

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

„Markierungsfreie molekulare Detektion der Tumorprogression am Beispiel des Colon-Karzinoms mittels Raman-mikroskopischer Verfahren (CoDetect)“

2. Wissenschaftlich-technische und wirtschaftliche Problemstellung

Das Colon-Karzinom (Darmkrebs) ist eine medizinisch, epidemiologisch und volkswirtschaftlich hochrelevante Erkrankung, deren Früherkennung zu einer signifikant besseren Prognose führen kann. Im Fall heute eingesetzter markierungsfreier Diagnoseverfahren (Endoskopie zum Auffinden von Darmpolypen, Okkultbluttests) ist in der Regel ein bereits weit fortgeschrittenes Krankheitsbild notwendig, um gesicherte Aussagen treffen zu können.

Ramanspektroskopie basiert auf der Detektion des Raman-Signals, das auf inelastische Streuung von Photonen an Molekülen zurückgeht. Die gewonnenen Spektren geben umfassende Informationen über die chemische Zusammensetzung der Probe. In Kombination mit der konfokalen Mikroskopie steht eine optische Methode zur Verfügung, welche die nichtinvasiven und markierungsfreien Eigenschaften der Ramanspektroskopie mit hochauflösenden, bildgebenden Funktionen vereint. Die Ramanmikroskopie besitzt somit das Potential, spezifische, mit der Pathogenese des Colon-Karzinoms assoziierte, Molekülspezies aufgrund ihres Schwingungsspektrums markierungsfrei schon früh im Krankheitsverlauf bildgebend identifizieren zu können. Während auf dem Gebiet der Ramanspektroskopie eine größere Zahl an Publikationen zum Thema „markierungsfreie Detektion pathologischer Zustände“ zu finden ist, sind die bildgebenden Verfahren noch am Beginn der Entwicklung.

Ziel des beantragten Projektes ist ein neues optisches Verfahren zum Nachweis pathologischer Veränderungen auf zellulärer und molekularer Ebene mit Hilfe der spektral auflösenden Ramanmikroskopie. Statistisch signifikante ramanspektroskopische Daten sollen generiert werden, die für eine spätere endoskopische Diagnostik relevant sein können. Das Projektvorhaben verfolgt einen innovativen Ansatz, der zur frühzeitigen und nicht-invasiven Diagnose von Tumorerkrankungen des Darmtraktes beitragen kann. So sollen definierte molekulare Veränderungen, die im Zusammenhang mit der Tumorgenese stehen, *in-vitro* durch Methoden der Ramanmikroskopie dargestellt und somit als endogene Tumormarker etabliert werden. Als Modellsysteme kommen zum einen die kolorektale Adenokarzinom-Zelllinie Caco-2, zum anderen Modelle der progressiven Tumorentwicklung zur Anwendung. Spektroskopisch untersucht werden sollen im Detail Coenzyme der Atmungskette, wie Cytochrom c (durch sein charakteristisches resonantes Ramanspektrum), sowie Prostaglandine, Phospholipide und Arachidonsäure, die in den Tumorzellen in charakteristischen „lipid bodies“ angereichert sind. Mit Hilfe der hierarchischen Cluster Analyse sollen Ramanspektren identifiziert werden, die mit der Tumorprogression korrelieren und mit statistisch signifikanter Relevanz mögliche Unterschiede aufzeigen. Die Auswertzeit des komplexen Datensatzes lässt sich damit erheblich reduzieren. Vergleichende *in-vivo*-Untersuchungen an Darmepithelzellen und -gewebe im Tierversuchersatzmodell der Chorioallantoismembran (CAM) des Hühnereis werden durchgeführt.

Ein besonderer Aspekt des Projektes liegt im Vergleich von durch Ramanspektroskopie erhaltenen Datensätzen mit gut kontrollierten, biochemisch und zellbiologisch generierten Ergebnissen. Im Erfolgsfall ist eine zukünftige Implementierung Raman-mikroskopischer Methodik in Verfahren der Endoskopie denkbar. Dies könnte zusätzlich zu Screening-Verfahren, die eine hohe Sensitivität besitzen, wie die Detektion der Fluoreszenz, realisiert werden. Verdächtige Stellen könnten mit der mikroskopischen Raman-Endoskopie näher untersucht werden, um die Spezifität (Minimierung falsch positiver Resultate) zu verbessern.

In Kooperation mit KMUs sollen neue Anregungsquellen zur selektiven Detektion der Biomarker erschlossen werden. Diese können dann von Unternehmen, die im Bereich Mikroskopie und Endoskopie tätig sind, direkt in ihre Produktentwicklung implementiert werden. Dies könnte den potentiellen Einsatz der nicht-invasiven, markierungsfreien Diagnostik auf Basis der spektral auflösenden Ramanmikroskopie in Klinik und Praxis vorantreiben. Obwohl die nicht-kohärente Ramanmikroskopie für den endoskopischen Einsatz wahrscheinlich zu langsam ist, können die Ergebnisse des Projektes auf die schnellere CARS-Technik (kohärente Anti-Stokessche Ramanspektroskopie, insbesondere sogenanntes „broadband“ CARS) übertragen werden und diese damit vorantreiben. Von der Entwicklung profitieren auch Unternehmen, die auf dem Gebiet der *in-vitro*- und *in-vivo*-Diagnostik neue Möglichkeiten des markierungsfreien Krankheitsnachweises verfolgen.

Die gemeinsame Forschungsinitiative von ILM und NMI stellt dabei durch die komplementär ausgerichtete Struktur beider Institute in den Bereichen optische Technologien, molekulare Medizin und biomolekulares Screening weitreichende Synergieeffekte bereit, die eine erfolgreiche Durchführung des geplanten Projektvorhabens sicherstellen.

3. Forschungsziel / Ergebnisse / Lösungsweg

3.1 Forschungsziel

Ziel des beantragten Projektes ist ein neues optisches Verfahren zum markierungsfreien Nachweis pathologischer Veränderungen auf zellulärer und molekularer Ebene mit Hilfe der Ramanmikroskopie. Am Beispiel des Colon-Karzinoms sollen Molekülspezies detektiert und identifiziert werden, welche als intrinsische diagnostische Biomarker dienen können, um gesunde von pathologisch veränderten Zellen bereits in einem möglichst frühen Stadium der Tumorentwicklung zu unterscheiden. In einem Modellsystem zur Tumorentwicklung des Colon-Karzinoms soll untersucht werden, ab welchem Stadium der Tumorentwicklung diese Biomarker statistisch signifikant Raman-mikroskopisch nachgewiesen werden und für eine diagnostische Anwendung (z.B. in Kombination mit Endoskopie) nutzbar gemacht werden können.

3.1.1 Angestrebte wissenschaftlich-technische und wirtschaftliche Forschungsergebnisse

Hauptziel des vorliegenden Projektvorschlages ist die Validierung der bildgebenden Ramanmikroskopie als diagnostisches Werkzeug im Falle von Krebserkrankungen mit Fokus auf das Colon-Karzinom. Angestrebt wird dabei eine detaillierte ramanmikroskopische Charakterisierung der *in vitro* erzeugten Modelle der Tumorentwicklung und die Identifizierung von intrinsischen Biomarkern, welche die Klassifizierung verschiedener Stufen der Tumorentwicklung ermöglichen. Des Weiteren sollen die *in vitro* gewonnenen Erkenntnisse im *in-vivo* CAM-Modell bestätigt werden. Der Vergleich der mittels Ramanmikroskopie erhaltenen mit gut kontrollierten molekularbiologischen und zellbiologischen Daten soll dabei schon in der Validierungsphase des ramanmikroskopischen Ansatzes als „Proof of Concept“ dienen.

Die von uns geplanten Untersuchungen sollen weiter die wissenschaftlich-technischen Voraussetzungen schaffen, um *in situ* die molekularen Eigenschaften und auch Veränderungen beim Colon-Karzinom zu verfolgen, mit dem Ziel einer markierungsfreien molekularen Diagnostik. Als ein wissenschaftlich-technisches Ergebnis sind daher zunächst die Erstellung und Charakterisierung von zellulären Modellsystemen für die markierungsfreie Diagnostik des Colon-Karzinoms mit spektral aufgelöster Ramanmikroskopie zu erwarten. Ein weiteres wichtiges Ergebnis unseres Projekts wird dann die Schaffung der wissenschaftlichen Grundlagen für eine spätere endoskopische Umsetzung der Ramanspektroskopie zur Frühdiagnose zellulärer Veränderungen beim Colonkarzinom auf molekularer Ebene sein. Eine Adaption unserer Methode für die Frühdiagnostik weiterer Tumorerkrankungen scheint durchaus vielversprechend. Dies hätte sowohl eine hohe klinische als auch gesundheitsökonomische Relevanz.

Aus wirtschaftlicher Sicht wird unser Projekt neue Möglichkeiten für Mikroskop- und Endoskophersteller eröffnen, das Verfahren der Ramanmikroskopie in neue zukunftssträchtige Produkte zu implementieren und weltweit zu vermarkten. Unternehmen aus dem Bereich der Diagnostik und pharmazeutischen Industrie könnten von den Forschungsergebnissen profitieren, indem sie z.B. neue spezifische Antikörper zur besseren Frühdiagnose des Colon-Karzinoms, aber auch für eine sehr frühzeitige individuelle Therapie (z.B. mit „Biologics“) dieser Tumorerkrankung, die mit heutigem Stand nicht möglich ist, entwickeln. Der Erfolg des Projektvorhabens kann positive volkswirtschaftliche und gesundheitspolitische Auswirkungen

haben, bedenkt man die entstehenden Therapiekosten im Falle der späten Diagnose des Colon-Karzinoms.

3.1.2 Innovativer Beitrag der angestrebten Forschungsergebnisse

Die hochauflösende und verlässliche Darstellung intrinsischer Biomarker in Ergänzung zu biochemischen Verfahren ist bislang nur mit aufwendigen Markierungsmethoden möglich. Markierungsfreie Methoden hätten jedoch den großen Vorteil, eine sehr einfache Probenpräparation zu ermöglichen und außerdem vollkommen nicht-invasiv zu arbeiten. In diesem Sinne ist die spektral auflösende Ramanmikroskopie eine Methode, die den Anforderungen in perfekter Weise entspricht. Durch unser Projekt wird eine Weiterentwicklung dieser Technik ermöglicht, welches sowohl die Adaption neuer Lichtquellen als auch die Implementierung verfeinerter Auswertalgorithmen, die zu einer Verkürzung der Auswertzeit des komplexen Datensatzes führt, einschließt. Auch für die Entwicklung neuer endoskopischer Verfahren werden unsere Ergebnisse von Bedeutung sein. Firmen aus dem optischen Bereich werden wirtschaftlich aus den Ergebnissen des Projektes profitieren. Das neue markierungsfreie System findet nicht nur zum Nachweis des Colon-Karzinoms Anwendung, sondern ermöglicht auch in anderen Forschungsbereichen die markierungsfreie Detektion intrinsischer, spezifischer Biomarker.

3.2 Lösungsweg zur Erreichung des Forschungsziels

Methodischer Ansatz

A) Humane Tumor-Zelllinie Caco-2 (kolorektales Adenokarzinom)

Die Zelllinie Caco-2 dient als Modell des kolorektalen Adenokarzinoms und soll einen Abgleich zwischen biochemischer-/zellbiologischer Charakterisierung und der Analyse über Ramanmikroskopie ermöglichen. Für die Tumor-Zelllinie Caco-2 ist das verstärkte Vorkommen von Lipid Bodies, zytoplasmatischen Einschlüssen und Ort der Synthese von Eikosanoiden wie dem Prostaglandin-E₂ (PGE₂), beschrieben worden. Durch (Immun-)Zytochemie soll in Caco-2 Zellen die Anzahl an Lipid Bodies und das dortige Vorkommen von Molekülen wie COX-2, PGES und PGE₂ quantifiziert werden. Als Kontrollzellen dienen dabei intestinale Epithelzellen der Ratte (IEC-6).

B) Progressives Tumormodell, intestinale Zelllinie IEC-6

Ausgangspunkt des *in vitro* Tumormodells des Colon-Karzinoms bildet die intestinale Epithel-Zelllinie IEC-6. Mittels lentiviralen Gentransfers werden die Zellen schrittweise mit für die Tumorentstehung verantwortlichen Gensequenzen ausgestattet und phänotypisch charakterisiert. Im Zuge der phänotypischen Charakterisierung werden Stoffwechselaktivität und Proliferationsverhalten der Zellen, die Fähigkeit zur autonomen Koloniebildung und die Invasivität im CAM-Modell (siehe D) getestet. Zellklone des Tumorsequenzmodells werden im Folgenden mittels Ramanmikroskopie untersucht, um mögliche Veränderungen nicht-invasiv an lebenden Zellen zu detektieren.

C) Ramanmikroskopie an Caco-2 und IEC-6 Zellen

Mit den beschriebenen Zellmodellen soll am Ramanmikroskop an lebenden Zellen untersucht werden, welche spektroskopischen Eigenschaften über die hierarchische Cluster-Analyse als für die Pathogenese charakteristisch identifiziert werden können. Besondere Aufmerksamkeit soll auf die Bestandteile der Lipid Bodies gelenkt werden, deren räumliche Verteilung in den verschiedenen Zellen anhand der für Lipide typischen Ramanbanden verfolgt werden soll. Neben Lipiden werden Enzyme der Atmungskette spektroskopisch analysiert und über die hierarchische Cluster-Analyse ramanspektroskopisch identifiziert. Durch die Anwendung von verschiedenen Laserquellen sollen die Intensität des Ramansignals im Hinblick auf den Einsatz in einem *in-vivo*-System optimiert werden. In umfangreichen Untersuchungen soll die statistische Relevanz der möglicherweise identifizierten, spektroskopischen Unterschiede ermittelt werden. Im weiteren Verlauf soll das Auftreten dieser spektroskopischen Merkmale in den einzelnen Stadien des Tumorsequenzmodells verfolgt werden.

D) Ramanmikroskopische Untersuchungen am *in-vivo*-Modell (CAM)

Als *in-vivo*-Modell steht am ILM die Chorioallantoismembran (CAM) des Hühnereis zur Verfügung, auf der menschliche Zellen oder Gewebestücke (Biopsien) transplantiert und für mehrere Tage kultiviert werden. Die humane Darmkrebszelllinie Caco-2 bzw. die unterschiedlichen Transformationsstufen der Darmepithelzelllinie IEC-6 werden auf der CAM kultiviert und anschließend unter dem Ramanmikroskop analysiert. Vergleichend werden histologische Schnitte der CAM immunhistologisch analysiert, und somit das Tumorbildungsvermögen und die Invasivität des jeweiligen Zelltyps bestimmt. Im nächsten Schritt werden die auf der CAM

gewachsenen Zellverbände *in vivo* und *in situ* Raman-mikroskopisch untersucht und anschließend das Ei weiter bebrütet. Dazu muß der Mikroskopaufbau entsprechend modifiziert werden. So lassen sich wichtige Erkenntnisse über Veränderungen der chemischen Zusammensetzung bzw. Lokalisation einzelner Zellkompartimente im Zeitverlauf gewinnen. Schließlich sollen Biopsien benignen und malignen menschlichen Darmgewebes, die bei endoskopischen Untersuchungen anfallen, auf der CAM kultiviert werden. Damit ist der Raman-mikroskopische Vergleich zwischen Gewebe und einzelnen Zellen möglich, was auch Rückschlüsse auf die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix zulässt, die bei der Tumorprogression und –metastasierung eine bedeutende Rolle spielt.

Arbeitsschritte

AP1) Charakterisierung des Caco-2 Tumormodells (NMI):

- Erfolgreiche Kultivierung der Caco-2 Zelllinie und Etablierung des quantitativen Nachweises von Lipid Bodies, COX-2, PGES und PGE₂; Darstellung der Kolo-kalisation
- Erfolgreiche Kultivierung der IEC-6 Zelllinie

AP2) Ramanspektroskopie von Caco-2 und IEC-6 Zellen (ILM):

- Ramanspektren von Caco-2 und IEC-6 Zellen
- Spezifische Ramanbilder nach Cluster Analyse von Caco-2 und IEC-6 Zellen
- Identifikation der tumorrelevanten Raman-spektroskopischen Eigenschaften

AP3) Herstellung und Charakterisierung des Tumorprogressionsmodells (NMI)

- Herstellung lentiviraler Vektoren für die Transduktion von IEC-6
- Initiale Transduktion der IEC-6 Zelllinie und Expansion 10 unterschiedlicher Zellklone
- Validierung der erhaltenen Zellklone mit Hilfe quantitativer Real-Time PCR
- Phänotypische Analyse ausgewählter IEC-6 Zellklone aus der initialen Transduktion
- Zweite Transduktion von ausgewählten IEC-6 Zellklonen der ersten Transduktion und Expansion 10 unterschiedlicher Zellklone; Validierung und phän. Analyse: s.o.
- Dritte Transduktion von ausgewählten IEC-6 Zellklonen der zweiten Transduktion und Expansion 10 unterschiedlicher Zellklone; Validierung und phän. Analyse: s.o.

AP4) Ramanmikroskopische Untersuchungen von verschiedenen Tumorprogressionsstufen (ILM)

- Cluster Analyse und spezifische Ramanbilder an ausgewählten IEC-6 Zellklonen der ersten, zweiten und dritten Transduktion
- Analyse der statistischen Relevanz der tumorassoziierten ramanspektroskopischen Eigenschaften und Korrelation mit den zellbiologischen Ergebnissen aus AP3

AP5) Ramanmikroskopische Untersuchungen am *in-vivo*-Modell der CAM (ILM)

- Kultivierung von Caco-2-Zellen bzw. IEC-6-Zellklonen auf der CAM und Aufnahme Raman-mikroskopischer Bilder; (immun-)histologische Analyse
- Aufnahme Raman-mikroskopischer *in-vivo*-Bilder von Zell- und Gewebeexplantaten auf der CAM *in situ*; Vergleich mit *in-vitro*-Aufnahmen

Personaleinsatz

Das vorliegende Verbundprojekt wird vom ILM und NMI gemeinsam durchgeführt. Die Projektleitung, die Planung, Auswertung und Interpretation der wissenschaftlichen Experimente in den beteiligten Forschungsstellen erfolgt durch promovierte Naturwissenschaftler. Für die technische Ankopplung neuer Lichtquellen an das Ramanmikroskop ist die Mitarbeit eines Ingenieurs unerlässlich. Dieser betreut im Weiteren die Aufnahme der Raman-Daten. Für weitere Tätigkeiten (Zellkulturarbeiten, Arbeiten am CAM Modell, Erstellung des Tumorprogressionsmodells) sind erfahrene technische Hilfskräfte (MTA, BTA) notwendig.

Für Material, Reisen und Transport wird jeweils eine pauschale Ausgabe in Höhe von 20% der finanzierungsfähigen Personalausgaben beantragt. Zur Testung verschiedener Lichtquellen und für die Nutzung des Ramanmikroskops werden im ILM für das 1. Projektjahr Leasinggebühren in Höhe von 4000€ pro Monat beantragt.

4. Plan zum Ergebnistransfer in die Wirtschaft

4.1 Geplante spezifische Transfermaßnahmen während der Projektlaufzeit

Über die ohnehin bestehenden Verpflichtungen hinaus (Projektbegleitender Ausschuss, Zwischenbericht, Schlussbericht, Veröffentlichung) sind weitere Transfermaßnahmen beabsichtigt.

	Ziel	Rahmen	Datum/Zeitraum
Maßnahme A:			
Weiterbildung/ Transfer der Projektergebnisse in die Industrie	Weiterbildung von Mitarbeitern kleiner und mittlerer Unternehmen	A1 Vortrag auf Mitgliederversammlung Photonics BW A2 Vortrag auf Mitgliederversammlung FOM	März 2011 III. oder IV. Quartal 2011
Maßnahme B:			
Forschungsforen	Wissenschaftlich-technische Ergebnisse werden auf nationalen und internationalen Tagungen präsentiert	B1 Vortrag auf DGLM 2011 B2 Vortrag auf Photonics West 2012	Juni 2011 Januar 2012
Maßnahme C:			
Projektbegleitender Ausschuss	Die Ergebnisse des Vorhabens werden mit den Mitgliedern des projektbegleitenden Ausschusses diskutiert	C1 Kick-off meeting C2 Vorstellung der ersten erzielten Ergebnisse C3 Präsentation und Diskussion der im Projekt erzielten Ergebnisse, Diskussion weiterführender Maßnahmen	IV. Quartal 2010 III. Quartal 2011 III. Quartal 2012
Maßnahme D:			
Elektronische Verbreitung	Rasche und umfassende Verbreitung der Ergebnisse	D1 Veröffentlichung der Ergebnisse im Newsletter Photonics BW D2 Veröffentlichung der Ergebnisse auf FOM Website	Dezember 2011 Dezember 2011 November 2012
Maßnahme E:			
Transfer in die Industrie durch Verband	Ergebnistransfer in die Wirtschaft	E1 Zusammenfassende Darstellung als Kurzbeschreibung durch die FOM	Dezember 2011 Dezember 2012

4.2 Geplante spezifische Transfermaßnahmen nach der Projektlaufzeit:

	Ziel	Rahmen	Zeitraum
--	------	--------	----------

Maßnahme F:			
Ergebnistransfer in die Wirtschaft	Implementierung spektral aufgelöster Ramanspektroskopie in Endoskopie	Weiterführende Diskussionen mit KMUs, Umsetzung durch die Industrie	ab Oktober 2012
Maßnahme G:			
Ergebnistransfer in die akademische Ausbildung	Wissenschaftliche Lehre	Ergebnisse fließen in Ausbildung von Praktikanten, Diplomanden, Doktoranden und in die akademische Lehre der Universität Ulm	ab Oktober 2012
Maßnahme H:			
Transfer in die Industrie durch Verband	Ergebnistransfer in die Wirtschaft	H1 Beitrag in Photonics BW Newsletter H2 elektronische Verbreitung der Ergebnisse auf FOM Website und Photonics BW Website	I. Quartal 2013 I. Quartal 2013
Maßnahme I:			
Internationaler Forschungstransfer	Publikationen	11 Publikation in international anerkanntem Fachjournal	III. Quartal 2013

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

5.1 Voraussichtliche Nutzung der angestrebten Forschungsergebnisse

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

5.2 Möglicher Beitrag zur Steigerung der Leistungs- und Wettbewerbsfähigkeit der KMU

Die Ergebnisse des Projektvorhabens können erheblich zur Steigerung der Leistungs- und Wettbewerbsfähigkeit von KMUs beitragen. So lässt sich zum Beispiel die Implementierung Raman-mikroskopischer Methodik in zukunftssträchtige vermarktbar Produkte in Aussicht stellen. Bei Letzteren kann es sich sowohl um neuartige Mikroskope zur markierungsfreien Analyse von Probenmaterial, als auch um neuentwickelte endoskopische Gerätschaften für den Einsatz in der markierungsfreien und frühzeitigen Diagnostik, handeln. Neben den technischen und apparativen Chancen, die sich durch das vorliegende Projektvorhaben für KMUs eröffnen, besteht auch in der Entwicklung neuer Therapieansätze und neuer Therapeutika sowie Diagnostika hohes Potential. Neben der direkten Kooperation mit dem ILM und NMI profitieren die kleinen und mittelständigen Unternehmen, die an diesem Projekt beteiligt sind, von der firmenübergreifenden Kooperation mit größeren, weltweit aktiven Unternehmen.

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

Die im Projekt zu entwickelnde Methodik wird im Erfolgsfall in der Diagnostik des Colonkarzinoms praktisch umgesetzt, sowie in der Entwicklung weiterer diagnostischer Ver-

fahren in der Onkologie eingesetzt werden. Von Seiten der KMUs sollte die Technologie der spektral aufgelösten Ramanmikroskopie mittel- und langfristig in ein endoskopisches Verfahren implementiert werden (möglicherweise auf Basis der CARS Technik). Im Falle einer punktuellen Detektion von auffälligen Arealen dürfte sich der finanzielle Aufwand im Rahmen halten. Die medizinische Zulassung einer derartigen Endoskopie dauert sicher 2 bis 3 Jahre und erfordert die Zusammenarbeit mit einer erfahrenen Endoskopfirma (z.B. Richard Wolf). Außerdem kann die Technologie zur Aufklärung der Pathogenese weiterer Krankheiten hilfreich sein.

6. Durchführende Forschungsstellen

Adresse der Forschungsstellen:

(1) **ILM** Ulm
Helmholtzstr. 12
89081 Ulm

(2) **NMI** - Naturwissenschaftliches
und Medizinisches Institut
Markwiesenstraße 55
72770 Reutlingen

Leiter der Forschungsstelle:

(1) Prof. Dr. Raimund Hibst

(2) Prof. Dr. Hugo Hämmerle

Projektleiter:

(1) Dr. Angelika Rück

(2) Dr. Martin Kriebel

Ort, Datum