

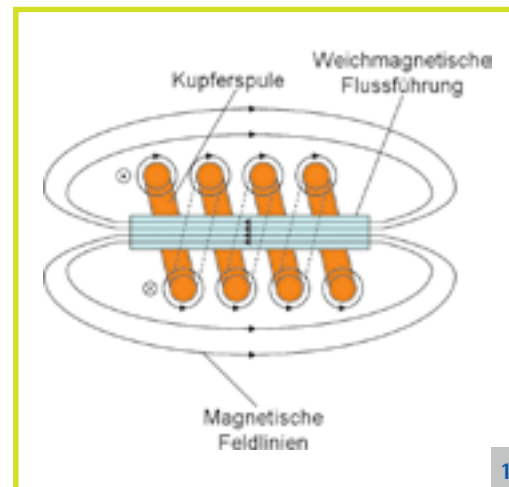
Mit Magnetkraft in die Zelle

WIE MEDIZINISCHE BEHANDLUNGSMETHODEN DURCH DEN EINSATZ VON NANOPARTIKELN OPTIMIERT WERDEN KÖNNEN

Die Biomedizintechnik ist ein stetig wachsender Zukunftsmarkt. Allerdings sind manche Behandlungsmethoden kostenintensiv und auf Grund der großen Menge an verabreichten Wirkstoffen nicht ohne teilweise gravierende Nebenwirkungen, wie zum Beispiel die Chemotherapie bei Krebsbehandlungen. Ein Wissenschaftler vom Institut für Mikroproduktionstechnik zeigt auf, wie der Einsatz von Nanopartikeln minimale Wirkstoffdosen bei maximaler Wirkung ermöglichen kann.

Ein neuer Ansatz bei medizinischen Behandlungsmethoden ist das gezielte Einbringen minimaler Wirkstoffdosen mit maximaler Wirkung in zu behandelnde Zellen oder Gewebe. Neuerdings werden durch den Einsatz von Nanopartikeln entscheidende Fortschritte auf diesem Gebiet erwartet. Nanopartikel können mit Wirkstoffen konjugiert, also gekoppelt werden, um damit die minimal notwendige Medikamentendosierung sowohl exakt einstellen als auch zielgerichtet im Körper platzieren zu können.

Innerhalb des Sonderforschungsbereiches (SFB) Transregio 37 beschäftigt sich das Institut für Mikroproduktionstechnik (IMPT) in enger Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie (KHC) der Universität Rostock und dem Institut für biomedizinische Technologien (IBMT) der RWTH Aachen mit der Gestaltung eines effektiven Gen- und Drug-Delivery Systems. Das Projekt reicht von der Entwicklung von non-viralen Vektoren (eine Art Transporter), bestehend aus einem Polymer (Polyethylenimin) und einem magnetischen Nanopartikel, bis hin zum Design und zur Fertigung eines Mikrosystems zur kontrollierten Bewegung dieser Vektoren. Vor dem Start der Fertigung des Mikrosystems in Dünnschichttechnik wird der Entwurf mittels Simulations-



techniken hinsichtlich der erwünschten Eigenschaften und der geforderten Leistungsdaten analysiert. Das Konzept basiert hierbei auf den vorhandenen grundlegenden mikrotechnischen Fertigungsprozessen, wie sie am IMPT entwickelt und angewendet werden.

Zentrale Funktion des mikrotechnischen Systems ist die Bewegung der Vektoren durch den Einsatz magnetischer Felder. Hierbei wird das Prinzip genutzt, dass ein Strom durchflossener Leiter von einem magnetischen Feld umgeben ist (siehe Abbildung 1). Ist dieser Leiter in Form einer Spule angeordnet, wird das magnetische Feld im Spuleninneren entsprechend verstärkt. Dieses magnetische Feld kann zudem mithilfe eines weichmagnetischen Kerns im Zentrum der Spule, dem so genannten Pol,

konzentriert und dadurch in diesem Bereich weiter intensiviert werden. Das Prinzip ist als makroskopischer Ansatz bei Elektromagneten in ähnlicher Weise zu finden. Die Vektoren, die als wichtigen Bestandteil magnetische Nanopartikel enthalten, reagieren auf das magnetische Feld und werden zum Spulenzentrum bewegt. Die Bewegung der Vektoren erfolgt dabei in sechs Teilschritten. Steuert man die Spulen der Reihe nach elektrisch an, werden die Vektoren, wie in der Prinzipskizze in Abbildung 2 dargestellt ist, zunächst von der ersten Spule angezogen, wandern nach Abschalten der ersten und Anschalten der zweiten Spule zu dieser. Werden die Vektoren zum letzten Pol transportiert, treffen sie auf eine dort positionierte Zelle und werden von dieser aufgenommen.

Auslegung und Fertigung

Zur Auslegung und Dimensionierung eines elektromagnetischen Mikrosystems werden anhand von Simulationen dreidimensionale Modelle berechnet. Diese dienen dazu, die auftretenden magnetischen Kräfte zu bestimmen. Mithilfe der elektromagnetischen Simulationen kann das Bewegungsverhalten magnetischer Nanopartikel unter Einfluss von magnetischen Feldern untersucht werden. Anhand der hieraus resultierenden Ergebnisse wurden mehrere Mikrosysteme ausgelegt, wie sie in den Schnittbildern in Abbildung 3 dargestellt sind. Dabei wurde der Einfluss der Polstrukturen auf die erreichbaren Kräfte durch Variation untersucht. Die Mikrosysteme unterscheiden sich hierbei in

belichtet und entwickelt. So entstehen Lackformen, in die mittels Galvanik Kupfer und Nickel-Eisen abgeschieden werden. Diese Metallstrukturen haben Dicken von wenigen Mikrometern. Für die Isolation werden die leitenden Strukturen von einem Epoxidharz umschlossen. Die Polzeile, aufgebaut auf einem Silizium-Chip, wird schließlich in eine Well-Platte integriert. Eine Well-Platte ist ein standardisiertes Laborunterschlüssel und umfasst im vorliegenden Fall 96 einzelne Probenbehälter. In den Boden eines einzelnen Probenbehälters wird ein Mikrosystem eingebettet. Die Behälter nehmen während der Versuche das Zellmedium und das Trägerfluid für die Vektoren auf. Um eine gute Benetzbarkeit der Mikrosysteme mit dem Zellmedium zu gewähr-

leisten, müssen die Systeme mit wenigen hundert Nanometern Siliziumnitrid beschichtet werden, um eine hydrophile Oberfläche zu erzeugen. Die Abbildung 4 zeigt das gefertigte Mikrosystem ohne die elektrische Kontaktierung.

Charakterisierung der Mikrosysteme

Im weiteren Verlauf werden die Mikrosysteme charakterisiert, das heißt die elektrischen Eigenschaften jedes Bauteils werden untersucht. Hier steht die Analyse der elektrischen Widerstände einzelner Spulen, der erzeugbaren magnetischen Felder und der entstehenden Wärme im Vordergrund. Die elektrischen Widerstände geben hierbei Aufschluss über

Abbildung 1
Prinzipbild Elektromagnetismus. Der Strom durchflossene Leiter erzeugt ein magnetisches Feld, das im weichmagnetischen Kern gebündelt wird und senkrecht aus dem Kern wieder austritt. Je dichter die Feldlinien, desto stärker das magnetische Feld.
Quelle: IMPT

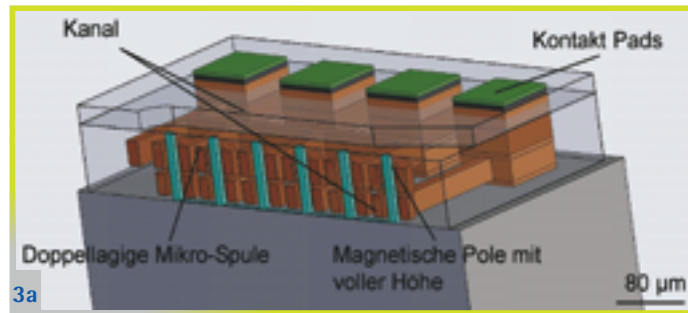
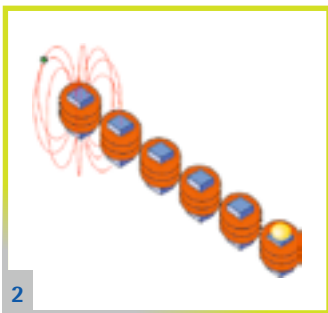


Abbildung 2
Prinzipskizze der Vektorbewegung. Der Vektor (grün) wird von der ersten Spule angezogen (rote Feldlinien). Im weiteren Verlauf werden nacheinander die weiteren Spulen geschaltet, sodass der Vektor in die Zelle (gelb) auf der sechsten Spule eindringen kann.
Quelle: IMPT

der Polhöhe. Die Systeme bestehen jeweils aus sechs doppellagigen Kupferspulen und sechs weichmagnetischen Kernen, den Polen aus einer Nickel-Eisen-Legierung. Die Kupferspulen haben einen Durchmesser von 50 Mikrometern und sind in einer Reihe auf nicht einmal einer Länge von 400 Mikrometern angeordnet.

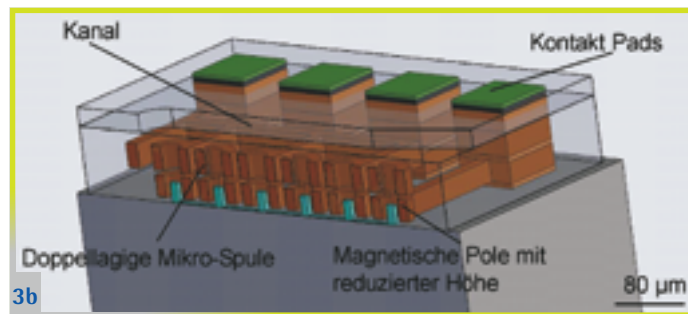


Abbildung 3
Mikro-Polzeile mit voller Polhöhe (a) und reduzierter Polhöhe (b)
Quelle: IMPT

Die dünnfilmtechnische Fertigung erfolgt in mehreren aufeinander folgenden, so genannten Maskenschritten. Hierbei werden, ähnlich wie in der Fotografie, lichtempfindliche Lacke durch eine teilweise durchlässige Glasmasken mit Licht im nahen UV-Bereich

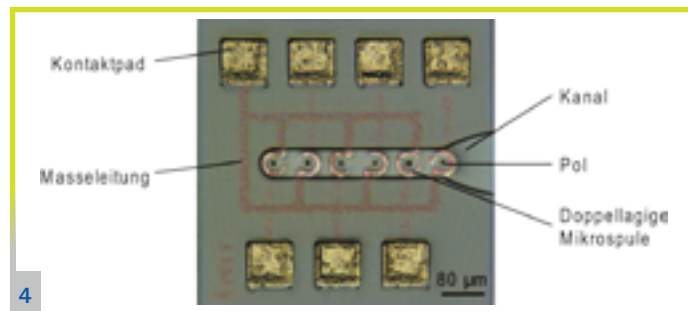


Abbildung 4
Gefertigte Mikro-Polzeile
Quelle: IMPT



Dipl.-Ing. Matthias Kaiser

Jahrgang 1982, ist seit 2010 als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Mikroproduktionstechnik an der Leibniz Universität Hannover tätig. Kontakt: kaiser@impt.uni-hannover.de

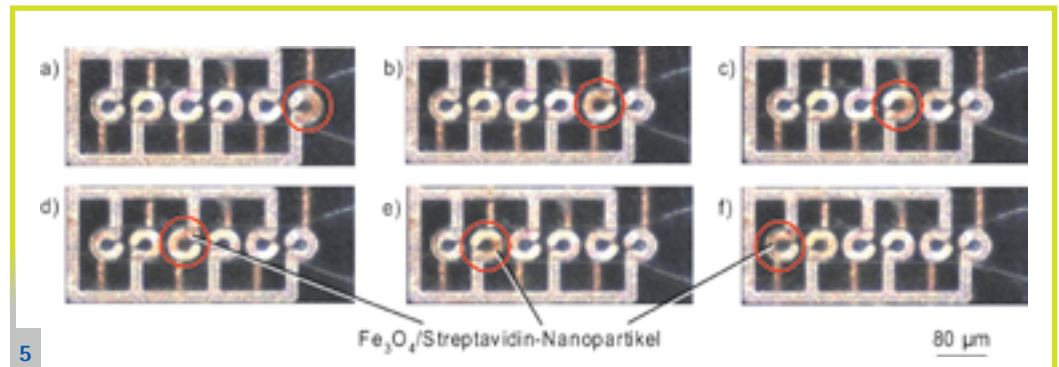


Abbildung 5
Bewegung von Fe_3O_4 -Nanopartikeln mit einem Durchmesser von 17 Nanometern entlang einer Polzeile von rechts (5a) nach links (5f) durch eine zeitliche Erregung der Spulensysteme
Quelle: IMPT

die Funktionstüchtigkeit der einzelnen Spulen und erlauben Rückschlüsse bezüglich der Toleranzen der Fertigungsprozesse. Die Messung der magnetischen Felder zeigt an, ob die erzeugbare elektromagnetische Kraft tatsächlich der simulierten magnetischen Kraft entspricht. Da es sich bei dem Mikrosystem um eine Komponente für eine biomedizinische Anwendung handelt, darf sich das System nicht über 42 Grad Celsius erwärmen. Die Limitierung resultiert aus der Denaturierung von organischen Zellen. Das bedeutet, ab einer Temperatur über 42 Grad Celsius wird die Zelle nachhaltig geschädigt. Dieser Vorgang ist irreversibel und die Zellprobe wäre somit zerstört. Insbesondere bei der Verwendung von Stammzelllinien ist dies von besonderer Bedeutung, da diese Zellen nur begrenzt zur Verfügung stehen.

Ergebnisse

Die Versuche mit den ersten Mikrosystemen wurden erfolgreich mit in Wasser gelö-

ten Eisenoxid-Nanopartikeln durchgeführt, wodurch die Funktion des Mikrosystems nachgewiesen werden konnte. Die Eisenoxidpartikel werden entlang der Mikro-Polzeile durch die zeitliche Abfolge der Spulenansteuerung transportiert (Abbildung 5). Ein Strom von nur 100 Milliampere ist ausreichend, um die Nanopartikel von Spule zu Spule schrittweise zu bewegen. Eisenoxidpartikel haben wie ihr makroskopisches Pendant ferromagnetische Eigenschaften und lassen sich entsprechend von Elektromagneten anziehen.

Im folgenden Verlauf wurden gemeinsam vom KHC und IMPT Versuche durchgeführt, bei denen im Mikrosystem Nano-Vektoren, die als Transportvehikel fungieren, zu den Zellen bewegt wurden. Um die Zellen und Nano-Vektoren visualisierbar zu machen, wurden diese mit jeweils einem fluoreszierenden Marker versehen. Mithilfe dieser Marker lassen sich die Zellen und Nano-Vektoren unter einem Fluoreszenzmikroskop beobachten und je nach Farbe unterschei-

den. Aus den Versuchen der ersten Serie geht hervor, dass der Transport von Substanzen mithilfe von magnetischen Nanopartikeln und elektrisch erzeugten magnetischen Feldern grundsätzlich möglich ist. Letztendlich wurde nachgewiesen, dass diese Methode eine durchaus gute Basis für die Zelltransfektion, stammzellbasiertes Tissue Engineering, Stammzelltherapie und Drug-Delivery bietet.

Ausblick

Die Weiterentwicklung des Mikrosystems soll in den folgenden Jahren noch forciert werden. Es soll eine Manipulationsmöglichkeit für eine gezielte Zellbewegung in das Mikrosystem integriert werden. Hiermit werden Zellen an einen bestimmten Ort platziert, an dem die eigentliche Transfektion erfolgt. Anschließend wird die transfizierte Zelle von der Transfektionszone zum Kontrollbehälter transportiert. Aus diesem Ansatz soll sich längerfristig ein vollautomatisiertes Zelltransfektionssystem entwickeln.