Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät *90(2007), 139–155*

J. Michael Köhler

Nanotechnologie im chemischen und im biotechnischen Labor: Mikrodurchflußreaktoren und Nanolitersegmenttechnik

1. Einleitung

Die Nanotechnologie umfaßt ein weites Spektrum von Techniken. Die meisten Methoden lassen sich einer von zwei großen Strategien zuordnen. Wenn die Erzeugung und Handhabung von funktionellen Nanostrukturen im wesentlichen auf Selbstorganisationseffekten beruht oder die lebende Natur als direktes Vorbild wirkt, spricht man von „bottom-up-Strategie". In diesem Fall ergeben sich Struktur und Funktion der Nanosysteme aus dem Zusammenspiel atomarer bzw. molekularer Komponenten. Wenn dagegen bewährte ingenieurtechnische Lösungen in den Nanometerbereich hinab skaliert werden, ist von „top-down-Strategie" die Rede. Die damit verbundenen Techniken leiten sich im wesentlichen vom dem in der Mikroelektronik und in der Mikrosystemtechnik bewährten Technologiekonzept der Planartechnik ab. Sie sind von physikalischen Beschichtungs- und Strukturierungstechniken, namentlich der Dünnschichttechnik und der lithografischen Verfahren geprägt.

In den lithografischen Verfahren wird die Präzision der Formgebung und die Umsetzung eines Designs in ein bestimmtes System durch eine räumliche Zuordnung von Komponenten erreicht, die über eine hohe Genauigkeit der Zuordnung zu einem äußeren Koordinatensystem vermittelt wird. Geometrische Messungen und präzise Manipulation sind Voraussetzung für die Bildung des Nanosystems. Während bei der top-down-Strategie die Formgebung und der direkte Materialschluß von nanostrukturierten Festkörperelementen im Mittelpunkt der Technologien steht, ist für die bottom-up-Strategie die spontane, aber selektive Wechselwirkung von molekularen Komponenten in einer beweglichen Phase – in Analogie zu Zellen zumeist der flüssigen Phase – von ausschlaggebender Bedeutung. Die Entstehung einer gewünschten Systemarchitektur wird nicht durch Bewegung gegenüber einem äußeren Koordinatensystem, sondern durch die Präzision der relativen Zuordnung aufgrund

spontaner Bewegungsprozesse erreicht. Die äußeren Bedingungen der bottom-up-Nanotechnologie rücken deshalb ganz in die Nähe klassischer biochemischer und chemischer Prozesse. Der Schlüssel liegt in der Wohldefiniertheit von lokalen Bedingungen der molekularen Bewegung und chemischen Wechselwirkung. Die Handhabung kleinster Stoffmengen bis herab auf das Niveau kleiner Molekül- und Nanopartikelensembles und von Einzelteilchen ist der Schlüssel für die bottom-up-Nanotechnologie.

Die lokale Einstellung wohldefinierter molekularer Bewegungs- und Reaktionsbedingungen erreicht die Natur durch die zelluläre und subzelluläre Raumorganisation. Dieses Prinzip der Mikrokompartimentierung findet in der Entwicklung mikrostrukturierter Reaktionsräume seine moderne technische Entsprechung. Im Rahmen der Mikroreaktionstechnik werden Reaktionsvolumina und Reaktionsabläufe miniaturisiert. Dabei hat sich eine Entwicklung der Volumina von Laborprozessen vom Liter- und Milliliterbereich bis in den unteren Mikroliter- und den Nanoliterbereich vollzogen. Im chemischen und biologischen Labor ist dadurch eine „Nanolitertechnologie" entstanden, in der zwar im allgemeinen keine Nanometer-Strukturtechnik realisiert wird, mit der aber kleine Stoffmengen und Operationen bis zum Einzelzellniveau und bis zu kleinsten Teilchenensembles prozessiert werden. Diese fluidische „Nanotechnologie" ist mehr als eine Abwärtsskalierung chemischer Reaktoren. Sie ermöglicht die automatisierte Durchführung von Stoffoperationen auf kleinstem Raum. Sie bildet eine Technik, um stoffgebundene Informationen auszulesen und Meßelemente und Aktuatoren als Informationssschnittstellen zwischen stofflicher und digital-elektronischer Information zu integrieren. Schließlich gibt sie den Rahmen für Selbstorganisationsprozesse vor, die für die Assemblierung von Nanopartikeln und Molekülen zu funktionellen Nanoarchitekturen genutzt werden können. Im folgenden werden einige Grundzüge der Mikroreaktions- und Nanolitertechnik für chemische, biochemische und zellbiologische Prozesse diskutiert und Anwendungsbeispiele vorgestellt.

2. Mikrodurchflußanordnungen für die Nanomaterial-Synthese

Mikrodurchflußreaktoren übertragen das Prinzip der kontinuierlichen Prozeßführung aus der großmaßstäblichen Technik in den Laborbereich [1]. Mikrotechnisch hergestellte Bauelemente unterstützen dabei Funktionen wie schnellen Wärmetausch und raschen Stoffübergang, beispielsweise mit Hilfe von lithografisch hergestellten Dünnschichtporenmembranen (Abb. 1). In Mikrodurchflußreaktoren können die Vorgänge der Stoffmischung, der Stoff-

und Wärmeübertragung und Grenzflächenprozesse besser als in einem Rührreaktor („batch-Prozeß") kontrolliert werden. Das kann auch für die Herstellung von Nanopartikeln genutzt werden [2]. Nanoskalige Festkörper sind wegen ihrer besonderen elektronischen und optischen Eigenschaften auf der einen Seite und wegen der Fähigkeit, selektive Wechselwirkungen mit anderen Teilchen einzugehen, auf der anderen Seite auch für die Nanotechnologie von größtem Interesse [3-5]. Metallische Nanopartikel werden vor allem als Komponenten von nanoelektronischen Systemen („Nano-confinements", „Nanowires"), aber auch als Pigmente und Markierungselemente („Nanolabels") sowie als selektive Katalysatoren („Nano-tools") eingesetzt und in zunehmender Breite in Betracht gezogen. Die Eigenschaften der Partikel hängen dabei in starkem Maße von der Zusammensetzung und den Entstehungsbedingungen ab.

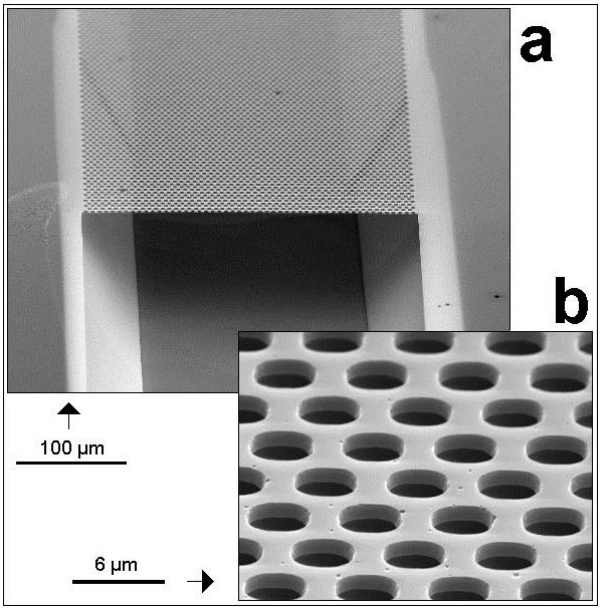

Abb. 1: Beispiel einer mikrofluidischen Grabenstruktur mit freitragender Porenmembran, hergestellt durch Kombination von Photolithografie, reaktivem Ionenätzen, isotropem und anisotropem Naßätzen: a) Graben in Si(100) mit Anschnitt der Separationsmembran, b) Ausschnitt der Porenmembran mit streng regulärer Porengröße (Präparation: IPHT Jena)

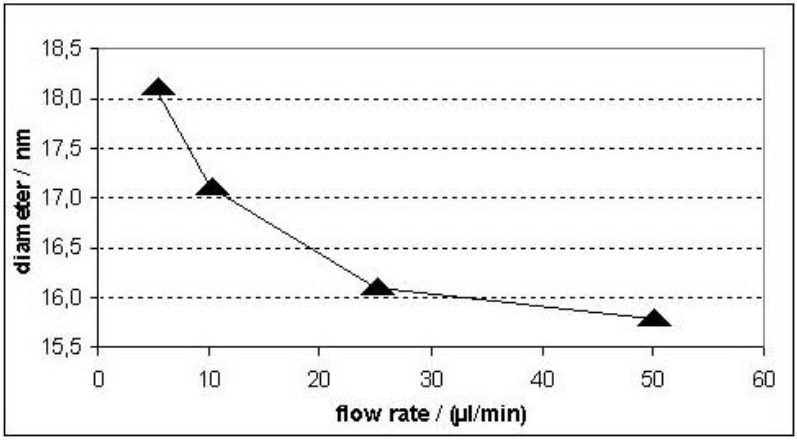

Abb. 2: Beeinflussung des Durchmessers von Nanopartikeln durch die Volumenflußrate bei der Herstellung von kolloidalem Gold durch Reduktion einer Tetrachloroauratlösung mit Ascorbinsäure in einer Mikrodurchflußanordnung mit statischem Mikromischer

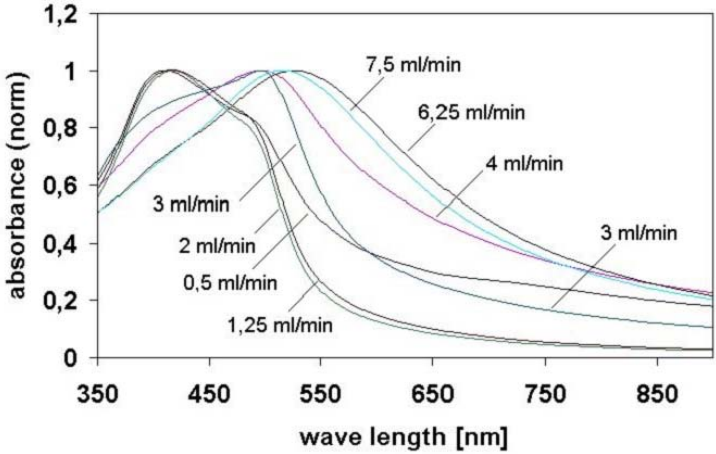

Abb. 3: Einfluß der Volumenflußrate auf die optischen Eigenschaften einer Nanopartikelsuspension: Herstellung von Gold/Silbernanopartikeln in einem zweistufigen Mikrodurchflußprozeß in einem statischen Mehrstufenmikromischer unter Konstanhaltung aller Flußratenverhältnisse (Reduktion von Tetrachloroaurat und Silbernitrat in wässriger Lösung durch Ascorbinsäure)

Es konnte gezeigt werden, daß in Mikrodurchflußanordnungen die Größenverteilung von Nanopartikeln gut gesteuert werden kann und sich auch die Größe selbst innerhalb gewisser Grenzen einstellen läßt [6]. So kann der Durchmesser von Au-Nanopartikeln, die in einer Mikrodurchflußsynthese durch Reduktion von Tetrachloroaurat mit Ascorbinsäure gebildet werden, allein durch die Variation der Flußrate zwischen 5 und 50 L/min von 18,1 über 17 und 16 bis auf 15,8 nm reduziert werden (Abb. 2). Besonders empfindlich läßt sich die Qualität zusammengesetzter Nanopartikel bei Mehrstufensynthesen steuern. Bei der Bildung von Au-Ag-Nanopartikeln in einem Zweistufen-Durchflußverfahren werden die optischen Eigenschaften der kolloidalen Produktlösungen zum einen vom Verhältnis der eingesetzten Metallsalzlösungen, zum anderen aber entscheidend von der Flußrate bestimmt. Auch bei gleichem Metallverhältnis ändert sich die Produktlösung und damit auch das Absorptionsspektrum stark. Ursache sind die veränderten Verweilzeiten zwischen Goldkeimbildung und Silberabscheidung, die zu Unterschieden im Partikelaufbau führen (Abb. 3).

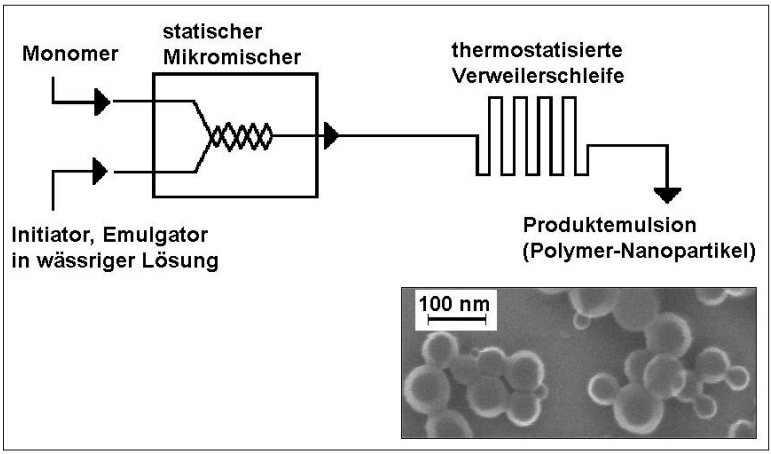

Abb. 4: Experimentelle Anordnung bei der Mikrodurchflußpolymerisation von Styren

Mikrodurchflußsynthesen können auch für die Erzeugung von Polymernanopartikeln eingesetzt werden. Abbildung 4 gibt den schematischen Aufbau einer miniaturisierten Durchflußanordnung für eine kontinuierliche Mikrosynthese wieder. In einem statischen Mikromischer wird aus einer Monomerflüssigkeit (organische Phase) und einer Lösung von Initiator und Emulgator (wässrige Phase) eine Emulsion gebildet. In dieser entstehen in einer nachfol-

genden Verweilerschleife Polymernanopartikel. Die Methode wurde anhand der Bildung von Polystyrenpartikeln (Abb.5) demonstriert [7].

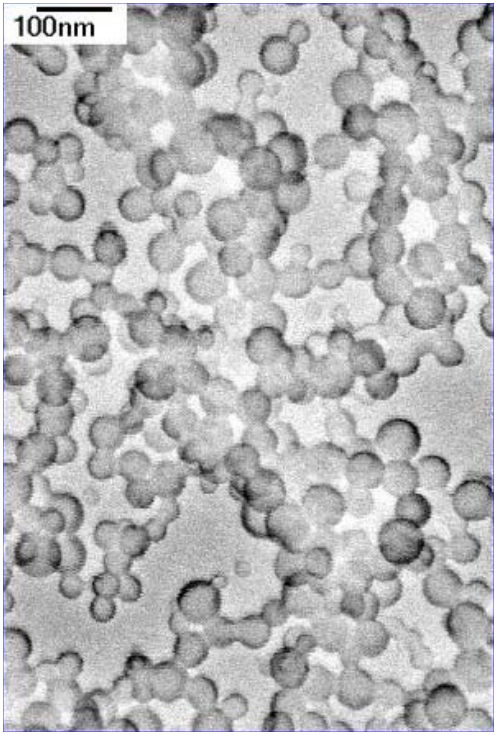

Abb. 5: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Polystyrennanopartikeln, erhalten bei der Emulsionspolymerisation in einem Mikrodurchflußsystem unter Einsatz eines statischen Mikromischers

3. Mikrofluidsegment-Technik

Während das Innenvolumen von statischen Mikromischern, wie im 2. Abschnitt beschrieben, im unteren Mikroliterbereich liegt, können Reaktionskompartimente für Mikrodurchflußsysteme mit deutliche kleineren Volumina durch die spontane Ausbildung von Mikrofluidsegmenten in flüssig/flüssig-Zweiphasensystemen realisiert werden [8-13]. In Abhängigkeit vom jeweiligen Kanal- oder Kapillardurchmesser liegen die Volumina der Einzelsegmente im Submikroliter-, im Nanoliter- oder im Pikoliterbereich.

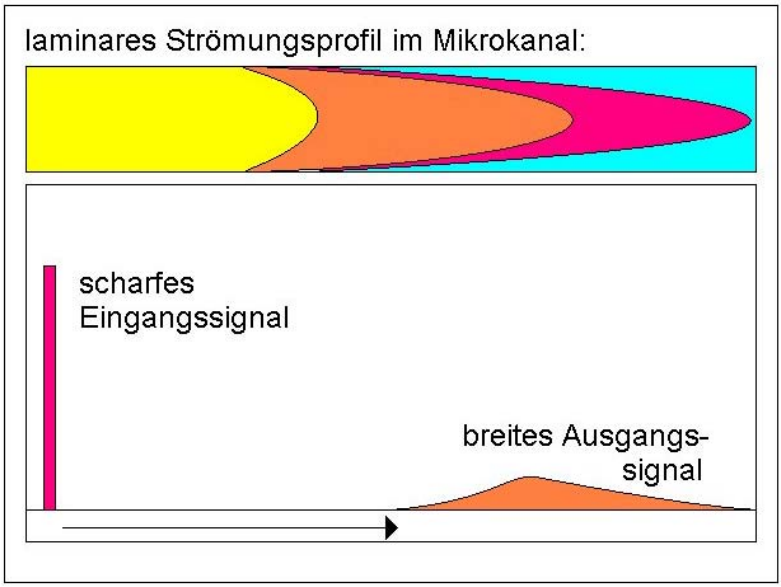

Abb. 6: Fluidische Dispersion in Mikrokanälen; oben: laminare Strömung, unten: Verbreiterung von schmalen Eingangssignalen zu breiten Ausgangssignalen

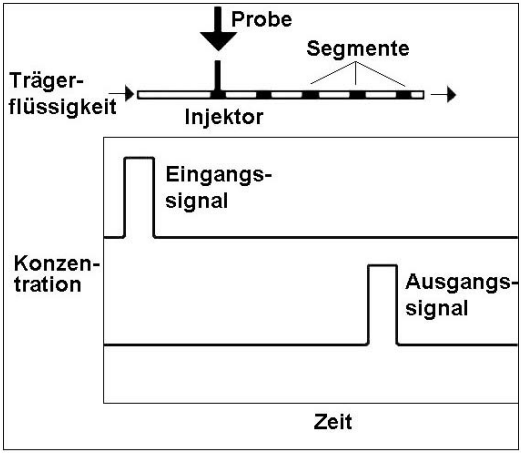

Abb. 7: Prinzip der idealen Pfropfenströmung in flüssig/flüssig Zweiphasensystemen: Segmentbildung in Mikrofluidkanäle

Die Mikrofluidsegmenttechnik ist besonders für die Einstellung konstanter Verweilzeiten interessant. In Mikrokanälen, die von homogenen flüssigen Phasen durchströmt werden, stellt sich im allgemeinen ein laminares Strömungsprofil ein, das eine starke fluidische Dispersion zur Folge hat. Im Ergebnis entsteht eine breite Verweilzeitverteilung (Abb. 6). Das ist für zeitkritische chemische Prozesse häufig nachteilhaft. Im Gegensatz dazu liegt bei strömenden Mikrofluidsegmenten eine ideale Pfropfenströmung vor. Die Verweilzeiten aller Teilchen sind praktisch identisch (Abb. 7). Damit ist eine sehr gute Voraussetzung für die Einstellung einer hohen Einheitlichkeit in der Produktverteilung gegeben.

Mikrofluidsegmente sind wegen der Pfropfenströmung auch besonders gut für serielle chemische oder biologische Prozesse einsetzbar [14-16]. Größere Serien von Proben können in kurzem Abstand nacheinander in Mikrofluidsystemen prozessiert werden, wenn eine Pfropfenströmung vorliegt und ein Übersprechverhalten, d.h. eine Übertragung von Material aus einer Probe in eine nachfolgende mittels einer inerten Trägerphase ausgeschlossen werden kann. Dadurch können Nanoliter-Experimentserien mit Konzentrationsabstufungen, z.B. im Rahmen von mikrokombinatorischen Synthesen, bei kinetischen Untersuchungen, für das Katalysatorscreening aber auch bei analytischen Untersuchungen und für toxikologische und zellbiologische Screenings durchgeführt werden.

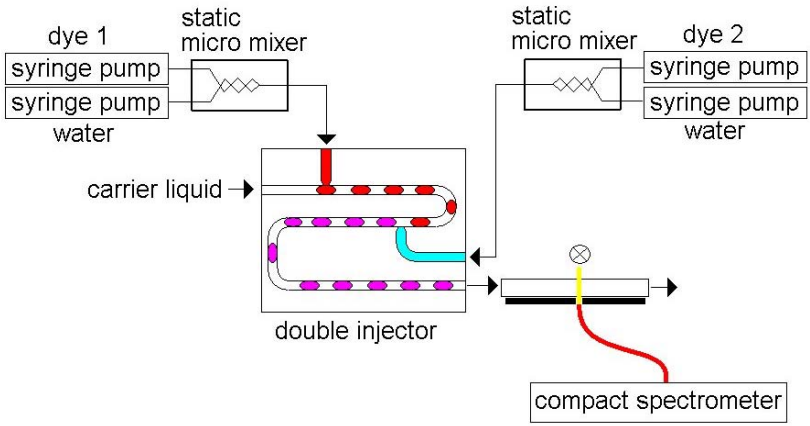

Abb. 8: Experimentelle Anordnung für die Erzeugung konzentrationsabgestufter Segmentzusammensetzungen im Nanoliterbereich (Modellexperiment mit Farbstofflösungen)

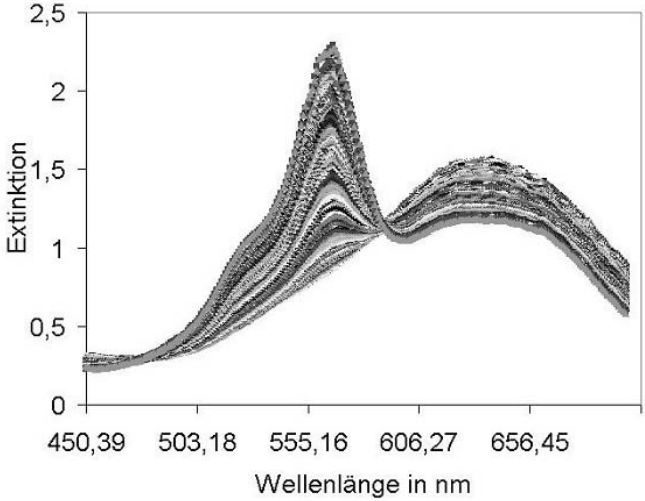

Abb. 9: Serie von UV/VIS-Spektren erhalten durch mikrospektralphotometrische Messung in einer Serie von bewegten Nanoliterfluidsegmenten mit abgestufter Konzentration der Inhaltsstoffe

Die Einstellung von Konzentrationsabstufungen kann mit Hilfe von Doppelinjektoren durchgeführt werden, indem in bereits vorgebildete Segmente unterschiedliche Mengen von einer zweiten Stammlösungen hinzudosiert werden. Abbildung 8 zeigt eine mikroreaktionstechnische Anordnung für die Erzeugung von konzentrationsabgestuften Segmentserien im Nanoliterbereich. Zwei Ausgangsmaterialien (im Modellversuch Farbstoff 1 und Farbstoff 2) werden in zwei statischen Mikromischern mit Lösungsmittel (Wasser) vorgemischt. Innerhalb einer Versuchsserie wird die Gesamtflußrate an beiden Eingangskanälen konstant gehalten, indem die Flußrate für das Lösungsmittel und die Flußrate für die zu dosierende Substanz komplementär zueinander eingestellt werden. Die Einstellung erfolgt über PC-gesteuerte Spritzenpumpen. Die konstanten Gesamflußraten gewährleisten, daß trotz veränderter Konzentrationen an den Mikroinjektoren gleichbleibende Bedingungen für die Segmentbildung und die Zudosierung herrschen und Segmente konstant bleibenden Volumens gebildet werden. Die Größe, der Abstand und die Zusammensetzung der Segmente kann durch ein nachgeschaltetes Mikrodurchflußphotometer oder eine an ein Kompaktspektralphotometer angeschlossene Mikrodurchflußmeßzelle verfolgt werden. Dank Aufnahmezeiten, die im Zehntelsekundenbereich liegen können, ist es möglich, auch bei relativ hoher Segmentfrequenz photometrische Daten oder komplette Spektren von allen Segmenten zu gewinnen. Abbildung 9 zeigt eine größere Serie

von Spektren, die bei Konzentrationsabstufungen in einer Serie von Segmenten aufgenommen worden sind. Die Zweiwellenlängen-Messung belegt eine relativ gute Qualität in der Einstellung der Konzentrationen. Bei Zudosierung von zwei Farbstoffen in unterschiedlichen Konzentrationen und entgegengesetzter Konzentrationsänderung wird erwartungsgemäß ein monotoner Anstieg im Absorptionsmaximum des einen und ein monotoner Abfall im Absorptionsmaximum des zweiten Farbstoffes beobachtet (Abb. 10). Das Volumen der vermessenen Einzelsegmente liegt dabei im Bereich von etwa 200 nl.

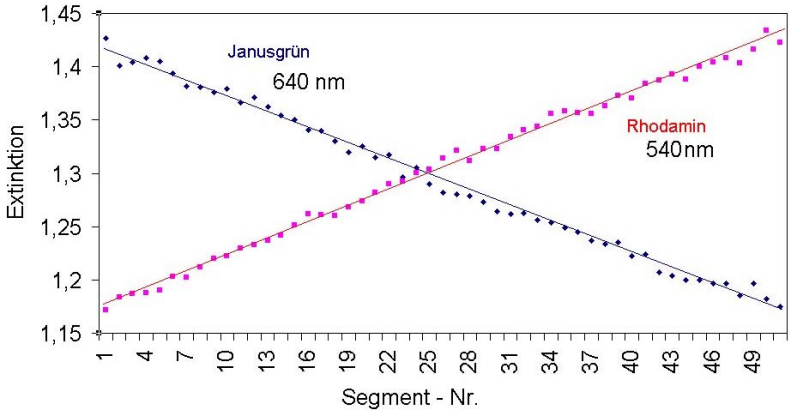

Abb. 10: Schrittweise Änderung der Extinktion von Nanoliterfluidsegmenten entsprechend der abgestuft injiziierten Ausgangslösungen

Die Reproduzierbarkeit in der Einstellung von Segmentgröße und Segmentabstand kann mit Hilfe von Durchflußphotometern gut überprüft und im Sinne eines Prozeßmonitorings kontinuierlich erfaßt werden. Bei Abtastraten von bis zu 5 kHz sind dabei auch bei Probenfrequenzen von mehreren hundert Probesegmenten pro Minute Genauigkeiten besser als 1% erreichbar. Die Qualität von Segmentpopulationen kann dabei sehr gut anhand von Größen-Abstands-Diagrammen erfaßt werden. Abbildung 11a zeigt ein Beispiel für eine Segmentpopulation mit vergleichsweise geringer Schwankung in Größe und Abstand der Segmente. Unter ungünstigen Bedingungen können größere Abweichungen auftreten (Abb. 11b). Namentlich in Fluidnetzwerken, in denen unterschiedliche Segmentströme vereingt werden und in denen es auch zur Teilung oder zum Verschmelzen von Segmenten kommen kann, treten häufig komplexe Populationen von Segmenten auf. Ein Beispiel von einer Verteilung von Segmenten zu Subpopulationen im Größen-Abstands-Dia-

gramm bei einer Segmentserie, die in einer Doppelinjektoranordnung erhalten wurde, zeigt Abbildung 11c.

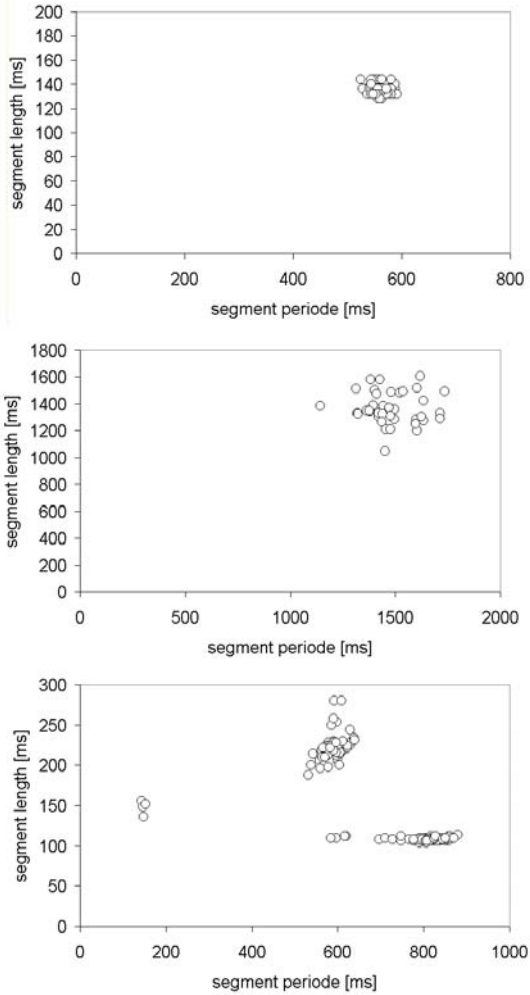

Abb. 11: Charakterisierung von mikrofluidischen Segmentpopulationen nach Segmentlänge (gemessen in ms Passagezeit am Sensor) und Segmentperiode (Abstand + Länge): a) Poulation mit relativ enger Größe- und Abstandsverteilung, b) Population mit breiterer Segmentgrößen- und abstandsverteilung, c) Bildung von Teilpopulationen mit unterschiedlicher Verteilungscharakteristik von Segmentgrößen und -abständen

4. Nanoliterfluidsegmente im biologischen Screening

Eine Aliquotierung von Flüssigkeiten im Submikroliterbereich ist von großem Interesse für miniaturisierte biologische Screenings. Bei einem Ausgangsvolumen von nur einem Milliliter werden bei einem Segmentsvolumen von 100 nl 10 000 Probenvolumina erhalten. Eine solche Unterteilung findet, z.B. bei der Suche nach neuen unbekannten Mikroorganismen Anwendung. Bei der Kultivierung von Zellen aus komplexen Gemischen besteht das Problem, daß schnell wachsende Keime langsamer wachsende überwachsen. Durch eine konsequente Trennung der Kulturräume ist die Erzeugung von separaten Mikroorganismenklonen möglich. Voraussetzung dafür ist eine Aliquotierung, die dafür sorgt, daß sich in einem wesentlichen Teil der Segmente genau eine Zelle befindet. Gelingt das, so können auch langsam wachsende Keime kultiviert und somit einer nachfolgenden Analyse und Tests unterzogen werden. Man erhofft sich, auf diese Weise Zugang zu Mikroorganismen mit neuen, bisher unbekannten Syntheseleistungen zu erhalten, um neue Wirkstoffe, etwa für Arzneimittel, zu gewinnen [17].

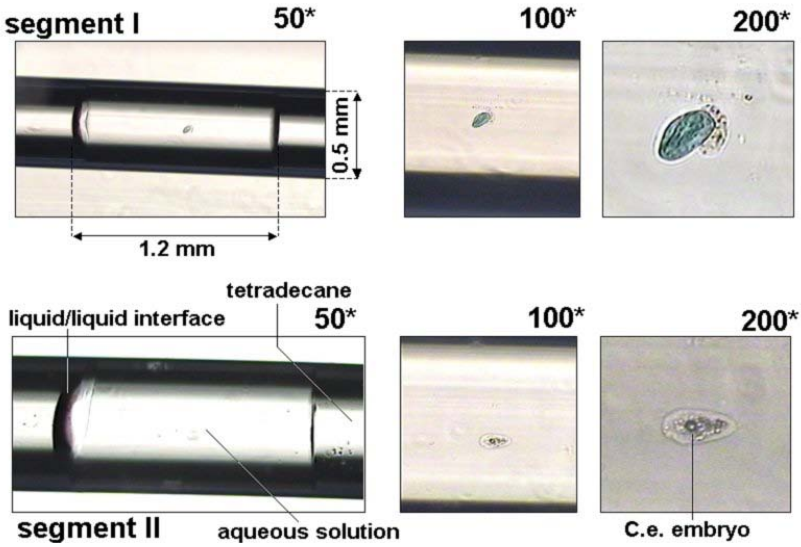

Abb. 12: Einführung multizellulärer Systeme in Mikrofluidsegmente: Embryonen von C. elegans in einem wässrigen Kultursegment, eingebettet in eine Trägerphase von Tetradekan

Serien von gleichartigen Klonen in Mikrofluidsegmenten lassen sich auch für toxikologische und pharmazeutische Screenings einsetzen. Dabei können neben Mikroorganismen auch humane Zellkulturen verwendet werden. Die Einstellung von Konzentrationsabstufungen potentieller Schadstoffe oder Wirkstoffe ist für die Ermittlung von Dosis-Wirkungs-Kurven wichtig. Mikrosegmentierte Flüsse sind auch interessant für die Ermittlung von Kombinationswirkungen, da sich mit diesem Prinzip größere Zahlen von Wirkstoffkombinationen einstellen lassen.

Neben dem Einsatz von Mikroorganismen- und Zellkulturen ist für Screenings auch die Bestimmung des Einflusses von Wirkstoffen auch Differenzierungsprozesse in Zellverbänden und während der Embryonalentwicklung interessant. Es konnte anhand des Fadenwurms C. elegans gezeigt werden, daß auch Eier in Nanoliter-Fluidsegmente eingeschleust werden können (Abb. 12) und eine Embryonalentwicklung in den Segmenten stattfinden kann [18].

Zukünftige Studien sind darauf ausgerichtet, das Potential der Mikrofluidsegmenttechnik auch für die Beurteilung von Umweltsschadstoffen zu erschließen. Neben der Beurteilung von chemischen Einflussfaktoren auf die Vermehrung von Einzellern und die Entwicklung von Mehrzeller, könnten Mikrofluidsegmente auch eine interessante Option für die Untersuchung von Interaktionen zwischen einzelnen Zellen im Sinne „mikroökologischer" Screenings werden. In Mikrofluidsegmentserien ließen sich zahlreiche Zellkombinationen bzw. Zell-Wirkstoffkombinationen einstellen und testen.

5. Mikrofluidik als Schnittstelle zur molekularen Information

Mikro- und nanofluidische Systeme können Hilfsmittel zur Übertragung stoffgebundener Information in elektronische Information darstellen. Durch die Kompartimentierung von Reaktionsräumen ist eine separate chemische, aber auch sensorische Adressierung von Teilvolumina möglich. Speziell in zweidimensionalen Trägern wie den Mikro- und Nanotiterplatten und in eindimensionalen Anordnungen wie den mikrosegmentierten Flüssen können komplex zusammengesetzte Analyte – etwa auch Zellinhalte – aliquotiert und separat untersucht werden.

Die für die DNA-Technik gut eingeführte PCR-Technik zur selektiven Verstärkung von Sequenzabschnitten kann in Nanolitersegmenten angewendet werden [19, 20]. Damit ist es möglich, Serien von DNA-Abschnitten in einem seriellen Verfahren chemisch zu verstärken und anschließend Molekulargewichte zu bestimmen oder auf die Ausgangskonzentration der einzelnen

Sequenzen zurückzuschließen. Mikro- und nanofluidische Techniken werden inzwischen auch für die Auslesung von Sequenzinformationen mit Hilfe von DNA-Chips eingesetzt.

Mit der PCR vergleichbare chemische Techniken zur molekularen Amplifikation und Sequenzierung stehen leider bisher nicht für Proteine oder synthetische Sequenzmoleküle wie z.B. Copolymere, Terpolymere usw. zur Verfügung. Prinzipiell besitzen aber auch synthetische Makromoleküle ein hohes Informationsspeicherungspotential, das mit Hilfe nanofluidischer Techniken erschlossen werden könnte. Hier besteht eine große Herausforderung für die moderne Polymer- und Katalyseforschung.

Die Umsetzung von elektronisch gespeicherten Designdaten in Moleküle oder die Übertragung elektronisch gespeicherter Zeichenketten in molekular codierte Informationen ist eine weitere Herausforderung künftiger Entwicklungen. Neben der erforderlichen Kontrolle von Reaktionsbedingungen und dem Einsatz geeigneter Katalysatoren dürfte das automatisierte Handling von Probenströmen eine der wichtigsten Komponenten für eine zukünftige chemische Informationsverarbeitung sein. Hierbei wird die gute Manipulierbarkeit von Nano- und Pikofluidsegmenten in Mikrokanälen aller Voraussicht nach eine wichtige Rolle spielen. Dazu sind automatisierbare Prozesse der Erzeugung von kleinsten Fluidsegmenten, aber auch des kontrollierten Transportes, des Stoppens, der Vereinigung mit anderen Fluidsegmenten und der Aufspaltung erforderlich. Dazu wird es eine Entwicklung nanofluidischer Netzwerke mit integrierten Transducern für gesteuerte und geregelte fluidische Prozeßführungen geben.

6. Ultraminiaturisierung: Von der Nanolitertechnik zur Fluidik im Nanometerbereich

Ein Volumen von einem Nanoliter entspricht einem Würfel mit einer Kantenlänge von 100 μm. Nanolitertechnologie ist bezüglich des Volumens also weit von Nanometertechnologie entfernt. Es gibt in den letzten Jahren jedoch zunehmend Untersuchungen zum Verhalten von Flüssigkeiten in weitaus kleineren Reaktionsräumen und zum Verhalten gegenüber Strukturen und Begrenzungen im Nanometerbereich.

Theoretische Überlegungen zeigen, daß selbst in molekularen Nanoröhren, wie etwa in Kohlenstoff-Nanotubes, mit einem Fluidtransport zu rechnen ist. Jüngste Untersuchungen demonstrieren die Ausbreitung einer Diffusionsfront in Kanälen mit Durchmessern im Submikrometerbereich. Durch zeitli-

che Kontrolle des Diffusionsprozesses läßt sich dabei die Belegung von Oberflächen im Inneren von Kanälen durch Moleküle der flüssigen Phase steuern [21].

Beim Durchströmen von Flüssigkeiten durch Kanäle mit Nanometerabmessungen sind die Moleküldurchmesser nicht mehr gegenüber der Kanalweite vernachlässigbar. Neben den aus der klassischen Fluidik bekannten Effekten des nicht-Newtonschen Fließverhaltens, wie sie bei Polymerlösungen, Suspensionen und Emulsionen auftreten, werden im Nanometerbereich aufgrund spezifischer Wandkontakte, durch Orientierungsvorgänge und Ordnungprozesse aufgrund der enormen Scherkräfte Abweichungen auch bei kleinen Nanopartikeln und kleinen Molekülen erwartet.

Besondere Effekte sind auch für den Transport größerer Moleküle in Nanometerkanälen zu erwarten. So konnte bereits für Lösungen von DNA gezeigt werden, daß die kettenförmigen Moleküle sich beim Durchströmen von Nanokanälen nicht nur ausrichten, sondern auch stark strecken [21].

In den vergangen Jahren wurden unterschiedliche technologische Zugänge zur Herstellung von Nanokanälen realisiert. Wie bei Mikrokanälen können auch Nanokanäle durch Substratbonden von nanolithografisch bearbeiteten Wafern erhalten werden. Alternative Techniken nutzen spezielle Effekte im Nanometerbereich aus. So konnten Nanokanäle aus mäßig beweglichem Polymermaterial, die durch lithografische Nanostrukturierung auf planaren Substraten vorgeformt worden waren, allein durch eine oberflächenspannungsinduzierte Deformation von Seitenwänden verschlossen werden [22]. Senkrecht zur Waferoberfläche verlaufende Kanäle in dichter Anordnung können z.B. durch anodisches Tiefenätzen einer primär durch Ionenstrahllithografie erzeugten Array-Struktur in Aluminium erhalten werden [23.]

Besonderes Interesse verdienen im Submikrometer- und im Nanometerbereich wiederum die flüssigen Mehrphasensysteme. Flüssigkeiten, die in andere, nicht miteinander mischbare, Flüssigkeiten eingebettet sind, bilden umso stabilere Phasen, je kleiner sie sind. Oberflächenladungen oder in der Grenzfläche angereicherte Tensidmoleküle tragen mit abnehmendem Volumen-zu-Oberfläche-Verhältnis immer effizienter zur Stabilisierung der kleinen flüssigen Phasen bei. Die flüssigen Nanophasen können durch einen kritischen Grenzflächendruck p_c beschrieben werden, der dem Verhältnis der Grenzflächenspannung Φ zwischen innerer und äußerer flüssiger Phase und der Partikelgröße entspricht, die am besten durch einen Längenparameter l beschrieben wird, der dem Verhältnis von Volumen V zu Oberfläche A entspricht:

$$p_c = \Phi / l = \Phi * A/V \quad (1)$$

Während ein Tropfen oder Segment von 1 µl bei einer Grenzflächenspannung von 40 mN/m einen kritischen Grenzflächendruck von lediglich ca. 40 Pa (0,0004 atm) aufweist, steigt dieser Druck bei einem Mikrotröpfchen von 1:m Größe auf etwa 40 000 Pa, d.h. 0,4 atm an. Bei Nanotröpfchen mit einem Durchmesser von 25 nm liegt der Grenzflächendruck in der Größenordnung von 1 MPa, d.h. ca. 10 atm.

In homogenen Phasen steigt bei gleichbleibender Volumenflußrate der strömungsbedingte Druckabfall mit abnehmendem Kanaldurchmesser stark an $\Delta p \sim 1/r^4$). In den Proportionalitätsfaktor geht die Viskosität des Fluides ein. Für mittel- und höherviskose Fluide, die bei flüssig/flüssig-Zweiphasenströmungen in eine niedrigviskose Trägerflüssigkeit eingebettet sind, spielt die eigene Viskosität keine Rolle. Niedrigviskose Trägerflüssigkeiten wirken auf die Segmente der höheren Flüssigkeit wie ein Schmiermittel, so daß diese auch in engen Kanälen mit vergleichsweise geringem Druckabfall transportiert werden können. Besonders interessant könnte in Zukunft der Einsatz von druckverflüssigten Gasen (wie z.B. Propan, Äthan, Methan, Edelgase) als inerte Trägerphasen für die Manipulation von Nanotröpfchen in nanosegmentierten Flüssen werden.

Die Verwendung von flüssig/flüssig-Zwei- und Mehrphasensystemen wird vor allem für die Anwendung nanofluidischer Netze Bedeutung erlangen. Es ist zu erwarten, daß in den kommenden Jahren Bauelemente und Systeme entstehen, mit denen Serien von mikro- und nanofluidischen Segmenten nicht nur generiert, sondern auch manipuliert, systematisch geteilt und verschmolzen werden können. Solche Fluidoperationen könnten den Weg für hochintegrierte und automatisierte Systeme frei machen, in denen fluidische, molekulare und elektronische Prozesse zusammengeführt und ähnlich wie in Organismen komplexe Reaktionsnetzwerke und komplexe Informationsnetzwerke integriert sind.

Danksagung

Für zahlreiche Diskussionen zur Realisierung und Anwendung mikrosegmentierter Flüsse und experimentelle Unterstützung danke ich Th. Henkel (Jena), F. Jahn (Jena), K. Martin (Jena), M. Roth (Jena), J. Metze (Heiligenstadt), S. Schneider (Ilmenau), F. Möller (Ilmenau), A. Groß (Ilmenau), J. Wagner (Ilmenau), A. Brösing, M. Günther, M. Held und M. Ogrisek (Ilmenau). Für die finanzielle Unterstützung der Arbeiten im Rahmen des Projektes

Serizell danke ich dem BMBF und dem Projektträger VDI/VDE Berlin sowie der Deutschen Bundesstiftung Umwelt.

Literatur

[1] W. Ehrfeld, V. Hessel, H. Löwe; Microreactors (Wiley VCH 2000)
[2] R. Schenk, M. Donnet; V. Hessel, Ch. Hofmann, N. Jongen, H. Löwe; IMRET 5, (2001), 489
[3] A. Henglein; Chem. Rev. 89 (1989), 1861
[4] S. Mann, H. Cölfen; Angew. Chem. 115 (2003), 2452
[5] C. M. Niemeyer, D. Blohm; Angew. Chem. 111 (1999), 3039
[6] J. Wagner, J. M. Köhler; Nano Letters 5 (2005), 685
[7] P. M. Günther, J. Wagner, G. A. Groß, J. M. Köhler; 9th Internatl. Conf. On Miniaturized Systems -TAS (Boston, October 9-13, 2005), 918-920
[8] J. R. Burns and C. Ramshaw; Lab on a Chip 1 (2001), 10
[9] T. Nisisako, T. Torii and T. Higuchi; Lab on a Chip 2 (2002), 19
[10]I. Shestopalov, J.D. Tice, R. F. Ismagilov; Lab Chip, 4 (2004), 316
[11]B. Zheng, J. D. Tice and R. F. Ismagilov; Anal. Chem.,76 (2004), 4977
[12]J. M. Köhler, Th. Henkel, A. Grodrian, Th. Kirner, M. Roth, K. Martin and J. Metze; Chem. Engn. J. 101 (2004), 201
[13]T. Henkel, T. Bermig, M. Kielpinski, A. Grodrian, J. Metze and J. M. Köhler; Chemical Engineering Journal, 101 (2004), 439-445.
[14]H. Song, H., J. D. Tice, R.F. Ismagilov; Angew. Chem. 115 (2003), 792
[15]A. Grodrian, J. Metze, T. Henkel, K. Martin, M. Roth and J. M. Köhler; Biosensors & Bioelectronics 19 (2004), 1421
[16]P. M. Günther, F. Möller, T. Henkel, J. M. Köhler, G. A. Groß; Chem. Eng. Technol., 28 (2005), 520
[17]K. Martin, T. Henkel, V. Baier, A. Grodrian, T. Schön, M. Roth, J. M. Köhler and J. Metze; Lab on a Chip 3 (2003), 202
[18]A. Brösing, J. M. Köhler, Proc. BMT 2005 (Nürnberg 14.-17.9.2005); Biomedizinische Technik 50, Suppl. 1 (2005), 195-196
[19]J. M. Köhler, U. Dillner, A. Mokansky, S. Poser and T. Schulz; Proc. 2nd Internat. Conf. on Microreaction Technology (New Orleans). 2 (1998), 241
[20]M. Curcio and J. Roeraade; Anal. Chem. 75(2003), 1
[21]R. Karnik, K. Castelino, Ch. Duan and A. Majumdar; Nanoletters 6 (2006), 1735.
[22]J. L. Pearson, D.R.S. Cumming; J. Vac. Sci. Technol. B 23 (2005), 2793.
[23]N. W. Liu, A. Datta, C.Y. Liu and Y. L. Wang; Appl. Phys. Lett. 82 (2003), 1281