

- Es gilt das gesprochene Wort –

Nanobeben auf dem Chip: Von der Forschung zum Produkt

Achim Wixforth
Universität Augsburg, Freistaat Bayern
Advantix AG, Freistaat Bayern

Meine sehr verehrten Damen und Herren, verehrter Herr Staatsminister!

Es ist mir eine große Freude, heute über ein Projekt berichten zu dürfen, in dem es gelungen ist, von der Forschung in der Tat zu einem marktfähigen Produkt zu gelangen, das mittlerweile seit etwa 14 Monaten auf dem Weltmarkt erhältlich ist.

Seit der Entwicklung der Feinmechanik, bei der man von Strukturgrößen in der Größenordnung 1 cm oder einigen Millimetern ausging, hat die rasante technologische Entwicklung in der Verkleinerung bekannter Technologien mittlerweile Dimensionen erreicht, in denen es uns möglich ist, z.B. Zahnräder, wie Sie sie hier sehen, mit dem Durchmesser von etwas mehr als einem menschlichen Haar zu realisieren. In der Mikroelektronik ist unter dem Stichwort *VLSI* oder „*Very large scale integration*“ heutzutage möglich, Leiterbahnen auf mikroelektronischen Chips auf Prozessoren herzustellen, die deutlich kleiner als 1 μm , also einem Millionstel Meter sind.

Lassen Sie mich jetzt zu den akustischen Oberflächenwellen bzw. den Nanobeben kommen. Die Grafik zeigt Ihnen, was Sie sich unter einer akustischen Oberflächenwelle vorzustellen haben. Es sind dies mechanische Wellen, die sich auf der Oberfläche eines Festkörpers, in Form von Erdbeben auf unserer Erdoberfläche oder künstlich hergestellt auch auf der Oberfläche von Kristallen, die zur Chipproduktion eingesetzt werden, ausbreiten.

Der Name *Oberflächenwelle* rührt daher, dass die Partikelauslenkung, die hier durch kleine Punkte dargestellt ist, in einer Tiefe von etwa einer Wellenlänge im Kristall wieder verschwunden ist, die Welle also an der *Oberfläche* des Kristalls propagiert. Typische von uns verwendete Wellenlängen sind 10 μm , die Amplitude beträgt nur 1 nm.

Diese akustischen Oberflächenwellen sind nun allerdings keineswegs exotische Vertreter der Nanotechnologie. Sie benutzen sie täglich als Filter in den Mobiltelefonen und akustische Oberflächenwellenbauteile sind ein Massenmarkt geworden, mit der Produktion von vielen Millionen Stück pro Tag.

Vor einigen Jahren hatten wir uns – damals noch am *Center for NanoScience* (CeNS) an der LMU in München – die Frage gestellt, ob es nicht möglich ist, mit Methoden der Halbleitertechnologie und der Nanotechnik die Vorgänge und Prozesse in einem chemischen oder biologischen Labor ganz ähnlich zur Mikroelektronik auf einem Chip zu integrieren.

Es wäre also höchst wünschenswert, ein chemisch-biologisches Labor in Analogie zu einem mikroelektronischen Prozessor in Händen zu haben, auf dem man chemische

und biologische Experimente programmierbar in hoher Präzision und unter Verwendung kleinster Flüssigkeitsmengen ablaufen lassen kann.

Dieser Frage sind selbstverständlich nicht nur wir nachgegangen, sondern viele, viele Labors auf der Welt. Eine gemeinsame Eigenschaft, die alle anderen Mikrofluidikchips – und einige Beispiele habe ich Ihnen dargestellt – jedoch haben, ist, dass stets *dreidimensionale* Geometrien verwendet werden.

In gewisser Weise versuchten die Forscher und Entwickler also bekannte Dinge aus der Makrowelt, wie z.B. Tunnels, Röhren, Kanäle und Schläuche zu miniaturisieren und es ist ihnen auf phantastische Weise gelungen! Die Röhren, die Sie z.B. auf der linken oberen Bildhälfte sehen, haben Durchmesser von nur noch einigen Mikrometern, sind also wesentlich feiner als ein menschliches Haar.

Der Einbau von Elektronik in solche Mikrochips hat zum Ziel, eine gewisse Intelligenz zu integrieren; eine Steuerung oder gar eine automatische Analyse des Experiments, das auf dem Mikrochip durchgeführt wird.

Nun ist es leider so, dass die Physik von Flüssigkeiten uns in diesem Bereich nicht gerade freundlich gesinnt ist. Da bei sehr dünnen Kanälen und somit kleinsten Flüssigkeitsvolumina die Wechselwirkung der Flüssigkeit mit den Kanälen und Kanalwänden dominant wird, wird es z.B. sehr, sehr schwierig, kleine Flüssigkeitsmengen durch Kanäle zu pumpen. Eine gute Analogie sehen Sie vielleicht darin, wenn Sie einmal versuchen, Honig durch einen Strohhalm zu saugen. Nun ist Honig eine sehr viskose Flüssigkeit im Vergleich zu Wasser oder sagen wir Blut, aber die Physik kleinster Flüssigkeitsmengen gaukelt uns eine scheinbar erhöhte Viskosität selbst bei ganz üblichen Flüssigkeiten vor. Die Folge ist, dass ein Mikrochip, der Flüssigkeiten prozessiert, von relativ kräftigen Pumpen bedient werden muss.

Ein anderes, möglicherweise viel ernsthafteres Problem ist, dass sich kleine Flüssigkeitsmengen nicht mehr miteinander mischen lassen. In gewisser Weise ähneln sie dann einem Marmorkuchenteig, der gelbe und der braune Teig mischt sich nicht: man nennt dieses Phänomen "laminare Strömung".

Diese Probleme betrachtend, fragten wir uns als Halbleiterphysiker vor etwa vier Jahren, ob es nicht möglich ist, eine Technologie für Biochips zu implementieren, die im Bereich der Mikroelektronik bereits in den letzten 20 Jahren sehr eindrucksvoll demonstriert hat, dass man hochkomplexe Systeme zu vergleichsweise geringen Kosten mit geringem Aufwand herstellen kann. Und das Schlagwort dort ist die *Planartechnologie*. Wir haben also versucht, mit Methoden der Planartechnologie, so wie sie aus der Mikroelektronik bekannt sind, programmierbare Biochips zu realisieren.

Zunächst einmal galt es, die so lästige erhöhte Wechselwirkung kleiner Flüssigkeitsmengen mit den Wänden von miniaturisierten Schläuchen oder Gräben auszuschalten. Dazu kann man von Mutter Natur lernen:

Betrachtet man nämlich kleinste Flüssigkeitsmengen, wie sie in der Natur vorkommen, z.B. diese Wassertropfen auf einem Spinnennetz, so stellt man voller Erstaunen fest, dass diese kleinen Tröpfchen offenbar gar keinen Behälter

benötigen! Die Tröpfchen hängen behälterlos als kleine Wassertröpfchen an diesem Spinnennetz. Genauere Betrachtung zeigt, dass die Tröpfchengröße auf dicken Fäden und auf dünnen Fäden des Spinnennetzes unterschiedlich ist, bei einer Sorte Faden jedoch relativ gleich groß. Wir haben also zunächst die Frage analysiert, wie dieses zustande kommt.

Dabei stellt sich heraus, dass die Tröpfchengröße von zwei Faktoren beeinflusst wird. Einmal die Oberflächenchemie der Unterlage, in diesem Fall Spinnenfaden, und zum zweiten die Art der Flüssigkeit, in diesem Fall Wasser.

Wenn die Oberflächenchemie und die Geometrie der Unterlage bekannt sind, dann ist das Volumen sich der daraus ergebenden Tröpfchen von der Natur fest vorgegeben. Die Tröpfchen formen sich selbst, die Naturgesetze wollen das so!

Und diesen Schritt haben wir auf die planare Welt von Chips übertragen. Anstelle von Spinnennetzen und Spinnenfäden, haben wir hier – in Gold angedeutet – Bereiche der Chipoberfläche nanotechnologisch und chemisch so modifiziert, dass diese Bereiche für Flüssigkeiten benetzend, also wasserliebend sind. Andere Bereiche des Chips dagegen sind wasserabweisend.

Durch Methoden der Planartechnologie, der sog. Photolithographie können wir diese Bereiche in Form und Größe beliebig einstellen und damit beliebig komplexe Geometrien auf einfache Art und Weise herstellen.

Nur: Wie bewegt man solche kleinen Tröpfchen, die gewissermaßen virtuelle Reagenzgläser sind, auf dem Chip? Wir verwenden dazu die schon erwähnten akustischen Oberflächenwellen. Wenn bestimmte akustische Wellen auf der Oberfläche unseres Chips propagieren, so können sie sehr effizient mit einer darauf befindlichen Flüssigkeit wechselwirken, in dieser Flüssigkeit Strömung anregen oder gar ein kleines Flüssigkeitsvolumen als Ganzes bewegen, so wie ich Ihnen das hier auf diesem Film zeigen möchte.

Wir sehen einen etwa 50 nl großen Wassertropfen, der von links von einer akustischen Oberflächenwelle getroffen wird und Sie sehen, dass sich dieser Tropfen dadurch sehr stark deformiert, wie ein Frosch auf dem Chip herumhüpft und sich von links nach rechts bewegt.

Dieses Konzept etwas weiter entwickelt, ein, zwei Jahre Forschungsarbeit, führte schließlich zu frei programmierbaren mikrofluidischen Prozessoren, wie ich sie Ihnen hier darstellen kann.

Getrieben von akustischen Oberflächenwellen können wir die Tröpfchen auf der Chipoberfläche beinahe beliebig hin und her schieben und dieses elektrisch von einem Computer angesteuert.

Sie sehen, dass verschiedene Tröpfchen unabhängig voneinander bewegt werden können, ganz ähnlich den Flüssigkeitsmengen, die Chemiker mit der Pipette von Reagenzglas 1 ins Reagenzglas 2 füllen. Der wesentliche Unterschied jedoch ist, dass die Tröpfchengröße das Reagenzvolumen, mit dem wir es hier zu tun haben, in diesem Fall nur noch 50 nl beträgt, dies ist eine winzige Flüssigkeitsmenge, die es näher zu erläutern sich lohnt.

Würden Sie zum Beispiel versuchen, eine Espressotasse, die etwa 60 ml Volumen hat, mit 50nl Tröpfchen zu befüllen, so würde das bei einem Tröpfchen pro Sekunde etwa 14 Tage dauern!

Aufbauend auf diesen Forschungsergebnissen waren wir so mutig, im November 2000 die Firma *Advalytix* zu gründen. Es ist uns gelungen, einen großen Halbleiter-Chiphersteller, die Firma Infineon Technologies, und eine *Venture Capital* Firma aus Hamburg dazu zu gewinnen, uns finanziell aus den Startlöchern zu helfen.

Im August 2001 sind wir nach Brunnthal umgezogen, und zwar auf das Gelände eines ehemaligen Triebwerkstestgeländes. Mittlerweile ist die Firma auf etwa 30 Mitarbeiter angewachsen und dass es eine Nanotechnologiefirma ist, sehen Sie unter anderem schon daran, wie sich die Mitarbeiter zusammensetzen: Physiker, Chemiker, Mikrobiologen, Technologen, Elektroniker, Softwareingenieure, natürlich auch Feinmechaniker in der Werkstatt, Konstruktion und Endmontage bilden eine sehr interdisziplinäre Truppe, in der zu arbeiten riesigen Spaß macht.

Unsere etwas ungewöhnliche Technologie im Bereich der Mikrofluidik fand große Anerkennung in den letzten Jahren. So wurden wir z.B. im Jahr 2002 mit einem *Annerkennungspreis* im Rahmen des Bayerischen Innovationspreises ausgezeichnet. Als Physiker freut mich ganz besonders die Auszeichnung *Mittelstandsbetrieb des Jahres 2002* für die Advalytix, und im letzten Jahr erhielten wir den ersten *Biotrends Award* für die Entwicklung einer zukunftsweisenden Technologie im Bereich der Nanobiotechnologie. Besonders erfreulich ist natürlich, dass es uns im vergangenen Quartal gelungen ist, erstmals deutlich schwarze Zahlen zu schreiben.

Diese Nanomischer sind das Herzstück des ersten Produkts, des sog. *Array Boosters*, eines Laborgerätes für die Mikrobiologie, für Genchips, für Proteinchips oder auch für Gewebeschnittanalyse, mit dessen Hilfe es möglich ist, kleine Flüssigkeitsmengen effizient zu durchmischen. Herzstück der Apparatur ist ein Chip in einer Art Chipkarte, auf dem akustische Oberflächenwellen generiert werden. Dieser Chip wird in Kontakt gebracht mit der zu durchmischenden Flüssigkeit und das Durchrühren dieser kleinen Flüssigkeitsmenge, was auf andere Art und Weise nicht möglich ist, reduziert die Analysezeiten dramatisch bzw. erlaubt es dem Experimentator bei wesentlich stärkerer Verdünnung, d.h. unter Schonung von Ressourcen, die Experimente durchzuführen.

Dieses Durchmischen sehen Sie in diesem Film, der innerhalb des *ArrayBoosters* aufgenommen wurde und in dem wir auf der linken Seite einen mit Flüssigkeit und Farbstoff gefüllten etwa 50 µm dicken Kapillarspalt durch den Einsatz akustischer Oberflächenwellen effizient durchmischen. Auf der rechten Seite sehen Sie, was passiert, wenn Diffusion die einzige Möglichkeit der Durchmischung ist. Ein Tintentropfen in einem solchen schmalen Kapillarspalt bewegt sich in der hier dargestellten Zeit praktisch gar nicht.

Üblicherweise ist die Diffusion jedoch die einzige Möglichkeit Flüssigkeiten auf dieser Längenskala zu durchmengen. Der Grund, warum „mit dem Ergebnis eines genetischen Fingerabdrucks in etwa drei Tagen zu rechnen ist“, liegt nicht daran, dass die Forscher am Robert-Koch-Institut in Berlin so langsam arbeiten, sondern

dass die Diffusion in dieser Längenskala ein sehr, sehr langsamer Prozess ist. Sie rühren Ihren Kaffee ja auch um, anstatt zu warten, bis die Milch sich gleichmäßig verteilt hat....

Mittlerweile haben wir aufbauend auf der Oberflächenwellentechnologie ein ganzes Portfolio unterschiedlichster Anwendungen realisieren können. Ein Beispiel sehen Sie hier. Es handelt sich hier um ein Chiplabor, mit Hilfe dessen kleinste Spuren genetischen Materials auf dem Chip vollautomatisch vervielfältigt und einer nachfolgenden Analyse zugeführt werden können.

Links sehen Sie den Chip bei der Arbeit, im rechten Teil des Bildes ein elektrophoretisch hergestelltes Diagramm, mit dessen Hilfe genetisches Material auf Länge bzw. Anzahl von Basenpaaren analysiert werden kann: Ein genetischer Fingerabdruck!

Der Array Booster hat mittlerweile natürlich Geschwister bekommen. So sind verschiedenste Produkte in der Pipeline, die letztendlich immer zum Ziel haben, kleinste Flüssigkeitsmengen in den unterschiedlichsten Anwendungen effizient zu mischen und dadurch Reaktionszeiten zu verkürzen.

Hier haben wir z.B. ein sog. *SlideBooster*, der vornehmlich für Proteinanalyse oder Gewebeschnittsanalyse eingesetzt wird, der *PlateBooster*, der Einsatz findet in den weit verbreiteten sog. *Mikrotiterplatten* und eine integrierte *Waschstation* für Biochips dieser neuen Generation.

Um unsere Produkte weltweit zu vertreiben, ist es nicht möglich, mit 30 Personen aus einem Raketenteststand in Brunnthal heraus zu operieren. Aus diesem Grunde haben wir in den vergangenen anderthalb Jahren ein weltweites Distributorennetzwerk aufgebaut, von dem Sie einige Standorte auf dieser Folie sehen.

Sehr geehrte Damen und Herren, verehrter Herr Staatsminister, ich hoffe, ich konnte Ihnen in den vergangenen 10 Minuten einen kleinen Einblick geben, wie es möglich ist, aus der Forschung heraus, aus einer "spinnerten Idee" heraus, Produkte zu entwickeln, die mittlerweile in High-Tech-Labors der Nanobiotechnologie auf der ganzen Welt zu finden sind.