Antigene an die Oberfläche des Trägers gebunden sind, wodurch eine hocheffiziente Unterdrückung des unspezifischen Fluoreszenzuntergrunds, z.B. durch die Autofluoreszenz des Patientenmaterials, erzielt wird.

3.1.2 Innovativer Beitrag der angestrebten Forschungsergebnisse

Ein einfacher mobiler, aber hochsensitiver Sensor, der es erlaubt, Antigene in klinischem Probenmaterial ohne biologische Amplifizierung sofort und spezifisch nachzuweisen, existiert bislang nicht. Das geplante System an sich ist somit völlig neuartig und hoch innovativ. Die nachfolgend beschriebenen Lösungsansätze zur Maximierung der Sensitivität u.a. durch eine (Mikro)Strukturierung der Sensoroberfläche sind ebenfalls neuartig.

3.2 Lösungsweg zur Erreichung des Forschungsziels

- Methodischer Ansatz

Die Anregung unter Totalreflexion soll über geeignete Lichtquellen erfolgen, die entsprechend in den Träger eingekoppelt werden. Besonders geeignet für einen kostengünstigen, miniaturisierten Aufbau erscheinen LEDs. Als mögliche Alternative weisen frequenzverdoppelte Diodenlaser wesentlich höheren

Leistungen und eine erheblich bessere Strahlqualität aus. Für einen multivalenten Test sollen die Anregung und die Detektion in mehreren Spektralbereichen möglich sein.

Eine wesentliche Erhöhung der Empfindlichkeit soll dadurch erreicht werden, dass der Anregungslichtstrahl möglichst oft an der aktiven Sensorfläche reflektiert und dadurch das angeregte Fluoreszenzsignal pro Antigen maximiert wird. Hier sind in einem vorangegangenen Forschungsprojekt bereits mehrere Lösungsansätze erarbeitet worden. Beispielsweise erreicht man durch eine schräge und außeraxiale Einkopplung in einen zylindrischen Träger einen helikalen Strahlverlauf, bei dem die Anzahl der Reflexionen an der Mantelfläche, verglichen mit einer axialen Einkopplung, um Größenordnungen höher ist. Bei der Verwendung von (möglicherweise auch folienartigen) Trägerplättchen lässt sich die Anzahl der Reflexionen pro aktive Sensoroberfläche durch verschiedene Ansätze erhöhen. Denkbar ist eine Anordnung, bei der der eingekoppelte Lichtstrahl immer wieder in dem an den Enden verspiegelten Träger hin- und herläuft, bevor er an der Einkoppelstelle wieder austritt. Ein großes Potential bietet die Mikrostrukturierung der Oberfläche. Beispielsweise wird der Lichtstrahl in einer rippenartigen Oberflächenstruktur mehrfach reflektiert, wodurch nicht nur die aktive Oberfläche vergrößert wird, sondern aufgrund der geringen lateralen Ausdehnung der „Rippen“ auch die Anzahl der Reflexionen pro Fläche maximiert wird. Das Aufbringen einer dielektrischen Schicht als planarer Wellenleiter mit wenigen hundert Nanometern Schichtdicke hätte ebenfalls eine extreme Zunahme der Anzahl an Reflexionen zur Folge. Das dabei jeweils entstehende evaneszente Feld soll über Simulationen auf Basis der Maxwell-Gleichungen berechnet und optimiert werden. Letztendlich soll durch eine Maximierung der Anzahl der Reflexionen pro Fläche die Fluoreszenzsignalthöhe pro Antigen und damit die Sensitivität erhöht werden.

Eine besonders einfache und sensitive detektionsseitige Anordnung wird dadurch erzielt, dass der obligatorische Detektionsfilter und der Detektor (z.B. (Avalanche-)Photodiode) ohne ein zusätzliches Linsensystem möglichst nahe zur aktiven Sensorfläche positioniert wird, die Detektorfläche mindestens so groß wie die aktive Sensorfläche ist und der Träger zwischen Detektor und einer reflektierenden Fläche zur Verdopplung der Signalausbeute angeordnet ist.

Der Einsatz von Optischen Simulationen erlaubt dabei die Untersuchung und Optimierung einer Vielzahl von Varianten, wobei nur die meistversprechenden Lösungen realisiert werden sollen.

Die Reagenzien, Fluorophore und optischen Komponenten sollen zunächst in einem Test zur Diagnose einer aktiven, systemischen CMV-Infektion implementiert werden. Die CMV-Infektion ist ein Modell, bei dem das pp65-Antigen gut charakterisiert ist und laborintern und kommerziell Antikörper verfügbar sind.

Ziel aller biochemischen Arbeiten ist es, die Sensitivität zu maximieren. Antikörper sollen stabil an die Trägeroberflächen gekoppelt werden und so als „**Fangantikörper**“ dienen, um die Antigene aufzukonzentrieren. Eine wichtige Rolle spielt die **Beschichtung** der Trägeroberfläche. In einem ersten Schritt soll die Trägeroberfläche mit Aminopropyltriethoxysilan behandelt werden. Antikörper gegen pp65 werden zuerst nach erprobten Verfahren über Glutaraldehyd an die freien Aminogruppen kovalent gebunden. In einem weiteren Schritt soll das sog. Carbo-Link-Verfahren an die Anforderungen der Trägeroberfläche angepasst werden. Damit werden die Antikörper orientiert und können effektiver mit den Antigenen reagieren. Beide Beschichtungsverfahren sollen erst mit einem etablierten Sekundärantikörper-Nachweis-system evaluiert werden. Das gefangene pp65-Antigen soll mit Hilfe von **fluoreszenzmarkierten** „**Nachweisantikörpern**“ detektiert werden. Obwohl zunächst ein Nachweis nur eines Spezies als *proof of principle* angestrebt ist, wird die Wahl der **Fluorophore**, die kovalent an die Nachweisantikörper gebunden werden sollen, im Hinblick auf einen zukünftigen multivalenten Test getroffen. Alle Fluorophore sollen eine hohe Lichtstabilität und eine hohe Fluoreszenzquantenausbeute aufweisen. Eine endgültige Wahl wird unter Berücksichtigung der verfügbaren bzw. ausgewählten Lichtquellen und Detektoren getroffen.

Ziel der Arbeiten im Institut für Virologie ist es, unter Verwendung hochspezifischer, monoklonaler Virusantikörper einen hochsensitiven, quantitativen Schnellnachweis von gelöstem Virusantigen zu entwickeln. Dies soll zuerst am Beispiel eines CMV-Antigens erfolgen, das aus CMV-infizierten Zellen freizusetzen ist und auch als rekombinant hergestelltes CMV-Antigen zum Einsatz kommen soll.

Beide Arten der Virusantigenherstellung haben Vor- und Nachteile, nämlich dass das Antigen in teils hochreiner Form in das Modellsystem eingebracht werden kann und so ein sensitiver Nachweis und eine reproduzierbare Quantifizierung sichergestellt werden kann. Daneben erlaubt die Antigengewinnung aus infizierten Zellen die exakte Simulation einer klinischen Probe.

Durch „Spiken“ virusnegativer EDTA-Blutproben mit reinen Virus-Antigenen wird der Einfluss der klinischen Probe untersucht. In einem weiteren Schritt werden, z.B. im Rahmen der CMV-Diagnostik, in vitro-infizierte Granulozyten zugesetzt und das pp65-Antigen in der Probe, durch selektive Lyse der CMV-positiven Zellen freigesetzt und die Nachweisgrenzen ermittelt. Dabei auftretende unspezifische Reaktionen sind zu reduzieren und maskierte Virusantigene für die spezifische Antikörperbindung im Testsystem zugänglich zu machen. Es folgen vergleichende Untersuchungen in der täglichen Routinediagnostik und die Überprüfung des neuen Verfahrens in einer klinischen Studie.

Im Rahmen des geplanten Vorhabens soll somit ein Sensor bis hin zum fertigen Funktionsmuster für den CMV-pp65-Antigen-Nachweis entwickelt werden, der durch die geschickte Implementierung mehrerer Lösungs- bzw. Optimierungsansätze eine sensitive und schnelle Vor-Ort-Analytik zum Nachweis einer aktiven CMV-Infektion ermöglicht. Das Sensorprinzip wird so konzipiert, dass die Apparatur einen

multivalenten Test erlaubt und durch Austausch der Fangantikörper auf der Trägeroberfläche auch für die Detektion von anderen Krankheitserregern angewendet werden kann.

Am Ende des geplanten Vorhabens soll bekannt sein, ob ein schneller Nachweis von Antigenen ohne biologische Amplifizierung mit dem geplanten Systemdesign möglich ist.

Arbeitsschritte

ILM-AP1: Festlegung der analytischen Parameter
ILM-AP2: Entwicklung des optischen Designs des Sensors
ILM-AP3: Vergleich verschiedener Methoden zur Beschichtung von Oberflächen mit Antikörpern
ILM-AP4: Realisierung von Testsystemen für grundlegende Untersuchungen
ILM-AP5: Auswahl und Derivatisierung der Antikörper
ILM-AP6: Aufbau u. Evaluation eines mobilen Sensorsystems für die Erkennung von CMV-Viren (am ILM)
ILM-AP7: Bestimmung der Linearität, Selektivität und Sensitivität
ILM-AP8: Definition einer SOP für den Test
V-AP 1: Generierung von Modellantigenen
V-AP 2: Etablierung eines Schnelltest-Modellsystems
V-AP 3: Prüfung des Testsystems an „gespikten“ klinischen Proben
V-AP 4: Klinische Prüfung
G-AP 1: Vorbereitung der Publikation, Verfassen des Schlussberichts (ILM, Virologie)

4. Plan zum Ergebnistransfer in die Wirtschaft

Über die bestehenden Verpflichtungen hinaus (Projektbegleitender Ausschuss / Zwischenbericht / Schlussbericht / Veröffentlichung) sind weitere Transfermaßnahmen beabsichtigt:

Art der Verbreitung	Maßnahme	Zeitpunkt / Zeitraum
Allgemeine Bekanntmachung	FOM-Internetseite, FST1- und FST2-Internetseite	Sofort nach Bewilligung
	Darstellung auf Messen	LASER 2013, Optatech 2014, Analytika 2014
Projektbegleitender Ausschuss	Projekttreffen mit Fortschrittsbericht	„Kick-off-meeting“, alle 6 Monate, Abschlusstreffen
Wissenschaftliche Verwertung	Methodentransfer durch offene wissenschaftliche Seminare der beteiligten Institute	Ab 2013
	Dissertation	Bis 2015
Veröffentlichung	Populär-wissenschaftlichen Veröffentlichungen zur öffentlichen Information	Projektergebnisse in 2013
	Originalpublikationen in Wissenschaftlichen Zeitschriften	Ab 2013
	Präsentationen auf wissenschaftlichen Tagungen	Jahrestagung DGLM 2013, SPIE Photonics West 2013, Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Jahrestagung der DVV
	Berichte in Gremien	Photonics BW, LED-Lab-Netzwerk, Netzwerk des Robert-Koch-Institutes zu Infektionen bei Immundefizienz oder Schwangerschaft

Es gehört explizit zum Auftrag des ILM, als Mitglied der Innovationsallianz Baden-Württemberg, ergebnisorientierte Forschung zu betreiben, um Unternehmen Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung zugänglich zu machen. Wie in anderen bereits erfolgreich durchgeführten Forschungsprojekten ist auch hier die Zielsetzung, durch Vorlauforschung im Rahmen des Förderprojekts marktorientierte Ergebnisse zu erzielen, diese durch Patente abzusichern und letztendlich in die Wirtschaft zu transferieren. Z. B. können verschiedene Firmen Zulieferer für den Träger bzw. für das Diagnostik-Kit sein.

Zuvor wird die im Projekt zu entwickelnde Methodik im Erfolgsfall in der Diagnostik von akuten CMV-Erkrankungen umgesetzt, sowie in der Entwicklung weiterer diagnostischer Verfahren für den Nachweis anderer viraler Erkrankungen wie z.B. Influenza, weitere respiratorische Viren, HBV. Das im Rahmen des

Projekts entwickelte und evaluierte Funktionsmuster soll Basis sein für eine geplante Weiterentwicklung hin zu einem serienreifen und marktfähigen Sensorsystem. Hierzu ist auch der Träger zu zählen.

Die wissenschaftlich-technischen Ergebnisse des Forschungsprojekts, sowie die Einsatzmöglichkeiten, werden auf nationalen und internationalen Tagungen (Poster, Vorträge) demonstriert, und in wissenschaftlichen Veröffentlichungen präsentiert, und dadurch für die Fachwelt öffentlich gemacht. Darüber hinaus ist geplant, die Ergebnisse auf den Webseiten der einschlägigen Informationsplattformen und Netzwerke (z.B. Photonics BW, FOM, BioPro, etc.) ins Internet zu stellen, und somit einer breiteren interessierten Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Bei Erfolg des Konzeptes soll das Funktionsmuster nach Abschluss des Projekts an der FST1 verbleiben und bei kommerziell orientierten Messen (z.B. Medica, Optatec und Analytica) vorgeführt werden.

Die wissenschaftlichen Ergebnisse fließen sowohl direkt in die Ausbildung von Praktikanten, Bachelor- und Masterkandidaten und Doktoranden an den beteiligten Forschungsinstituten ein, als auch in die akademische Lehre an der Universität Ulm.

5. Nutzen und wirtschaftliche Bedeutung des Forschungsthemas für kleine und mittlere Unternehmen (KMU)

5.1 Voraussichtliche Nutzung der angestrebten Forschungsergebnisse in KMU

- in den Fachgebieten: **Medizintechnik** (Zuordnung gemäß Vordruck [4.1.23])
- in den Wirtschaftszweigen: **Feinmechanik und Optik** (Zuordnung gemäß Vordruck [4.1.24])

5.2 Voraussichtlicher Beitrag zur Steigerung der Wettbewerbsfähigkeit der KMU

Das beantragte Projekt ist auf eine Förderperiode von 2 Jahren ausgelegt, wobei angestrebt wird, unmittelbar nach Abschluss des Projektes möglichst zügig zu einer Umsetzung der Ergebnisse in praktische Anwendungen und Produkte zu kommen. Dies soll nach Möglichkeit in Gemeinschaftsprojekten aus dem Antragsteller und Firmen aus der Industrie vorangetrieben werden. Zudem können die einzelnen optischen Komponenten, die im Rahmen des Projektes entwickelt werden, für eine Reihe weiterer Anwendungen, vor allem auf dem Gebiet der Sensorik, von großem Interesse sein und zu neuen Produkten auf anderen Gebieten der Technik führen. Auch hier ist eine wesentliche Voraussetzung der angestrebte umfassende Patentschutz. Insgesamt dienen die genannten Maßnahmen zur Schaffung neuer und insbesondere innovativer Produkte für die beteiligten Firmen und weiteren KMUs, die dadurch einen Vorsprung erhalten, und letztendlich einer Stärkung Ihrer Wettbewerbsfähigkeit.

Zusätzlich zu den technischen und apparativen Chancen, die sich durch das vorliegende Projektvorhaben für KMUs eröffnen, ergeben sich neue Möglichkeiten für Hersteller von Pufferlösungen, Antikörper und Diagnostik-Kits. In dem Zusammenhang ist nochmals die bereits erwähnte mögliche Ausgründung in ein Start-up Unternehmen zu nennen.

Neben der direkten Kooperation mit dem ILM und der Virologie profitieren die kleinen und mittelständigen Unternehmen, die an diesem Projekt beteiligt sind, von der firmenübergreifenden Kooperation mit größeren, weltweit aktiven Unternehmen. Der Standort Deutschland als Vorreiter und Exporteur optischer innovativer Forschungstechnologien wird dadurch ganz allgemein gestärkt.

5.3 Aussagen zur voraussichtlichen industriellen Umsetzung der FuE-Ergebnisse nach Projektende

Wirtschaftliche und wissenschaftlich-technische Erfolgsaussichten

Aufgrund der angestrebten Einfachheit des Systems und der laufenden aktiven Beteiligung der industriellen Partnern sollte die Entwicklung eines marktreifen Produkts innerhalb von 1-2 Jahren möglich sein. Das angestrebte Testsystem bietet mit seiner einfachen Handhabung und mit der Möglichkeit, schnell quantitative Ergebnisse zu liefern, erhebliche Vorteile gegenüber existierenden Alternativen. Da das geplante Nachweissystem durch seinen explizit angestrebten einfachen und kostengünstigen Aufbau nicht nur für Kliniken sondern für jeden Fach- und Allgemeinarzt erschwinglich und verwendbar sein soll, ist ein enormes Marktvolumen zu erwarten. Da bislang keine vergleichbaren Sensorsystem auf dem Markt sind, sollte eine hohe Marktdurchdringung möglich sein. Angestrebte Preise sind ca. 2000€ für den Sensor und ca. 10€ für den Probenträger und berücksichtigen die Krankenkassenerstattungssätze von 14.75 €/Test. Der Preis des Sensors wäre somit nach bereits 400 Tests amortisiert. Wissenschaftler vom Wiener Institut für Pharmaökonomische Forschung haben berechnet, dass eine routinemäßige Untersuchung von Schwangeren auf CMV, wofür in diesem Projekt einen Test als „proof of principle“ entwickelt werden soll, in Deutschland jährlich eine Summe von etwa 90 Millionen Euro einsparen könnte und empfehlen deshalb ein bundesweites Screening. Dies würde 700000 Untersuchungen pro Jahr bedeuten. Dazu kommen die immunsupprimierten Patienten. Wenn man bedenkt, dass der selbe Sensor, mit wenigen Anpassungen am Träger, auch für verschiedene andere virale Erkrankungen eingesetzt werden kann (z.B. HBV, HIV, Influenza), sind die Aussichten für einen hohen Umsatz sowohl für den Sensor als auch für den Einwegträger beträchtlich. Das große Interesse der Firmen im projektbegleitenden Ausschuss für dieses Vorhaben ist ein Signal für die guten Marktchancen des Produkts.

In technischer Hinsicht können die Ergebnisse, die im Rahmen des Projekts erzielt wurden, für weitere Fragestellungen genutzt werden. Hierzu sind insbesondere die Untersuchungen zur möglichst effizienten

Anregung unter Totalreflexionsbedingungen zu nennen. Beispielsweise ist die möglichst effiziente Einkopplung des (LED-)Lichts in eine Lichtleiterstruktur (das Trägermaterial), die Teil dieser Untersuchungen ist, eine immer wiederkehrende Fragestellung bei Entwicklungen von Sensoren, Messsystemen, aber auch Beleuchtungssystemen auf der Basis von Lichtleitern. Die Ergebnisse zur möglichst sensitiven Detektion von Fluoreszenzlicht unter Verwendung von einfachen und kostengünstigen Detektoren kann ebenfalls für andere Entwicklungen aus dem Bereich der medizinischen Diagnostik, aber auch industriellen Messtechnik genutzt werden.

- Einschätzung der Finanzierbarkeit einer anschließenden industriellen Umsetzung

Das genannte Ziel, ein möglichst einfaches und kostengünstiges System zu entwickeln, wirkt sich auch günstig auf die Finanzierbarkeit der industriellen Umsetzung aus. Insbesondere sollen keine Spezialkomponenten zum Einsatz kommen, die hohe Entwicklungskosten für eine Umsetzung in ein Serienprodukt erfordern. Lediglich das Trägerelement wird voraussichtlich eine Spezialkomponente sein, welches aber auch durch seine einmalige Verwendung und dem damit angestrebten günstigen Preis von ca. 10€ möglichst kostengünstig gefertigt werden muss. Bereits bei der Entwicklung dieser Komponente wird deshalb besonderes Augenmerk auf die kostengünstige Herstellbarkeit des Elements geachtet.

6. Durchführende Forschungsstellen

Name und Anschrift der Forschungsstellen	Leiter der Forschungsstelle	Projektleiter
FST1: Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Meßtechnik an der Universität Ulm Helmholtzstr. 12 89081 Ulm	Prof. Dr. Raimund Hibst	Dr. Karl Stock
FST2: Universität Ulm, Universitätsklinikum Ulm Institut für Virologie Albert-Einstein-Allee 11 89081 Ulm	Prof. Dr. Thomas Mertens	Prof. Dr. Thomas Mertens