

# FORSCHUNGSPROGRAMM MIKROSYSTEMTECHNIK

der LANDESSTIFTUNG Baden-Württemberg

*Berichte und Ergebnisse aus den Forschungsprojekten*



**LANDESSTIFTUNG**  
*Baden-Württemberg*

Wir stiften Zukunft

## *Impressum*

### **Forschungsprogramm Mikrosystemtechnik**

Berichte und Ergebnisse aus den Forschungsprojekten

Herausgeberin:

LANDESSTIFTUNG Baden-Württemberg gGmbH

Im Kaisemer 1

70191 Stuttgart

Telefon +49(0)7 11.24 84 76-0

Telefax +49(0)7 11.24 84 76-50

info@landesstiftung-bw.de

www.landesstiftung-bw.de

Verantwortlich: Rudi Beer

Redaktion:

Irene Purschke, Landesstiftung Baden-Württemberg;

mit Unterstützung durch Dr. Frühlingsdorf und Dr. Dreßen,

VDI Technologiezentrum GmbH;

die Darstellung der einzelnen Forschungsprojekte erfolgte in

Zusammenarbeit mit den verantwortlichen Wissenschaftlern

Fotografie:

Büro 31 Visuelle Kommunikation und Fotografie

Bernd Müller

www.berndmueller-fotografie.de

Gestaltung:

Büro 31 Visuelle Kommunikation und Fotografie

Peter Flach

www.buero31.de

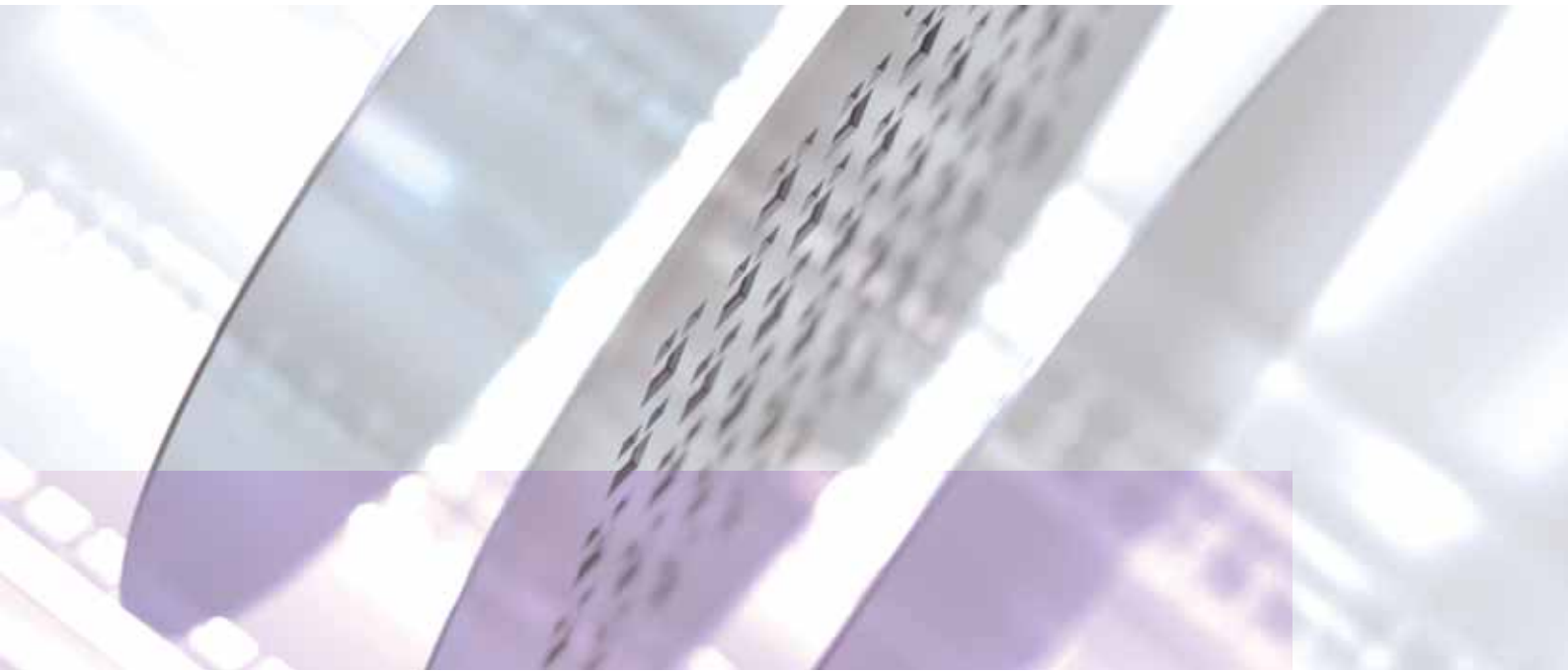
Druck:

Joh. Walch · Druckerei, Augsburg

© LANDESSTIFTUNG Baden-Württemberg, Stuttgart, 2007

Schriftenreihe der LANDESSTIFTUNG Baden-Württemberg; 29

ISSN: 1610-4269



# FORSCHUNGSPROGRAMM MIKROSYSTEMTECHNIK

der LANDESSTIFTUNG Baden-Württemberg

*Berichte und Ergebnisse aus den Forschungsprojekten*

## Inhalt

<u><i>Vorwort</i></u>	Seite 5
<u><i>Mikrosystemtechnik: Die Technologie des Kleinen mit riesigem Potential</i></u>	Seite 6
<i>Projektvorstellungen</i>	
<u><i>GROMIK – ein Herstellungsverfahren für Einwegmikroplatten</i></u>	Seite 8
<u><i>COMIX – wenn natürliche Kräfte mitmischen</i></u>	Seite 12
<u><i>MOSEL – der dicken Luft auf der Spur</i></u>	Seite 16
<u><i>Artificial Synapse – ein Nanofluidiksystem spricht die Sprache der Zellen</i></u>	Seite 20
<u><i>Retina-Implantat – erste Hilfe für blinde Menschen</i></u>	Seite 24
<u><i>Blutanalytik durch Mikrofluidik – zuverlässig und schnell</i></u>	Seite 28
<u><i>Aktive Mikroports – Krebswaffe im Kleinstformat</i></u>	Seite 32
<u><i>Forschungseinrichtungen im Programm</i></u>	Seite 36
<u><i>Publikationen des Bereichs Forschung</i></u>	Seite 38
<u><i>Begriffserklärungen</i></u>	Seite 39
<u><i>Übersicht Schriftenreihe LANDESSTIFTUNG Baden-Württemberg</i></u>	Seite 41

# VORWORT

Liebe Leserinnen und Leser,

seit ihrer Gründung im Jahr 2000 setzt die Landesstiftung Baden-Württemberg einen ihrer Schwerpunkte in den Bereich Forschung. Dabei hat sie von Anfang an die technisch-ingenieurwissenschaftlichen Themen besonders im Blick gehabt. Gerade in einem durch den Hochtechnologiesektor geprägten Land wie Baden-Württemberg kann die Bedeutung einer exzellenten Vorlaufforschung an den Hochschulen und Forschungseinrichtungen zu diesen Themen nicht hoch genug eingeschätzt werden. Die Stiftung leistet hier einen aktiven Beitrag, um die Kompetenzen im Land gezielt zu stärken.

Der Mikrosystemtechnologie ist dabei als Schlüsseltechnologie besondere Beachtung zu schenken: sei es in der Automobilindustrie, der Medizintechnik oder auch der Mikroelektronik – überall finden wir heute Komponenten vor, die auf Ergebnissen von intensiven Forschungs- und Entwicklungsarbeiten im Bereich der Mikrosystemtechnik beruhen. Sie haben einen entscheidenden Anteil an den rasanten Veränderungen, die wir durch neue Technologien im täglichen Leben erfahren.

Gerade am Beispiel der Mikrosystemtechnik wird aber auch deutlich, wie wichtig eine interdisziplinäre Herangehensweise für die Lösung aktueller Forschungsfragen ist. Hier müssen

Biologen, Ingenieure, Physiker aber auch Mediziner und Softwareentwickler eng zusammen arbeiten, um ihrem Ziel – einer Miniaturisierung auf Systemebene – erfolgreich näher zu kommen. Es war daher auch eines der erklärten Anliegen der Landesstiftung, durch die gezielte Förderung von ausgewählten Forschungsprojekten die Zusammenarbeit über die Fachgrenzen und einzelnen Forschungseinrichtungen hinweg weiter voran zu bringen und zu intensivieren.

Zu welchen interessanten Ansätzen, Umsetzungsstrategien und ersten Ergebnissen dies geführt hat, können Sie in der vorliegenden Broschüre nachlesen.

Diese Publikation stellt das Programm »Mikrosystemtechnik« im Überblick vor – sie möchte dabei die in den einzelnen Projekten aufgeworfenen Forschungsfragen und -ergebnisse einem breiten Publikum nahe bringen und damit zum Verständnis von moderner Forschung beitragen.

Wir wünschen Ihnen einen interessanten Einblick in ein ebenso wichtiges wie spannendes Forschungsgebiet!



Herbert Moser

Rudi Beer



*Herbert Moser, Geschäftsführer  
der Landesstiftung Baden-Württemberg*



*Rudi Beer, Leiter des Bereichs Forschung*

# MIKROSYSTEMTECHNIK: DIE TECHNOLOGIE DES KLEINEN

*Mikrosystemtechnik, was ist das? Diese Frage werden sich viele Leser stellen, wenn sie diese Broschüre in die Hand nehmen und sich zum ersten Mal mit dieser Technologie auseinandersetzen. Doch ohne dass Ihnen das bisher bewusst war, haben Sie fast täglich mit Mikrosystemtechnik-Produkten zu tun und tragen diese zum Teil sogar bei sich am Körper.*

Mikrosystemtechnik, das ist zunächst einmal eine Technik, die es erlaubt, winzige Mikrobauteile herzustellen. Damit lassen sich dann Mikro-Sensoren und Mikro-Aktoren realisieren. Kombiniert man diese wiederum mit Elektronik, so werden daraus intelligente Mikrochips, die fühlen, entscheiden und handeln. Diese sind meist sehr klein und unauffällig, häufig nicht viel größer als ein Fingernagel. Gerade deshalb haben sie inzwischen in vielen Geräten und Gebrauchsgegenständen aus den verschiedensten Branchen Einzug gehalten.

Ein sehr gutes Anwendungsbeispiel für Mikrosysteme ist das Auto. Winzige Beschleunigungssensoren detektieren einen Aufprall und lösen bei einem Unfall den Airbag aus. Kleinste Drehratensensoren messen ein Schleudern des Fahrzeugs und helfen Ihnen, auch bei Regen, Schnee und Eis sicher auf der Straße zu bleiben. Sensoren für Druck und Strömung stellen das richtige Brennstoffgemisch für den Motor ein und reduzieren die Umweltbelastung. Mehr als 130 Millionen Mikrosystemtechnik-Sensoren werden z. B. bei der Firma Bosch in Reutlingen pro Jahr für die Automobilindustrie gefertigt und sichern mehr als 1 000 Arbeitsplätze allein bei dieser baden-württembergischen Firma.

Mikrosystemtechnik ist aber keineswegs auf die Automobilindustrie beschränkt. In hochwertigen Digitalkameras verhindern Beschleunigungssensoren, dass Sie beim Fotografieren die Aufnahme verwackeln. Wenn Sie zuhause Ihre Digitalbilder auf den PC überspielen, dann werden kleine Schreib-Leseköpfe aktiv; das sind Mikrosysteme, die Ihre Daten auf die Festplatte schreiben. Falls Sie anschließend ein Foto auf einem Tinten drucker ausdrucken, so schießen Tausende winziger Aktoren kleinste

Tintentröpfchen mit einer unglaublichen Präzision und Geschwindigkeit auf das Papier. Weltweit werden heute zwei- bis dreistellige Milliardensummen durch den Verkauf von Tintendruckköpfen und Schreib-Leseköpfen für Festplatten, CD und DVD Laufwerken umgesetzt, klassische Beispiele für Mikrosystemtechnik-Produkte.

In den letzten Jahren haben sich die technologischen Möglichkeiten durch Mikrosystemtechnik enorm vergrößert. Mikrostrukturierte Produkte können nicht mehr nur in Silizium realisiert werden, dem Werkstoff der Elektronik-Industrie, sondern auch in Kunststoffen und Metallen. So wurde z. B. ein Medikamentenzerstäuber möglich, der für Asthmatiker einen fein verteilten Medikamentennebel mit Tröpfchengrößen im Bereich von nur wenigen Tausendstel Millimetern erzeugt. In dieser Form können die Wirkstoffe ideal von der Lunge aufgenommen werden. Diese Entwicklung der Firma Boehringer Ingelheim Microparts stellt gleichzeitig eine deutsche Erfolgsgeschichte auf dem Gebiet medizinischer und pharmazeutischer Mikrosystemtechnik-Produkte dar. Der Medikamentenzerstäuber wird inzwischen jährlich in 10 Millionen Stückzahlen produziert, und es werden damit bis zum Jahr 2010 Umsätze in Milliardenhöhe prognostiziert.

# MIT RIESIGEM POTENTIAL

Die künftigen Visionen für medizinische Anwendungen gehen noch weit darüber hinaus. So wird beispielsweise von der Tübinger Firma Retina Implant AG ein Implantat für das Auge entwickelt, das Blinden wieder ein eingeschränktes Sehen ermöglichen soll. Das Retina-Implantat befindet sich derzeit in ersten klinischen Tests. Teile der Entwicklung wurden in einem Projekt der Landesstiftung Baden-Württemberg erarbeitet, das in dieser Broschüre vorgestellt wird.

Die Liste an Beispielen lässt sich nahezu beliebig fortsetzen. Das Mikrofon sowie eine Reihe weiterer Bauteile in Ihrem Handy sind Mikrosystemtechnik-Produkte. Sensoren werden künftig detektieren, wenn Ihnen ein Handy, MP3-Player oder Notebook aus der Hand gleitet. Mikrosysteme werden kritische Daten retten, noch bevor die Geräte auf dem Boden aufschlagen. Mikrosystemtechnik findet sich künftig sogar in hochwertigen Armbanduhr und zwar sowohl als Taktgeber als auch in Form von hochwertigen Federn und Zahnrädern.

Die genannten Beispiele zeigen, dass die Mikrosystemtechnik für eine Vielzahl an Produkten von Bedeutung ist, branchenübergreifend und flächendeckend. Damit ist sie eine echte Querschnittstechnologie, auf die keine Branche mehr verzichten kann! Unternehmen, in deren Produkten bislang weder Elektronik geschweige denn Mikrosystemtechnik eine Rolle gespielt haben, sehen nun die Möglichkeit, sich durch Integration von Mikrosystemen Wettbewerbsvorteile und technologische Führerschaft zu verschaffen. Die technologischen Fertigkeiten, um derartige Anwendungen erschließen zu können, sind inzwischen weitgehend vorhanden. Das Land Baden-Württemberg ist als eine der weltweit führenden Regionen bestens für diese Entwicklung gerüstet. So befindet sich z. B. mit der Firma Bosch ein weltweit führender Anbieter für Mikrosystemtechnik-Produkte im Automobil im Lande. Das Forschungszentrum in Karlsruhe, die beiden Institute der Hahn-Schickard-Gesellschaft

in Villingen-Schwenningen und Stuttgart, das NMI in Reutlingen und eine Reihe weiterer Institute unterstützen die mittelständische Industrie bei ihren Produktentwicklungen. Die Albert-Ludwigs Universität Freiburg sowie die Hochschulen Furtwangen und Heilbronn bilden mit ihren Mikrosystemtechnik-Studiengängen die entsprechend hochqualifizierten Ingenieure aus.

Somit ist das tatsächliche Erschließen der enormen Potentiale durch die Mikrosystemtechnik derzeit nur durch unsere Kreativität limitiert, mit der wir die neuen Anwendungsmöglichkeiten identifizieren. Genau das ist auch der Schlüsselprozess, bei dem die Landesstiftung Baden-Württemberg eine zentrale Rolle spielt. Durch die Förderung der in dieser Broschüre vorgestellten Projekte werden wichtige Grundlagen erarbeitet, die es mittelfristig ermöglichen, neue Produkte und neue Anwendungsmöglichkeiten zu realisieren. Diese wiederum sichern langfristig unsere Wettbewerbsfähigkeit auf dem globalen Markt.

*Prof. Dr. Roland Zengerle  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Hahn-Schickard-Gesellschaft, Villingen-Schwenningen*







# GROMIK

## EIN HERSTELLUNGSVERFAHREN FÜR EINWEG-MIKROPLATTEN

*In der Pharmaforschung müssen kleinste Flüssigkeitsmengen in industriellem Maßstab biochemisch analysiert werden. Das ist jedoch mit herkömmlichen Pipettierrobotern nicht möglich.*

*Die Projektergebnisse zielen auf ein Herstellungsverfahren ab, das eine kontaktfreie Befüllung von so genannten Mikrotiterplatten ermöglicht.*

In der pharmazeutischen Industrie werden täglich bis zu mehrere hunderttausend verschiedene Substanzen auf ihre Eignung als Ausgangsstoffe für neue Medikamente untersucht. Dafür hat sich das so genannte **High-Throughput-Screening (HTS)** als das übliche Verfahren etabliert. Die unterschiedlichen Substanzen werden dabei in kleinen Reservoirs auf **Mikrotiterplatten** gelagert, wobei jede Platte hundert bis zu über tausend unterschiedliche Substanzen enthalten kann. In der Industrie kommen Platten unterschiedlicher Größe, die mit jeweils 24, 96, 384 und bis zu 1 536 unterschiedlichen Substanzen befüllt werden können, zum Einsatz. Die weitere, chemische Bearbeitung der auf diesen Einweg Kunststoffplatten gelagerten Substanzen erfolgt weitgehend automatisch. Auch bei der Befüllung der Mikrotiterplatten durch Pipetten handelt es sich um einen vollautomatischen Prozess. Der Trend bei diesem industriellen Verfahren geht allgemein hin zu einer Erhöhung des Durchsatzes, d. h. der Erhöhung der Anzahl unterschiedlicher Substanzen pro Mikrotiterplatte. Weiter ist auch eine Entwicklung hin zu einer Verringerung der jeweiligen Substanzvolumina festzustellen, wodurch Reagenzien eingespart werden können.

Bei einer Verringerung des Volumens in den **Nanoliterbereich**, also deutlich unter  $1 \mu\text{l}$ , stoßen herkömmliche Pipetten an ihre physikalischen Grenzen und können daher nicht verwendet werden. Es besteht damit ein großer Bedarf an neuen Ansätzen zur präzisen Handhabung von kleinsten Flüssigkeitsmengen im Nanoliterbereich. Für den weiteren Fortschritt in den Lebenswissenschaften ist es von essentieller Bedeutung, dass

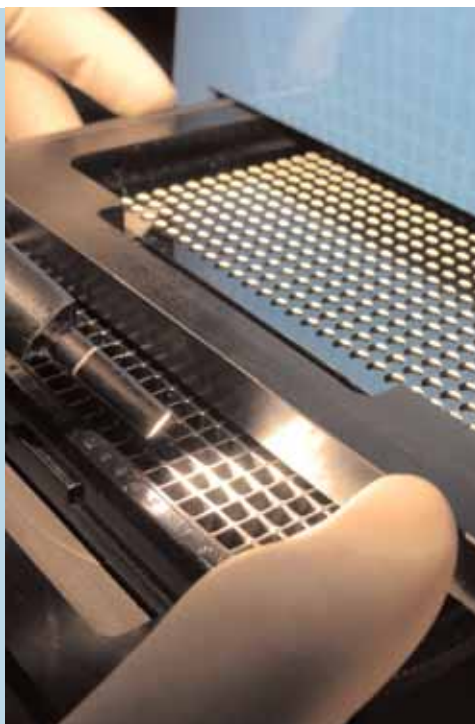
Methoden und Technologien entwickelt werden, die die Untersuchung von derart geringen Flüssigkeitsmengen in schneller und einfacher Form ermöglichen.

Eine Kombination von Mikrotiterplatte und Pipette ist die am IMTEK an der Universität Freiburg entwickelte »Dispensing-Well-Plate (DWP)«. Die Wissenschaftler haben eine Mikrotiterplatte so umgestaltet, dass neben den »wells«, welche als Reservoir für die Wirkstoffe dienen, zusätzliche Düsenöffnungen strukturiert sind. Durch diese Düsen können die Flüssigkeiten kontaktfrei, d. h. ohne Pipetten dosiert werden. Die DWP dient also der kontaktfreien Befüllung von Mikrotiterplatten und ist in ihrer Größe und der Anzahl an Mikrodüsen jeweils abgestimmt auf die zu befüllende Mikrotiterplatte.

Die kontaktfreie Dosierung stellt einen entscheidenden Vorteil bei der Handhabung von Flüssigkeitsmengen im Nanoliterbereich dar. Der Einsatz des DWP Verfahrens könnte daher für die Industrie in Zukunft eine attraktive Alternative zu herkömmlichen Verfahren darstellen und die Entwicklung hin zu immer geringeren Flüssigkeitsvolumina wesentlich unterstützen. Allerdings gibt es bisher kein überzeugendes Herstellungsverfahren für die DWP Platten, das den industriellen Anforderungen entspricht.

Übergeordnetes Ziel im Projekt GroMik war es daher, wettbewerbsfähige Herstellungsverfahren für großflächige und mikrostrukturierte Bauteile aus Kunststoff, wie sie DWP darstellt, zu entwickeln. Diese Platten werden – wie auch die Mikrotiterplatten – als Einwegteile benutzt: um sie in Zukunft erfolgreich auf den Markt zu bringen, ist es daher notwendig, ein für die Massenfertigung geeignetes und vor allem auch kostengünstiges Herstellungsverfahren zu finden.

Die besondere Herausforderung liegt dabei in der Umsetzung von Mikroöffnungen (Düsen) mit Durchmesser von maximal  $100 \mu\text{m}$  im so genannten Heißprägeverfahren. Dabei handelt es sich um ein Herstellungsverfahren für hochwertige Kunststoffbauteile, bei dem der erhitzte, flüssige Kunststoff abgekühlt und dabei in Form gebracht wird. Für die Realisierung von Mikroöffnungen auf großflächigen Formen in Kunst-



Bilder rechts:  
Mikrotiterplatte und Dispensing-Well-Plate (DWP)

stoffen, wie z. B. Polymeren sind dabei völlig neue Konzepte erforderlich. Denn die Fertigung mikrostrukturierter Produkte in Kunststoff erfordert ein extrem hohes Maß an Präzision und stellt die Wissenschaftler vor zahlreiche, weitere Herausforderungen.

So müssen die benötigten Mikrodüsen extrem präzise und reproduzierbar gefertigt werden. Es ist für ein Funktionieren der DWP-Platten wichtig, bestimmte, vorgegebene Düsengeometrien genau einzuhalten. Eine Schwierigkeit stellt dabei der Schwindungsprozess beim Abkühlen des Kunststoffs dar, der Einfluss auf die Abformung der Kunststoffplatte haben kann. Der Schwindungsprozess kann sich also negativ auf die Feinstrukturen der Mikrodüsen auswirken und muss daher im Fertigungsprozess zuverlässig kontrolliert werden. Wird die Form der Mikrodüsen nicht exakt eingehalten, kann die hergestellte Platte nicht weiter verwendet werden. Insgesamt gestaltet sich der Herstellungsprozess der Platten um so schwieriger, je größer diese sind, d. h. je mehr Mikrodüsen auf den Platten verteilt sind. Gleichzeitig ist die Herstellung von größeren Platten für den industriellen Einsatz jedoch besonders attraktiv, da diese einen höheren Durchsatz an Substanzen ermöglichen.

In dem Projekt der Landesstiftung konnte erfolgreich die Fertigung von DWP bis zu einer Größe einer 384er Platte in überzeugender Qualität gezeigt werden. So ist es dem Institut für Mikrostrukturtechnik (IMT) der Universität Karlsruhe gelungen, erstmals Mikrodüsen im Bereich von 100 µm durch Heißprägen auf einer Fläche von 86 mm x 126 mm verteilt herzustellen. Damit hat man eine Erhöhung der bisher herstellbaren Plattengröße um ein Vielfaches erreicht.

Bei den kleineren Musterplatten mit 24 Mikrodüsen konnten alle Düsen mit durchgehenden Öffnungen hergestellt werden. Bei den größten Musterplatten im Postkartenformat gilt es jedoch, noch einige Schwierigkeiten für eine homogene Qualität bei der Herstellung zu meistern.

Zur Durchführung der Experimente entwickelte das Institut für Mikro- und Informationstechnik (HSG-IMIT) in Villingen-Schwenningen eine spezielle Antriebseinheit mit entsprechender Software. Diese erlaubt nun eine automatische Handhabung von Testmustern bzw. -platten bis zu einer Größe von ca. 86 mm x 126 mm. Am Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK) fanden zusätzlich umfangreiche Simulationsarbeiten statt, die der Optimierung der Düsenstruktur dienen. Bei ent-

sprechender Qualität der Mikrodüsenform konnte das Verhalten aller Musterplatten mit Hilfe der Simulationsergebnisse vorhergesagt werden.

Der Bedarf an mikrostrukturierten Produkten aus Kunststoffen, wie z. B. die Dispensing-Well-Plate für die Befüllung von Mikrotiterplatten, steigt im Bereich der Biotechnologie, medizinischen Diagnostik und Pharmazie weiter stark an. Die Entwicklung von Herstellungsverfahren mit der Methode des Heißprägens wurde bisher aber meist für relativ kleine Formen in der Größe von bis zu 21,5 mm x 31,5 mm durchgeführt. Damit konnte man in der Vergangenheit zwar die prinzipielle Machbarkeit zeigen – ein erprobtes Herstellungsverfahren für größere Systeme stand bisher jedoch nicht zur Verfügung. Doch gerade solche größeren Systeme mit 384 oder mehr Mikrodüsen sind für den Einsatz z. B. in der pharmazeutischen Industrie erwünscht. Mit dem großflächigen Abformen durch einen mikrostrukturierten Formeinsatz gibt es nun jedoch ein Verfahren, welches auch zur Fertigung eingesetzt werden kann.

Nach Projektende steht nun umfangreiches Know-How und die Technik für eine optimierte Herstellung von DWP zur Verfügung. Weitere, bisher noch nicht gelöste Forschungsfragen sollen darauf aufbauend nun angegangen werden. So muss die im Projekt erfolgreich etablierte Herstellungstechnik für kleinere Formate in Zukunft noch weiter verbessert werden. Entscheidend ist es die augenblicklich sehr aufwändig und teuer zu fertigenden großen Formeinsätze zuverlässig und kostengünstiger herzustellen, um das letztendlich angestrebte Ziel, die Serienfertigung von 396er-DWPs im standardisierten Mikrotiterplatten Format zu erreichen.

**PROJEKT:**  
*Herstellungsverfahren für großflächige Mikrofluidikstrukturen (GroMik)*

**BETEILIGTE EINRICHTUNGEN:**  
*Institut für Mikrostrukturtechnik (IMT), Universität Karlsruhe  
Institut für Mikro- und Informationstechnik der Hahn-Schickard-Gesellschaft (HSG-IMIT), Villingen-Schwenningen  
Universität Freiburg, Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK)*

**PROJEKTLLEITER:**  
*Dr. Peter Koltay (IMTEK)*

*Gerhard Birke,  
Projektmitarbeiter  
an der Universität  
Freiburg*





# COMIX

## WENN NATÜRLICHE KRÄFTE MITMISCHEN

*Mit dem Coriolis Mikroreaktor werden kleinste Flüssigkeitsmengen exakt und sehr schnell vermengt.*

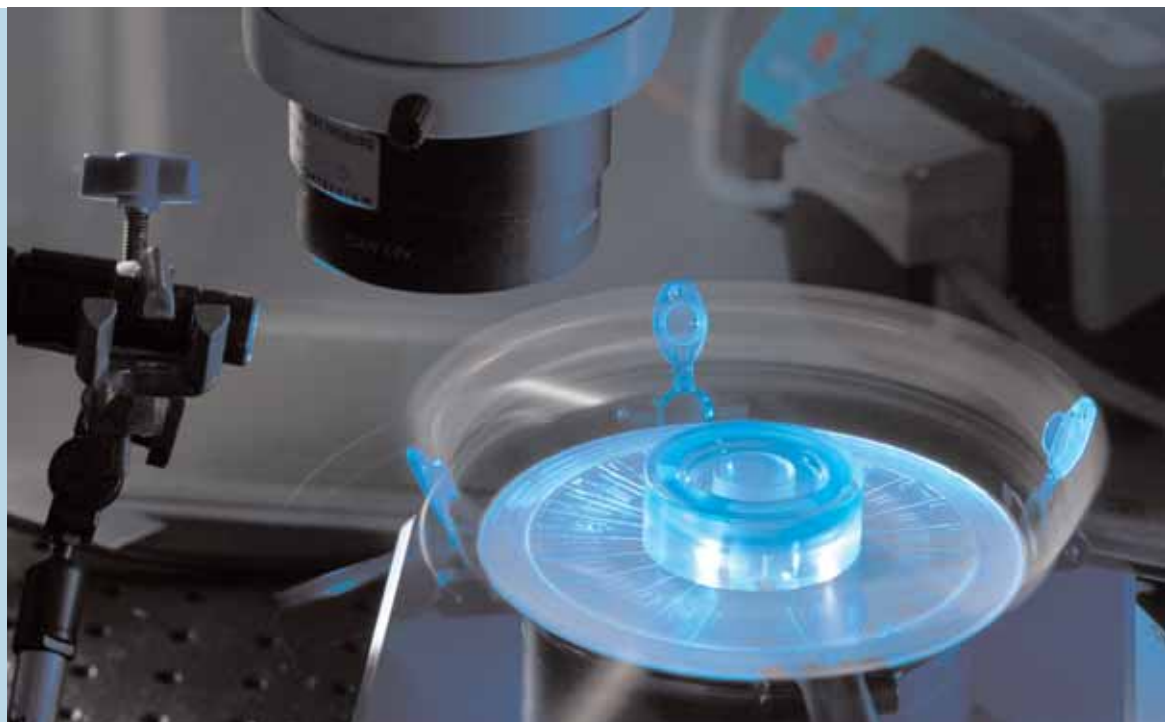
*Das Ergebnis: homogene Emulsionen, die im Kosmetik- oder Pharmabereich zum Einsatz kommen können.*

Seit einigen Jahren hält die Mikrotechnik verstärkt Einzug in die industrielle Verfahrenstechnik – durch das schnelle und gleichmäßige Mischen von kleinsten Flüssigkeitsmengen stoßen die Chemiker in bisher unbekannte Dimensionen vor und haben dabei Möglichkeiten gefunden, Chemikalien mit neuartigen Eigenschaften herzustellen, z. B. hochqualitative Farbpigmente. Dabei kämpfen sie derzeit aber mit dem Problem eines relativ eng begrenzten Volumendurchsatzes von Flüssigkeiten in Mikrosystemen, also in Systemen mit Kanälen von einer Größenordnung unter einem Millimeter Durchmesser. Ziel des Forschungsprojekts »CoMix – der Coriolis Mikroreaktor« war es daher unter anderem, diesen Durchsatz signifikant zu steigern. Damit würden die technisch realisierbaren Durchsätze erheblich gesteigert, was einen entscheidenden Vorteil für die Produktion von spezifischen Chemikalien oder Pharmazeutika mit sich bringt.

Der Clou des neuartigen Ansatzes ist der Transport der Flüssigkeiten unter Nutzung der **Zentrifugalkraft** und der gleichzeitigen Vermischung dieser Flüssigkeiten mit Hilfe der in rotierenden Systemen auftretenden **Corioliskraft**. In beiden Fällen handelt es sich um eine Scheinkraft, die bei rotierenden Systemen zur Geltung kommt. Die Zentrifugal- oder auch Fliehkraft zieht rotierende Körper nach außen. Die Corioliskraft lenkt Körper auf einem rotierenden System senkrecht zu ihrer Bewegungsrichtung ab. Beide Kräfte lassen sich nun in geradezu idealer Weise für die Mischung von Flüssigkeiten einsetzen, wobei man im Vergleich zu bestehenden Technologien exzellente Durchmischungsverhältnisse bei gleichzeitiger Erhöhung des Volumendurchsatzes erreicht.

Bei dem Coriolis Mikroreaktor werden keine Pumpen für den Transport der Flüssigkeiten durch die Mikrokanäle benötigt. Diese werden vielmehr allein durch die Zentrifugalkraft nach außen getrieben, also von den in der Mitte befindlichen Reservoirs (Bild Seite 14) an den äußeren Rand der Disk, wo sie in einem Freistrahl wieder ausgestoßen werden. Dabei ergeben sich äußerst konstante Fließbedingungen. Die Corioliskraft spielt eine entscheidende Rolle bei der Durchmischung der Flüssigkeiten im rotierenden Kanal. Sie führt zu einer Querströmung senkrecht zur eigentlichen Fließrichtung. Dieses Coriolis-Rühren verstärkt sich mit der Flussgeschwindigkeit, also auch mit dem Volumendurchsatz. Mit dem Coriolis Mikroreaktor erreicht man also eine hohe Mischgüte bei einem gleichzeitig sehr großen Volumendurchsatz von bis zu einem Milliliter pro Sekunde und Mischkanal. Mischt man Flüssigkeiten parallel in mehreren Mischkanälen, so kann man in einer Stunde einen Durchsatz von bis zu 100 Litern erzielen. Gegenüber herkömmlichen Technologien stellt dies eine wesentliche Verbesserung dar.

Die mikrostrukturierte Disk, eine flache Scheibe im Format einer handelsüblichen CD mit darauf eingearbeiteten, unterschiedlich verlaufenden Mikrokanälen bildet das Herzstück des Reaktors. Die zu mischenden Flüssigkeiten werden durch die Mikrokanäle gepumpt, wobei man in Abhängigkeit von dem zu erzielenden Endprodukt jeweils das Mischmodul mit dem am besten geeigneten Verlauf der Kanäle auswählt. So wird man für die Herstellung einer Tropfenemulsion ein anderes Mischmodul verwenden als bei der Her-



*Coriolis Mikroreaktor – von den zuführenden Reservoirs in der Mitte ausgehend gelangen die Flüssigkeiten auf die rotierende Disk und werden dort in Mikrokanälen vermischt.*

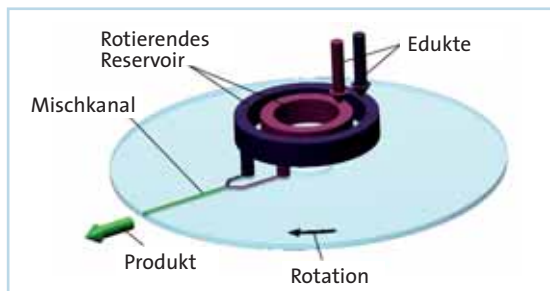
stellung anderer Endprodukte. Dieser modulare Aufbau mit verschiedenen Mischmodulen ermöglicht eine hohe Flexibilität beim Einsatz in Labors.

Im Projektverlauf konnte ein rotierender, zentrifugal getriebener Mikroreaktor realisiert sowie mehrere Prototypen der mikrostrukturierten Disk, also Mischmodule hergestellt werden. Die unterschiedlichen Einsatzmöglichkeiten des Coriolis Mikroreaktors wurden von den Projektteams um Professor Zengerle/Prof. Bannwarth/PD Dr. Ducreé in Freiburg und Dr. Messner am HSG-IMIT in Villingen-Schwenningen umfassend getestet. Dabei kristallisierten sich vor allem zwei Einsatzmöglichkeiten heraus, bei denen hervorragende Resultate erzielt werden: zum einen die schnelle Durchmischung zweier Flüssigkeiten bei extrem hohen Volumendurchsätzen und zum anderen die Herstellung sehr homogener Tropfenemulsionen.

Durch den Einsatz eines Coriolis Mikroreaktors konnte ein extrem schnelles Mischen von Flüssigkeiten, wie auch die Erzeugung sehr homogener Emulsionen gezeigt werden. Das Wissenschaftlerteam führte auch eine Reihe von organischen Synthesen durch, also chemische Reaktionen, bei welchen eine intensive Durchmischung von organischen Ausgangssubstanzen von großer Bedeutung ist. Die erzielten Resultate waren dabei mehr als überzeugend: in den Versuchen konnte eine höhere Ausbeute an den zu erzielenden Substanzen sowie eine Verringerung von unerwünschten Nebenprodukten festgestellt werden.

Als weiteres Anwendungsgebiet wurde die Herstellung von homogenen Tropfenemulsionen getestet. Tropfenemulsionen kommen in der Lebensmittel-, Kosmetik- und Pharmazeutik-Industrie zum Einsatz. Während der letzten Jahre wurden derartige Emulsionen vermehrt auch zur Verkapselung von therapeutischen Wirkstoffen oder auch lebenden Zellen in Tropfen eingesetzt. Bei dieser Methode ist insbesondere eine homogene Tropfengröße von Bedeutung, da sie die Menge des verkapselten Materials festlegt.

Für die Untersuchung des Tropfenbildungsprozesses innerhalb der rotierenden Mikrokanäle diente den Wissenschaftlern Wasser und Sonnenblumen-Öl als Ausgangsflüssigkeiten. Das Kanaldesign für die Herstellung von Tropfenemulsionen weist dabei Besonderheiten auf: an einer Verbindungsstelle werden ein Wasser-Fluss und ein Öl-Fluss kontaktiert – letzterer wird von der rechten und linken Seite an einen Wasser



*Aufbau des Coriolis Mikroreaktors: Zwei Zuführungskanäle (Edukte) führen Flüssigkeiten in das ebenfalls rotierende Reservoir und leiten diese zum Mischkanal. Dort findet die intensive Durchmischung der beiden zugeführten Flüssigkeiten statt.*

leitenden Kanal in der Mitte herangeführt. Anschließend wird das Öl-Wasser Gemisch durch eine Kanalverengung transportiert. Durch die einschnürende Wirkung dieser Verengung und die angreifende Zentrifugalkraft werden Wassertropfen erzeugt, welche in einem kontinuierlichen Öl-Fluss eingebettet sind. Die Zentrifugalkräfte, welche die Tropfen hineinziehen, sind enorm hoch und entsprechen dem Hundertfachen der Erdbeschleunigung. Die Tropfengröße nimmt dabei mit der Rotationsfrequenz der Disk ab. Je schneller sich also das Mischmodul dreht, desto kleiner werden die Tropfen. Zu sehr hohen Frequenzen hin kommt es zur Vereinigung von Tropfen.

Analysen der Tropfenemulsionen zeigen, dass mit dem beschriebenen System Tropfen mit einem Volumen von lediglich 5 bis 22 Nanolitern erzeugt werden können. Ein weiterer Vorteil dieses Systems ist der hohe Grad an Reproduzierbarkeit bei der Tropfenbildung. Dies macht den Coriolis Mikroreaktor für die kommerzielle Nutzung in Laboren und in der Produktion so interessant. Mit Hilfe unterschiedlicher Kanalgeometrien können aber nicht nur verschiedene Tropfengrößen, sondern auch unterschiedliche Tropfenformen gebildet werden. So ist es möglich, gezielt kugelförmige, aber auch gequetschte Tropfen herzustellen.

Der Coriolis Mikroreaktor stellt eine grundlegend neue Plattform für die Mikroverfahrenstechnik dar. Seine Einsatzmöglichkeiten sind dabei äußerst vielfältig. Er schließt die Lücke zwischen bestehenden Mixern, die derzeit im Labormaßstab eingesetzt werden, und Mixern in der industriellen Produktion. Er kann zukünftig sehr gut in Forschungslaboren genutzt werden, welche bisher nicht mit mikroverfahrenstechnischen Anlagen gearbeitet haben.

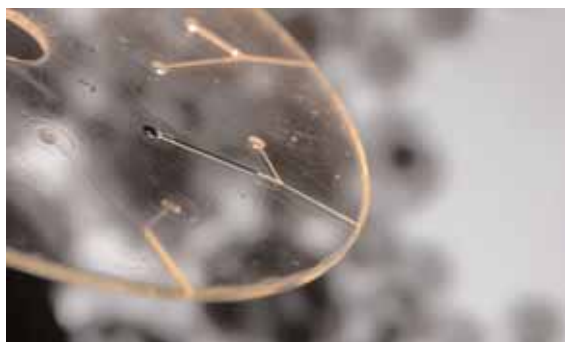


**PROJEKT:**  
*Coriolis Mikroreaktor (CoMix)*

**BETEILIGTE EINRICHTUNGEN:**  
*Institut für Mikro- und Informationstechnik der Hahn-Schickard-Gesellschaft (HSG-IMIT), Villingen-Schwenningen Universität Freiburg, Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK)*

**PROJEKTLEITER:**  
*PD Dr. Ducreé (HSG-IMIT)*

*Stefan Häberle, Projektmitarbeiter an der Universität Freiburg*



The background of the page is a close-up photograph of a circular sensor array. The array is mounted on a dark, metallic surface. It consists of several concentric rings and several small, circular sensors arranged in a pattern. The lighting is soft, highlighting the texture of the metal and the precision of the sensor array.

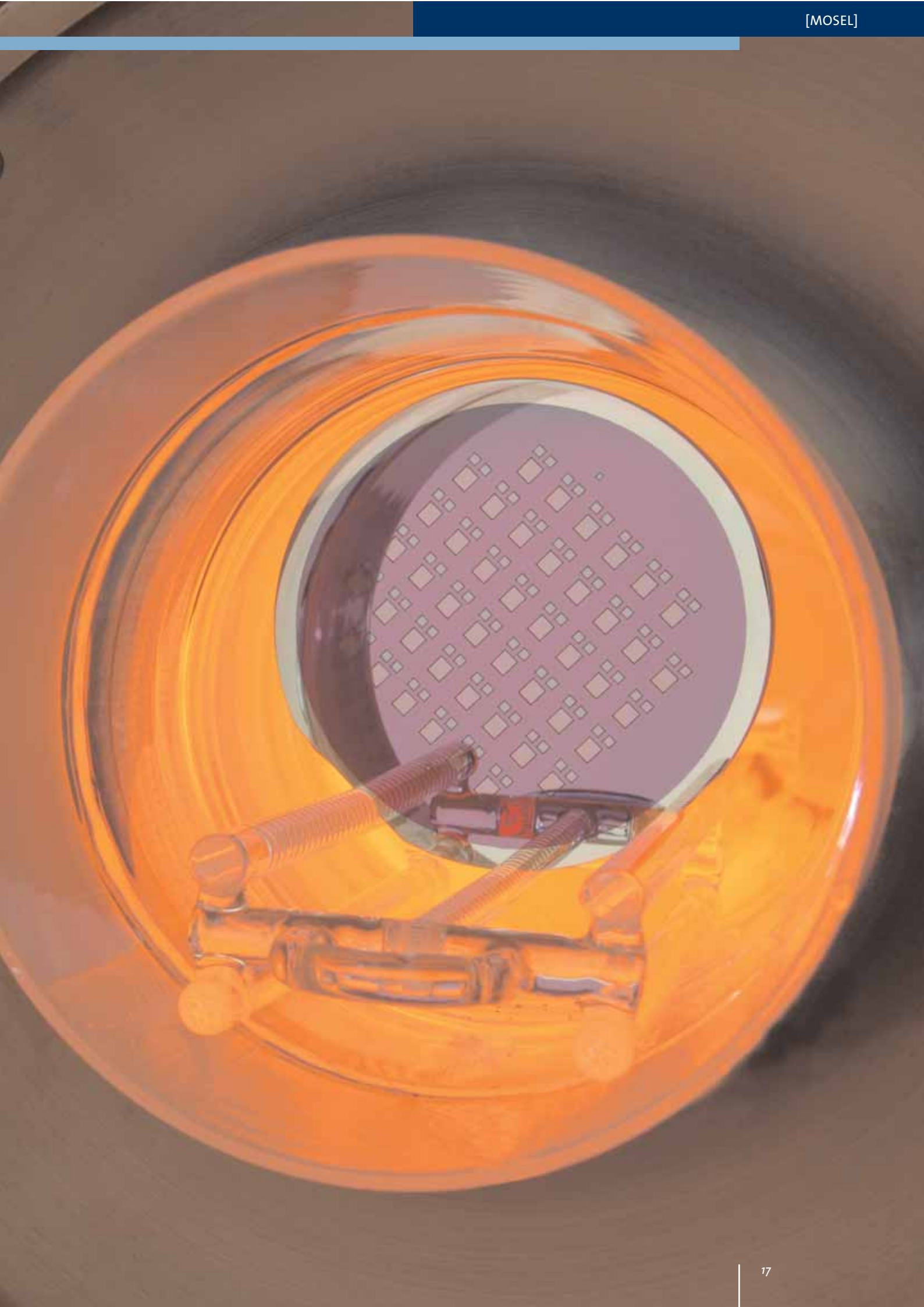
# MOSEL

## DER DICKEN LUFT AUF DER SPUR

*Ein mikrostrukturiertes Sensorarray misst die Luftqualität. Erstmals können Gaskonzentrationen und Luftfeuchtigkeit mit einem einzigen Sensor gemessen werden. Integrierte Mikroelektronik ermöglicht eine digitale Auswertung über standardisierte Schnittstellen.*

*Die Vision: Mit diesem System könnte künftig schnell und bequem die Luftqualität etwa in Veranstaltungsräumen reguliert werden.*





Spricht man von »guter Luft«, so verbindet man dies allgemein mit viel Sauerstoff in der Luft. Die Sache ist jedoch wesentlich komplizierter: ob wir uns in einem Bürogebäude beispielsweise wohl fühlen oder nicht, hängt von einer Reihe von luftklimatischen Faktoren ab. Die verschiedenen, chemischen Bestandteile des Gasgemisches »Luft«, ihre Temperatur wie auch ihr Feuchtigkeitsgehalt sind für sich genommen jeweils wichtige Parameter, die sich gegenseitig stark beeinflussen. Die Bestimmung und Kontrolle der Luftqualität ist heute in vielen Bereichen des Alltags nicht mehr weg zu denken. Entsprechende Regelungstechnik ist die Grundlage für das Funktionieren moderner Klimaanlagen in Bürogebäuden oder öffentlicher Veranstaltungsräume.

Überwachung und Steuerung von Raumluft ist eine ausgesprochen komplexe Aufgabe, da sie die kontinuierliche, parallele Messung u. a. von Luftfeuchtigkeit, Temperatur und der Konzentration von gesundheitsschädlichen Gasen wie z. B. Kohlenmonoxid und Stickoxiden erfordert. Derzeit werden bei kommerziellen Lösungen noch verschiedene Sensoren in einem System zusammengefasst. Der Nachteil liegt bei diesen Systemen jedoch in der so genannten Querempfindlichkeit, d. h. die wechselseitige Beeinflussung von Messgrößen. Beispiele hierfür sind z. B. Sauerstoff- und Kohlenmonoxidkonzentrationen oder aber auch die Temperatur von Sensoren, die wiederum die chemische Reaktionsfreudigkeit der sensitiven Schichten beeinflussen kann.

Aufgrund der geschilderten Probleme geht die aktuelle Entwicklung auf diesem Anwendungsgebiet daher klar hin zur Entwicklung von Sensorarrays. Hierzu werden weltweit zahlreiche Forschungsarbeiten durchgeführt. Eine **monolithische** Integration von Feuchte- und Gassensoren, d. h. die Integration auf einem Array, scheiterte bisher, da die für einen Gassensor erforderliche Betriebstemperatur im Bereich zwischen 300 °C und 400 °C liegt – dadurch werden die Messergebnisse des Feuchtesensors beeinflusst.

Im Projekt »MOSEL« wird ein hochintegriertes, miniaturisiertes Sensorsystem zur Erfassung der Luftqualität entwickelt, das die geschilderten Probleme bisheriger Systeme überwindet. Die Projektidee besteht darin, die Luftqualität durch ein Mikrosensorarray zu messen, das aus mehreren Sensoren besteht. Als ein **Array** bezeichnet man dabei die flächige Anordnung von Sensoren in einer matrixartigen Struktur. Im Projekt wird dieses Sensorarray auf einem Mikrochip integriert. Das Array besteht konkret aus zwei Metalloxid-Gassensoren, einem Feuchtesensor aus porösem Silizium und einem Temperatursensor aus Platin.

Metalloxidgassensoren sind Sensoren, die man allgemein zur Messung der elektrischen Leitfähigkeit verwendet. Der Widerstand einer sensorisch aktiven Schicht Zinndioxid, einem Metalloxid, ändert sich bei Beaufschlagung, d. h. bei chemischer Reaktion mit den zu detektierenden Gasen.

Schwierigkeiten bereiten bei dieser Technologie jedoch die bereits erwähnten Querempfindlichkeiten. Diese erschweren die Bestimmung spezifischer Gase und deren Konzentrationen in der Luft.

*Bild rechts:  
Jutaphorn Kritwattanakhorn  
und Dr. Andresa Kovacs,  
Projektmitarbeiter an der  
Hochschule Furtwangen*



Die gewonnenen Messwerte können digital ausgewertet und über standardisierte Schnittstellen (z. B. Bluetooth) weitergeleitet werden. Zur Ansteuerung des Sensorarrays und für die Signalverarbeitung wurde speziell eine elektronische Schaltung entwickelt. Das Bild auf Seite 18 zeigt die Überprüfung der Leiterplatte, in die das Mikroarray integriert wurde. Auch die Heizung der Sensoren wird digital durch einen Mikrocontroller angesteuert. Gleichzeitig liest der Mikrocontroller die Werte der Gassensoren und des Feuchtesensors aus.

Die Reduktion der Querempfindlichkeit der Gassensoren ist eine der zentralen Aufgaben bei der Entwicklung des neuen Sensorkonzepts. Grundidee für das neuartige Sensorsystem ist die Anordnung der unterschiedlich beheizten sensitiven Bereiche der Gas- und Feuchtesensoren auf verschiedenen, wenige  $\mu\text{m}$  dicken »Hotplates«. Darunter versteht man dünne Plättchen, die nur an dünnen Stegen aufgehängt sind. Durch die geringe Wärmeleitfähigkeit der dünnen Stege erreicht man eine thermische Entkopplung zwischen den Hotplates: Die gassensitiven Schichten können dadurch stark erwärmt werden, während der Feuchtesensor auf Umgebungstemperatur bleibt. Im Fall der Gassensoren ist eine Erwärmung auf bis zu  $500\text{ }^{\circ}\text{C}$  möglich, während der Feuchtesensor auf Umgebungstemperatur bleibt bzw. bis auf  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt werden kann. Es kommt also zu keinem thermischen Übersprechen, d. h. einer unerwünschten Erwärmung des Feuchtesensors aufgrund seiner räumlichen Nähe zu den Gassensoren. Ein solches thermisches Übersprechen würde die Funktion der Sensoren stark einschränken und die Messergebnisse verfälschen. Ein weiterer Vorteil der Hotplates ist, dass schnelle Temperaturwechsel der Einzelsensoren möglich sind. Dadurch kann auch eine dynamische, kontinuierliche Messauswertung vorgenommen werden, was die Messgenauigkeit verbessert. Um die thermische Entkopplung der Sensoren zu bestimmen, wurden vor dem Bau eines Prototypen umfangreiche Simulationsarbeiten durchgeführt.

Zur Herstellung des Sensorarrays auf einem einzelnen Chip wird ein Silicon-On-Insulator-**Wafer** (SOI) mit Platin-Metallisierung verwendet. Das Sensorarray setzt sich aus zwei kleineren Gassensoren und einem Feuchtesensor zusammen. Das Sensorarray kann mit insgesamt nur sechs Maskenschritten realisiert wer-

den. In einem dieser Schritte werden bei den Feuchtesensoren jeweils  $6\text{ }\mu\text{m}$  dicke Schichten aus porösem Silizium eingebracht. Beim Gassensor wird in einem weiteren Schritt dagegen Zinndioxid als sensitive Schicht auf die Platin-Metallisierung abgeschieden. Die Chipgröße beträgt nur ca.  $8\text{ mm} \times 10\text{ mm}$ .

Die thermischen Eigenschaften der fertigen Sensorarrays sind von zentraler Bedeutung. Daher wurden die Arrays mit einer Thermokamera intensiv untersucht. Die Ergebnisse zeigen eine sehr gute thermische Isolation zwischen den Sensoren sowie einen sehr schnellen Temperaturwechsel der Sensorhotplates. So geschieht das Aufheizen des Gassensors auf  $500\text{ }^{\circ}\text{C}$  in weniger als  $20\text{ ms}$  und zum Erreichen von  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  beim Feuchtesensor sind nur  $5\text{ bis }10\text{ s}$  notwendig. Die gesamte Heizleistung der Sensoren konnte um einen Faktor drei im Vergleich zu konventionellen Sensoren reduziert werden. Dadurch sind stark verringerte Reaktions- und verkürzte Messzeiten möglich. Dies stellt z. B. für die Messung der Konzentration von gesundheitsschädlichen Gasen einen entscheidenden Vorteil dar.

Der Feuchtesensor zeichnet sich durch empfindliches Ansprechen auch bei niederen Luftfeuchtigkeiten aus. Die Gassensoren zeigen eine gute Sensitivität und Selektivität gegenüber den zu messenden Gasen. Im Projekt konnte gezeigt werden, dass sie also sehr genau die zu bestimmenden chemischen Verbindungen erkennen und deren Konzentration in der Umgebungsluft messen können.

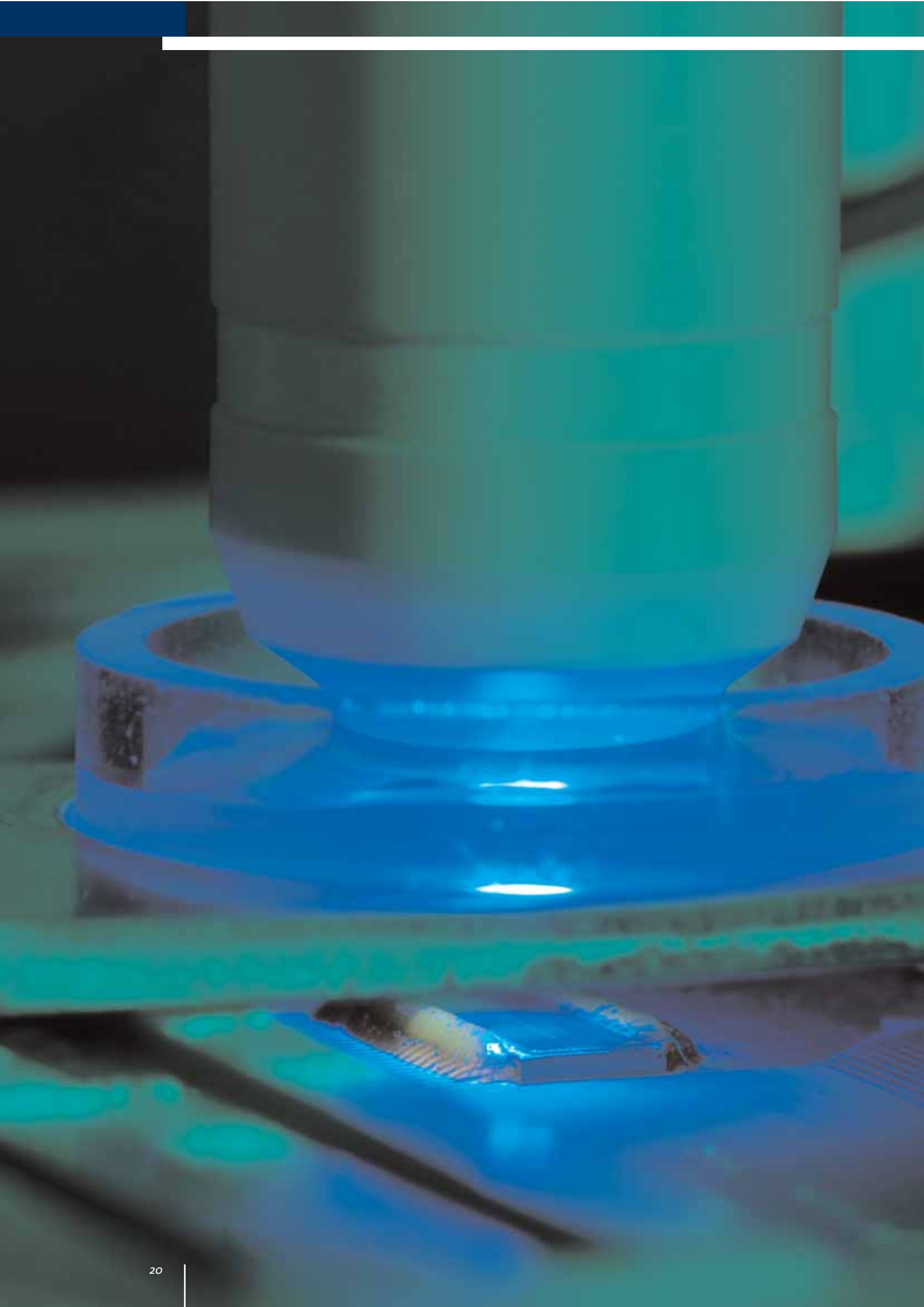
**PROJEKT:**  
Mikrostrukturiertes Sensorarray zur Luftqualitätsmessung (MOSEL)

**BETEILIGTE EINRICHTUNGEN:**  
Hochschule Furtwangen, Institut für Angewandte Forschung  
Fraunhofer Institut für Physikalische Messtechnik (IPM), Freiburg  
Universität Freiburg, Lehrstuhl für Systemtheorie (IMTEK)

**PROJEKTLEITER:**  
Prof. Dr. Ulrich Mescheder



Prof. Dr. Ulrich Mescheder,  
Projektleiter



# ARTIFICIAL SYNAPSE

## EIN NANOFLUIDIK-SYSTEM SPRICHT DIE SPRACHE DER ZELLEN

*Ein völlig neuer Forschungsansatz imitiert das natürliche Nervensystem, indem er auf elektrochemische statt elektrische Signalübertragung setzt. Funktioniert dieses System, könnten künftig kleinste Mengen eines chemischen Signalstoffes eine zelltypspezifische Stimulation hervorrufen. Die Zukunftsvision: verbesserte Wege in der Neuroprothetik.*

Seit jeher übt die Möglichkeit technische Systeme an den menschlichen Körper anzukoppeln eine enorme Faszination aus. Großartige Entwicklungen der Medizintechnik wie Herzschrittmacher zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, Muskelstimulatoren für Gehprothesen und derzeit in der Entwicklung befindliche künstliche Netzhautprothesen sind prominente Beispiele dafür. Sie alle nutzen **Elektrostimulation**, die Tatsache also, dass Nerven- oder Muskelzellen durch elektrische Ströme erregt, man sagt auch stimuliert, werden können. Andererseits erzeugen diese Zellen aber auch selbst winzige elektrische Ströme, wenn sie aktiv werden. Mit Hilfe von Elektroden können diese Signale aufgenommen und z. B. zur Steuerung einer Handprothese verwendet werden. Dadurch wäre es einer künstlichen Hand beispielsweise möglich, eine Tasse zu halten.

Aktuelle Neuroprothesen funktionieren durch Übertragung elektrischer Reize zu den Zellen in der Umgebung von Stimulationselektroden. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass dabei unselektiv sowohl Nerven- als auch Muskelzellen angesprochen werden. Das Artificial Synapse Projekt verfolgt demgegenüber die Vision einer chemischen und damit zelltypspezifischen Stimulation.

Unser Nervensystem versteht nicht nur physische Reize, also elektrische Ströme, sondern kommuniziert auch in der Sprache der Chemie. Denn die Synapse, die Schaltstelle im Nervensystem, funktioniert mittels chemischer Botenstoffe. An den Umschaltstellen zwischen den Nervenzellen, den so genannten chemischen Synapsen werden beim Eintreffen elektrischer Reizsignale Botenstoffe (**Neurotransmitter**) aus winzigen Bläschen (Vesikeln) ausgeschüttet. Rezeptoren in der Membran bestimmter Nachbarzellen erkennen die Neurotransmitter und führen so zur Stimulation der

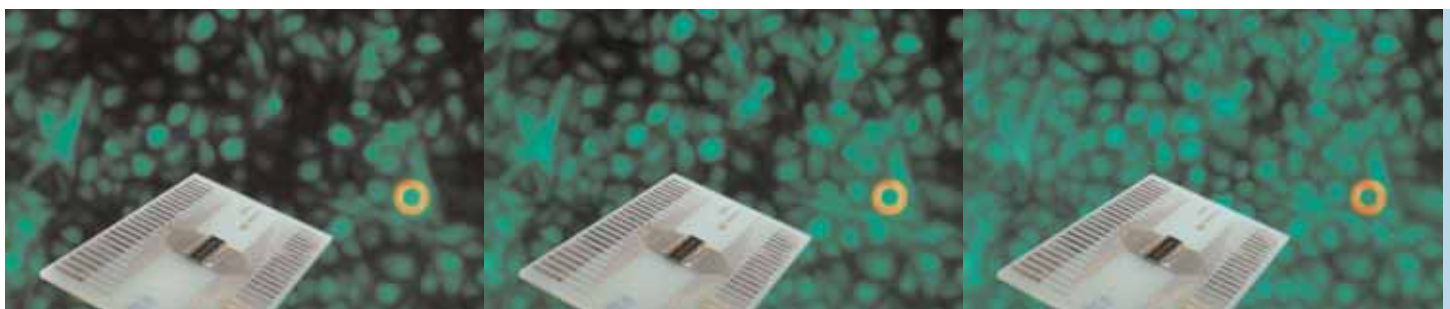
»Zielzellen«. Zellen ohne die zum Botenstoff passenden Rezeptoren bemerken von alledem nichts. Künstliche Elektrostimulation wie sie bei Neuroprothesen eingesetzt wird, reizt demgegenüber ohne Unterschied alle Zellen in einem gewissen Umkreis, ist also unselektiv. Das Projektteam, das sich interdisziplinär aus Physikern, Biologen und Mikrosystemtechnikern oder -ingenieuren zusammensetzt, verfolgt die Vision eines implantierbaren Mikrosystems, das orts aufgelöst kleinste Mengen eines chemischen Signalstoffes zur zelltypspezifischen Stimulation abgeben kann. Damit käme man dem biologischen Vorbild wesentlich näher als dies bei Neuroprothesen derzeit der Fall ist. Mit diesem Ansatz stößt das Projekt auf neues Terrain vor, das sowohl technologisch als auch wirtschaftlich sehr interessant ist.

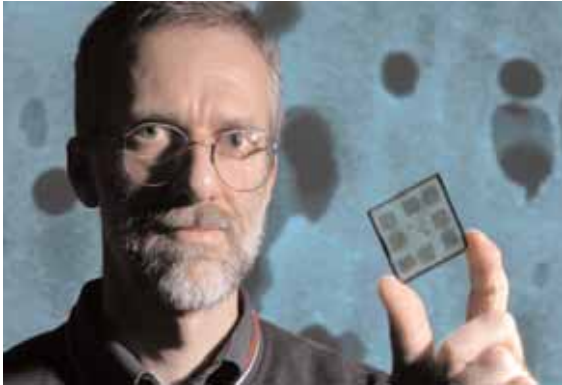
Die Anforderungen an das zu entwickelnde **Nanofluidik**system sind hoch: neben der Dosierung kleinster Mengen im Bereich von wenigen Pikolitern Flüssigkeit muss der Artificial Synapse Chip eine extrem hohe Zuverlässigkeit aufweisen. Im Ruhezustand muss das System absolut dicht sein, da im Fall einer Leckage die Zellen kontinuierlich mit der Flüssigkeit des Botenstoffs versorgt würden und nach sehr kurzer Zeit nicht mehr auf diesen ansprechen, d. h. gewissermaßen »taub« würden.

Wie muss ein Nanofluidiksystem nun aufgebaut sein, um diesen Anforderungen zu genügen? Im Projekt wurden hierzu drei unterschiedliche Technologien auf ihre Verwertbarkeit getestet:

Elektroden im Chip erzeugen ein elektrisches Feld, durch das Moleküle durch eine nanoporöse Membran bewegt werden. Das Prinzip der so genannten elektrokinetischen **Aktorik** nutzt aus, dass sich geladene Teilchen in einem elektrischen Feld bewegen. Abhängig von Stärke und Polarität des elektrischen Feldes können Moleküle durch Elektrophorese oder durch Elektroosmose im Fall ungeladener Moleküle transportiert werden. Eine nanoporöse Membran unterdrückt das

*Eine Folge von Mikroskopaufnahmen zeigt das Auftreffen eines Botenstoffs als Tropfen (hier orange markiert) auf der Unterseite der nanoporösen Membran. Mit fortschreitender Ausbreitung des Botenstoffs im Kulturgefäß beginnen die Muskelzellen infolge chemischer Stimulation zu leuchten.*





*Dr. Martin Stelzle,  
Projektleiter*

*Dr. Susanne Zibek,  
Projektmitarbeiterin  
am NMI*

ungeplante Austreten von Flüssigkeit aus dem Reservoir und ist gleichzeitig gezielt durchlässig für das Substrat, das der Stimulation der jeweiligen Zellen dient.

Die zweite Methode bedient sich elektrisch aktiver Polymerschichten. Diese können Neurotransmittermoleküle aufnehmen und bei Umpolen der angelegten Spannung an die Zellen abgeben. Somit wirken sie wie eine Mikropumpe. Liegt keine Spannung an, verschließen die Polymerschichten das Reservoir und unterdrücken eine Leckage.

Die dritte Methode baut auf einem aus Tintenstrahl-druckern bekannten Prinzip auf, der Bubble-Jet-Aktorik. Mikroheizer erzeugen mikroskopisch kleine Gasbläschen, die kleinste Mengen Flüssigkeit verdrängen, so dass sich ein kleiner Tropfen von der Düse ablöst. Für eine zuverlässige Abdichtung ist zusätzlich noch ein Luftspalt zwischen der Düse und der porösen Membran vorhanden. Dadurch ist es möglich, zuverlässig unkontrollierte Leckage zu unterdrücken.

Grundsätzlich haben sich alle drei Methoden im Experiment bewährt. Welche der Methoden sich jedoch letztendlich bei einer zukünftigen Weiterentwicklung des Artificial Synapse Systems durchsetzt, werden erst weiterführende Projektarbeiten zeigen können.

Um das Konzept zu erproben, wurde folgender Versuchsaufbau gewählt: Muskelzellen, die in ihrer Membran einen Empfänger für den Neurotransmitter Acetylcholin tragen, wurden auf einer nanoporösen Membran eingepflanzt. Winzige Tröpfchen der Acetylcholin Lösung wurden danach in kurzen zeitlichen Abständen von unten gegen die Membran »geschlossen«. Die Moleküle des Neurotransmitters durchdringen die Poren und diffundieren zu den Zellen. Wie kann man nun aber feststellen, ob die Zellen davon tatsächlich etwas »spüren«?

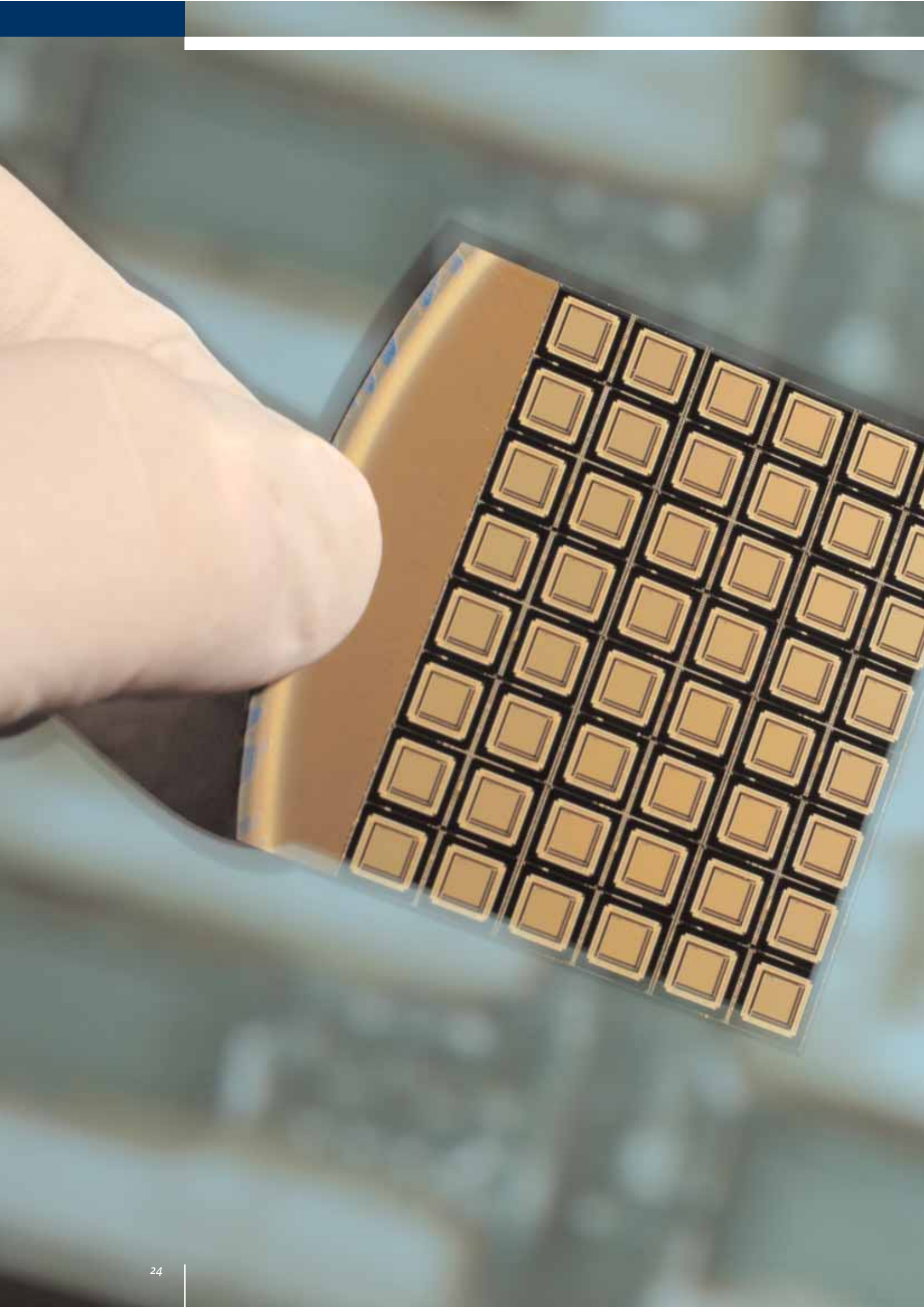
Dazu bedienen sich die Forscher eines Tricks: bei der Stimulation von Muskelzellen ändert sich die Konzentration von Calcium-Ionen im Zellinneren. Vor dem Experiment befüllt man die Zellen mit einem Farbstoff, dessen Fluoreszenz-Intensität von der Calciumkonzentration abhängt. Je stärker die Zellen nun durch den Botenstoff stimuliert werden, desto stärker nimmt die Helligkeit der Zellkultur zu. Um den Auftreffpunkt des Tröpfchens sichtbar zu machen, wurde dem Botenstoff zudem ein spezifischer Farbstoff beigemischt, der jedoch die Zellen selbst nicht färbt. Das nur wenige Sekunden andauernde Erregungsmuster in der Zellkultur lässt sich unmittelbar mit Hilfe von Videomikroskopie verfolgen. In der Bildfolge (siehe Seite 22) ist erkennbar, wie sich ausgehend vom Auftreffpunkt eine Erregungswelle – erkennbar an der Helligkeit der Zellen – in der Zellkultur ausbreitet, die nach einigen Sekunden wieder abklingt.

Im Ergebnis konnte mit den geschilderten Experimenten das Wirkprinzip einer lokalen und reizabhängigen chemischen Stimulation von Zellen mit Hilfe eines Nanofluidiksystems demonstriert werden. In diesem Projekt wurden damit wichtige, technologische Grundlagen für einen Nanofluidikchip erarbeitet. Es konnte demonstriert werden, wie durch Abgabe weniger milliardstel Liter eines chemischen Botenstoffes Zellen in der Umgebung eines Applikationsspots, d. h. des Auftreffpunkts erfolgreich stimuliert werden können. Damit eröffnen sich auch interessante Anwendungsmöglichkeiten wie z. B. im Bereich des Wirkstoff Screenings mit zellulären Tests. Bis zu einer Neuroprothese à la Artificial Synapse sind zweifellos noch beträchtliche Hürden zu überwinden. Langzeitstabilität und Bioverträglichkeit der Materialien, Wiederbefüllung des Substanzreservoirs, Energieversorgung und Langzeitverträglichkeit der chemischen Stimulation markieren nur einige der hierfür zu bearbeitenden Fragestellungen. Doch der Anfang ist gemacht, indem wichtige technologische Grundlagen gelegt und die prinzipielle Machbarkeit eindrucksvoll unter Beweis gestellt werden konnte.

**PROJEKT:**  
*Artificial Synapse Projekt  
(ASP)*

**BETEILIGTE  
EINRICHTUNGEN:**  
*Institut für Mikro- und  
Informationstechnik der  
Hahn-Schickard-Gesellschaft  
(HSG- IMIT),  
Villingen-Schwenningen  
Naturwissenschaftliches  
und Medizinisches Institut  
(NMI), Reutlingen  
Universität Freiburg,  
Institut für Mikrosystem-  
technik (IMTEK)*

**PROJEKTLEITER:**  
*Dr. Martin Stelzle (NMI)*





# RETINA-IMPLANTAT

## ERSTE HILFE FÜR BLINDE MENSCHEN

*Ein Implantat ermöglicht blinden Menschen wieder Schatten und Umrisse wahrzunehmen.*

*Dabei nutzen Forscher die Tatsache, dass auch die erkrankte Netzhaut auf elektrische Reize reagiert.*

*Das Projektergebnis: Die Oberflächenstrukturen der Mikroelektroden des Chips wurden verbessert und die Stabilität des Implantats erhöht.*

*Blinde Menschen könnten dadurch einen verbesserten Seheindruck erhalten.*

Weltweit wurden in den vergangenen Jahren enorme Anstrengungen unternommen, ein **Retina**-Implantat zu entwickeln, das bei bestimmten Formen der Erblindung das Sehvermögen in Teilen wiederherstellen kann. Im Fokus stehen dabei bestimmte Erkrankungen des Auges, wie z. B. Retinitis Pigmentosa, die eine völlige Erblindung zur Folge haben. Diese Erkrankung ist eine der häufigsten Ursachen für den Verlust des Sehvermögens im mittleren Erwachsenenalter, sie ist erblich bedingt und betrifft allein in Deutschland über 30 000 Menschen.

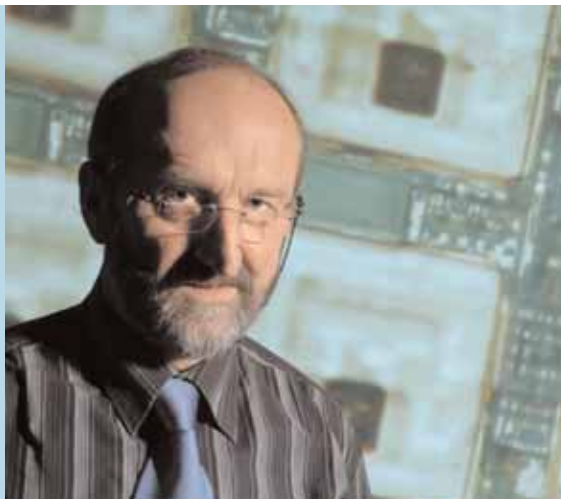
Bei dieser und einer Reihe anderer Formen der Erblindung ist es heute möglich, mit Hilfe eines Netzhaut-Implantats und **elektrischer Stimulation**, also Erregung der verbliebenen, gesunden Netzhautzellen den erblindeten Menschen ein gewisses Maß an Sehvermögen zurückzugeben (hierzu enthält der Artikel zum Projekt »Artificial Synapse« zahlreiche, weitergehende Informationen). Mit an der Spitze der Entwicklung eines Retina- bzw. Netzhaut-Implantats steht ein Konsortium aus Baden-Württemberg, an dem seit mehreren Jahren unter anderem das Naturwissenschaftlich Medizinische Institut (NMI) in Reutlingen, die Universitätsaugenklinik Tübingen, das Institut für Mikroelektronik (IMS) Stuttgart sowie die Retina Implant AG aus Reutlingen beteiligt sind.

Die Forschungs- und Entwicklungsarbeiten zu einem Retina-Implantat sind bereits relativ weit fortgeschritten: So sind die erforderlichen Operationstechniken bereits erprobt und erste Versuche mit erblindeten Menschen wurden durchgeführt. Aufgrund dieser Versuche wissen wir, dass die Implantate erblindete Menschen in die Lage versetzen können, orts aufgelöste, visuelle Eindrücke zu erhalten. Dies bedeutet zwar keine Rückgewinnung des ursprünglichen Sehvermögens, es stellt aber einen ersten, wichtigen Schritt in diese Richtung dar. Für die erblindeten Menschen handelt es sich bereits jetzt zweifellos um eine Verbesserung ihrer Situation.

Die Retina-Implantate nutzen ebenso wie andere elektronische Neuroprothesen die Tatsache, dass biologisches Gewebe auf künstlich hervorgerufene, elektrische Impulse reagiert. Von großer Bedeutung bei der elektrischen Stimulation sind die für das Implantat verwendeten Kontaktflächen, auch Interfaces genannt. Dabei handelt es sich genau um die Stellen, die den Übergang zwischen biologischem Gewebe und technischem System markieren. Das physikalische und chemische Grenzflächenverhalten dieser Kontaktstellen bestimmt die Effektivität der elektrischen Stimulation, die Biokompatibilität und die Lebensdauer der Kontakte. Daher zielen intensive Forschungsaktivitäten darauf ab, die Eigenschaften dieser Kontaktstellen weiter zu optimieren.

Derzeit laufende Versuche gehen insbesondere der Frage nach den Auswirkungen unterschiedlicher **Elektrodenmaterialien** und der dreidimensionalen Mikrostruktur auf das maximal erzielbare Sehvermögen nach. Hier besteht ein enorm großes Optimierungspotenzial, das zum Erfolg der Netzhaut-Implantate entscheidend mit beitragen kann. Genau an dieser Stelle setzt das Projekt der Landesstiftung an: das Projektteam arbeitet daran, neuartige Mikroelektroden für das Implantat zu entwickeln.

Wie ist ein Retina-Implantat nun genau aufgebaut? An der Spitze eines extrem flexiblen und nur 0,012 mm dicken Flachband-Mikrokabels befindet sich ein Mikrochip. Zu sehen ist dies in dem Bild auf Seite 27. Das Mikrokabel enthält die Stromversorgungs- und Steuerleitungen für den Mikrochip. Der elektronische Mikrochip hat eine Fläche von nur 3 mm x 3 mm und ist lediglich 0,07 mm dick. An seiner Oberfläche befinden sich 1 600 Mikrostimulationselektroden mit einer Fläche von jeweils 0,05 mm auf 0,05 mm. Jede dieser Stimulationselektroden hat Verbindung zu einer unter der Chipoberfläche befindlichen Verstärkerelektronik und zu einer Mikrophotozelle. Dieser Mikrochip wird mit einem Teil des Mikrokabels unter die Netzhaut im



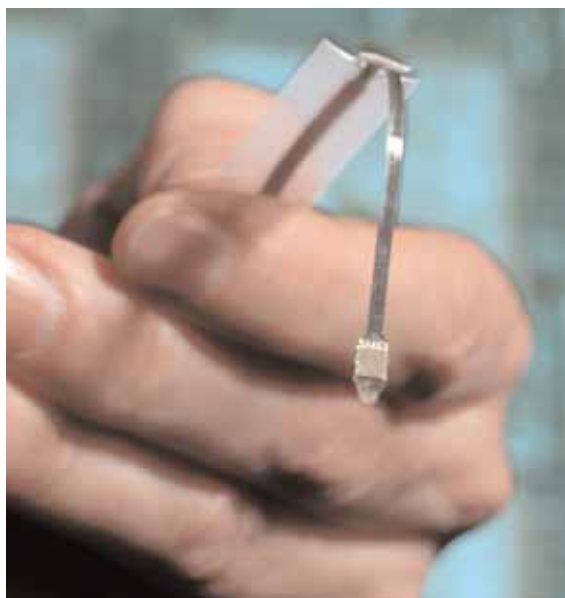
Dr. Wilfried Nisch,  
Projektleiter im NMI

Auge implantiert. Über das Mikrokabel erfolgt die Verbindung zur Stromversorgung außerhalb des Auges.

Nach dem operativen Einsetzen des Implantats kommen die Mikrostimulationselektroden an der Oberfläche des Chips mit den vorhandenen, elektrisch noch gesunden Zellen der Netzhaut in Kontakt. Die elektrischen Eigenschaften und die Oberflächenstrukturen dieser Kontakte sind entscheidend für einen guten Übertrag von elektrischer Ladung von den Elektroden hin zu den Sehzellen in der Netzhaut. Diese Übertragung wiederum ist entscheidend für die Qualität des Sehindrucks beim Patienten.

Das in das Auge einfallende Licht wird von der Augenlinse auf die Mikrophotozellen an der Chipoberfläche fokussiert. Hier wird das Licht in Spannungssignale umgewandelt. Mit Hilfe der elektrischen Verstärkerschaltungen im Mikrochip werden die Spannungspulse auf bis zu zwei Volt verstärkt und über die Mikrostimulationselektroden an die Netzhautzellen weitergeleitet.

Für einen Erfolg der Implantate sind eine effektive und langzeitstabile Übertragung der Spannungspulse auf die Zellen von zentraler Bedeutung. Dabei spielt wiederum das für die Stimulationselektroden verwendete Material und ihrer Oberflächenstruktur eine wichtige Rolle. So müssen die Stimulationselektroden einerseits über eine möglichst große Oberfläche verfügen, andererseits aber auch Abmessungen im Mikrobereich aufweisen, um einzelne Netzhautzellen ansprechen d. h. stimulieren zu können.



Eine Vergrößerung der Oberfläche lässt sich durch eine dreidimensionale Nanostrukturierung der Mikroelektroden erreichen – das Ergebnis ist sehr positiv zu bewerten, denn die Elektrodenoberflächen sind gegenüber bisherigen, ebenen Oberflächen um mehr als den Faktor 100 vergrößert. Wie die Untersuchungen weiter gezeigt haben, ist eine verbesserte, elektrochemische Biostabilität der Elektroden durch die Nutzung von extrem edlen Materialien wie z. B. Iridium möglich. Bisher wurde für die Elektroden vor allem das Material Titanitrid verwendet. Ein wichtiges Ergebnis des Forschungsprojekts sind damit die nun vorliegenden, dreidimensional nanostrukturierten Iridiumelektroden mit extrem hoher elektrischer Ladungsübertragungskapazität. Auch die bisher verwendeten Mikrochips konnten im Rahmen des Projekts an die verbesserten Elektrodenkapazitäten angepasst und weiter entwickelt werden. Innerhalb des Projekts entwickelten die Wissenschaftler zudem ein neuartiges elektronenmikroskopisches Verfahren, um den Übergang zwischen Elektroden und Zellen entsprechend präparieren und hoch aufgelöst abbilden zu können.

Messungen an Retinageweben in Zellkultur zeigen eine hohe Biostabilität und eine hohe langzeitstabile Ladungsübertragungskapazität der neu entwickelten Iridiumelektroden. Ein weiterer, positiver Aspekt der Projektarbeiten: die Instabilitäten gegen anodische Spannungspulse, wie sie bei den bisher verwendeten Titanitridelektroden auftreten, stellen sich bei den nanostrukturierten Iridiumelektroden nicht ein. Dies stellt einen deutlichen Fortschritt dar.

Die bisher im Labormaßstab funktionierenden Fertigungstechnologien für die neuen Iridiumelektroden müssen nun noch in einen Fertigungsprozess für die Mikroelektronik überführt werden. Die im Projekt gewonnenen Erkenntnisse und Technologien werden in die nächste Generation Retinachips einfließen und können in der sich anschließenden Phase der klinischen Pilotversuche an der Universitätsaugenklinik Tübingen eingesetzt werden.



**PROJEKT:**  
*Retina-Implantat*

**BETEILIGTE  
EINRICHTUNGEN:**  
*Naturwissenschaftliches  
und Medizinisches Institut  
(NMI), Reutlingen  
Institut für Mikroelektronik  
(IMS), Stuttgart  
Universitätsaugenklinik  
Tübingen*

**PROJEKTLEITER:**  
*H.-G. Graf (IMS)*

**Bild links:**  
*Ein Implantat, bestehend  
aus einem Mikrochip  
und einem extrem dün-  
nen Flachband-Kabel.*



# BLUTANALYTIK DURCH MIKROFLUIDIK ZUVERLÄSSIG UND SCHNELL

*Eine flexibel verwendbare und miniaturisierte Plattform soll künftig ein eindeutiges und kostengünstiges Verfahren zur Blutgruppenbestimmung bieten.*

*Neu ist der Einsatz von Schwingquarzen als Sensoren: Sie reagieren auf geringste Massenunterschiede bei unterschiedlichen Blutgruppen. Für eine Diagnose reichen damit bereits kleinste Flüssigkeitsmengen.*

Bei einer Vielzahl von medizinischen Behandlungen, z. B. vor einer Operation, ist die Blutgruppendiagnose beim Patienten unverzichtbar. Herkömmliche Verfahren beruhen seit der Entdeckung der Blutgruppen vor über einhundert Jahren durch Karl Landsteiner auf einer optischen Kontrolle: bei Zugabe eines entsprechenden Antikörpers verklumpen die roten Blutkörperchen (z. B. Verklumpung der Blutgruppe A bei Zugabe von Anti-A Antikörpern). Manuelle Bestimmungsmethoden haben den Nachteil vergleichsweise personal- und zeitintensiv zu sein. Bestehende automatisierte Verfahren können dagegen oft nicht flexibel genug, z. B. für die Notfallmedizin eingesetzt werden. Es fehlt also bisher ein automatisiertes Verfahren, das flexibel und schnell einsetzbar ist und zuverlässige Ergebnisse liefert. Die Entwicklung eines Verfahrens zur schnellen Analyse von verschiedenen Parametern des menschlichen Bluts ist Ziel des im Folgenden vorgestellten Projekts.

Erste vorbereitende Schritte in diese Richtung hatte bereits die Biosensorik-Gruppe des Instituts für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET) am Universitätsklinikum Tübingen seit etwa 5 Jahren unternommen. Die Gruppe um Dr. Gehring hat eine Methode zur Blutgruppenbestimmung mit Hilfe der **Quarzmikrowaagen-Technologie** (QCM für Quartz Crystal Microbalance) etabliert.

Bei dieser Technologie wird ein Schwingquarz durch eine elektrische Spannung zu einer Schwingung nahe der mechanischen Resonanzfrequenz angeregt. Schon bei der Anlagerung kleinster Massen an die Oberfläche des Schwingquarzes ändert sich die Resonanzfrequenz dieser Schwingung deutlich. Schwingquarze sind deshalb äußerst massensensitiv. Für eine Blutgruppenbestimmung beschichtet man die Sensoroberfläche, also die Quarzoberfläche, mit spezifischen

Antikörpern. Bei einer anschließenden selektiven Anlagerung von roten Blutkörperchen an die entsprechenden Antikörper ändert sich die Masse an der Schwingquarzoberfläche und damit die Resonanzfrequenz des Schwingquarzes. So zeigt ein mit Anti-A Antikörpern beschichteter Schwingquarz, auf dem sich bei Kontakt mit Blut der Blutgruppe O keine roten Blutkörperchen ablagern, keine Änderung in seiner Resonanzfrequenz. Bei einer Befüllung des Schwingquarzsensors mit Blut der Blutgruppe A kommt es dagegen zu einer Abnahme der Resonanzfrequenz um 2 500 Hz. Blutgruppen können so selektiv identifiziert werden. Anders als bei optischen Bestimmungsmethoden erhält man hier ein elektronisches und somit gut auswertbares Signal.

Ausgehend von dieser etablierten Bestimmungsmethode arbeiteten im Rahmen des beschriebenen Projekts der Landesstiftung Teams aus dem Institut für Mikro- und Informationstechnik (HSG-IMIT) in Villingen-Schwenningen, dem Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK) an der Universität Freiburg gemeinsam mit der Arbeitsgruppe an der Universitätsklinik Tübingen (UKT). Ziel war die Realisierung einer **mikrofluidischen** Plattform, die der Bestimmung von Blutgruppen dient. Die Vorteile einer solchen Plattform sind die äußerst geringen Probenvolumina (etwa 2 µl Probe genügen zur Blutgruppenbestimmung), eine verbesserte Automatisierbarkeit des Verfahrens und die geringen Kosten für den als Einwegbauteil konzipierten mikrofluidischen Chip.

Zentrale Aufgabe der Projektteams war es, die für das System notwendigen Komponenten, wie z. B. den Chip mit mikrofluidischen Kanälen, Mikropumpe und Sensor, vollständig auf die Plattform zu integrieren. Bedenkt man, dass die Plattform – bei einer Höhe von nur 39 mm – als Ganzes 91 mm auf 34 mm misst,

*Bilder rechts:  
Vorrichtung zur Messung  
der an der Sensoroberfläche  
(Schwingquarz) angelagerten  
Erythrozyten*



erkennt man die dahinter stehende Herausforderung. Der mikrofluidische Chip wird mit den Mitteln der **Soft Lithography** aus einem elastischen Material hergestellt. Sämtliche mikrofluidischen Strukturen, wie Einlass, Mischkanäle und Auslass, werden dabei aus einer Negativform abgeformt. Der Antrieb für die Flüssigkeiten erfolgt durch sequentielles Abquetschen des mikrofluidischen Kanals auf dem Chip.

Als **Aktoren** kommen **Piezo-Biege wandler** zum Einsatz, die in einem Gehäuse integriert sind und auf den mikrofluidischen Chip montiert werden. Damit wird ein kontinuierlicher Transport der Blutflüssigkeit in den Mikrokanälen erreicht. Da die Piezo-Biege wandler nicht in direkten Kontakt mit der Blutprobe kommen ist es möglich, nur den mikrofluidischen Chip nach Gebrauch auszutauschen und die Piezo-Biege wandler wieder zu verwenden. Die Plattform ist insgesamt modular aufgebaut und der Schwingquarz kann nach dem Einsatz wieder entnommen, vollständig regeneriert und erneut verwendet werden. Die benötigte Ansteuer- und Auswerteelektronik ist in einem relativ kleinen, mobilen Tischgerät untergebracht.

Das Verhalten von Flüssigkeiten im mikrofluidischen Bereich ist physikalisch sehr verschieden vom Verhalten von Flüssigkeiten in größeren Mengen, wie wir sie aus dem Alltag kennen. Dies stellt die Wissenschaftler vor große Herausforderungen: Mischvorgänge basieren im Allgemeinen auf zwei Effekten: einer Vergrößerung der Grenzfläche zwischen den zu mischenden Flüssigkeiten und der eigentlichen Mischung durch **Diffusion**. Eine größere Grenzfläche begünstigt dabei die notwendige Diffusion. In herkömmlichen makrofluidischen Anlagen wird diese Grenzflächenvergrößerung durch Strömungsturbulenzen erreicht. In mikrofluidischen Anlagen treten dagegen typischerweise keine Strömungsturbulenzen auf. Die Grenzflächenvergrößerung muss daher mit zusätz-

lichen Strukturen erreicht werden. Gängige Methoden hierfür sind z. B. das mehrfache Aufspalten und Wiederzusammenführen der Strömungskanäle. Dies erhöht jedoch die Komplexität der Kanalstrukturen und die Gefahr von unerwünschten Luftblaseneinschlüssen. Eingesetzt wird deshalb ein Mischer, der speziell in der Mikrofluidik seine Anwendung findet. Mit der für das Projekt entworfenen Mischerstruktur kann im Ergebnis eine intensive Durchmischung der Blutflüssigkeit und eine gleichmäßige Verteilung der **Erythrozyten** erreicht werden.

Wie sieht eine Blutgruppenbestimmung nun konkret aus? Die **hydrophile** Beschichtung der Kanalstruktur führt zu einer kapillaren Selbstbefüllung der Plattform mit der Blutprobe und der Pufferlösung und verhindert zudem eine Anlagerung von Blutbestandteilen an den Oberflächen. Blutprobe und Pufferlösung werden beim Durchlauf durch das mikrostrukturierte Kanalsystem der Plattform durchmischt. Die Befüllung der Messzelle, in der sich der Schwingquarz befindet, erfolgt durch die integrierte Mikropumpe. Der Schwingquarz ist z. B. mit Anti-A Antikörpern beschichtet. Dieser zeigt, wie gewünscht, bei Kontakt mit Blut der Blutgruppe O keine Änderung in seiner Resonanzfrequenz. Bei einer Befüllung mit der Blutgruppe A kommt es dagegen zu einer Abnahme der Resonanzfrequenz um 2 500 Hz. Dieses Signal ist für den Nachweis der Blutgruppe A völlig ausreichend. Es bleibt eine dünne Schicht von spezifisch angekoppelten Erythrozyten auf der Sensoroberfläche zurück, die mit einem Mikroskop während der Messung charakterisiert werden kann. Baut man verschieden beschichtete Schwingquarze hintereinander auf, erreicht man damit eine vollständige Blutgruppenbestimmung in nur einem Messdurchgang.

**PROJEKT:**  
*Mikrofluidische Plattform für die massensensitive Blutanalytik*

**BETEILIGTE EINRICHTUNGEN:**  
*Universität Freiburg, Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK) Institut für Mikro- und Informationstechnik der Hahn-Schickard-Gesellschaft (HSG-IMIT), Villingen-Schwenningen Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Klinische und Experimentelle Transfusionsmedizin (IKET)*

**PROJEKTLLEITER:**  
*Dr. Frank K. Gehring (Biosensorik-Gruppe des IKET), Dr. Stephan Messner (HSG-IMIT)*

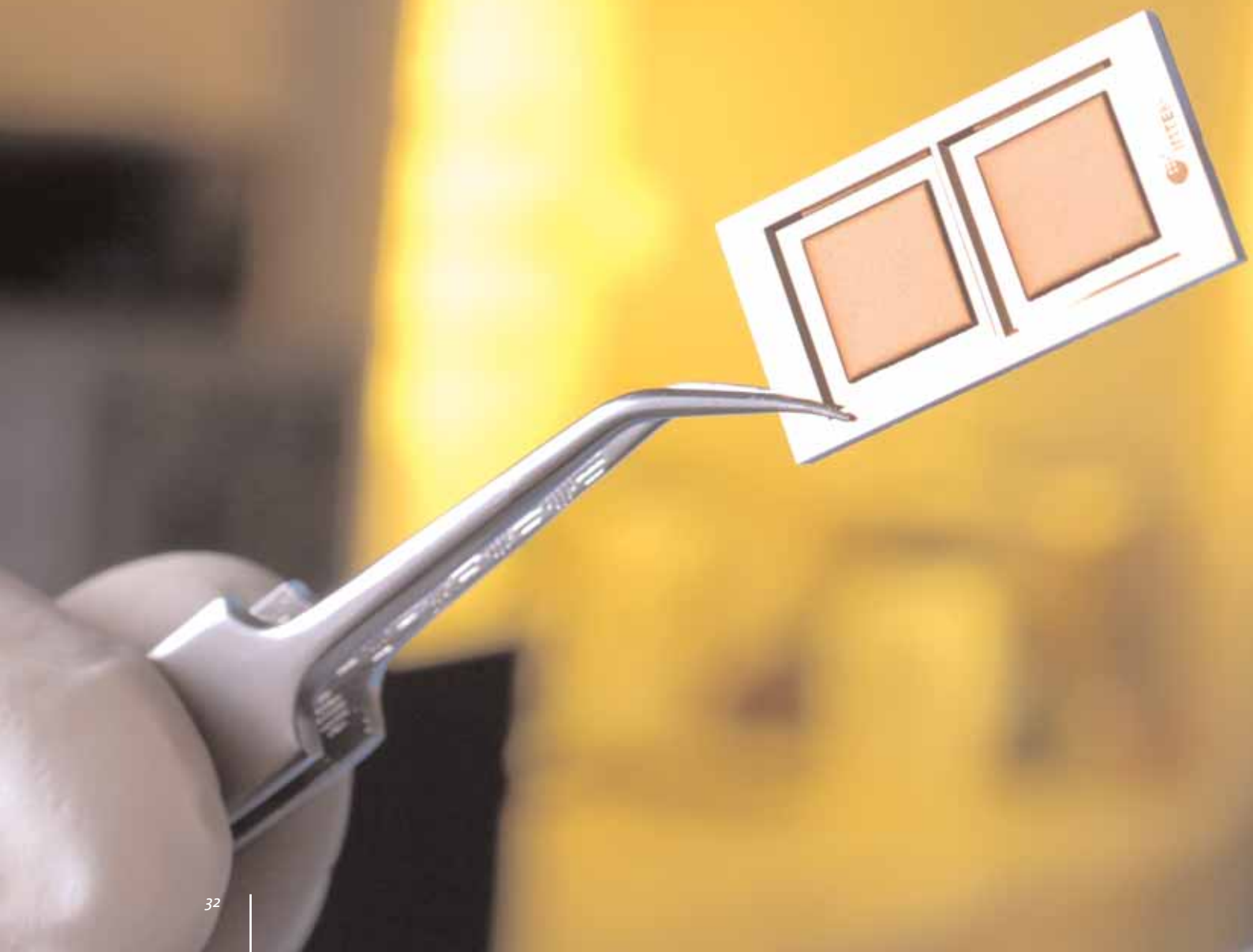


*Dr. Frank K. Gehring, Projektleiter am IKET*

# AKTIVE MIKROPORTS

## KREBSWAFFE IM KLEINSTFORMAT

*Ein Implantat in der Größe einer Streichholzschachtel könnte künftig mehr Komfort für Krebspatienten bedeuten. Aktive Mikroports sollen therapeutische Wirkstoffe auch in kleinster Dosierung, autonom und über einen längeren Zeitraum hinweg, direkt in die Blutgefäße des Tumors bringen. Medikamenten- und bioverträgliche Materialien sind Voraussetzung für eine medizinische Anwendung.*







Wissenschaftler aus zwei unterschiedlichen Disziplinen, der Mikrosystemtechnik und der Medizin, arbeiten gemeinsam an der Entwicklung eines neuartigen Medikamentendosiersystems, dem »aktiven Mikroport«. Dieses neue System soll durch eine kleine Operation in den Patienten implantierbar sein und autonom, d. h. ohne Kontrolle von außen, arbeiten können. Zum Einsatz kommen soll der aktive Mikroport insbesondere bei der Therapie von Krebspatienten, z. B. in der **metronomischen Therapie**, bei der kontinuierlich und über einen langen Zeitraum sehr niedrige Dosen eines Wirkstoffs gegeben werden müssen. Bei diesem Vorgehen wirkt das Krebsmedikament direkt an den Blutgefäßen eines Tumors, wodurch die Durchblutung des Tumors und damit sein Wachstum wirkungsvoll verhindert werden kann.

Die Vorteile eines Mikroports für diese Art der Therapie liegen auf der Hand: Mit der Verfügbarkeit eines solchen Systems lassen sich innovative Therapien wie die metronomische Therapie oder bestimmte Schmerztherapien einfacher entwickeln und durchführen. Der breite Einsatz solcher Therapien wird dabei insbesondere durch den höheren Komfort für den Patienten durch die autonome und praktisch nicht zu spürende Medikamentenabgabe über einen längeren Zeitraum hinweg ermöglicht. Das oft monatelange Tragen von externen Pumpen am Körper könnte entfallen. Aus technischer Sicht muss ein Mikroport ein implantierbares, stark miniaturisiertes System mit geringem Gewicht sein, das zuverlässig sehr geringe, gleichzeitig aber frei einstellbare Dosiermengen verabreichen kann. Zudem gehören die Bio- bzw. Medikamentenkompatibilität der verwendeten Materialien zu den Systemvoraussetzungen. Zentrale Projektarbeiten bestehen daher darin, auf kleinstem Raum eine Mikropumpe und ein Medikamentenreservoir, eine eigene Energieversorgung sowie eine Steuerelektronik in einem System zusammenzufügen.

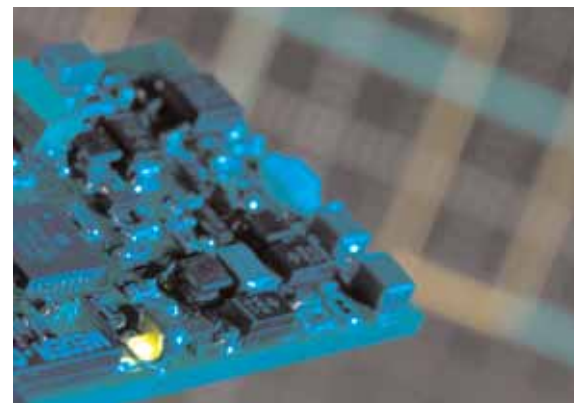
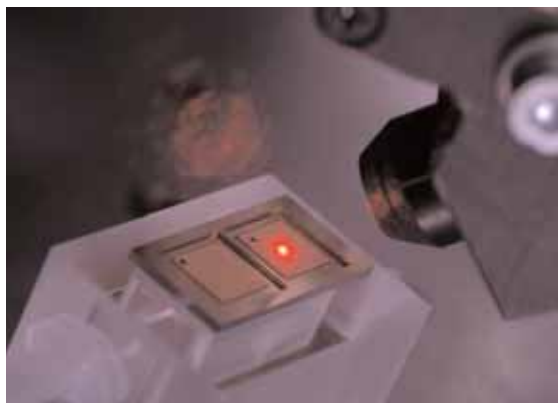
Zu den Entwicklungsaufgaben der Arbeitsgruppe von Professor Woias am IMTEK in Freiburg gehört die Konzipierung und der Bau einer hochpräzisen, frei programmierbaren Mikropumpe, die von piezoelektrischen Aktoren angetrieben wird. Der mit dieser Pumpe erzielte Druck liegt bei bis zu 30 kPa (225 mmHg) und deckt den physiologischen Druckbereich, d. h. den beim Menschen vorkommenden Druck in den Blutgefäßen, vollständig ab – die Mikropumpe ist damit für Anwendungen am Menschen geeignet. Die Dosierung der Medikamente erfolgt gedruckunabhängig. Dies bedeutet, dass Druckschwankungen, wie sie z. B. in Form von Blutdruckveränderungen beim Menschen üblich sind, keine Auswirkungen auf die Flüssigkeitsabgabe des Mikroports haben.

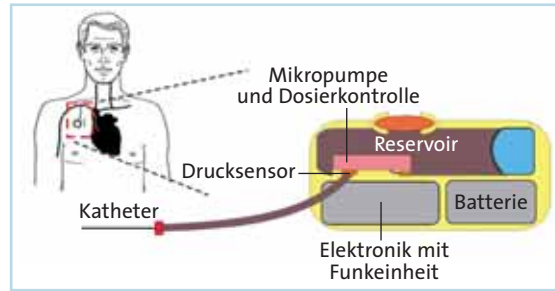
Die neue Pumpe wird mit niedrigen Frequenzen von 3 - 240 Pumpenhüben pro Minute betrieben und erreicht damit präzise Dosierraten im Bereich von 0,01 - 1 ml pro Stunde. Durch die niedrigen Betriebsfrequenzen kann der Energieverbrauch gering gehalten werden, was sich positiv auf die Betriebsdauer des Systems auswirkt.

Die von den Wissenschaftlern gewählte Antriebstechnologie ermöglicht darüber hinaus auch die zeitliche Programmierbarkeit der Mikropumpe. Damit könnte sie sehr gut bei **Chronotherapien** bei Tumorpatienten eingesetzt werden. Bei einer Chronotherapie wird die Medikamentenabgabe gezielt an den Tagesrhythmus der Stoffwechselaktivität der Patienten angepasst. Von größter Bedeutung ist natürlich die Zuverlässigkeit und Sicherheit des neuen Dosiersystems. Aus diesem Grund wurde am Ausgang des Mikroports ein Drucksensor zur Drucküberwachung eingebaut. Der Betrieb

*Bild links:  
Optische Messung der  
Membranauslenkung mit  
einem Laser-Abstandssensor*

*Bild rechts:  
Miniaturisierte Elektronik  
zur Ansteuerung der  
Mikropumpe und des  
Drucksensors*





Technisches Konzept eines »aktiven Mikroports«

der Mikropumpe kann durch den pulsierenden Druck am Drucksensor überwacht werden, zusätzlich kann ein Verschluss des Katheters über den dann steigenden Druck erkannt werden.

Durch die Nutzung der Methoden der Mikrosystemtechnik wird die platzsparende Integration von Mikropumpe, Drucksensor, Medikamenten-Reservoir und elektronischer Ansteuerung in einem Portsystem möglich. Das Gehäuse mit den Außenmaßen 30 x 50 x 25 mm umschließt die Mikropumpe, den Drucksensor und das Medikamentenreservoir. Die elektronische Ansteuerung erfolgt zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch durch eine externe Schaltung. Erklärtes Ziel ist es, auch diese letztlich mit in das Gehäuse zu integrieren. Des Weiteren wurde eine Möglichkeit geschaffen, das Reservoir des Mikroports von außen mittels einer gewöhnlichen Injektionsnadel nachzufüllen.

Die Anforderungen an ein Dosiersystem in Form eines aktiven Mikroports sind nicht nur aus Sicht der Konstruktion extrem hoch: Alle verwendeten Materialien müssen eine Bio- bzw. Medikamentenkompatibilität aufweisen. Daher waren umfangreiche Untersuchungen bei der Materialauswahl und -verarbeitung erforderlich. Die Wissenschaftler entschieden sich schließlich für ein Multilagen-Gehäuse auf Basis von Polyurethan (PU) und Polydimethylsiloxane (PDMS), beides Kunststoffe, deren Verträglichkeit am Menschen bereits vielfältig nachgewiesen wurde. Weiter wurde die Kompatibilität des Krebsmedikaments »Doxorubicin« mit den Materialien des Mikroports untersucht. Sowohl das Material des Multilagen-Gehäuses (PU und PDMS) als auch die verschiedenen Komponenten der Pumpe und des Reservoirs (Silizium, PU) waren in Anwesenheit dieses Wirkstoffes bei 37 °C Körpertemperatur stabil. Ebenso konnte die Langzeitstabilität des Krebsmedikamentes unter Einwirkung der genannten Materialien über vier Wochen gezeigt werden. Ausgehend von den experimentellen Ergebnissen wird daher bei der Anwendung des Wirkstoffes Doxorubicin ein Serviceintervall von ca. vier Wochen festgelegt, d. h. die Neubefüllung des Medikamentenreservoirs ist nach jeweils vier Wochen notwendig. Über diesen Zeitraum hinweg würde die medikamentöse Behandlung praktisch autonom erfolgen, d. h. Patienten müssten in diesem Zeitraum keine weiteren Injektionen vornehmen lassen.

Neben der Anwendung in der Tumorthherapie beim Menschen soll das hier entwickelte Microport-System zukünftig auch als »Pharmaport« für pharmazeutische Studien an Kleintieren eingesetzt werden. Der hier

entwickelte Mikroport wird dabei als eine Art »Rucksack« für das Versuchstier tragbar sein und die Medikamentenabgabe kann per Funk oder optischer Datenkommunikation von außen gesteuert werden. Das Versuchstier kann sich somit – anders als dies bisher der Fall ist – ohne jegliche Schlauch- oder Kabelverbindung frei bewegen. Dies ermöglicht eine verbesserte Haltung der Versuchstiere und ist aus ethischen Gründen sehr zu begrüßen. Weitere experimentelle Vorteile dieser Technik, insbesondere die variablen Dosiermöglichkeiten, sind hervorzuheben.

Um diese Anwendung zu untersuchen, wird der neu entwickelte aktive Mikroport/Pharmaport derzeit zur metronomischen Behandlung eines Prostatakarzinoms mit dem Krebsmedikament Doxorubicin in einem Rattenmodell eingesetzt. Das im Rahmen dieses Projektes in der Arbeitsgruppe von Professor Massing an der Klinik für Tumorbiologie neu etablierte Ratten-Prostatakarzinom wächst bei bestimmten Labor-Ratten nach Implantation unter der Haut. Das Verhalten dieses Ratten-Prostatakarzinoms ist hinsichtlich Wachstum und Metastasierung dem menschlichen Prostatakarzinom sehr ähnlich und eignet sich daher sehr gut für die Vorbereitung einer entsprechenden Studie am Menschen.

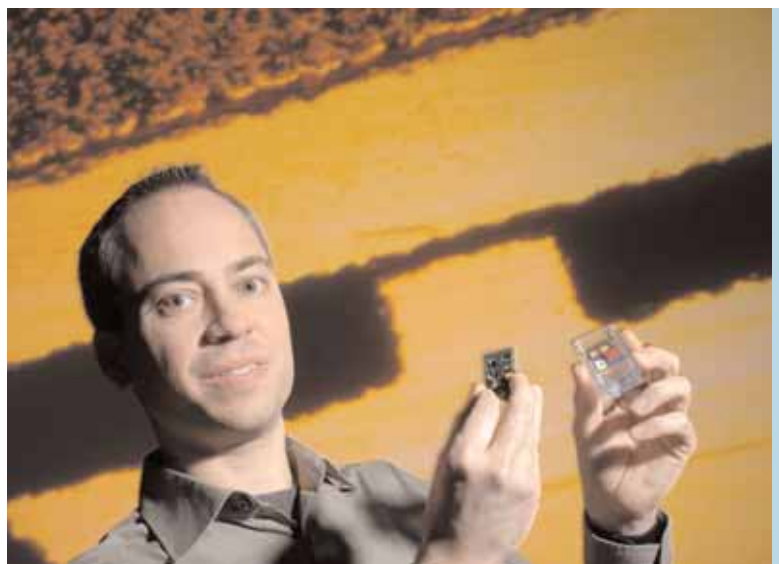
Die beteiligten Wissenschaftler sind überzeugt mit Abschluss des Projektes ein System in der Hand zu haben, das alle technischen Voraussetzungen für die Anwendung bei pharmazeutischen Studien und an Patienten erfüllt.

**PROJEKT:**  
Aktive Mikroports

**BETEILIGTE EINRICHTUNGEN:**  
Klinik für Tumorbiologie (KTB), Freiburg  
Universität Freiburg,  
Lehrstuhl für Konstruktion (IMTEK)

**PROJEKTLEITER:**  
Prof. Dr. Woias (IMTEK)

*Dipl.-Ing. Andreas Geipel,  
Projektmitarbeiter an der  
Universität Freiburg*



# FORSCHUNGSEINRICHTUNGEN IM PROGRAMM



## *HSG-IMIT*

*Institut für Mikro- und Informationstechnik  
der Hahn-Schickard-Gesellschaft für angewandte  
Forschung e. V.*

Das HSG-IMIT zählt zu den führenden Forschungs- und Entwicklungsdienstleistern von mikrotechnischen Komponenten und Systemen in den Bereichen Sensorik, Mikrofluidik und Systemintegration in Deutschland. Die Kompetenzfelder sind thermische Sensoren, Inertialsensoren, energieautonome Systeme, Mikrodosiersysteme, Lab-on-a-Chip und Mikromedizin. Das Dienstleistungszentrum bietet kundenspezifische Beratung und Fortbildung, technologische Dienstleistungen, Machbarkeitsstudien, Herstellung von Prototypen und Kleinserien sowie Serienproduktion in Kooperation mit kommerziellen Partnern.

## *Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK) der Albert-Ludwigs Universität Freiburg*

Das Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK) an der Universität Freiburg ist in Deutschland eines der führenden Forschungsinstitute in der Mikrosystemtechnik. Es deckt mit insgesamt 18 Professuren und 200 Mitarbeitern nahezu alle relevanten Fachgebiete in dem interdisziplinären Gebiet der Mikrosystemtechnik ab. Es wird damit zu den drei größten Lehr- und Forschungszentren der Mikrosystemtechnik Deutschlands gezählt. Eingebettet an die Universität Freiburg ergeben sich enge Kontakte zu den Life Sciences, insbesondere mit dem Uniklinikum. Mit den ebenfalls in Freiburg ansässigen fünf Fraunhofer-Instituten bestehen vielfältige Forschungsk Kooperationen, was die zur Verfügung stehenden Technologien weiter ergänzt.



## *Hochschule Furtwangen University (HFU)*

Die HFU arbeitet seit 20 Jahren in Forschung und Ausbildung auf dem Gebiet der Mikrosystemtechnik. Ein Schwerpunkt der FuE-Aktivitäten liegt dabei auf der mikrotechnischen Realisierung physikalischer Sensoren und Aktuatoren (2-Achsen-Neigungssensor, optischer Schalter, Mikrofon, Drucksensor und Feuchtesensor) und in der Entwicklung der zugehörigen Prozesse. Auch auf dem Gebiet Nanotechnologie wurden bereits Arbeiten durchgeführt. Das Labor verfügt über eine vollständig ausgebaute Silizium-Technologieinie mit Gesamtreinraumfläche 270 m<sup>2</sup>.

## *Fraunhofer Institut für Physikalische Messtechnik (IPM)*

Das Fraunhofer IPM forscht und entwickelt seit mehr als 20 Jahren auf dem Gebiet der Gas- und Flüssigkeitsmesstechnik. Vom FhG-IPM entwickelte Spektrometer, Halbleitersensoren oder komplexe Abgasmesssysteme kommen beispielsweise in der industriellen Prozesskontrolle, der Umwelttechnologie oder Medizintechnik zum Einsatz. Für die Realisierung solcher Sensoren in Mikrosystemtechnik steht ein 400 m<sup>2</sup> Reinraum zur Verfügung.



### **Biosensorik-Gruppe, Universitätsklinikum Tübingen**

Die Biosensorik-Gruppe des Instituts für klinische und experimentelle Transfusionsmedizin, Tübingen ist eine interdisziplinär ausgerichtete Arbeitsgruppe von Wissenschaftlern der Fachbereiche Physik, Chemie, Medizin, Pharmazie und Informatik. Die Forschungsschwerpunkte reichen von der Grundlagenforschung im Bereich der Schwingquarzsensoren und der Entwicklung funktionalisierter Oberflächen bis hin zum Bau von Prototypen zur sensorischen Untersuchung eines breiten Spektrums an medizinischen und wissenschaftlichen Fragestellungen. Die Biosensorik-Gruppe arbeitet in den Forschungs- und Verfügungsräumen der medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Tübingen, die sich im Gebäude des Hertie-Instituts für klinische Hirnforschung (HIH) befinden.

### **NMI Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen**

Das NMI ist ein Institut der angewandten Forschung für die Wirtschaft im Bereich Life Science, Biomedizintechnik und Materialwissenschaften.

1985 wurde das NMI Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen mit Sitz in Reutlingen gegründet. Das NMI ist eines von 11 wirtschaftsnahen Forschungseinrichtungen des Landes Baden-Württemberg. Sein Ziel ist, Ergebnisse der Grundlagenforschung aufzugreifen und sie bis zu einem Stand weiterzuentwickeln, der eine Umsetzung in die industrielle Praxis ermöglicht.

Der Fokus der Forschungs- und Entwicklungsarbeiten ist die Schnittstelle zwischen technischen Materialien und lebender Materie. Das NMI ist Grenzgänger zwischen den Bio- und Materialwissenschaften. Es baut Brücken zwischen der Biomedizin/Biologie einerseits und Ingenieurwissenschaften/Physik andererseits. Es ist auf den Gebieten der Nanobiotechnologie, der BioChip Technologie, der Mikrosensorik, der Grenzflächenanalytik und der regenerativen Medizin tätig.



### **Institut für Mikroelektronik Stuttgart (IMS-Chips)**

Das Institut für Mikroelektronik (IMS) Stuttgart ist eine Stiftung des Landes Baden-Württemberg. Die Entwicklung hoch spezialisierter CMOS-Bildsensoren für Medizintechnik, Raumfahrtanwendungen und Sicherheit in der Automatisierungstechnik ist einer der Schwerpunkte des Instituts. Darüber hinaus konzipiert, produziert und qualifiziert das Institut kundenspezifische integrierte Schaltungen (ASIC) für Spezialanwendungen und stellt fortgeschrittene Fotomasken und diffraktive optische Komponenten her. Hierzu steht eine Entwicklungs- und Produktionslinie mit modernsten Strukturierungs- und Messgeräten zur Verfügung. In Zusammenarbeit mit der Industrie werden Prozesse entwickelt und gleichzeitig auch für die Halbleiterindustrie neue Materialien und Geräte evaluiert.

## Mikrosystemtechnik Baden-Württemberg e. V.



**MST BW** wurde 2005 in Kooperation mit dem Wirtschaftsministerium des Landes Baden-Württemberg gegründet. Die Aufgabe des gemeinnützigen Vereins ist die Förderung der Kommunikation zwischen Wissenschaft und Industrie, die Unterstützung im Technologietransfer und das Setzen von neuen Impulsen in der Aus- und Weiterbildung.

**MST BW** vertritt auf dem Gebiet der Miniaturisierung – speziell im Bereich der Mikrotechnologien und angrenzender Gebiete – die Interessen von Industrie, Forschungseinrichtungen, Hochschulen und Institutionen. Der Verein kommuniziert die Kompetenzen und Leistungsfähigkeit Baden-Württembergs auf nationaler und internationaler Ebene.

**MST BW** ist im Auftrag des Wirtschaftsministeriums verantwortlich für das Clustermanagement auf dem Gebiet der Mikrosystemtechnik in Baden-Württemberg.

**MST BW** führt fachspezifische Workshops durch, bietet Seminare zur Aus- und Weiterbildung an, engagiert sich auf Messen und Veranstaltungen und informiert über wichtige Entwicklungen, Veranstaltungen und Marktdaten via Newsletter und dem Internetportal [www.mstb.de](http://www.mstb.de).

### Kontakt:

Mikrosystemtechnik Baden-Württemberg e. V.  
Peter Josef Jeuk (Geschäftsführer)  
Emmy-Noether-Straße 2  
79110 Freiburg  
Telefon +49(0)7 61.89 75 98-75  
E-Mail: [info@mstbw.de](mailto:info@mstbw.de)

## Publikationen des Bereichs Forschung

Im Rahmen ihrer Schriftenreihe stellt die Landesstiftung ihre Forschungsprogramme und -aktivitäten einer breiten Öffentlichkeit vor. Alle Broschüren können bei der Landesstiftung bestellt oder aber als Download unter [www.landesstiftung-bw.de](http://www.landesstiftung-bw.de) abgerufen werden.



*Forschungsprogramm Nahrungsmittelsicherheit: Projekte z. B. zur Verbesserung von Nahrungsmittel-Tests bis hin zur Untersuchung von Phtalat-Weichmachern*



*Forschungsprogramm Optische Technologien: Projekte z. B. zur Fluoreszenzmikroskopie oder Halbleiterscheibenlaser*



*Strategische Forschung in Baden-Württemberg: Die Foresight Studie identifiziert auf Basis einer bibliometrischen Untersuchung und Befragungen zwölf strategisch wichtige Forschungsfelder für Baden-Württemberg*



*bild der wissenschaft plus: Themenübergreifende Informationen zu Forschungsprojekten aus den Gebieten der Nanowissenschaften, dem Hochleistungsrechnen bis hin zu neuartigen Forschungsansätzen im Bereich adulter Stammzellen.*

# BEGRIFFSERKLÄRUNGEN

## ■ **Aktor/Aktorik:**

Aktoren (Wandler; auch: Aktuatoren) bezeichnen in der Steuer- und Regelungstechnik das Gegenstück zu Sensoren und bilden das Stellglied in einem Regelkreis: Aktoren setzen elektronische Signale (z. B. von einem Steuerungscomputer ausgehende Befehle) einer Regelung in – meist – mechanische Arbeit, das heißt Bewegungen um, z. B. ein Ventil, das öffnet oder schließt.

## ■ **Array:**

Ein Array bezeichnet eine Anordnung von gleichen Elementen in festgelegter Art und Weise. Beispiele hierfür sind die Bildpunkte eines TV oder der Bildwandler einer DigiCam.

## ■ **Chronotherapie:**

Verabreichung von Medikamenten (insbesondere im Rahmen der Chemotherapie), die angepasst an den Tageszeitrhythmus eines Patienten erfolgt.

## ■ **Corioliskraft:**

Bei der Corioliskraft handelt es sich um eine Scheinkraft, die bei Körpern in rotierenden Systemen zur Geltung kommt. Sie wirkt dabei senkrecht zur Zentrifugalkraft (siehe Glossar) und bewirkt eine Ablenkung der Körper. Der Wirkmechanismus der Corioliskraft lässt sich z. B. an der Drehrichtung von Wirbelstürmen auf der Erdoberfläche erkennen.

## ■ **Diffusion:**

Natürlicher Ausgleich von Konzentrationsunterschieden in flüssigen und gasförmigen Stoffen.

## ■ **Elektrode:**

Leiter von Elektronen. Anode und Kathode bilden Gegenpole, die sich in ihrer Polarität unterscheiden.

## ■ **Elektrostimulation:**

Die Erregung von Körperzellen durch wiederholtes Anlegen einer elektrischen Spannung. Auf dem Prinzip der Elektrostimulation basieren Neuroprothesen.

## ■ **Emulsion:**

Unter einer Emulsion (auch Tropfemulsion) versteht man ein fein verteiltes Gemisch zweier verschiedener (normalerweise nicht mischbarer) Flüssigkeiten ohne sichtbare Entmischung. Die eine Flüssigkeit (Phase) liegt dabei in kleinsten Tröpfchen verteilt in der anderen Flüssigkeit vor. Beispiele für Emulsionen finden sich z. B. bei Kosmetika (Cremes, Lotions), aber auch bei Lebensmitteln (Mayonnaise, Milch).

## ■ **Erythrozyten:**

Rote Blutkörperchen.

## ■ **Fluid:**

Bezeichnung für eine Flüssigkeit oder Gas.

## ■ **High-Throughput-Screening (HTS):**

Bezeichnet ein insbesondere in der Pharmaforschung angewandtes Verfahren der automatisierten Tests von Substanzen auf ihre Eignung als pharmazeutischer Wirkstoff hin.

## ■ **hydrophil:**

Bedeutet so viel wie »wasseranziehend«. Hydrophile Stoffe sind wasserlöslich. Hydrophile Oberflächen zeichnen sich wiederum dadurch aus, dass sie bei Kontakt mit Wasser leicht benetzt werden.

## ■ **Metronomische Therapie:**

Krebstherapie, bei der Medikamente niedrig dosiert und kontinuierlich verabreicht werden. Das Ziel ist es, die Tumorzellen in ihrem Wachstum zu hemmen, indem die Nährstoffversorgung des Tumors unterbrochen wird.

■ **Mikrofluidik:**

Begriffsbezeichnung für die Handhabung kleinster Flüssigkeits- oder Gasmengen (im Maßstab  $1 \mu\text{L} = 10^{-6}$  Liter).

■ **Mikrotiterplatte:**

Einweg Kunststoffbauteile (Kunststoffplatten) mit Wölbungen bzw. Reservoirs, in denen kleine Flüssigkeitsmengen gelagert werden. Mikrotiterplatten werden insbesondere in der pharmazeutischen Industrie im Rahmen von automatisierten Tests verwendet. Diese Tests zeichnen sich durch einen hohen Durchsatz aus. Sie sind insbesondere für das HTS geeignet.

■ **monolithisch:**

Objekte, die aus nur einem Stück bestehen, bezeichnet man als monolithisch.

■ **Nano-:**

Von griech. »Zwerg«; bezeichnet eine Menge von 1 Milliardstel =  $10^{-9}$ .

■ **Nanofluidik:**

Begriffsbezeichnung für die Handhabung kleinster Flüssigkeits- oder Gasmengen (im Maßstab  $1 \text{nL} = 10^{-9}$  Liter).

■ **Nanoliter:**

$1 \text{nL} = 10^{-9}$  Liter.

■ **Neurotransmitter:**

Moleküle, die sich bei Kontakt mit passenden Empfänger-molekülen an der Oberfläche einer Zelle anlagern und so diese stimulieren. Neurotransmitter werden an den Umschaltstellen im Nervensystem, den Synapsen, ausgeschüttet und stellen die Grundlage der so genannten elektrochemischen Stimulation von Zellen in unserem Körper dar.

■ **Piezo-Biegewandler:**

Plättchenförmige Kristalle oder Keramiken, die sich durch Anlegen einer elektrischen Spannung verformen bzw. zu mechanischen Schwingungen angeregt werden können. Sie werden oft als Aktoren oder Sensoren verwendet, beispielsweise zur Bewegung von kleinsten Flüssigkeitsmengen im Mikroliterbereich.

■ **Quarzmikrowaagen-Technologie**

Durch die Änderung der Resonanzfrequenz eines Schwingquarzes können Massen sehr genau bestimmt werden. Dies geschieht bei der Anlage sehr kleiner Mengen eines Stoffes auf der Schwingquarzoberfläche. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit dieses Systems oft auch als Quarzmikrowaage bezeichnet.

■ **Retina:**

Lat. für »Netzhaut«; spezialisiertes Nervengewebe an der hinteren Innenseite des Auges. In ihr wird das auftreffende Licht in Nervenimpulse umgewandelt.

■ **Soft Lithography:**

Verfahren zum Abformen mikrostrukturierter Negativformen mit elastischen Materialien, meist Silikone.

■ **Wafer:**

Als Wafer werden kreisrunde oder quadratische, meist aus Silizium gefertigte, ca. 1 mm dicke Scheiben bezeichnet, die zur Herstellung von elektronischen oder mikromechanischen Bauelementen genutzt werden.

■ **Zentrifugalkraft:**

Bei der Zentrifugalkraft handelt es sich um eine Scheinkraft, die bei Körpern in rotierenden Systemen zur Geltung kommt. Die Zentrifugal- oder auch Fliehkraft bewirkt eine Ablenkung dieser Körper nach außen.

*In dem vorliegenden Glossar werden Begriffe der Mikrosystemtechnik und weitere, für die Verständlichkeit der Texte notwendige Fachbegriffe kurz erläutert. Es handelt sich dabei um kurze sowie allgemein verständlich gehaltene Erklärungen, die eine nützliche Lesehilfe bieten sollen. Dabei besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit.*



# ÜBERSICHT

## *Schriftenreihe der LANDESSTIFTUNG Baden-Württemberg*

Nr.	Titel	Erschienen
29	<b>Forschungsprogramm Mikrosystemtechnik</b> Berichte und Ergebnisse aus den Forschungsprojekten	2007
28	<b>Frühe Mehrsprachigkeit – Mythen – Risiken – Chancen</b> Dokumentation über den Fachkongress am 5. und 6. Oktober 2006 in Mannheim	2007
27	<b>»Es ist schon cool, wenn man viel weiss!« KOMET – Kompetenz- und Erfolgstrainings für Jugendliche</b> Dokumentation der Programmlinie 2005 - 2007	2007
26	<b>Jugend und verantwortungsvolle Mediennutzung – Medien und Gesellschaft</b> Untersuchungsbericht des Tübinger Instituts für frauenpolitische Sozialforschung TIFS e. V.	2007
25	<b>jes – Jugend engagiert sich und jes connection</b> Die Modellprojekte der Landesstiftung Baden-Württemberg, Bericht der wissenschaftlichen Begleitung 2002 - 2005	2007
24	<b>Suchtfrei ins Leben</b> Dokumentation der Förderprogramme zur Suchtprävention für vorbelastete Kinder und Jugendliche	2007
23	<b>Häusliche Gewalt beenden: Verhaltensänderung von Tätern als Ansatzpunkt</b> Eine Evaluationsstudie von Monika Barz und Cornelia Helfferich	2006
22	<b>Innovative Familienbildung – Modellprojekte in Baden-Württemberg</b> Abschlussdokumentation des Aktionsprogramms »Familie – Förderung der Familienbildung«	2006
21	<b>Förderung der Selbständigkeit und Eigenverantwortung von Menschen mit Behinderung</b> Dokumentation der Projekte der Ausschreibung der Landesstiftung Baden-Württemberg 2002 - 2006	2006
20	<b>Raus aus der Sackgasse!</b> Dokumentation des Programms »Hilfen für Straßenkinder und Schulverweigerer«	2006
19	<b>Erfahrungen, die's nicht zu kaufen gibt! – Bildungspotenziale im freiwilligen Engagement junger Menschen</b> Dokumentation der Fachtagung am 16. und 17. Juni 2005	2006
18	<b>beo – 5. Wettbewerb Berufliche Schulen</b> Dokumentation über die Wettbewerbsbeiträge der Preisträgerinnen und Preisträger 2006	2006
17	<b>Forschungsprogramm Nahrungsmittelsicherheit</b> Berichte und Ergebnisse aus den Forschungsprojekten der Landesstiftung Baden-Württemberg	2006
16	<b>Medienkompetenz vermitteln – Strategien und Evaluation</b> Das Einsteigerprogramm start und klick! der Landesstiftung Baden-Württemberg	2006

Nr.	Titel	Erschienen
15	<b>Forschungsprogramm Optische Technologien</b> Zwischenberichte aus den Forschungsprojekten der Landesstiftung Baden-Württemberg	2005
14	<b>Jugend. Werte. Zukunft. – Wertvorstellungen, Zukunftsperspektiven und soziales Engagement im Jugendalter</b> Eine Studie von Dr. Heinz Reinders	2005
13	<b>4. Wettbewerb Berufliche Schulen</b> Dokumentation des Wettbewerbs 2005 mit den Preisträgerinnen und Preisträgern	2005
12	<b>Beruf UND Familie – Wie gestalten wir das UND?</b> Ein Leitfaden für Praktiker und Praktikerinnen aus Unternehmen und Kommunen	2005
11	<b>Strategische Forschung in Baden-Württemberg</b> Foresight-Studie und Bericht an die Landesstiftung Baden-Württemberg	2005
10	<b>Jugend und verantwortungsvolle Mediennutzung – Medien und Persönlichkeitsentwicklung</b> Untersuchungsbericht des Tübinger Instituts für frauenpolitische Sozialforschung TIFS e. V.	2005
9	<b>Dialog Wissenschaft und Öffentlichkeit</b> Ein Ideenwettbewerb zur Vermittlung von Wissenschaft und Forschung an Kinder und Jugendliche	2005
8	<b>Selbstvertrauen stärken – Ausbildungsreife verbessern</b> Dokumentation innovativer Projekte im Berufsvorbereitungsjahr 2001/2002	2005
7	<b>Faustlos in Kindergärten</b> Evaluation des Faustlos-Curriculums für den Kindergarten	2004
6	<b>Hochschulzulassung: Auswahlmodelle für die Zukunft</b> Eine Entscheidungshilfe für die Hochschulen	2005
5	<b>3. Wettbewerb Berufliche Schulen</b> Dokumentation des Wettbewerbs 2004 mit den Preisträgerinnen und Preisträgern	2004
4	<b>Jugend und verantwortungsvolle Mediennutzung – Medien und Persönlichkeitsentwicklung</b> Dokumentation des Fachtags am 4.12.2003	2004
3	<b>2. Wettbewerb Berufliche Schulen</b> Dokumentation des Wettbewerbs 2003 mit den Preisträgerinnen und Preisträgern	2003
2	<b>Neue Wege der Förderung freiwilligen Engagements von Jugendlichen</b> Eine Zwischenbilanz zu Modellen in Baden-Württemberg 2003	2002
1	<b>1. Wettbewerb Berufliche Schulen</b> Dokumentation des Wettbewerbs 2002 mit den Preisträgerinnen und Preisträgern	2002

Alle Publikationen können als Download abgerufen werden unter: [www.landesstiftung-bw.de](http://www.landesstiftung-bw.de)



Die Landesstiftung Baden-Württemberg ist eine der größten Stiftungen in Deutschland. Sie ist die einzige Stiftung, die in ungewöhnlicher Themenbreite dauerhaft, unparteiisch und ausschließlich in die Zukunft Baden-Württembergs investiert und damit in die seiner Bürgerinnen und Bürger.

LANDESSTIFTUNG  
Baden-Württemberg gGmbH  
Im Kaisemer 1  
70191 Stuttgart  
Telefon +49(0)7 11.24 84 76-0  
Telefax +49(0)7 11.24 84 76-50  
info@landesstiftung-bw.de  
www.landesstiftung-bw.de



**LANDESSTIFTUNG**  
*Baden-Württemberg*

Wir stiften Zukunft